

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4776778号
(P4776778)

(45) 発行日 平成23年9月21日(2011.9.21)

(24) 登録日 平成23年7月8日(2011.7.8)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 295/22	(2006.01)	CO7D 295/22	CSPA
CO7D 211/54	(2006.01)	CO7D 211/54	
CO7D 211/96	(2006.01)	CO7D 211/96	
CO7D 213/42	(2006.01)	CO7D 213/42	
CO7D 213/52	(2006.01)	CO7D 213/52	

請求項の数 7 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-567511 (P2000-567511)	(73) 特許権者	391008951
(86) (22) 出願日	平成11年8月25日 (1999.8.25)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(65) 公表番号	特表2002-523493 (P2002-523493A)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(43) 公表日	平成14年7月30日 (2002.7.30)		LAG
(86) 国際出願番号	PCT/GB1999/002801		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開番号	W02000/012478	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成12年3月9日 (2000.3.9)		弁理士 青山 稔
審査請求日	平成18年8月23日 (2006.8.23)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	98402144.4		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成10年8月31日 (1998.8.31)	(74) 代理人	100106518
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 松谷 道子
(31) 優先権主張番号	99401351.4	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成11年6月4日 (1999.6.4)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
前置審査			最終頁に続く

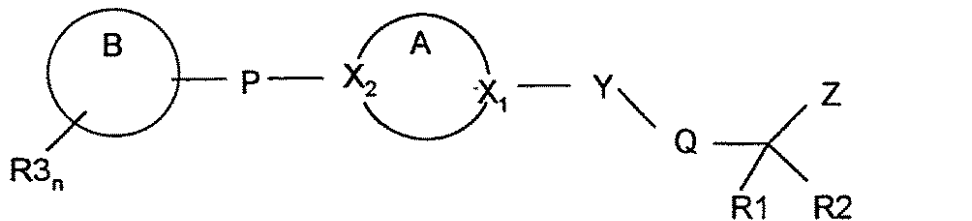
(54) 【発明の名称】 アリールピペラジン類および金属プロテイナーゼ阻害剤 (MMP) としてのそれらの用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



[式中、環 B は、1 2 個以下の環原子を含む単環式または二環式アルキルまたはアリールであるか、または環 B は 1 2 個以下の環原子を含み、独立して N、O および S から選択された 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式ヘテロアリールであるか、または環 B はビフェニルであり得、環 B は所望により環 B の 2 位を X₂ に対する炭素原子アルファと結合する C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシ鎖により環 A に連結されていてもよく、

各 R₃ は、独立して水素、ハロゲン、NO₂、COOR (ここで、R は水素または C₁ - 6 アルキルである)、CN、CF₃、C₁ - 6 アルキル、-S-C₁ - 6 アルキル、-SO-C₁ - 6 アルキル、-SO₂-C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシおよび C₁

0以下のアリーールオキシから選択され、nは1、2または3であり、

Pは $-(CH_2)_n-$ (ただし、 $n=0, 1, 2$)であるか、またはPは6個以下の炭素原子を有するアルケンまたはアルキン鎖であり、ここでX2はCであり、Pは、 $-Het-$ 、 $-(CH[R6])_n-Het-$ 、 $-Het-(CH[R6])_n-$ または $-Het-(CH[R6])_n-Het-$ であり得、ここでHetは $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_6-$ または $-O-$ から選択され、nは1または2であるか、またはPは $-CO-N(R_6)-$ 、 $-N(R_6)-CO-$ 、 $-SO_2-N(R_6)-$ および $-N(R_6)-SO_2-$ から選択され得、およびR6は水素またはC1-6アルキルであり、

環Aは5-7員脂肪族環であり、独立してハロゲン、C1-6アルキルまたはオキシ基から選択される置換基により所望により置換されていてもよいC1-6アルキルまたはC1-6アルコキシにより所望によりモノ-またはジ-置換されていてもよく、

X1およびX2は独立してNおよびCから選択され、

Yは $-SO_2-$ および $-CO-$ から選択され、

Zは $-N(OH)CHO$ であり、Qは $-CH_2-$ から選択され、

R1はフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、フェニルエチル、フェニルプロピル、イソブチル、シクロペンチル、ベンジルオキシメチル、3,4-ジクロロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジリエチル、3-ピリジリエチル、チオフェニルプロピル、プロモチオフェニル、2-ピリミジニルエチル、2-ピリミジニルプロピルまたはピリジルプロピルであり、そして

R2は、HまたはC1-6アルキルであるか、または

R1とR2は一緒になってシクロヘキサンまたはテトラヒドロピラン-4-イルを形成し、

また基QはR1またはR2に連結されて、5、6または7員アルキルまたはヘテロアルキル環であって1個またはそれ以上のO、SおよびNを含むものを形成し得、ここで上記概説したアルキル基はいずれも直鎖または分枝状である]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項2】

環Aが5-6員脂肪族環であり、独立してハロゲン、C1-6アルキルまたはオキシ基から選択される置換基で所望により置換されていてもよいC1-6アルキルまたはC1-6アルコキシにより所望によりモノ-またはジ-置換されていてもよく、

R3が、水素、ハロゲン、 NO_2 、 CF_3 、C1-4アルキルおよびC1-4アルコキシであり、nが1または2であり、

環Bが10個以下の環原子を有する単環式または二環式アリーールまたはヘテロアリーールであり、

Pが、 $-(CH_2)_n-$ (ただしnが0または1)、または $-O-$ または $-CO-N(R_6)-$ であり、

X2およびX1の一方または両方がNであり、

R2が、水素であるか、またはR1と一緒にシクロヘキサンまたはテトラヒドロピラン-4-イルを形成する、

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R3が水素、ハロゲン、 NO_2 、 CF_3 、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであり、環Bが7個以下の環原子を有する単環式アリーールまたはヘテロアリーール環であり、Pが直接結合であり、X2およびX1が両方ともNであり、Yが $-SO_2-$ であり、そして、R2が水素である、

請求項1記載の化合物。

【請求項4】

環Aがピペラジニル環であり、そして環Bが所望により置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたはピリミジン環から選択される、請求項1~3のいずれか1項記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

R 3 (n)により置換された環 B が、フェニル、3 - メチルフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニルまたは 3, 4 - ジクロロフェニル環であるかまたは 5 - クロロ - 2 - ピリジルであり、P が直接結合であり、環 A がピペリジニルまたはピペラジニルであり、そして Y が SO₂ である、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 6】

R 1 がフェニルまたは 2 - ピリジルエチレンである、請求項 4 記載の式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 7】

環 B が塩素またはフッ素によりモノ置換されたフェニルであり、P が直接結合であり、環 A がピペリジニルであり、Y が SO₂ であり、R 1 が イソブチルであるか、または R 2 と一緒になってテトラヒドロピラン - 4 - イルを形成している、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、金属プロテイナーゼの阻害に有用な化合物および特にこれらを含む医薬組成物並びにそれらの用途に関するものである。

【0002】

この発明の化合物は、1 種またはそれ以上の金属プロテイナーゼ酵素の阻害剤である。金属プロテイナーゼは、近年数が劇的に増加したプロテイナーゼ(酵素)のスーパーファミリーである。構造的および機能的考察に基き、これらの酵素は、N.M.Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6により報告されたファミリーおよびサブファミリーに分類されている。金属プロテイナーゼの例には、マトリックス金属プロテイナーゼ(MMP)、例えばコラゲナーゼ(MMP 1、MMP 8、MMP 13)、ゲラチナーゼ(MMP 2、MMP 9)、ストロメリシン(MMP 3、MMP 10、MMP 11)、マトリリシン(MMP 7)、金属エラスターゼ(MMP 12)、エナメリシン(MMP 19)、MT - MMP (MMP 14、MMP 15、MMP 16、MMP 17)、レプロリシンまたはアダマリシンまたはMDCファミリー、例えばセクターゼおよびシェダーゼ、例えばTNF変換酵素(ADAM 10およびTACE)、例えばプロコラーゲンプロセシングプロテイナーゼ(PCP)酵素を含むアスタシンファミリー、および他の金属プロテイナーゼ、例えばアグレカナーゼ、エンドセリン変換酵素ファミリーおよびアンジオテンシン変換酵素ファミリーがある。

【0003】

金属プロテイナーゼは、組織再形成、例えば胚発達、骨形成および月経期間中における子宮再形成を含む生理学的病気プロセスの多血性において重要であると考えられている。これは、金属プロテイナーゼが広範囲のマトリックス基質、例えばコラーゲン、プロテオグリカンおよびフィブロネクチンを開裂し得ることに基いている。金属プロテイナーゼはまた、生物学的に重要な細胞仲介物質、例えば腫瘍壊死因子(TNF)のプロセシングまたは分泌、および生物学的に重要な膜タンパク質、例えば低アフィニティーIgEレセプターCD 23の翻訳後タンパク質分解プロセシングまたはシェディング(shedding)において重要であると考えられている(さらに完全なリストについてはN.M.Hooperら(1997) Biochem J. 321:265-279参照)。

【0004】

金属プロテイナーゼは、多くの病状に関連している。1 種またはそれ以上の金属プロテイナーゼの活性阻害は、これらの病状、例えば様々な炎症性およびアレルギー性疾患、例えば関節の炎症(特に慢性関節リウマチ、変形性関節症および痛風)、胃腸管の炎症(特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎および胃炎)、皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)、腫瘍転移または浸潤、細胞外マトリックスの非抑制的分解に伴う病気、例えば変形性関節症、骨再吸収疾患(例えばオステオポロシスおよびページェット病)、異所血管形成に伴う病気、糖尿病に伴うコラーゲン再形成強化、歯周病(例えば歯肉炎)、角膜潰瘍、皮膚潰瘍、術

10

20

30

40

50

後状態(例えば結腸吻合)および皮膚創傷治癒、中枢および末梢神経系の脱髄疾患(例えば多発性硬化症)、アルツハイマー病、および心臓血管疾患で観察される細胞外マトリックス再造形、例えば再狭窄およびアテローム性硬化症においてかなり有益であり得る。

【 0 0 0 5 】

若干の金属プロテイナーゼ阻害剤が知られており、化合物の種類が異なると、様々な金属プロテイナーゼの阻害に関する有効性および選択性の度合いも異なり得る。我々は、金属プロテイナーゼの阻害剤であり、MMP-13およびMMP-9の阻害において特に興味深いものである新規種類の化合物を発見した。この発明の化合物は、有益な効力および/または薬物動態特性を有する。

【 0 0 0 6 】

MMP13またはコラゲナーゼ3は、最初乳癌由来のcDNAライブラリーからクローン化された[J.M.P.Freijeら(1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]。広範囲の組織からのRNAのPCR-RNA分析は、MMP13発現が胸部線維腺腫、正常または静止期乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺または耳下腺または乳癌セルライン(T47-D、MCF-7およびZR75-1)からは見出されないため胸部癌腫に限定されることを示した。この観察結果に続いて、MMP13は、形質転換表皮ケラチン生成細胞[N.Johanssonら、(1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250]、扁平上皮癌[N.Johanssonら、(1997) *Am.J.Pathol.* 151(2):499-508]および表皮腫瘍[K.Airolaら、(1997) *J.Invest.Dermatol.* 109(2):225-231]において検出された。これらの結果は、MMP13が形質転換上皮細胞により分泌され、特に浸潤性乳癌病変および皮膚発癌における悪性上皮増殖で観察される転移に伴う細胞外マトリックス分解および細胞-マトリックス相互作用に関与し得ることを連想させる。

【 0 0 0 7 】

最近公開されたデータは、MMP13が他の結合組織の代謝回転においてある一定の役割を演じることを意味している。例えば、MMP13の基質特異性およびII型コラーゲン分解に関する優先性と一致して[P.G.Mitchellら、(1996) *J.Clin.Invest.* 97(3):761-768、V.Knauperら、(1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550]、MMP13は、一次骨形成および骨格再造形中[M.Stahle-Backdahlら、(1997) *Lab.Invest.* 76(5):717-728、N.Johanssonら、(1997) *Dev.Dyn.* 208(3):387-397]、破壊的関節疾患、例えばリウマチ様および変形性関節症[D.Wernickeら、(1996) *J.Rheumatol.* 23:590-595、P.G.Mitchellら、(1996) *J.Clin.Invest.* 97(3):761-768、O.Lindyら、(1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]、および股関節置換術の無菌性弛緩中[S.Imaiら、(1998) *J.Bone Joint Surg.Br.* 80(4):701-710]にある役割を果たすことが仮定されていた。MMP13はまた、それが慢性的に炎症を起こす粘膜ヒト歯肉組織の上皮に局在していることから慢性成人歯周炎[V.J.Uittoら、(1998) *Am.J.Pathol.* 152(6):1489-1499]および慢性創傷におけるコラーゲンマトリックスの再造形[M.Vaalamoら、(1997) *J.Invest.Dermatol.* 109(1):96-101]に関係している。

【 0 0 0 8 】

MMP9(ゲラチナーゼB、92kDa IV型コラゲナーゼ、92kDaゲラチナーゼ)は、1989年に初めて精製され、次いでクローン化および配列決定された分泌タンパク質である(S.M.Wilhelmら(1989) *J.Biol.Chem.* 264(29):17213-17221、*J.Biol.Chem.* で公表された正誤表(1990)265(36):22570)。MMP9の最近の論評により、このプロテアーゼに関する詳細な情報および参考文献の優れた供給源が提供される:T.H. Vu および Z.Werb(1998) (*Matrix Metalloproteinases* 中、1998、W.C.Parks & R.P.Mecham. 編、115-148頁。アカデミック・プレス。ISBN 0-12-545090-7)。下記の点は、T.H. Vu & Z.Werb (1998)によるその論評により指摘されている。

【 0 0 0 9 】

MMP9の発現は、通常栄養芽細胞、破骨細胞、好中球およびマクロファージを含む数種の細胞型に制限されている。しかしながら、その発現は、成長因子またはサイトカインへの細胞暴露を含め、これら同細胞および幾つかの仲介物質により他の細胞型においても誘

10

20

30

40

50

導され得る。これらは、炎症応答の開始に関与することが多い同じ仲介物質である。他の分泌されたMMPの場合と同様、MMP9は不活性プロ酵素として放出され、それに続いて開裂されて酵素的活性酵素を形成する。このインビボ活性化に要求されるプロテアーゼについては知られていない。活性MMP9対不活性酵素のバランスは、さらに天然タンパク質である、TIMP-1(金属プロテイナーゼ組織阻害剤-1)との相互作用によりインビボで調節される。TIMP-1はMMP9のC-末端領域に結合し、MMP9の触媒ドメインの阻害に至る。誘導されたプロMMP9発現のバランス、プロMMP9から活性MMP9への開裂およびTIMPの存在を合わせることにより、局所部位に存在する触媒活性MMP9の量が測定される。タンパク質分解活性MMP9は、ゼラチン、エラスチンおよび天然IV型およびV型コラーゲンを含む基質を攻撃する。それは、天然I型コラーゲン、

10

【0010】

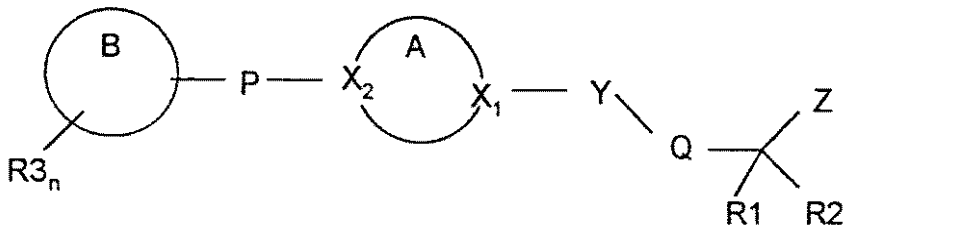
様々な生理学および病理学的プロセスでのMMP9に関する役割を示す一連のデータはますます増大している。生理学的作用には、胚着床の初期段階において子宮上皮を通る胚トロホブラストの侵入、骨の成長および発達における何らかの役割、および血管系から組織への炎症細胞の移動がある。増大したMMP9発現がある種の病的状態で観察されることにより、MMP9が病気プロセス、例えば関節炎、腫瘍転移、アルツハイマー病、多発性硬化症、および急性冠動脈閉塞状態、例えば心筋梗塞に至るアテローム性硬化症でのプラーク破裂に関与しているものと思われる。

【0011】

本発明の第一態様において、我々は、式I

20

【化5】



30

[式中、環Bは、単環式または二環式アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル環であって、12個以下の環原子を含み、独立してN、OおよびSから選択された1個またはそれ以上のヘテロ原子を含むものであり、または環Bはピフェニルであり得、環Bは所望により環Bの2位をX2に対する炭素原子アルファと結合するC1-4アルキルまたはC1-4アルコキシ鎖により環Aに連結されていてもよく、

各R3は、独立して水素、ハロゲン、NO2、COOR(ここで、Rは水素またはC1-6アルキルである)、CN、CF3、C1-6アルキル、-S-C1-6アルキル、-SO-C1-6アルキル、-SO2-C1-6アルキル、C1-6アルコキシおよびC10以下のアリールオキシから選択され、nは1、2または3であり、

Pは-(CH2)n-(ただし、n=0、1、2)であるか、またはPは6個以下の炭素原子を有するアルケンまたはアルキン鎖であり、ここでX2はCであり、Pは、-Het-、-(CH[R6])n-Het-、-Het-(CH[R6])n-または-Het-(CH[R6])n-Het-であり得、ここでHetは-CO-、-S-、SO-、-SO2-、-NR6-または-O-から選択され、nは1または2であるか、またはPは-CO-N(R6)-、-N(R6)-CO-、-SO2-N(R6)-および-N(R6)-SO2-から選択され得、およびR6は水素、C1-6アルキル、C10以下のアラルキルまたはC9以下のヘテロアルキルであり、

40

環Aは5-7員脂肪族環であり、所望により置換されていてもよいC1-6アルキルまたはC1-6アルコキシにより所望によりモノ-またはジ-置換されていてもよく、ただし各置換基は独立してハロゲン、C1-6アルキルまたはオキシ基から選択され、

50

X 1 および X 2 は独立して N および C から選択され、ここで環 A の環置換基がオキソ基である場合、これは、好ましくは環窒素原子に隣接しており、

Y は - S O 2 - および - C O - から選択され、

Z は - C O N H O H であり、Y は - C O - であり、Q は - C (R 6) (R 7) - 、 - C (R 6) (R 7) - C H 2 - 、 - N (R 6) - 、 および - N (R 6) - C H 2 - から選択され、ここで R 6 は上記と同じ意味であり、ここで定義された Q に関して単独で、R 6 はまた C 1 0 以下のアリールおよび C 9 以下のヘテロアリールを表し得、R 7 は H、C 1 - 6 アルキルであるかまたは R 6 と一緒になって炭素環状または複素環状スピロ 5、6 または 7 員環を形成し、ただし後者は N、O および S から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含むものとし、

10

Z は - C O N H O H であり、Y は - S O 2 - であり、Q は - C (R 6) (R 7) - および - C (R 6) (R 7) - C H 2 - から選択されるか、

または Z は - N (O H) C H O であり、Q は - C H (R 6) - 、 - C H (R 6) - C H 2 - および - N (R 6) - C H 2 - から選択され、

R 1 は H、C 1 - 6 アルキル、C 5 - 7 シクロアルキル、C 1 0 以下のアリール、C 1 0 以下のヘテロアリール、C 1 2 以下のアラルキルまたは C 1 2 以下のヘテロアリールアルキルであり、全て所望により N O 2、C F 3、ハロゲン、C 1 - 4 アルキル、カルボキシ (C 1 - 4) アルキル、C 6 以下のシクロアルキル、- O R 4、- S R 4、- O R 4 により置換された C 1 - 4 アルキル、S R 4 (およびその酸化類似体)、N R 4、N - Y - R 4 または C 1 - 4 アルキル - Y - N R 4 から独立して選択される 3 個以下の基により置換されていてもよく、ただし R 1 が - O H、- O R 4、- S R 4 または N R 4 または N - Y - R 4 である場合 Z は - N (O H) C H O ではなく、または R 1 は 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニルであり、

20

R 4 は、水素、C 1 - 6 アルキル、C 1 0 以下のアリールまたは C 1 0 以下のヘテロアリールまたは C 9 以下のアラルキルであり、各々独立して所望によりハロゲン、N O 2、C N、C F 3、C 1 - 6 アルキル、- S - C 1 - 6 アルキル、- S O - C 1 - 6 アルキル、- S O 2 - C 1 - 6 アルキルまたは C 1 - 6 アルコキシにより置換されていてもよく、

R 2 は、H、C 1 - 6 アルキルであるかまたは R 1 と一緒になって炭素環状または複素環状スピロ 5、6 または 7 員環を形成し、後者は N、O および S から選択された少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、また基 Q は R 1 または R 2 に連結されて、5、6 または 7 員アルキルまたはヘテロアルキル環で O、S および N の 1 個またはそれ以上を含むものを形成する]

30

で示される化合物を提供する。

【 0 0 1 2 】

上記概説のアルキル基は全て直鎖または分枝状であり得る。

【 0 0 1 3 】

上記の基に関する好都合な意味は下記のものを含む：

環 A = 5 - 6 員脂肪族環、例えばピペラジン環、所望により置換されていてもよい C 1 - 6 アルキルまたは C 1 - 6 アルコキシにより所望によりモノ - またはジ - 置換されていてもよく、各置換基は独立してハロゲン、C 1 - 6 アルキルまたはオキソ基から選択される

40

R 3 = 水素、ハロゲン、N O 2、C F 3、C 1 - 4 アルキルおよび C 1 - 4 アルコキシ、n は 1 または 2 であり、例えば個々に 4 - フルオロ、C F 3、4 - クロロおよび 3, 4 - ジクロロ、

環 B = 1 0 個以下の環原子を有する単環式または二環式アリール、アラルキルまたはヘテロアリール、特に 7 個以下の環原子を有する単環式アリール、アラルキルまたはヘテロアリール、さらに特定すれば 6 個以下の環原子を有する単環式アリールまたはヘテロアリール、例えばフェニルまたはピリジル環、

P = - (C H 2) n - (ただし、n は 0 または 1 である)、または - O - または - C O - N (R 6) - 、

50

X 2 および X 1 の一方または両方 = N、または X 1 は N であるか、または X 2 は C である、

Y = - S O 2 -、 Y = - C O -、

Q = - C H (R 6) -、 - C H (R 6) - C H 2 - および - N (R 6) - C H 2 -、ただし R 6 は水素または C 1 - 6 アルキルであり、また Q が R 1 または R 2 に結合されて C 5 - 7 アルキルまたはヘテロアルキル環、例えばシクロヘキシル環を形成する、

R 1 = 水素、C 1 - 6 アルキル、C 5 - 7 シクロアルキル、C 1 2 以下のアラルキル、C 1 1 以下のヘテロアリールアルキル、C 1 0 以下のアリールまたはヘテロアリール、例えば C 6 以下のアリール、ただし全て所望により 3 個以下のハロゲン原子によりまたは C F 3 により置換されていてもよい、

R 2 = 水素、または R 1 と一緒になって炭素環状または複素環状スピロ 5 - または 6 員環、例えばテトラヒドロピラン環を表す、

R 4 = 所望によりハロゲン、NO₂、CN、CF₃、C 1 - 6 アルキル、- S - C 1 - 6 アルキル、- S O - C 1 - 6 アルキル、- S O 2 - C 1 - 6 アルキルまたは C 1 - 6 アルコキシにより置換されていてもよい C 1 0 以下のアリール、

Z = - C O N H O H -、 Z = - N (O H) C H O。

【 0 0 1 4 】

上記の基に関する好ましい意味は次の通りである：

R 3 = 水素、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはフッ素、NO₂、CF₃、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、特にメトキシまたはフッ素、

環 B = 7 個以下の環原子を有する単環式アリール、アラルキルまたはヘテロアリール環、例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニル、特にフェニル、ピリジルおよびピリミジニル、さらに特定すればフェニル、2 - ピリジルおよび 2, 4 - ピリミジニル、

P = 直接結合、

X 2 および X 1 は両方とも N である、

Y = - S O 2 -、

Q = - C H 2 -、

R 1 は、フェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、フェネチル、フェンプロピル、イソブチル、シクロペンチル、ベンジルオキシメチル、3, 4 - ジクロロフェニル、ピリジル、ピリジルエチル、チオフェニルプロピル、プロモチオフェニル、ピリミジニルエチル、ピリミジニルプロピル、ピリジルエチル、ピリジルプロピルまたは R 2 と一緒になってスピロシクロヘキサンまたはスピロ - 4 - ピランであり、R 2 は水素である、

Z = - N (O H) C H O。

【 0 0 1 5 】

さらに好ましい意味として、R 3 はハロゲンであり、置換基は、好ましくは環連結部に対してメタまたはパラであって、環 B はアリールまたはヘテロアリール環であり、環 B がフェニルである場合、特に 4 - フルオロおよび環 B がピリジルである場合 3 - または 4 - クロロである(適当な場合)、

Q = - C H 2 -。

【 0 0 1 6 】

環 B および A の好ましい組み合わせには、それぞれフェニルおよびピペラジニル、ピリジルおよびピペラジニル、およびピリミジンおよびピペラジニルがある。

【 0 0 1 7 】

環 B に関する特定の脂環式、縮合および複素環状の環には、

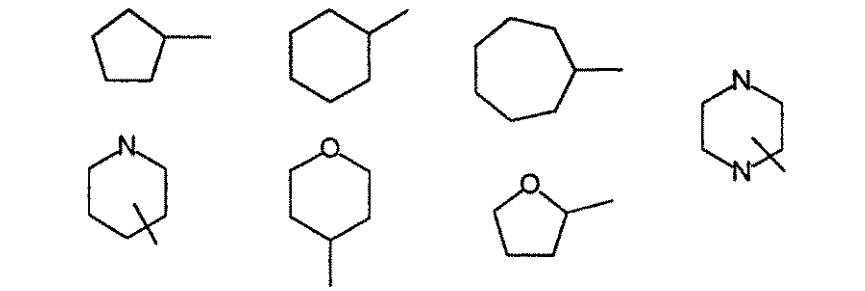
【 化 6 】

10

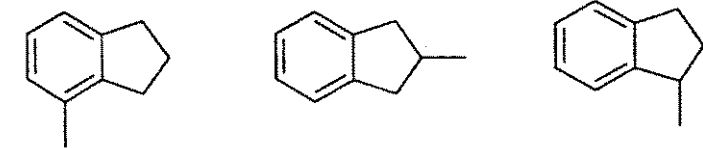
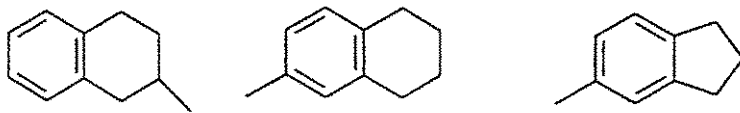
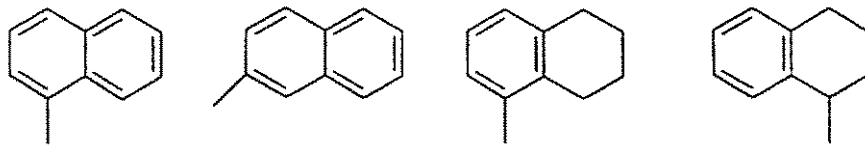
20

30

40

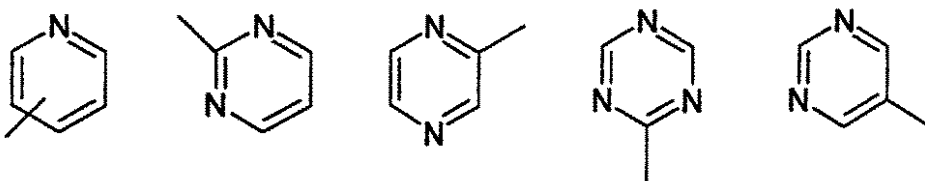


10

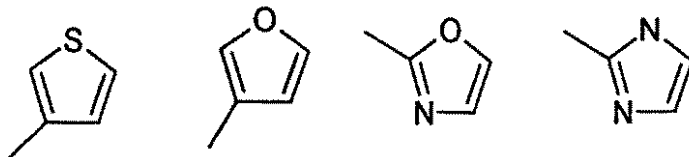
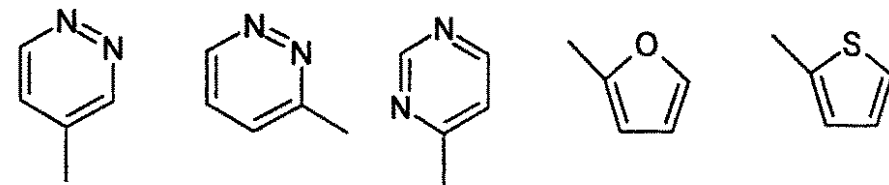


20

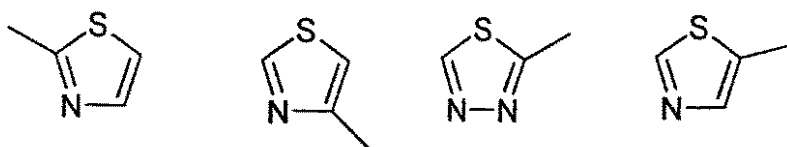
【化7】



30



40



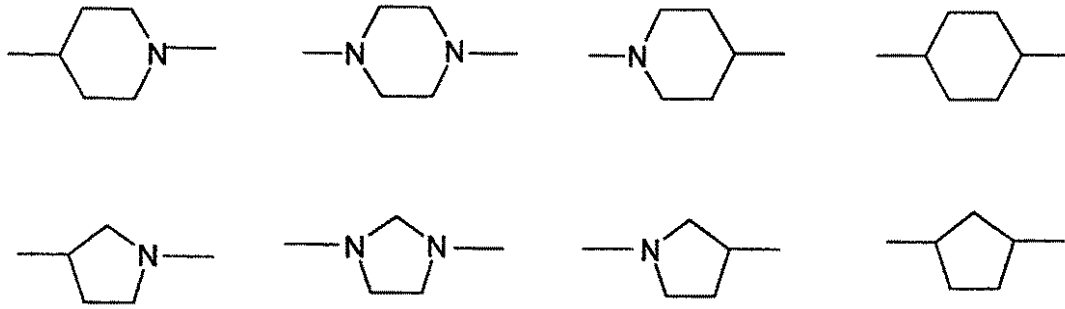
のいずれか1つを含む。

【0018】

環Aに関する特定の環は、

【化8】

50



のいずれか 1 つおよびその対応する 7 員類似体 (複数も可) がある。

10

【0019】

具体的な置換基および環 A および B の置換基の数は、立体化学的に望ましくない組み合わせを回避するように選択されるものとする。これはまた、R 1 および Q、R 2 および Q 並びに R 6 および R 7 により形成され得るように環にも当てはまる。

【0020】

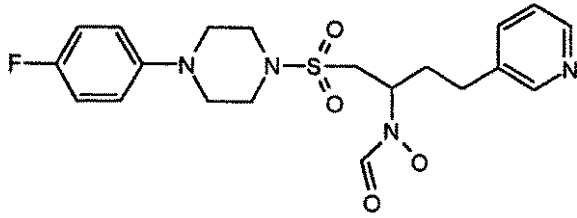
光学活性中心が式 (I) で示される化合物に存在する場合、我々は、本発明の個々の実施態様として個々の光学活性形態およびこれらの組み合わせ、並びにそれらの対応するラセミ混合物を全て開示している。

【0021】

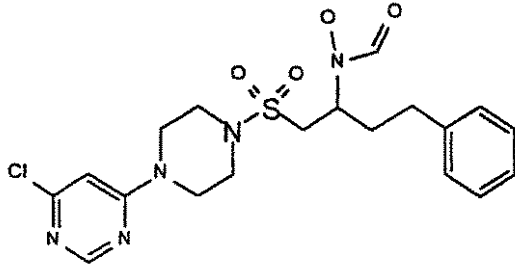
具体的化合物には次のものがある。

20

【化 9】

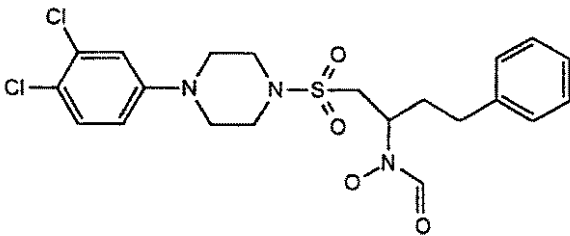


M/Z M+1 (ESP+) 438



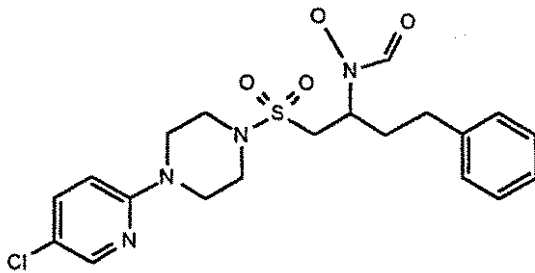
10

M/Z M+1 (ESP+) 455



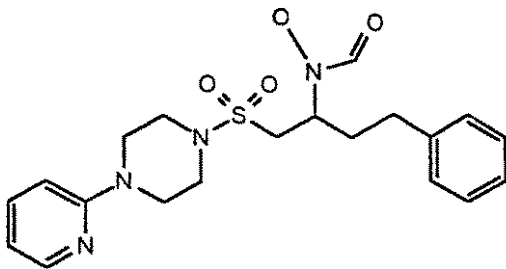
20

M/Z M+1 (ESP+) 487



30

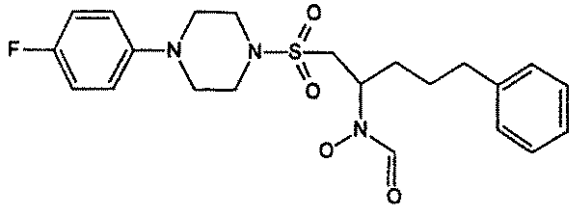
M/Z M+1 (ESP+) 454



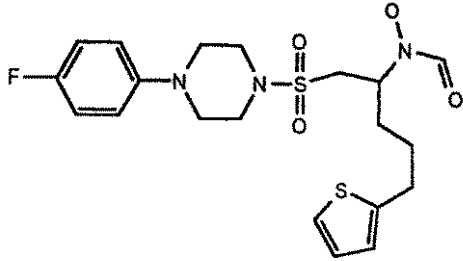
40

M/Z M+1 (ESP+) 420

【化 1 0】

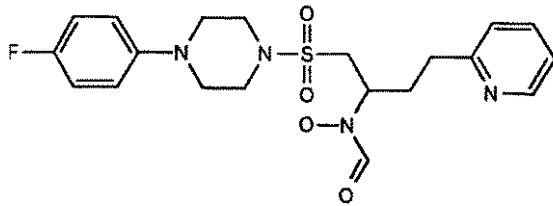


M/Z M+1 (ESP+) 451



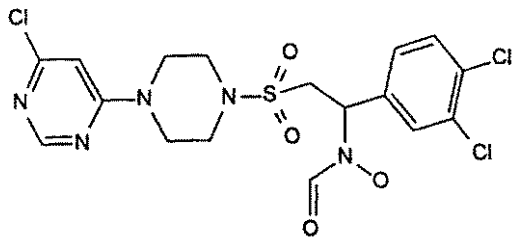
10

M/Z M+1 (ESP+) 457



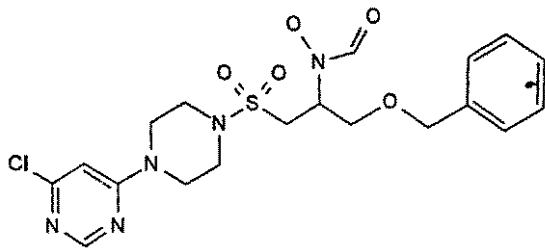
20

M/Z M+1 (ESP+) 438



30

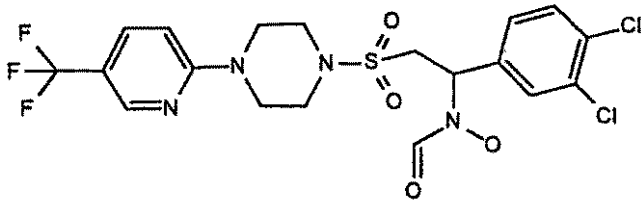
M/Z M+1 (ESP+) 496



40

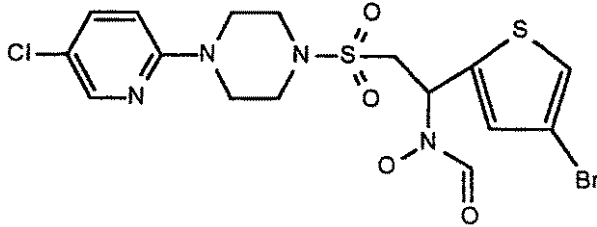
M/Z M+1 (ESP+) 471

【化 1 1】



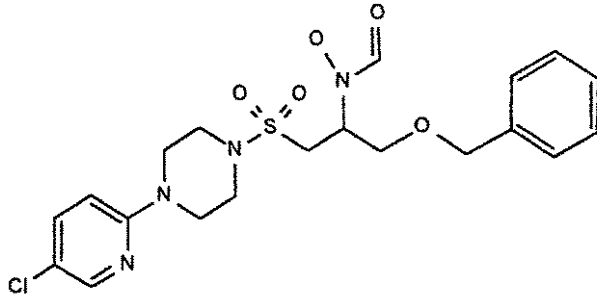
M/Z M+1 (ESP+) 528

10

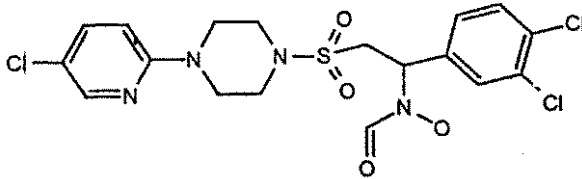


M/Z M+1 (ESP+) 511

20

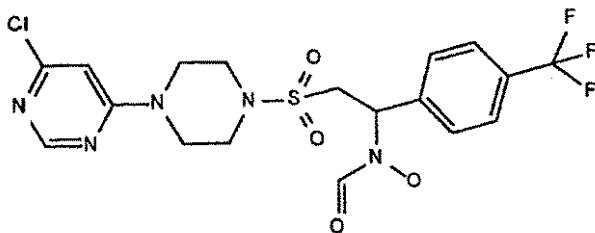


M/Z M+1 (ESP+) 470



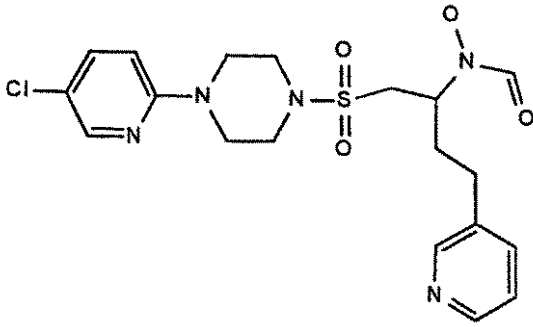
30

M/Z M+1 (ESP+) 495



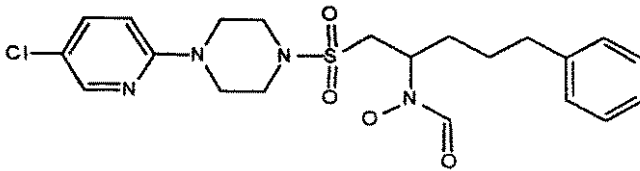
40

M/Z M+1 (ESP+) 495



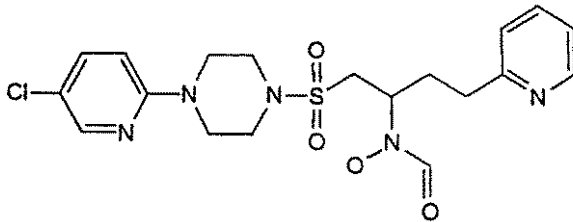
M/Z M+1 (ESP+) 455

10



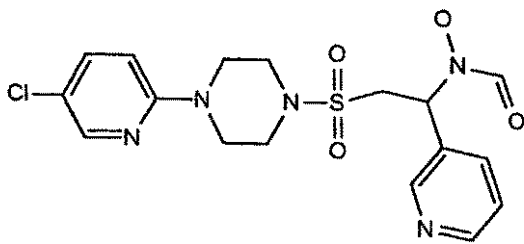
M/Z M+1 (ESP+) 468

20



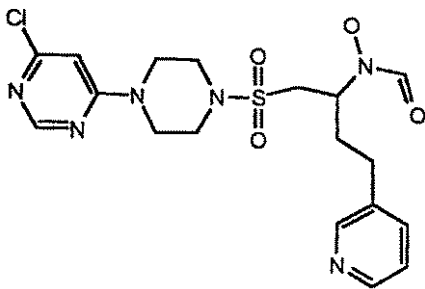
M/Z M+1 (ESP+) 455

30

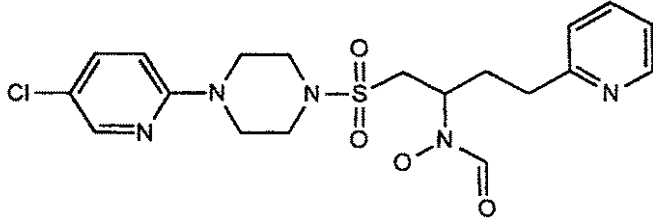
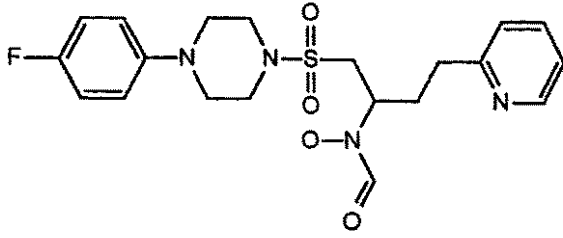


M/Z M+1 (ESP+) 427

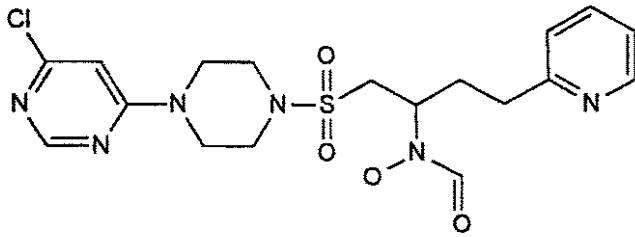
40



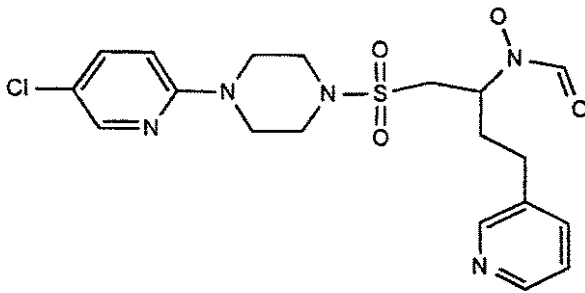
M/Z M+1 (ESP+) 456



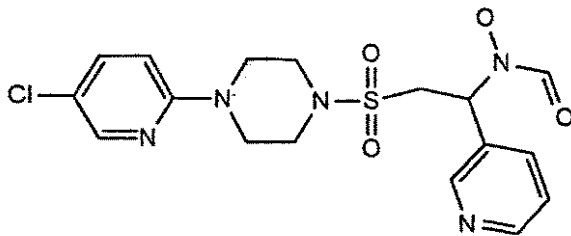
10



20

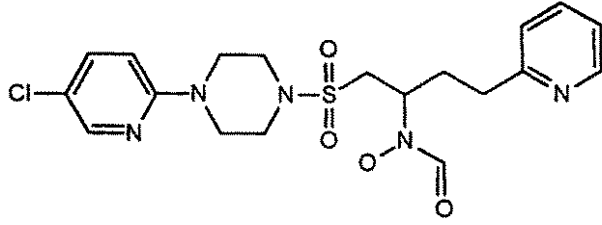
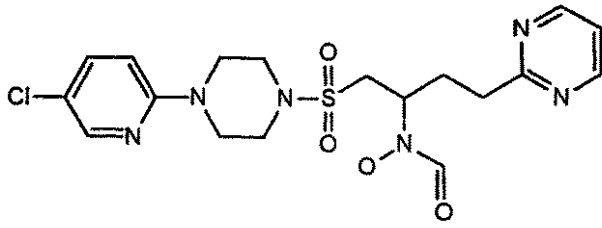


30

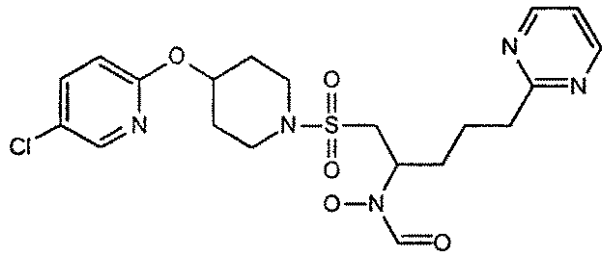


40

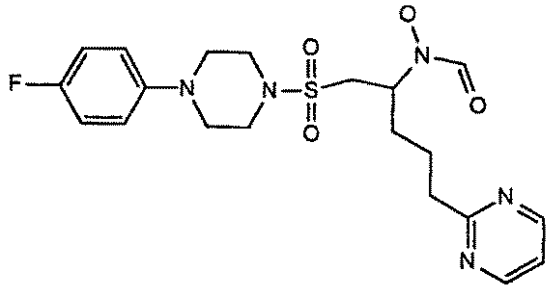
【化14】



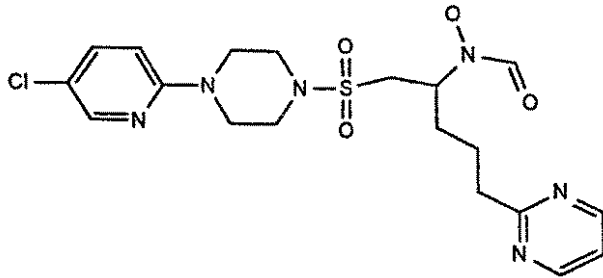
10



20

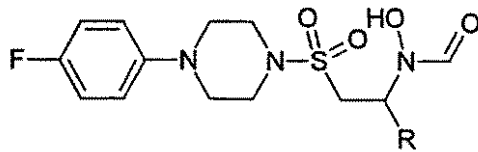
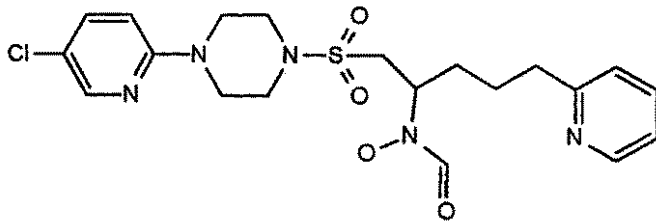


30



40

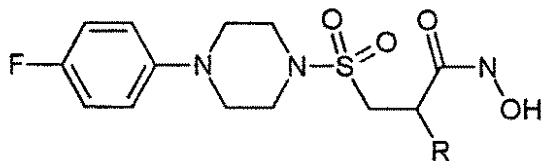
【化 1 5】



(式中、R = フェニルまたはフェネチル)

および

【化16】



(式中、R = イソブチルまたはスピロ-4-ピラン環)。

【0022】

先に概説した通り、本発明化合物は金属プロテイナーゼ阻害剤であり、特にそれらはMMP13の阻害剤である。式(I)の化合物に関する上記表示の各々は、本発明の独立した実施態様を表す。我々は理論的考察に縛られることを望んでおらず、本発明化合物は、どのMMP1阻害活性に対しても上記表示のいずれか1つについて選択的阻害を示すと考えられており、非限定的実施例によりそれらはどのMMP1阻害活性よりも100-1000倍高い選択性を示し得る。

【0023】

さらに、我々は、式(I)において、環Bが所望によりハロゲン(例えば塩素)によってモノ-またはジ-置換、好ましくはモノ-置換されていてもよいフェニル、ピリジル(例えば2-ピリジルまたは3-ピリジル、特に2-ピリジル)環であり、Pが直接結合であり、環Aがピペラジニルまたはピペリジニル環であり、Yが-SO₂-であり、QがC1-4アルキレン(例えば-CH₂-)、特に-CH₂-であり、R₁が式1記載の意味であって特に2-フェニルプロピル、2-(2-ピリジル)プロピル、2-(3-ピリジル)プロピル、2-(4-ピリジル)プロピル、フェニル、ベンジルオキシメチル、4-フェニルブチル、2-フェニルブチル、または2-(2-チエニル)プロピルであり、そしてZがN(OH)CHOである化合物が、アグレカナーゼ阻害剤、すなわちアグレカン分解の阻害剤として特に有用であることを見出した。特に注目すべきなのは、式Iにおいて、環Bがフェニル、3-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニルまたは3,4-ジクロロフェニル環または5-クロロ-2-ピリジルであり、Pが直接結合であり、環Aがピペリジニルまたはピペラジニル特にピペラジニルであり、YがSO₂であり、Qが-CH₂-であり、Zが-N(OH)CHOであり、R₁がフェニル、フェンブチレン、フェンイソプロピレン、2-ピリジルエチレン、2-ピリジルイソプロピレン、3-ピリジルイソプロピレン、4-ピリジルイソプロピレンまたは4-クロロフェニルオキシジメチルメチレンである化合物である。また挙げられるのは、式Iにおいて環Bが塩素またはフッ素によりモノ置換されたフェニル、特に4-クロロフェニルおよび4-フルオロフェニルであり、Pが直接結合であり、環Aがピペリジニルであり、YがSO₂であり、Qが-CH₂-であり、Zが-CONHOHであり、R₁が水素、i-ブチルまたはスピロテトラヒドロピラニルである化合物である。

10

20

30

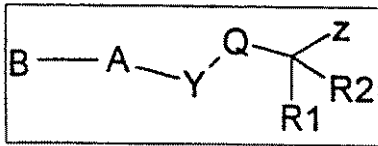
40

50

【 0 0 2 4 】

特定化合物には次のものがある。

【表 1】



B	A	Y	Q	R1	Z
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)Ph	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2	RH
3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	(R)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
3-CH3-Ph	PIP	SO2	CH2	Ph	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH2CH3)Ph	RH
5-Cl-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-チオフェニル CH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-CH3PhCH2CH2	RH
4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	3-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
4-Br-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F-PhCH(CH3)CH2	RH
4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ピラジニル CH(CH3)CH2	RH

(式中、PIP = ピペラジニル、RH = 逆ヒドロキサメート基、および R2 = 水素)

【 0 0 2 5 】

本発明化合物は、医薬的に許容し得る塩類として提供され得る。これらには付加塩類、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩およびマレイン酸塩類および燐酸および硫酸により形成された塩類がある。別の態様では、適当な塩類は、塩基塩類、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム、または有機アミン塩、例えばトリエチルアミンである。

【 0 0 2 6 】

それらはまた、インビボ加水分解性エステルとして提供され得る。これらは、人体で加水分解することにより親化合物を生成する医薬的に許容し得るエステルである。かかるエステルは、試験下の化合物を、例えば試験動物へ静脈内的に投与し、それに続いて試験動物の体液を調べることにより同定され得る。カルボキシについて適当なインビボ加水分解性エステルは、メトキシメチルを含み、ヒドロキシについてはホルミルおよびアセチル、特にアセチルを含む。

【 0 0 2 7 】

ヒトを含む哺乳類の治療処置(予防処置を含む)を目的として式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルを用いるために、それは通常医薬組成物として標準的薬事慣例に従い製剤化される。

【 0 0 2 8 】

従って、別の態様において本発明は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルおよび医薬的に許容し得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 9 】

この発明の医薬組成物は、処置が望まれる病状に関して標準的な方法で、例えば経口、局

10

20

30

40

50

所、非経口、口内、鼻腔内、腔内または直腸投与または吸入により投与され得る。これらの目的のため、この発明の化合物は、当業界公知の手段により例えば錠剤、カプセル、水性または油性溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏、ゲル、鼻用スプレー、坐剤、微細分割粉末または吸入用エアゾル形態および非経口用の場合(静脈内、筋肉内または注入を含む)滅菌水性または油性溶液または懸濁液または滅菌エマルジョンに製剤化され得る。

【0030】

本発明の化合物に加えてこの発明の医薬組成物はまた、上記に示された1種またはそれ以上の病状を処置する場合に1種またはそれ以上の貴重な薬理学的物質を含み得るか、またはそれと共に(同時または連続的に)投与され得る。

10

【0031】

この発明の医薬組成物は、通常例えば0.5~7.5mg/kg(体重)(および好ましくは0.5~30mg/kg(体重))の一日用量が与えられるようにヒトに投与される。この一日用量は必要に応じて分割用量で与えられ得、受容される化合物の正確な量および投与経路は、当業界で周知の原理に従い処置されている患者の体重、年齢および性別並びに処置されている特定の病状により異なり得る。

典型的には、単位用量形態は、約1mg~500mgの本発明化合物を含有する。

【0032】

従って、別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物体の治療処置方法で使用される式(1)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルを提供する。

20

【0033】

さらに別の態様において、本発明は、金属プロテイナーゼ仲介疾患状態の処置方法であって、式(1)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルの治療有効量を温血動物に投与することを含む方法を提供する。

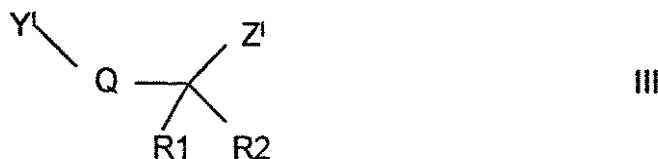
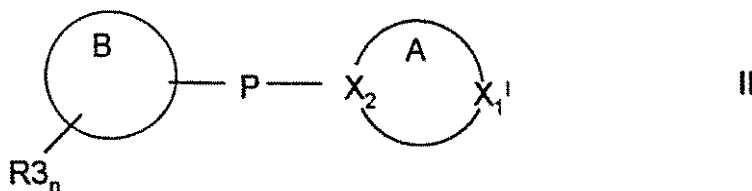
【0034】

別の態様において、本発明は、式(1)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルの製造方法であって、

a)式(II)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルを式(III)

30

【化17】



40

[式中、 X_1^I は、XまたはXの前駆体(修飾または置換による)または Y_1 との反応に適したXの活性化形態を表し、

Y_1 は、Y、Yの前駆体、または X_1^I との反応に適したYの活性化形態を表し、非限定的実例として、XがCであるとき、 X_1^I は、式(III)の化合物との反応用にYの前駆体を含むように誘導体化され得、ただし、 Y^I はYの前駆体であり、 Z^I は、Zの保護形態、

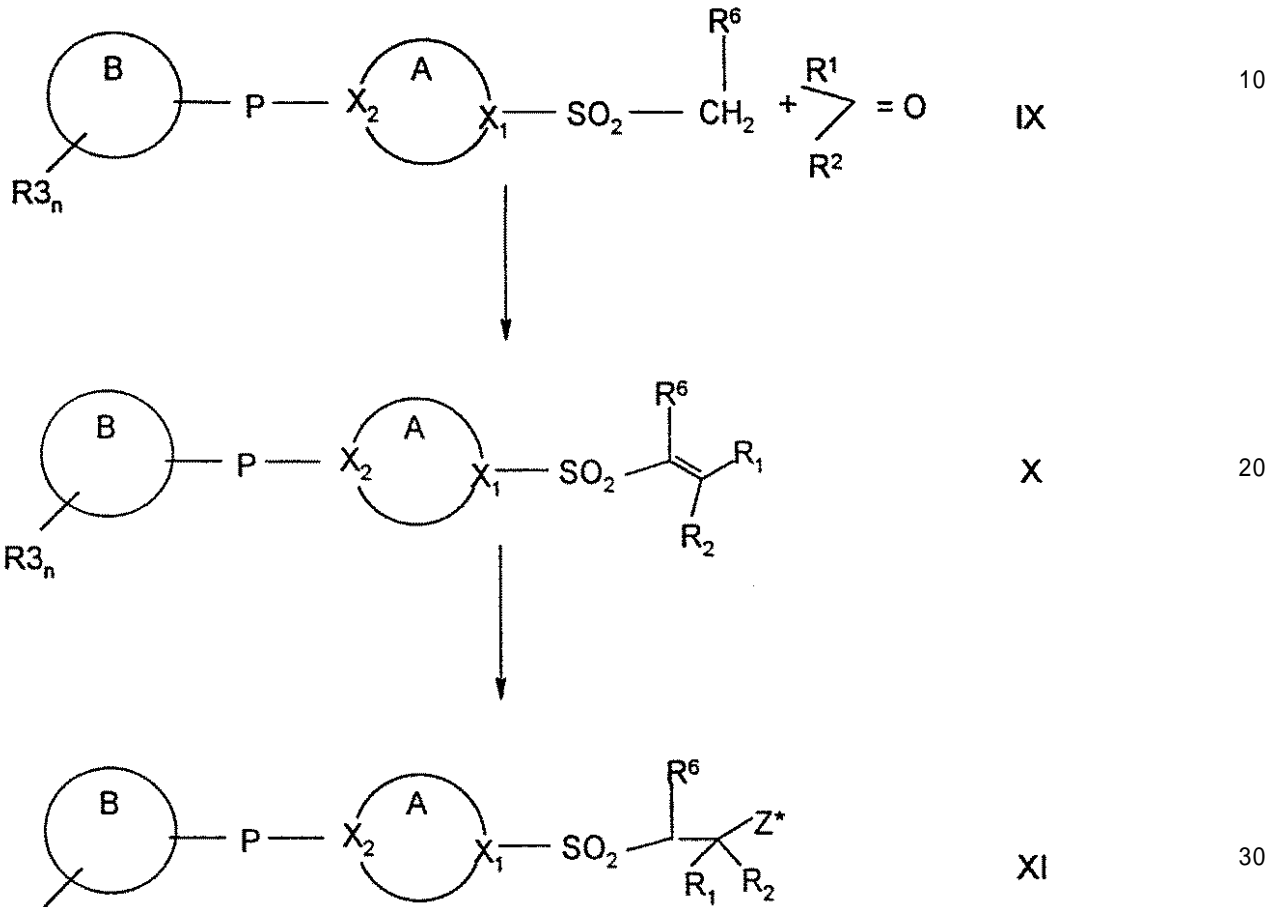
50

Zの前駆体(Z^Iの修飾または置換による)またはZの活性化形態を表すものとする]

で示される化合物と反応させ、

そして全て下記に示されているように、Q = -(CH₂)_n(R⁶)-の場合、式(IX)で示される化合物を式R¹-CO-R²で示される適当な化合物と反応させることにより、式Xで示されるアルケンが生成され、次いでこれを式(XI)(式中、Z^{*}は基Zのヒドロキシルアミン前駆体である)で示される化合物に変換し、次いでZ^{*}を基Zに変換させるか

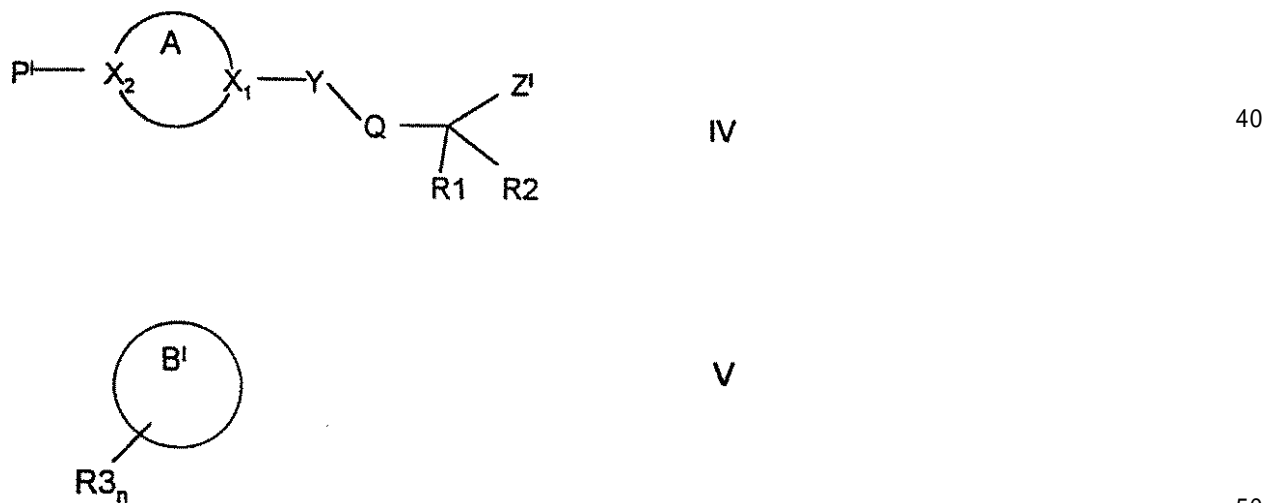
【化18】



または、

b)式(IV)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはインビボ加水分解性エステルを式(V)で示される化合物と反応させる

【化19】



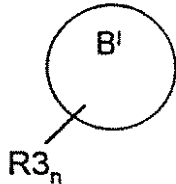
(式中、 B^I は、 P^I との反応に適した環官能または置換基を表し、 Z^I は前記の意味であり、そして P^I は B^I との反応に適したリンカー P の活性化形態を表すか、または $X_2 = N$ の場合 P^I は環 B ではなく環 A に存在し得るかまたは、必要に応じて、リンカー P はそれぞれ環 B^I および A に与えられた前駆体基 P'' および P''' の適当な反応により形成され得るか、または逆も同様である)

ことを含む方法を提供する。

【0035】

式(II)の化合物は、好都合には式(VI)の化合物を式(VII)の化合物と反応させることにより製造される：

【化20】



VI

10



VII

20

[式中、 B^I は適当な環官能または置換基を表し、 X_2^I は、X または X の前駆体(修飾または置換による)または B^I との反応に適した X の活性化形態を表し、 B^I および X_2^I が一緒に反応した場合式(II)の化合物における環 A および環 B 間にリンカー P を提供する]。非限定的実例として、 X_2 が N であるとき、環 B は適当に誘導体化されることにより、 B^I を介してリンカー P を導入し、 X_2 が C である場合環 B および環 A は両方とも適当に誘導体化されることにより、 B^I および X_2^I の反応によりリンカー P を提供する。

【0036】

関連のある出発材料の多くが市販されているのは明らかである。さらに下表は、アルデヒド中間体の詳細および Chemical Abstracts におけるそれらの対応する記載番号を示す。

【表2】

30

RCHO	Chemical Abstracts 記載番号
2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)プロピオンアルデヒド	6390-87-0
2-メチル-2-(4-クロロフェニルチオ)プロピオンアルデヒド	56421-90-0
4-フェノキシベンズアルデヒド	19790-62-6
シクロヘキシルアセトアルデヒド	5664-21-1
3-シクロヘキシルプロピオンアルデヒド	4361-28-8
4-シクロヘキシルベンズアルデヒド	1860-41-9
3-(3-ピリジル)ベンズアルデヒド	79240-21-4
3-(2-ピリジル)プロピオンアルデヒド	2057-32-1
5-フェニルハレアルデヒド	36884-28-3
6-フェニルヘキサナル	16387-61-4
3-フェニルハレアルデヒド	34097-95-5
3-(2-チエニル)ベンズアルデヒド	63362-02-7
3-(2-メチルフェニル)プロピオンアルデヒド	19564-40-0
3-フェニル-4-メチルハレアルデヒド	54784-84-8
3-(2-ピラジニル)ベンズアルデヒド	177615-94-0
フラン-2-カルボキシアレヒド	221525-60-6
3-(4-クロロフェニル)プロピオンアルデヒド	75677-02-0
3-(4-フルオロフェニル)プロピオンアルデヒド	63416-70-6
3-(4-ピリジル)プロピオンアルデヒド	120690-80-4
4-フェニルベンズアルデヒド	170650-98-3
2-ピリジニルカルボキシアレヒド	1121-60-4
3-(3-ピリジル)プロピオンアルデヒド	1802-16-0
3-(2-フリル)プロピオンアルデヒド	4543-51-5
4-(2-ピリジル)ベンズアルデヒド	90943-32-1
4-プロモチオフェン-2-カルボキシアレヒド	18971-75-8
シクロヘキサンカルボキシアレヒド	872-53-7
ベンゾオキサゾール、2-(1-ピペラジニル)-(9C1)	111628-39-8
ベンゾチアゾール、2-(1-ピペラジニル)-(9C1)	55745-83-0
ベンゾオキサゾール、5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)-(9C1)	140233-44-9
ベンゾチアゾール、6-クロロ-2-(1-ピペラジニル)-(9C1)	153025-29-7
3-ピリニル-5-プロモカルボキシアレヒド	113118-81-3

【0037】

Chemical Abstracts 記載番号の無いアルデヒド類

3-(2-ピリミジル)プロピオンアルデヒド。アセトニトリル(150 mL)に2-プロモピリミジン(7.95 g、0.05 mol)を溶かした溶液に、プロパルギルアルコール(4.2 g、0.075 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)塩化物(750 mg、1 mmol)、ヨウ化銅(100 mg、0.5 mmol)およびトリエチルアミン(25 mL、0.25 mol)を加え、混合物を攪拌し、2時間70℃に加熱した。次いで、追加量のプロパルギルアルコール(2.1 g、0.038 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)塩化物(375 mg、0.5 mmol)およびヨウ化銅(50 mg、0.25 mmol)を反応混合物に加え、これを攪拌し、さらに1時間70℃で加熱した。

【0038】

反応混合物を濃縮乾固し、シリカに前吸着した残留物をクロマトグラフィーにかけた。酢

10

20

30

40

50

酸エチルで溶離すると、4.45g(66%)の黄色固体として3-(2-ピリミジル)プロパ-2-イン-3-オールが得られた。NMR(CDCI₃)2.9(1H, t), 4.5(2H, d), 7.3(1H, d), 8.8(2H, t), MS実測値 MH⁺135。

【0039】

3-(2-ピリミジル)プロパ-2-イン-1-オール(4.45g、0.033モル)を酢酸エチル(140mL)に溶かし、10%Pd/C(890mg)を加え、混合物を水素雰囲気下で6時間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を濃縮すると、黄色油状物として、4.15g(91%)の3-(2-ピリミジル)プロパン-1-オールが得られた。NMR(CDCI₃)2.1(2H, m), 3.2(2H, t), 3.8(2H, t), 7.2(1H, t), 8.7(2H, d)MS実測値 MH⁺139。

10

【0040】

この特許明細書に記載されているスウェーン(Swern)酸化を用いて3-(2-ピリミジル)プロパン-1-オールを酸化することにより、黄色油状物として3-(2-ピリミジル)プロピオンアルデヒドが得られた、NMR(CDCI₃)3.0(2H, t), 3.4(2H, t), 7.1(1H, t), 8.7(2H, d), 9.9(1H, s)。

【0041】

上記方法を用いて、下記のアルデヒドが製造された。すなわち、プロパルギルアルコールの代わりに3-ブチン-1-オールを用いることにより、4-(2-ピリミジル)ブチルアルデヒド、NMR(CDCI₃)9.8(1H, s), 8.6(2H, m), 7.15(1H, m), 3.0(2H, m), 2.5(2H, m), 2.2(2H, m)。

20

【0042】

プロパルギルアルコールの代わりに3-ブチン-1-オールおよび2-ブロモピリミジンの代わりに5-ブロモピリミジンを用いることにより、4-(5-ピリミジル)ブチルアルデヒド、NMR(CDCI₃)9.8(1H, s), 9.1(1H, s), 8.6(2H, s), 2.7(2H, t), 2.55(2H, t), 2.0(2H, m)。

【0043】

プロパルギルアルコールの代わりに3-ブチン-1-オールおよび2-ブロモピリミジンの代わりに2-ブロモピリジンを用いることにより、4-(2-ピリミジル)ブチルアルデヒド、NMR(CDCI₃)9.8(1H, s), 8.6(1H, d), 7.6(1H, m), 7.1(2H, m), 2.8(2H, t), 2.55(2H, t), 2.0(2H, m)。

30

【0044】

本発明化合物は、例えば下記検定法で評価され得る。

分離酵素検定法

例えばMMP13を含むマトリックス金属プロテイナーゼファミリー。

組換えヒトプロMMP13は、Knauperら[V.Knauperら、(1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550(1996)]の報告に従い発現および精製され得る。精製された酵素を用いることにより、次の要領で活性阻害剤がモニターされ得る。すなわち、精製プロMMP13を21で20時間、1ミリモルのアミノフェニル水銀(II)酸(APMA)を用いて活性化する。活性化MMP13(1検定につき11.25ng)を、35で4-5時間、検定緩衝液(0.1モルのトリス-HCl、pH7.5、0.1モルNaCl、20ミリモルCaCl₂、0.02ミリモルZnCl₂および0.05%(w/v)ブリージ35含有)中、阻害剤の存在または非存在下合成基質7-メトキシマリニン-4-イル)アセチル.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル.Ala.Arg.NH₂を用いてインキュベーションする。ex328nmおよびem393nmでの蛍光を測定することにより、活性を測定する。阻害パーセントを次の要領で計算する：阻害%=[蛍光_{+阻害剤}-蛍光_{バックグラウンド}]÷[蛍光_{阻害剤}-蛍光_{バックグラウンド}]。

40

【0045】

例えばC.Graham Knightら(1992)FEBS Lett. 296(3):263-266の記載に従い、特定MMPに最適な基質および緩衝液条件を用いることにより、同様のプロトコルが他の発現および

50

精製されたプロ MMP 類についても使用され得る。

【 0 0 4 6 】

例えば TNF コンバーターゼを含むアダマリシンファミリー

化合物のプロ TNF コンバーターゼ酵素阻害能力は、部分精製の、分離酵素検定法を用いて評価され得、K.M.Mohlerら (1994) Nature 370:218-220による記載に従いこの酵素は THP-1の膜から得られる。精製酵素活性およびその阻害は、26 で18時間検定緩衝液(50ミリモルのトリスHCl、pH7.4、0.1%(w/v)トリトンX-100および2ミリモルCaCl₂含有)中、基質4',5'-ジメトキシ-フルオレセイニル Ser . Pro . Leu . Ala . Gln . Ala . Val . Arg . Ser . Ser . Ser . Arg . Cys (4-(3-スクシンイミジ 1-イル)-フルオレセイン)-NH₂を用いて試験化合物の存在または非存在下部分精製酵素をインキュベーションすることにより測定される。阻害量は、MMP13の場合と同様に測定されるが、ただし ex490nmおよび em530nmが使用された。基質は次の要領で合成された。基質のペプチド部分を、少なくとも4-または5-倍過剰のFmoc-アミノ酸およびHBTUと共にカップリング剤としてFmoc-アミノ酸およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)を使用することを含む標準方法により手動で、または自動ペプチド合成装置でFmoc-NH-リンク-MBH A-ポリスチレン樹脂において組立てた。Ser¹およびPro²を二重カップリングさせた。次の側鎖保護戦略を使用した: Ser¹(Bu^t), Gln⁵(トリチル), Arg^{8,12}(PmcまたはPbf), Ser^{9,10,11}(トリチル), Cys¹³(トリチル)。組立て後、DMF中でFmoc-ペプチジル樹脂を処理することにより、N-末端Fmoc保護基を除去した。こうして得られたアミノ-ペプチジル樹脂を70 で1.5-2時間1.5-2当量の4',5'-ジメトキシ-フルオレセイン-4(5)-カルボン酸[Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161、DMF中ジイソプロピルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールにより予め活性化しておいた]で処理することによりアシル化した。次いで、ジメトキシフルオレセイニル-ペプチドを同時に脱保護し、各々5%の水およびトリエチルシラン含有トリフルオロ酢酸による処理により樹脂から開裂させた。ジメトキシフルオレセイニル-ペプチドを濃縮、ジエチルエーテルとの磨砕および濾過により分離した。分離したペプチドを、ジイソプロピルエチルアミン含有DMF中4-(N-マレイミド)-フルオレセインと反応させ、生成物をRP-HPLCにより精製し、最後に水性酢酸からの凍結乾燥により分離した。生成物をMALDI-TOF MSおよびアミノ酸分析により特性検定した。

【 0 0 4 7 】

天然基質

阻害剤としての本発明化合物の活性は、例えばE.C.Arnerら (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228、(1999) Journal of Biological Chemistry、274(10)、6594-6601の開示およびそこに記載された抗体に基いた方法を用いて検定され得る。コラゲナーゼに対する阻害剤として作用する化合物の有効性は、T.CawstonおよびA.Barrett (1979) Anal .Biochem. 99:340-345による記載に従い測定され得る。

【 0 0 4 8 】

細胞/組織ベースの活性における金属プロテイナーゼ活性の阻害

膜シェダーゼ、例えばTNFコンバーターゼを阻害する薬剤としての試験

この発明の化合物がTNF 産生の細胞プロセッシングを阻害する能力は、本質的にK.M.Mohlerら (1994) Nature 370:218-220による記載に従い、放出されたTNFを検出するELISAを用いTHP-1細胞において評価され得る。同様の方法で、他の膜分子、例えばN.M.Hooperら (1997) Biochem.J. 321:265-279に記載されたもののプロセッシングまたはシェディングも、適当なセルラインを用い、シェドタンパク質検出に適当な抗体により試験され得る。

【 0 0 4 9 】

細胞ベースの侵入を阻害する薬剤としての試験

この発明の化合物が侵入検定において細胞の移動を阻害する能力は、A.Albiniら (1987) Cancer Research 47:3239-3245の記載に従い測定され得る。

【0050】

全血TNFシテダーゼ活性を阻害する薬剤としての試験

この発明の化合物がTNF 産生を阻害する能力は、LPSを用いてTNF の放出を刺激するヒト全血検定法で評価される。ボランティアから得られたヘパリン化(10単位/ml)ヒト血液を培地(RPMI 1640 + 重炭酸塩、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびグルタミン)により1:5に希釈し、加湿インキュベーター(5%CO₂/95%空気)において37 °Cで30分間、DMSOまたは適当な賦形剤中、20μlの試験化合物(トリプリケイト)とインキュベーション(160μl)した後、20μlのLPS(E.coli. 0111:B4、最終濃度10μg/ml)を加える。各検定は、培地単独(6ウェル/プレート)または標準として既知TNF 阻害剤とインキュベーションした希釈血液の対照を含む。次いで、プレートを37 °Cで6時間(加湿インキュベーター)インキュベーションし、遠心分離し(10分間4 °Cで2000rpm)、血漿を採取し(50-100μl)、そして-70 °Cで96ウェルプレートにおいて貯蔵した後、ELISAによりTNF 濃度について分析する。

10

【0051】

インビトロ軟骨分解を阻害する薬剤としての試験

この発明の化合物が軟骨のアグレカンまたはコラーゲン成分の分解を阻害する能力は、本質的にK.M.Bottomleyら (1997) Biochem J. 323:483-488による記載に従い評価され得る。

20

【0052】

薬力学試験

この発明の化合物のクリアランス特性および生物学的利用能を評価するため、上記合成基質検定法または別法としてHPLCまたは質量分析計による分析を使用するエクスピボ薬力学試験を用いる。これは、ある種の範囲全体にわたる化合物のクリアランス速度を評価するのに使用され得る属性試験である。動物(例、ラット、マーマセット)に化合物の可溶性製剤(例えば20%w/vDMSO、60%w/vPEG400)を静脈内または経口投与し、それに続く時点(例、5、15、30、60、120、240、480、720、120分)で血液試料を適当な容器から10Uヘパリン中に取り、血漿フラクションが遠心分離後に得られ、血漿タンパク質がアセトニトリル(80%w/v最終濃度)により沈降する。-20 °Cで30分後、血漿タンパク質は遠心分離により沈降し、サヴァント高速減圧装置を用いて上清フラクションを濃縮乾固する。沈降物を検定緩衝液中で再構成し、それに続いて合成基質検定法を用い化合物含有量について分析する。簡単に述べると、化合物濃度応答曲線を、評価されている化合物について構築する。再構成された血漿抽出物の系列希釈物を活性について評価し、全部の血漿希釈因子を考慮しながら濃度応答曲線を用いてもとの血漿試料中に存在する化合物の量を計算する。

30

【0053】

インビボ評価

抗TNF薬剤としての試験

この発明の化合物のエクスピボTNF 阻害剤としての能力をラットにおいて評価する。簡単に述べると、雄ウィスター・オルダリー・パーク(AP)ラット(180-210g)の群に、化合物(6ラット)または薬剤賦形剤(10ラット)を適当な経路、例えば経口(p.o.)、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)経路により服用させる。90分後、上昇濃度のCO₂を用いてラットを殺し、後部大静脈から採血して5単位のナトリウムヘパリン/ml(血液)中へ入れる。血液試料を即座に氷上に置き、4 °C、2000rpmで10分間遠心分離にかけ、LPS刺激ヒト血液によるTNF 産生に対するそれらの効果に関する後続検定用として採取した血漿を-20 °Cに冷凍する。ラット血漿試料を解凍し、各試料175μlを、96Uウェルプレートにおけるセット形式パターンに加える。次いで、50μlのヘパリン化ヒト血液を各ウェルに加え、混合し、プレートを37 °Cで(加湿インキュベーター)30分

40

50

間インキュベーションする。LPS(25 µl、最終濃度10 µg/ml)をウェルに加え、インキュベーションをさらに5.5時間続行する。対照ウェルを25 µlの培地単独とインキュベーションする。次いで、プレートを2000 rpmで10分間遠心分離し、200 µlの上清を96ウェルプレートに移し、ELISAによるTNF濃度の後続分析用として-20で冷凍する。

【0054】

専用ソフトウェアによるデータ分析により各化合物/用量について計算する：

【数1】

$$\text{TNF}\alpha \text{ の阻害\%} = \frac{\text{平均TNF}\alpha(\text{対照}) - \text{平均TNF}\alpha(\text{処理}) \times 100}{\text{平均TNF}\alpha(\text{対照})}$$

10

【0055】

抗関節炎剤としての試験

抗関節炎剤としての化合物の活性を、D.E.Trenthamら(1977) J.Exp.Med. 146:857により特定されたコラーゲン誘導関節炎(CIA)で試験する。このモデルの場合、フロイント不完全アジュバントで投与されると、酸可溶性天然II型コラーゲンはラットにおいて多発関節炎を誘発する。類似条件を用いることにより、マウスおよび霊長類において関節炎が誘発され得る。

【0056】

抗癌剤としての試験

20

抗癌剤としての化合物の活性は、例えばB16セルライン(B.Hibnerら、Abstract 28375頁に記載、第10回NCI-EORTCシンポジウム、アムステルダム、1998年6月16-19日)を用いて、本質的にI.J.Fidler(1978) Methods in Cancer Research 15:399-439における記載に従い評価され得る。

【0057】

以下、実施例により本発明について説明するが、限定するものではない。

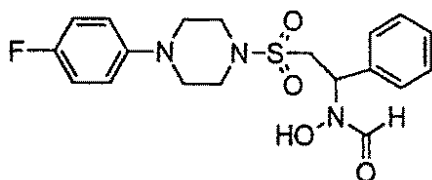
(実施例)

実施例1

1-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシアミノ)-2-フェニルエタンスルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

30

【化21】



THF(5ml)および蟻酸(2ml)に1-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-フェニルエタンスルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(338mg、0.89ミリモル)を溶かした溶液に、蟻酸(2ml)および無水酢酸(0.5ml)から成る前調製混合物を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、トルエン(2×5ml)を加え、真空濃縮した。残留物をCH₂Cl₂-メタノール(6ml、9:1)中に取り、シリカ(1g)を加えた。混合物を18時間攪拌した。シリカを濾過し、CH₂Cl₂-メタノール(9:1)ですすいだ。残留物をシリカゲルで精製(溶離剤:CH₂Cl₂-MeOH4%)すると、明オレンジ色固体(220mg、61%)として標記化合物が得られた。

40

【0058】

¹H NMR(CDCl₃):8.45および8.15(s, 1H), 7.39(m, 5H), 6.97(m, 2H), 6.88(m, 2H), 5.89および5.35(m, 1H), 4.05および3.85(m, 1H), 3.30-3.53(m, 5H), 3.20-3.10(m, 4H);MS(ESI):408(MH⁺), 430(MNa⁺);EA:C₁₉H₂₂FN₃O₄Sに関する計算値:C 56.01, H 5.44, N 10.31, S 7.87, 実測値:C 56.01, H 5.52, N 10.04, S 7.39。

50

【 0 0 5 9 】

出発物質は次の要領で製造された：

i) 0 で乾燥ジクロロメタン(200ml)に1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(35g、194ミリモル)およびピリジン(17.5ml)を溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド(20ml、258ミリモル)を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、ジクロロメタン(2×100ml)により抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物を磨砕し、メタノールで洗浄すると、白色血漿として1-(4-フルオロフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(39.35g)が得られた。¹H NMR(CDCl₃):7.00(m, 2H), 6.90(m, 2H), 3.40(m, 4H), 3.20(m, 4H), 2.83(s, 3H)。

【 0 0 6 0 】

ii) -78 でLDA溶液[8.5ミリモル、-78 で乾燥THF(5ml)にジイソプロピルアミン(860mg、8.5ミリモル)を溶かした溶液にn-ブチルリチウム(3.5ml、8.5ミリモル、ヘキサン中2.5モル)をゆっくりと加えることにより製造]に、THF(25ml)に1-(4-フルオロフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(1g、3.87ミリモル)を溶かした溶液を滴下した。混合物を-78 で1時間攪拌し、THF(3ml)にジエチルクロロホスフェート(670mg、3.87ミリモル)を溶かした溶液を加えた。混合物を-78 で1時間攪拌し、THF(3ml)中ベンズアルデヒド(450mg、4.24ミリモル)を加えた。混合物を徐々に室温に温め、18時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。シリカで残留物を精製(溶離剤：ジクロロメタン)すると、白色粉末(621mg、46%)として1-(4-フルオロフェニル)-4-(トランス- - スチレンスルホニル)ピペラジンが得られた。¹H NMR(CDCl₃):7.50(m, 3H), 7.43(m, 3H), 6.97(m, 2H), 6.89(m, 2H), 6.71(d, 1H, J=15.4Hz), 3.37(m, 4H), 3.19(m, 4H)。

【 0 0 6 1 】

iii) THF(20ml)に1-(4-フルオロフェニル)-4-(トランス- - スチレンスルホニル)ピペラジン(620mg、1.79ミリモル)を溶かした溶液にヒドロキシルアミン(3ml、50%水溶液)を加えた。混合物を18時間攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥すると、1-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-フェニルエタンスルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(730mg)が得られた。¹H NMR(CDCl₃):7.4-7.1(m, 5H), 6.97(m, 2H), 6.87(m, 2H), 5.95(s, br, 1H), 4.74(s, 1H), 4.60(dd, 1H, J=4Hz, J'=8.8Hz), 3.56(dd, 1H, J=8.8Hz, J'=14.3Hz), 3.40(m, 4H), 3.19(dd, 1H, J=4Hz, J'=14.3Hz), 3.12(m, 4H)。

【 0 0 6 2 】

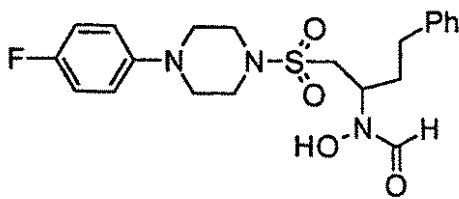
実施例 2

同様に下記化合物が得られた：

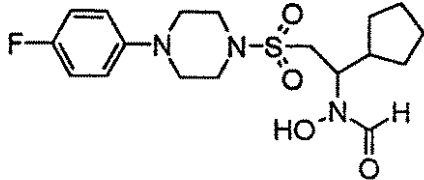
【 表 3 】

化合物

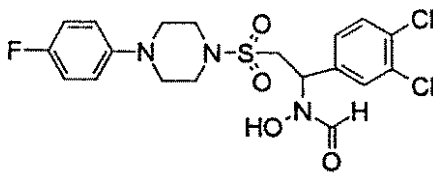
データ



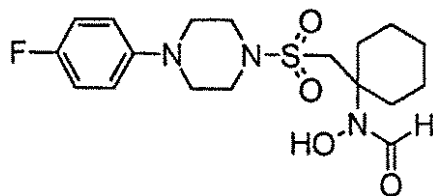
MS (ESI): 436 (MH⁺), 458
(MNa⁺)



MS (ESI): 400 (MH⁺), 422
(MNa⁺)



MS (ESI): 476 (MH⁺, ³⁵Cl); 498
(MNa⁺, ³⁵Cl)



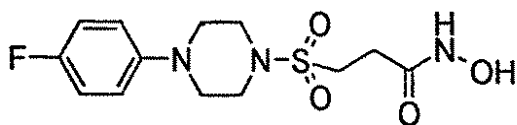
MS (ESI): 422 (MNa⁺)

【0063】

実施例 3

N - ヒドロキシ - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - スルホニル] プロピオンアミド

【化 2 2】



ジクロロメタン (2 ml) に N - (2 , 4 - ジメトキシベンジルオキシ) - N - (2 , 4 , 6 - トリメトキシベンジル) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - スルホニル] プロピオンアミド (1 2 5 mg , 0 . 1 9 ミリモル) を溶かした溶液に、トリエチルシラン (6 6 μ l , 0 . 4 2 ミリモル) およびトリフルオロ酢酸 (1 5 0 μ l) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン、次いで酢酸エチル、次いでジクロロメタン - 1 0 % MeOH) により精製すると、標記化合物 3 5 mg が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆+CF₃COOD) : 7.16 (m , 4H) , 3.36 (m , 6H) , 3.25 (m , 4H) , 2.45 (t , 2H , J=7.4Hz) , MS (ESI) : 332 (MN⁺) , 354 (MNa⁺) 。

【0064】

出発材料は次の要領で得られた。

i) 0 で酢酸 (1 5 0 ml) - 水 (3 0 ml) に 3 - メルカプトプロピオン酸 (2 0 g , 1 8 5 ミリモル) を溶かした溶液を、気体塩素と反応させた (好ましくは - 7 8 で縮合、2 0 ml) 。塩素蒸留後、溶媒を真空濃縮し、トルエンを加え、濃縮すると、1 , 2 - オキサチオラン - 5 - オン 2 - ジオキシド (3 6 . 1 2 g) が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆-6) : 2.70 (t , 2H , J=7.2Hz) , 2.50 (t , 2H , J=7.2Hz) 。

10

20

30

40

50

【0065】

ii)塩化チオニル(20ml)およびDMF(5滴)に1,2-オキサチオラン-5-オン2-ジオキシド(3.8g、28ミリモル)を溶かした溶液を室温で18時間攪拌した。混合物を40℃で1時間加熱した。溶媒を濃縮し、トルエンを加え、真空濃縮すると、粗3-クロロスルホニルプロピオニルクロリドが得られた(NMR純度:70%、3.58g)。¹H NMR(CDCl₃):4.02(t, 2H, J=7.2Hz), 3.63(t, 2H, J=7.2Hz)。

【0066】

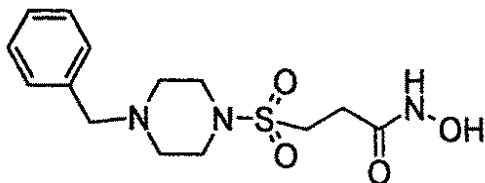
iii)-78℃でジクロロメタン(5ml)に3-クロロスルホニルプロピオニルクロリド(500mg、1.83ミリモル、70%純度)およびジイソプロピルエチルアミン(75μl)を溶かした溶液に、ジクロロメタン(5ml)中O-ジメトキシベンジル-N-トリメトキシベンジルヒドロキシルアミン^[Ref1](664mg、1.83ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン(320μl、1.83ミリモル)から成る溶液を2時間かけて滴下した。30分後、ジクロロメタン(5ml)に1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(330mg、1.83ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン(320μl、1.83ミリモル)を溶かした溶液を反応混合物に加えた。溶液を室温に温め、2時間攪拌した。溶液をジクロロメタンおよび1N塩酸間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸エチル-石油エーテル:50/50から80/20への勾配)にかけると、N-(2,4-ジメトキシベンジルオキシ)-N-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]プロピオンアミド(260mg)が得られた。MS(EI):661(M⁺)。

【0067】

実施例4

N-ヒドロキシ-3-[4-ベンジルピペラジン-1-スルホニル]プロピオンアミド

【化23】



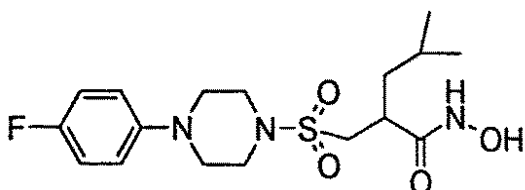
実施例3記載の方法と同様にして、4-ベンジルピペラジンおよび3-クロロスルホニルプロピオニルクロリドから標記化合物が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆+CF₃COOD):7.50(m, 5H), 4.41(s, 2H), 3.78(m, 2H), 3.41(m, 4H), 3.18(m, 2H), 2.43(t, 2H, J=7.1Hz);MS(ESI):328(MH⁺)。

【0068】

実施例5

N-ヒドロキシ-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオンアミド

【化24】



ジクロロメタン(4ml)にN-(2,4-ジメトキシベンジルオキシ)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオンアミド(220mg)を溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(200μl)およびトリエチルシラン(145μl)を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、真空濃縮し、残留物をシリカゲルで精製(溶離剤:ジクロロメタン-エーテル-メタノール(80:20:0.5)~ジクロロメタン-

メタノール(80:20)すると、標記化合物(88mg、56%)が得られた。

【0069】

¹H NMR(DMSO-d-6):10.72(s, 1H), 7.08(m, 2H), 6.99(m, 2H), 3.37(dd, 1H, J=8.4Hz, J'=14.3Hz), 3.27(m, 4H), 3.15(m, 4H), 3.00(dd, 1H, J=4Hz, J'=14.3Hz), 2.62(m, 1H), 1.6-1.2(m, 3H), 0.89(d, 3H, J=6.6Hz), 0.85(d, 3H, J=6.6Hz);MS(ESI):388(MH⁺), 410(MNa⁺)。

【0070】

出発材料は次の要領で得られた。

i)トルエン(55ml)に3-アセチルチオ-2-イソブチルプロピオン酸[2-イソブチルアクリル酸ヘチオール酢酸をミカエル(Michael)付加することにより得られた](7g、34.3ミリモル)、臭化ベンジル(4.29ml、36ミリモル)およびDBU(5.2ml、35ml)を溶かした溶液を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空濃縮した。残留物を酢酸エチルおよび5%重炭酸ナトリウム間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン-エーテル(9:1))により残留物を精製すると、ベンジル・3-アセチルチオ-2-イソブチルプロピオネート(8.4g)が得られた。MS(ESI):317(MNa⁺)。

10

【0071】

ii)0で酢酸(12ml)-水(1.6ml)にベンジル・3-アセチルチオ-2-イソブチルプロピオネート(588mg、2ミリモル)を溶かした溶液を気体塩素と反応させた(好ましくは-78で縮合、1.9ml)。塩素蒸留後、溶媒を真空濃縮すると、粗ベンジル・3-クロロスルホニル-2-イソブチルプロピオネート(630mg)が得られた。MS(EI):318(M⁺)。

20

【0072】

iii)ジクロロメタン(15ml)にベンジル・3-クロロスルホニル-2-イソブチルプロピオネート(630mg、2ミリモル)、1-(4-フルオロベンジル)ピペラジン(378mg、2.1ミリモル)およびトリエチルアミン(340μl、2.4ミリモル)を溶かした溶液を0で18時間攪拌した。溶媒濃縮後、残留物を酢酸エチルおよび水間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン-エーテル(9:1))により精製すると、ベンジル・3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオネート(640mg)が得られた、MS(EI):462(M⁺)。

30

【0073】

iv)メタノール(10ml)にベンジル・3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオネート(630mg)を溶かした溶液を、パラジウム炭素(63mg、10%)の存在下圧力40PSIで18時間水素化した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空除去すると、3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオン酸(460mg)が得られた。MS(ESI):373(MH⁺), 395(MNa⁺)。

【0074】

v)DMF(1ml)に3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオン酸(230mg、0.62ミリモル)、2,4-ジメトキシベンジルヒドロキシルアミン^[Ref1](124mg、0.68ミリモル)、DMA P(75mg、0.62ミリモル)を溶かした溶液に、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(152mg、0.8ミリモル)を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。残留物をシリカゲルで精製すると(溶離剤:ジクロロメタン-エーテル:9/1から8/2への勾配)、N-(2,4-ジメトキシベンジルオキシ)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-イソブチルプロピオンアミド(158mg)が得られた。

40

【0075】

50

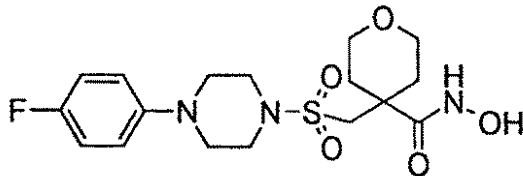
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.21(s, 1H), 7.30(m, 1H), 6.97(m, 2H), 6.88(m, 2H), 6.46(m, 2H), 4.95(m, 2H), 3.82(s, 6H), 3.50(dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, $J'=14.2\text{Hz}$), 3.37(m, 4H), 3.14(m, 4H), 2.84(dd, 1H, $J=14.2\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$), 2.60(m, 1H), 1.7-1.2(m, 3H), 0.90(m, 6H).

【0076】

実施例 6

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]テトラヒドロピラン-4-(N-ヒドロキシカルボキサミド)

【化25】



10

ジクロロメタン(8 ml)に4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸(470 mg、1.21ミリモル)を溶かした溶液に、オキサリルクロリド(700 mg、5.6ミリモル)およびDMF(18 μl)を加えた。混合物を35 で1時間加熱した。溶媒濃縮後、ジクロロメタン(4 ml)に溶かした粗酸塩化物を、THF(8 ml)にヒドロキシルアミン(440 μl 、50%水溶液)を溶かした氷冷溶液に加えた。混合物を室温で90分間攪拌した。溶媒濃縮後、残留物をジクロロメタン-エーテル-メタノール(80:20:5)中で磨砕した。生成した固体を水および酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、白色結晶(230 mg、47%)として標記化合物が得られた。

20

【0077】

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 10.56(s, br, 1H), 8.74(s, br, 1H), 7.07(m, 2H), 6.99(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.40(s, 2H), 3.25(m, 4H), 3.16(m, 4H), 1.99(m, 2H), 1.72(m, 2H); MS(ESI): 402(MH^+), 424(MNa^+).

【0078】

出発物質は次の要領で製造された。

(i) DMF(5 ml)中チオール酢酸(760 μl 、1.0ミリモル)およびトリブチルホスフィン(2.5 ml、1.0ミリモル)を、アルゴン雰囲気下DMF(1.5 ml)に水素化ナトリウム(530 mg、油中60%、1.3ミリモル)を溶かした氷冷懸濁液に滴下した。混合物を0 で30分間攪拌した。上記溶液に、DMF(10 ml)中2,7-ジオキサスピロ[3,5]ノナン-1-オン^[Ref 2](1.4 g、1.0ミリモル)を加えた。混合物を0 で30分間および室温で18時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈した。沈澱物を濾過し、乾燥すると、4-(アセチルチオメチル)テトラヒドロピラン-4-カルボン酸ナトリウム塩が得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 3.65-3.40(m, 4H), 2.99(s, 2H), 2.27(s, 3H), 1.86(m, 2H), 1.23(m, 2H)。

30

【0079】

(ii) 実施例 5(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)記載の方法と同じ方法を用いるが、ただし段階1ではDBUを全く使用せず、4-(アセチルチオメチル)テトラヒドロピラン-4-カルボン酸ナトリウム塩から4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸(490 mg)が得られた。

40

【0080】

4-(アセチルチオメチル)テトラヒドロピラン-4-(カルボン酸ベンジルエステル): MS(ESI): 331(MNa^+); 4-(クロロスルホニルメチル)テトラヒドロピラン-4-(カルボン酸ベンジルエステル): MS(ESI): 354(MNa^+); 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸ベンジルエステル: MS(ESI): 477(MH^+), 499(MNa^+); 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸: MS(ESI): 387(MH^+), 409(MNa^+).

【0081】

50

Ref1: B. Barlaam, A. Hamon, M. Maudet; Tetrahedron Lett, 1998, 39, 7865.

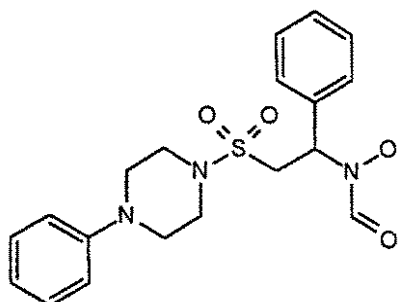
Ref2: F. Hoffmann-La Roche, Agouron Pharm.; ヨーロッパ特許出願EP780386.

【0082】

実施例7

1 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ) - 2 - フェニルエタンスルホニル] - 4 - フェニルピペラジン

【化26】



10

THF (0.75 ml) および蟻酸 (0.25 ml) に 1 - [2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - フェニルエタンスルホニル] - フェニルピペラジン (140 mg) を溶かした溶液に、蟻酸 (0.58 ml) および無水酢酸 (0.29 ml) から成る前調製混合物を加えた。溶液を周囲温度で 18 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中 1% メタノールで溶離するクロマトグラフィーにより精製すると、泡沫 (105 mg) として 1 - フェニル - (4 - トランス - b - スチレンスルホニル) ピペラジン (420 mg) が得られた。

20

【0083】

^1H NMR (d6-DMSO, 373K): 9.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.30 (m, 4H); 3.15 (m, 4H), m/z: 390 (M+1).

【0084】

出発物質は次の要領で製造された:

トリエチルアミン (0.63 ml) 含有ジクロロメタン (6 ml) にフェニルピペラジン (487 mg) を溶かした溶液を、ジクロロメタン (4 ml) 中トランス - b - スチレンスルホニルクロリド (638 mg) に 5 分間かけて滴下した。溶液を周囲温度で 18 時間攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中 1% メタノールで溶離するクロマトグラフィーにより精製すると、固体として 1 - フェニル - (4 - トランス - b - スチレンスルホニル) ピペラジン (420 mg) が得られた。

30

【0085】

^1H NMR (d6-DMSO): 7.75 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (dd, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 3.20 (s, 8H), m/z: 329 (M+1).

【0086】

THF (3 ml) に 1 - フェニル - 4 - (トランス - b - スチレンスルホニル) ピペラジン (108 mg) を溶かした溶液に、ヒドロキシルアミン (0.45 ml, 50% 水溶液) を加えた。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタンに溶かし、水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮すると、泡沫 (120 mg) として生成物 1 - [2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - フェニルエタンスルホニル] - 4 - フェニルピペラジン が得られた。

40

【0087】

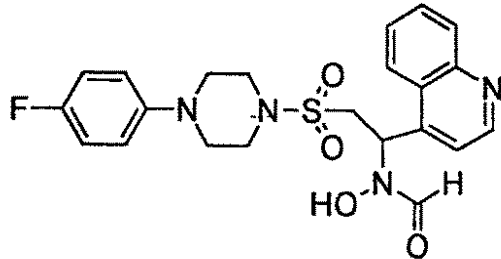
^1H NMR (d6-DMSO): 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.20 (m, 4H); 3.10 (m, 4H), m/z: 362 (M+1).

50

【 0 0 8 8 】

実施例 8

1 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ) - 2 - (キノリン - 4 - イル) エタン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン
【 化 2 7 】



10

THF (2 ml) - CH₂Cl₂ (2 ml) 中 1 - [2 - (N - ヒドロキシアミノ) - 2 - (キノリン - 4 - イル) エタン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (1.48 g、0.34 ミリモル) から成る懸濁液に、5 - メチル - 3 - ホルミル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 (3 H) - チオン⁽¹⁾ (1.40 mg、0.87 ミリモル) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。メタノール (2 ml) およびシリカ (1 g) を加えた後、混合物を 18 時間攪拌した。固体を濾過した。濾液を飽和 NaHCO₃ および食塩水で洗浄した。溶媒を濃縮後、アセトニトリル - CH₂Cl₂ 中で磨砕すると、出発物質 (60 mg) が得られた。母液をアセトニトリル - CH₂Cl₂ (1 : 1) によるクロマトグラフィーにかけると、標記化合物 (20 mg、13 %) が得られた。

20

【 0 0 8 9 】

¹H-NMR (CDCl₃): 8.97(m, 1H), 8.21(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.8-7.65(m, 3H), 6.97(m, 2H), 6.86(m, 2H), 5.66(m, 1H), 3.55-3.1(m, 10H); MS(ESI): 459(MH⁺).

【 0 0 9 0 】

出発物質は、実施例 1 の ii-iii) と同様にしてキノリン - 4 - カルボキシアリドおよび 1 - (フルオロフェニル) - 4 - (メタンスルホニル)ピペラジンから製造された。188 mg: MS(ESI): 431(MH⁺); HPLC_{T_R} (カラムTSKゲルスーパーODS 2 mm 4.6 mm x 5 cm、5分での勾配メタノール/水20~100%、流速: 1.4 ml/min): 3.43分。

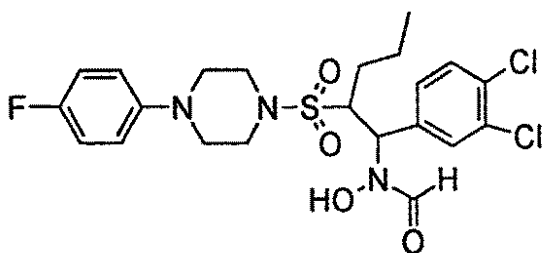
30

(1) Yazawa, H., Goto, S. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 3703.

【 0 0 9 1 】

実施例 9

1 - [1 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 2 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン
【 化 2 8 】



40

実施例 1 と同様、1 - [1 - (N - ヒドロキシアミノ) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) ペンタン - 2 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの syn および anti ジアステレオマーは標記化合物 (2 つのジアステレオマーとして) に変換された。

【 0 0 9 2 】

50

極性の低いヒドロキシルアミンからのジアステレオマー 1 : 3 6 mg、7 0 % ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.45および8.10(s, 1H), 7.6-7.2(m, 3H), 7.0-6.8(m, 2H), 5.96および5.18(m, 1H), 3.8-3.4(m, 5H), 2.9-3.15(m, 4H), 2.0-1.0(m, 4H), 0.88および0.76(t, 3H, $J=7\text{Hz}$); MS(ESI): 540($\text{M}\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{Na}^+$), 542($\text{M}\{^{37}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{Na}^+$).

【 0 0 9 3 】

極性の高いヒドロキシルアミンからのジアステレオマー 2 : 4 9 mg、6 3 % ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.28および8.13(s, 1H), 7.6-7.2(m, 3H), 7.0-6.85(m, 2H), 5.54および5.02(m, 1H), 3.45-3.9(m, 5H), 3.15(m, 4H), 1.7-1.2(m, 4H), 0.76(t, 3H, $J=7\text{Hz}$); MS(ESI): 540($\text{M}\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{Na}^+$), 542($\text{M}\{^{37}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{Na}^+$).

【 0 0 9 4 】

出発物質は次の要領で製造された :

実施例 1 i)と同様に、1 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジンおよび1 - ブタンシルホニルクロリドからは1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ブタン - 1 - スルホニル)ピペラジン(1.8 4 g)が得られた。実施例 1 ii)と同様に、これを3, 4 - ジクロロベンズアルデヒドと反応させると、4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル)ペンタ - 1 - エン - 2 - スルホニル]ピペラジンがZ / E異性体混合物(3 3 0 mg、2 2 %)として得られた : MS(ESI): 457($\text{M}\{^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{H}^+$), 459($\text{M}\{^{37}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}\}\text{H}^+$)。実施例 1 iii)と同様ではあるが、ただし混合物を3日間還流すると、これはsynおよびantiジアステレオマーとして1 - [1 - (N - ヒドロキシアミノ) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル)ペンタン - 2 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジンに変換された。

【 0 0 9 5 】

極性の低い異性体(5 0 mg、1 5 %)(T L C : 溶離剤 E t O A c - C H ₂ C l ₂ - 石油エーテル(1 5 - 4 5 - 5 0) ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.53(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.46(d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.27(m, 1H), 6.97(m, 2H), 6.88(m, 2H), 4.63(m, 1H), 3.55(m, 4H), 3.16(m, 5H), 1.75(m, 2H), 1.4(m, 1H), 1.2(m, 1H), 0.77(t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$).

【 0 0 9 6 】

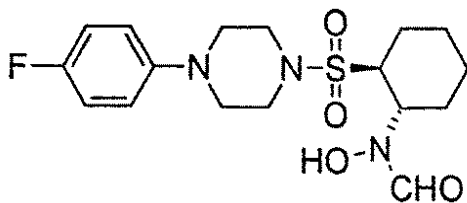
極性の高い異性体(7 6 mg、2 3 %); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.52(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.45(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.27(m, 1H), 6.99(m, 2H), 6.89(m, 2H), 4.42(m, 1H), 3.55(m, 4H), 3.41(m, 1H), 3.14(m, 4H), 1.6(m, 2H), 1.25(m, 2H), 0.76(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

【 0 0 9 7 】

実施例 1 0

トランス 1 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン

【 化 2 9 】



実施例 1 と同様に、トランス 1 - [2 - (N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジンから標記化合物(6 8 mg、2 3 %)が得られた。

【 0 0 9 8 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.39および8.02(s, 1H), 6.98(m, 2H), 6.88(m, 2H), 4.40および3.92(m, 1H), 3.35-3.55(m, 5H), 3.15(m, 4H), 2.35(m, 1H), 2.0-1.8(m, 3H), 1.2-1.6(m, 4H); MS(ESI): 408(MNa^+).

【 0 0 9 9 】

出発物質は次の要領で得られた :

i) - 7 8 で L D A (5 1 ミリモル、 - 7 8 で T H F (3 0 ml) にジイソプロピルアミン(

10

20

30

40

50

5.16g、5.1ミリモル)を溶かした溶液にn-ブチルリチウム(20.4ml、ヘキサン中2.5モル、5.1ミリモル)をゆっくりと加えることにより製造)の溶液に、THF(150ml)に1-(4-フルオロフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(6g、23.2ミリモル)を溶かした溶液を加えた。混合物を-78で1時間攪拌した。THF(20ml)に5-クロロバレリルクロリド(4g、25.8ミリモル)を溶かした溶液を滴下した。混合物を-78で1時間および室温で18時間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Clおよび食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤:EtOAc-CH₂Cl₂-石油エーテル(15:35:50))にかけると、白色結晶として1-(6-クロロ-2-ヘキサノン-1-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(5.22g、60%)が得られた:MS(ESI):399(MNa⁺)。 10

【0100】

ii)アセトン(90ml)中この化合物(5.22g、13.9ミリモル)およびNaI(42g)から成る混合物を5時間還流した。冷却し、EtOAcおよび水間に分配した後、有機層を10%NaHSO₃および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥すると、帯黄色結晶として1-(6-ヨード-2-ヘキサノン-1-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(6.13g、定量的)が得られた:¹H-NMR(CDCl₃):6.98(m, 2H), 6.88(m, 2H), 4.00(s, 2H), 3.46(t, 4H, J=4.8Hz), 3.19(t, 2H, J=6.6Hz), 3.16(t, 4H, J=4.8Hz), 2.79(t, 2H, J=6.6Hz), 1.85(m, 2H), 1.74(m, 2H)。

【0101】

iii)CH₂Cl₂(90ml)中この化合物(1.27g、4.85ミリモル)および炭酸セシウム(8g、24.5ミリモル)から成る混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物に、pH~7になるまで水および2NのHClをゆっくりと加えた。混合物をCH₂Cl₂により抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤:EtOAc-石油エーテル(4:6))により、1-(シクロヘキサノン-2-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(880mg、53%)が得られた。¹H-NMR(CDCl₃):6.97(m, 2H), 6.88(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.48(m, 4H), 3.12(m, 4H), 2.81(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.46(m, 1H), 2.2-2.0(m, 3H), 1.75(m, 2H);MS(ESI):363(MNa⁺);IR:1716。 20

【0102】

さらに溶離(EtOAc-石油エーテル(6:4))すると、1-[(テトラヒドロピラン-2-イル)メチリデンスルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(630mg、38%)が得られた:¹H-NMR(CDCl₃):6.98(m, 2H), 6.87(m, 2H), 5.21(s, 1H), 4.14(t, 2H, J=5.2Hz), 3.32(m, 4H), 3.15(m, 4H), 2.35(t, 2H, J=6.6Hz), 1.82(m, 4H);MS(ESI):363(MNa⁺)。 30

【0103】

iv)0でメタノール-THF(16ml、3:1)に1-(シクロヘキサノン-2-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(284mg、0.83ミリモル)を溶かした溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.7mg、1ミリモル)を加えた。混合物を0で30分および室温で1時間30分攪拌した。溶媒を濃縮した。飽和NH₄Clおよび水を加えた。沈澱物を濾過し、水で洗浄し、乾燥すると、1-(2-シクロヘキサノール-1-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(250mg、88%)が得られた:MS(ESI):343(MH⁺)。 40

【0104】

v)THF(15ml)に1-(2-シクロヘキサノール-1-スルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(310mg、0.9ミリモル)を溶かした溶液に、トリフェニルホスフィン(1.18g、4.5ミリモル)およびDEAD(712μl、4.5ミリモル)を滴下した。混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、シリカゲルで精製(溶離剤:EtOAc-石油エーテル、2:8から3:7への勾配)すると、1-[1-シクロヘキセン-1-スルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(285mg、98%)が得られた:MS(ESI):325(MH⁺)。

【0105】

vi)実施例 1 iii)と同様ではあるが、ただし反応物を 65 で 30 時間加熱すると、1 - (1 - シクロヘキセン - 1 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン (280 mg、0.86 mg) から、トランス 1 - [2 - (N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン (270 mg、88%) が得られた。¹H-NMR(CDCl₃):6.98(m, 2H), 6.88(m, 2H), 3.54(m, 4H), 3.34(m, 2H), 3.14(m, 4H), 2.30(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.9-1.2(m, 5H);MS(ESI):358(MH⁺)。

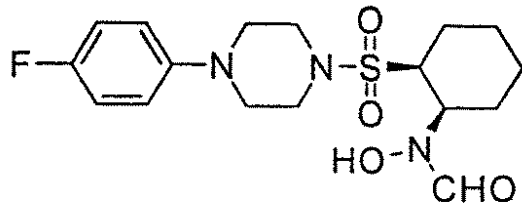
【0106】

実施例 1 1

シス 1 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン。

10

【化30】



実施例 1 と同様に、シス 1 - [2 - (N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジンから標記化合物 (18 mg、18%) が得られた。¹H-NMR(CDCl₃):8.39および8.07(s, 1H), 6.98(m, 2H), 6.88(m, 2H), 4.77および4.25(m, 1H), 3.48(m, 5H), 3.13(m, 4H), 2.25-1.3(m, 8H);MS(ESI):408(MNa⁺)。

20

【0107】

出発物質は次の要領で得られた：

i)メタノール(5 ml)中 1 - (シクロヘキサノン - 2 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン(50 mg、0.14 ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(51 mg、0.73 ミリモル)および酢酸カリウム(72 mg、0.73 ミリモル)から成る混合物を、70 で 4 時間加熱した。溶媒を濃縮した。EtOAcおよび水間に分配後、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥すると、白色固体として 1 - [2 - (N - ヒドロキシイミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジンが得られた(48 mg、94%)：MS(ESI)：356(MH⁺)。

30

【0108】

ii)THF - 酢酸(7 ml、1 : 1)の混合物中におけるこの化合物(210 mg、0.6 ミリモル)に、水素化シアノホウ素ナトリウム(276 mg、4.4 ミリモル)を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を加え、pHを9に調節した。混合物をEtOAcにより抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。シリカクロマトグラフィー(溶離剤：EtOAc - 石油エーテル、1 : 1 から 8 : 2 への勾配)により、シス 1 - [2 - (N - ヒドロキシアミノ)シクロヘキサン - 1 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペラジン(97 mg、45%) が得られた。¹H-NMR(CDCl₃):6.98(m, 2H), 6.89(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.52(m, 4H), 3.24(dt, 1H, J_d=10.6Hz, J_t=3.5Hz), 3.15(m, 4H), 2.2-1.2(m, 8H);MS(ESI):358(MH⁺)。

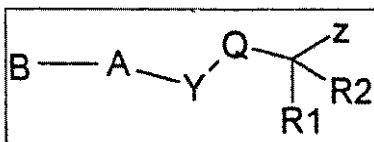
40

【0109】

実施例 1 2

下記化合物は、実施例 1 で概説した方法を用いて製造された：

【化31】



50

* = M - H

R 2 = 水素

P I P = ピペラジニル

R H = 逆ヒドロキサメート

A = カルボン酸

【表 4】

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
117	117	492-494	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-(5-Br-チオフエン)	RH
128	128	409	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル	RH
125	125	414	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-チオフエニル	RH
135	135	414	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-チオフエニル	RH
		409	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ピリジル	RH
		372	4-F-Ph	PIP	CO	N	(S)-PhCH2	A
		426	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F-Ph	RH
		358*	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	Gem-ジ-Me	RH
		450	4-F-Ph	2-Me-PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		498*	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
129	130	389	4-Ph	ピペラジニル	SO2	CH2	Ph	RH
		500-502	3,4-ジ-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)Ph	RH
		466	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhOCH2CH2CH2	RH
110	110	514*	4-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
138	140	550-552	3,4-ジ-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH

10

20

【表 5】

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
69	70	389	Ph	4- ピペリジニル	SO2	CH2	Ph	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	c-ヘキシルCH2CH2CH2	RH
		442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	シクロヘキシルCH2CH2	RH
139	140	407	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	Ph	RH
172	172	516	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhSC(Me)2	RH
		517-519	5-Cl-2- ピリジニル	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		516-518	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		505	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	N-PhCH2-4- ピペリジニル	RH
104	104	548	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-PhSO2C(Me)2	RH
135	135	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3- ピリジニルCH(CH3)CH2	RH
100	100	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4- ピリジニルCH(CH3)CH2	RH
65	65	451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-yritylCH(CH3)CH2	RH
69	70	449	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
54	55	436	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	2-ピリジニルCH2CH2	RH
66	67	449-501	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	4-Cl-PhOC(Me)2	RH
		480	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2	RH
50	55	480-482	4-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	(S)-2- PhCH(CH3)CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	(R)-2- PhCH(CH3)CH2	RH
		467	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	3- ピリジニルCH(CH3)CH2	RH
		464	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH2CH3)Ph	RH
160	163	428	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2c-ヘキシル	RH
		468	5-Cl-2- ピリジニル	PIP	SO2	CH2	3- ピリジニルCH(CH3)CH2	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2- チオフェニルCH(CH3) CH2	RH
45	46	478	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2CH2 CH2	RH
67	68	450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-CH3PhCH2CH2	RH
75	76	450	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	3- ピリジニルCH(CH3)CH2	RH
69	70	510-512	4-Br-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH(CH3)CH2	RH
133	135	346	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH3	RH
		465	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH2CH(CH3)3- Pyr	RH
60	63	450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH(CH3)CH2Ph	RH
		478	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(Pri)Ph	RH
		452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)ピラジニ ル	RH

【表6】

10

20

30

40

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		420	2- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
155	157	454	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		452	4-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		452	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		486	3,4-ジ-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		453	5-Cl-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		453	3-Cl-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		466	4-Cl-Ph	ホモピペラ シン	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		419	2-ピリシニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		494	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		450	6-MeO-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
118	120	470	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		493	6-Cl-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		527	5-CF3-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		562	3-Cl-5-CF3- 2-ピリシニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		469	5-Cl-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		493	5-Cl-2- ピリシニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		494	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		523	4-Me-2- キノリル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-Cl-Ph	RH
		468	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		454	2-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		459	2- ペンキキサノ リル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		475	2- ペンチアノ リル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		454	6-Cl-3- ピリダジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH

10

20

30

40

【表7】

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		460	2-ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-CI-Ph	RH
		459	2-ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		435	2-ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		420	2-ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	2-ピリジシレCH2CH2	RH
		509	7-CI-2- ベンチチアノ リル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		461	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-CI-Ph	RH
		460	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
		436	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		421	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH
		420	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		470	6-CI-3- ピリダジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
136	138	420	4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		421	2-ピラジニル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジシレCH2CH2	RH
		417	5-CI-2- ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	c-ベンチル	RH
		484	5-CN-2- ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	3,4-ジ-CI-Ph	RH
		494	6-CI-2- ベンチキサノ リル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジシレCH2CH2	RH
			4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-フリル	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-ピリジシレCH2CH2	RH
		492	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2C (Me)2	RH
		470,472	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-CI-PhCH2CH2	RH
		450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		426	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-フリルCH2CH2	RH
		456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-チオフエニル- CH2CH2CH2	RH
		468	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F- PhCH2CH2CH2	RH
		454	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-F-PhCH2CH2	RH
		437	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ピリジシレCH2CH2	RH
		509,511	5-CI-2- ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	4-Br-2-チオフエニル	RH
		420	2-ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH
		453,455	3-CI-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH
		487,489	3,4-ジ-CI-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH
		464	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2C H2	RH
		454,456	5-CI-2- ピリジシレ	PIP	SO2	CH2	3-ピリジシレCH2CH2	RH

10

20

30

40

【表 8】

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		466,468	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		467,469	5-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		468,470	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		455,457	2-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジルCH2CH2	RH
		455,457	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジルCH2CH2	RH
		454,456	3-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジルCH2CH2	RH
		433	2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		503	5-CF3-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		468,470	P2-C1-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2CH2	RH
		453,455	3-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ピリジルCH2CH2	RH
		487,489	3,4-ジ-Cl-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ピリジルCH2CH2	RH
135	137	455,457	6-Cl-4- ピリミジニル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジルCH2CH2	RH
107	109	488	5-CF3-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジルCH2CH2	RH
		451	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2- ピリジルCH2CH2CH2	RH
120	123	452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2- ピリミジニルCH2CH2 CH2	RH
		452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	5- ピリミジニルCH2CH2 CH2	RH
119	121	468	5-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	2- ピリジルCH2CH2CH2	RH
		469,471	5-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	5- ピリミジニルCH2CH2 CH2	RH
131	134	469,471	5-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	2- ピリミジニルCH2CH2 CH2	RH
		426,428	5-Cl-2- ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジル	RH

10

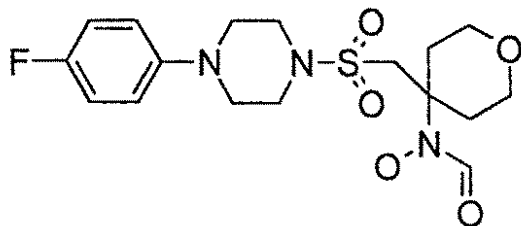
20

30

【 0 1 1 0 】

C 1 7 H 2 4 F N 3 O 5 S に関する M S (M + H) 計算値 4 0 2 、 実測値 4 0 2 。

【 化 3 2 】



40

【 0 1 1 1 】

出発物質として使用されるアリール / ヘテロアリールピペラジンおよびピペリジンは、市販されているかまたは文献に記載されており、例えば下記の通りであった。

50

4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン、CAS 番号 37656 - 48 - 7
 ピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル - (180698 - 19 - 5)
 ピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル - (115761 - 61 - 0)
 ピペラジン、1 - (2 - ナフタレニル) - (57536 - 91 - 1)
 ピペラジノン、1 - フェニル - (90917 - 86 - 5)
 1H - 1, 4 - ジアゼピン、1 - (4 - クロロフェニル)ヘキサヒドロ - (41885 - 98 - 7)
 キノリン、4 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) - (50693 - 78 - 2)
 ピペラジン、1 - (4 - フェノキシフェニル) - 62755 - 61 - 7
 ピペラジン、1 - (3 - クロロフェニル) -

10

【0112】

出発物質として使用される 2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジンは、次の要領で製造された：

ナトリウム - t - ブトキシド (4.1g) をアルゴン下、トルエン (250mL) に tir - トリルホスフィン (0.638g) および酢酸パラジウム (0.319g) を溶かした溶液に加え、混合物を 20 分間攪拌した。4 - フルオロ - プロモベンゼン (5g) および 2 - メチルピペラジン (2.85g) を加え、混合物を 110 で 7 時間加熱し、次いで周囲温度に放冷し、この温度で 20 時間保った。反応混合物をセライト (商標) により濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン (2 × 25mL) で 2 回洗浄し、濾液を濃縮乾固した。残留物を、最初はジクロロメタン、次いでジクロロメタン、メタノールおよび水酸化アンモニウム (100 : 5

20

【0113】

これと同じ方法および出発物質として 2, 6 - ジメチルピペラジンを用いると、2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジンが得られた。

【0114】

ピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル - 4' - フルオロ] - 4 - イル塩酸塩
 t - ブトキシカルボニルピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル - 4' - フルオロ] - 4 - イル (0.712g) を、周囲温度で 18 時間ジクロロメタン (10ml) およびトリフルオロ酢酸 (1.0ml) から成る混合物中で攪拌し、真空濃縮すると、灰色固体が得られ、それ以上精製せずに使用した。出発物質として使用される t - ブトキシカルボニルピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル - 4' - フルオロ] - 4 - イルは、次の要領で製造された：

30

【0115】

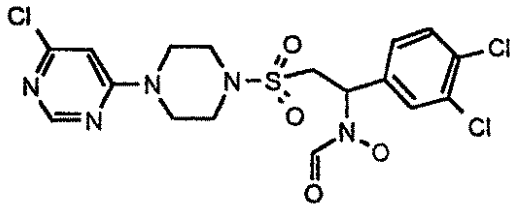
アルゴン下トルエン (25ml) に S - (-) - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフチル (0.046g) およびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (0.023g) を溶かした溶液に、ナトリウム - t - ブトキシド (1.35g) を加え、次いで 4 - プロモ - 4' - フルオロビフェニル (2.51g) および 1 - t - ブトキシカルボニルピペラジン (2.2g) を加え、混合物を 80 で 5 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して得られた黄色固体を磨砕し、次いでジエチルエーテル (20ml) から濾過すると、t - ブトキシカルボニルピペラジン、1 - [1, 1' - ビフェニル - 4' - フルオロ] - 4 - イル (2.67g) が得られた、mp 165 - 166 。NMR(d6-DMSO) 1.42(s, 9H), 3.15(m, 4H), 3.48(m, 4H), 7.02(d, 2H), 7.22(m, 2H), 7.51(d, 2H), 7.63(m, 2H); m/z 357(M+1)。

40

【0116】

実施例 13

【化 33】



無水酢酸(0.23ml)を蟻酸(0.9ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン(5ml)にN-[2-{[4-(6-クロロピリミジン-4-イル)テトラヒドロピラン-1-イル]スルホニル}-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]ヒドロキシルアミン(0.227g)を溶かした溶液を加えた。溶液を室温で18時間攪拌した。溶液を濃縮(水浴温度30℃)し、残留したゴム状物を、CH₂Cl₂-3%メタノール/CH₂Cl₂で溶離する10gシリカアイソリュート(isolute)を用いたクロマトグラフィーにより精製すると、N-[2-{[4-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジノ]スルホニル}-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N-ヒドロキシルホルムアミド(0.178g)、98-101℃が得られた。

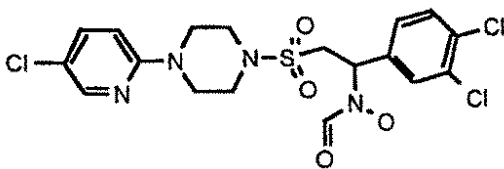
10

【0117】

NMR(d₆-DMSO, 373°K):3.31(m, 4H), 3.70(dd, 1H), 3.75(m, 4H), 3.95(dd, 1H), 5.61(vbs, 1H), 6.89(s, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.70(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.36(s, 1H);m/z494(M+1)。

20

【化34】



【0118】

無水酢酸(0.63ml)を蟻酸(2.48ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン(10ml)にN-[2-{[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]ヒドロキシルアミン(0.61g)を溶かした溶液を加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを中性にした。酢酸エチル層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮乾固した。残留物を、10%酢酸エチル/ヘキサン-80%酢酸エチル/ヘキサンので溶離する10gシリカアイソリュート(isolute)を用いたクロマトグラフィーにより精製し、濃縮乾固した。生成した白色固体をジエチルエーテルから濾過すると、N-[2-{[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N-ヒドロキシルホルムアミド(0.431g)、211-212℃が得られた。

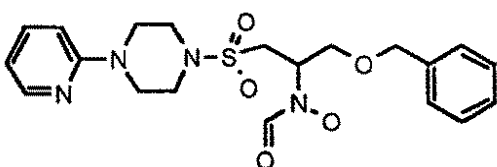
30

【0119】

NMR(d₆-DMSO, 373°K):3.30(m, 4H), 3.80(m, 4H), 3.85(dd, 1H), 3.95(dd, 1H), 5.58(vbs, 1H), 6.85(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.85(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.13(s, 1H);m/z493(M+1)。

40

【化35】



【0120】

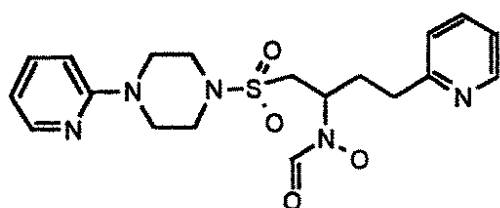
50

無水酢酸(0.48ml)を蟻酸(1.9ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン(5ml)にN-(2-(ベンジルオキシ)-1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジノ)スルホニル]メチル}エチル)ヒドロキシルアミン(0.42g)を溶かした溶液を加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを中性にした。酢酸エチル層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮乾固した。残留物を、CH₂Cl₂5%メタノール/CH₂Cl₂で溶離する10gシリカアイソリュート(isolute)を用いたクロマトグラフィーにより精製すると、N-(2-(ベンジルオキシ)-1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジノ)スルホニル]メチル-エチル)-N-ヒドロキシルホルムアミド(0.233g)、70-75 が得られた。

【0121】

NMR(d₆-DMSO, 373 °K):3.25(dd, 1H), 3.31(m, 4H), 3.48(dd, 1H), 3.65(m, 4H), 3.66(dd, 1H), 3.70(dd, 1H), 4.55(vbs, 1H), 4.55(s, 2H), 6.70(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.28(m, H), 7.32(m, 4H), 7.58(m, 1H), 8.17(m, 2H), 9.45(bs, 1H);m/z435(M+1)。

【化36】



【0122】

無水酢酸(0.48ml)を蟻酸(1.9ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン(5ml)にN-(3-ピリジン-2-イル-1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジノ)スルホニル]メチル-プロピル)ヒドロキシルアミン(0.152g)を溶かした溶液を加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを中性にした。酢酸エチル層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮乾固した。残留物を、CH₂Cl₂5%メタノール/CH₂Cl₂で溶離する10gシリカアイソリュート(isolute)を用いたクロマトグラフィーにより精製すると、N-ヒドロキシ-N-(3-ピリジン-2-イル-1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジノ)スルホニル]メチル}プロピル)ホルムアミド(0.039g)、80-84 が得られた。

【0123】

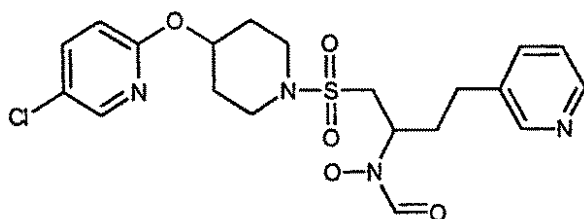
NMR(d₆-DMSO, 373 °K):2.10(m, 2H), 2.80(m, 2H), 3.25(dd, 1H), 3.30(m, 4H), 3.50(d, 1H), 3.60(m, 4H), 4.42(vbs, 1H), 6.70(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.19(m, 1H), 7.22(d, 1H), 7.54(m, 1H), 7.65(m, 1H), 8.10(vbs, 1H), 8.15(m, 1H), 8.45(m, 1H), 9.50(vbs, 1H);m/z420(M+1)。

【0124】

実施例14

N-{1-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジノ)スルホニル]メチル}-3-ピリジン-3-イルプロピル}-N-ヒドロキシホルムアミド

【化37】



THF(36ml)に1-N-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-(3-ピリジニル)ブタン]スルホニル]-4-O-(5-クロロ-2-ピリジニル)ピペリジン(2.1g、4.18ミリモル)

を溶かした溶液に、蟻酸(9.0ml)および無水酢酸(2.25ml)から成る前調製混合物を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液により中和した後、EtOAc(x2)で溶液を抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物を室温で2時間、MeOH中で攪拌することにより、ビス-ホルミルを除去した。残留物をEtOHから結晶化すると、白色固体(0.898g)、mp130-140 が得られた。

【0125】

¹H-NMR(DMSO-100):9.50(brs, 1H), 8.43(d, 1H), 8.39(dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.13(brs, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.60(m, 1H), 7.27(m, 1H), 6.83(d, 1H), 5.12(m, 1H), 4.32(brs, 1H), 3.42(m, 3H), 3.16(m, 3H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.06-1.93(m, 4H), 1.76(m, 2H); MS(ES⁺):469.2(MH⁺), 491.1(MNa⁺); EA:C₂₀H₂₅ClN₄O₅Sに関する計算値:C 51.22, H 5.37, Cl 7.56, N 11.95, S 6.84, 実測値:C 50.92, H 5.30, Cl 7.55, N 11.90, S 6.75

10

【0126】

出発物質は次の要領で製造された:

i) NaH(2.88g、66ミリモル、鉱油中55%分散液)をアルゴン下乾燥DME(200ml)中で攪拌した。乾燥DME(200ml)に溶かした2,5-ジクロロピリジン(8.87g、60ミリモル)および4-ヒドロキシピペリジン(6.67g、66ミリモル)から成る混合物を、NaH懸濁液に30分間かけて滴下した。滴下完了後、アルゴンブランケットを維持しながら、反応物を82 で48時間加熱した。反応をゆっくりと水でクエンチングした後、THFのほとんどが除去された。DCM(x3)により水溶液を抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、黄色油状物として2-(4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン(12.7g、定量的)が得られた。¹H-NMR(DMSO):8.17(d, 1H), 7.76(dd, 1H), 6.81(d, 1H), 4.96(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.53(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.46(m, 2H); MS(ES⁺):213.3(MH⁺), 225.3(MNa⁺)。 20

【0127】

ii) 0 でアルゴン下、乾燥ジクロロメタン(400ml)に2-(4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン(12.9g、0.06モル)およびEt₃N(25.4ml、0.182モル)を溶かした溶液に、乾燥ジクロロメタン(100ml)中メタンスルホニルクロリド(5.3ml、0.067モル)を滴下した。混合物を室温で20時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(250ml)で希釈し、次に水(x3)、次いで食塩水により洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物を磨砕し、ジエチルエーテルにより洗浄すると、淡黄色固体として2-(N-メタンスルホニル-4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン(15.1g)が得られた。¹H-NMR(DMSO):8.20(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 5.90(m, 1H), 3.32(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.02(m, 2H), 1.75(m, 2H); MS(ES⁺):291.2(MH⁺), 313.2(MNa⁺)。 30

【0128】

iii) 2-(N-メタンスルホニル-4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン(2.0g、6.89ミリモル)をアルゴン下無水THF(100ml)中に取り、次いで-78 に冷却した後、Li(TMSA)(THF中1.0モル溶液13.8ml、13.8ミリモル)を加えた。混合物を-78 で20分間攪拌し、ジエチルクロロホスフェート(1.05ml、7.23ミリモル)溶液を加えた。混合物を-78 で1時間攪拌した後、3-ピリジニルプロパナル(1.12g、8.27ミリモル)を加え、次いでさらに1時間-78 で攪拌した。混合物を室温に放温し、次いで塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。残留物をシリカで精製すると(溶離剤:勾配、DCM-2%MeOH/DCM)、黄色油状物として2-{N-[E/Z-4(3-ピリジル)ブタレニル]スルホニル}4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン(2.09g)が得られた。¹H-NMR(DMSO):8.45(m, 1H), 8.37(m, 1H), 8.19(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.30(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.88-6.27(m, 2H, E/Z異性体), 5.00(m, 1H), 3.15(m, 2H), 2.83(m, 5H), 2.61(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.70(m, 2H) 40

50

);MS(ES+):408.1(MH⁺), 430.2(MNa⁺).

【0129】

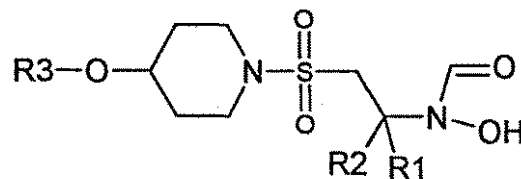
iv) THF (20 ml) に 2 - { N - [E / Z - 4 (3 - ピリジル) ブタ レニル] スルホニル } 4 - ピペリジニルオキシ) - 5 - クロロピリジン (2.09 g, 5.1 ミリモル) を溶かした溶液に、ヒドロキシルアミン (3.4 ml, 50 % 水溶液) を加えた。混合物を 18 時間攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物を EtOAc に溶かし、水 (× 4) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮すると、2 - (4 - ピペリジニルオキシ) - 5 - クロロピリジン 1 - N - [2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) ブタン スルホニル] - 4 - O - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) ピペリジン (730 mg) が得られた。¹H NMR (DMSO) : 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.16-3.00 (brm, 4H), 2.80-2.60 (brm, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.69 (m, 2H); MS (ES+) : 441.2 (MH⁺), 463.2 (MNa⁺).

10

【0130】

実施例 X 記載の方法と類似した方法を用いて、アリール - 4 - O - ピペリジン を適当なアルデヒドと反応させると、下記に列挙した化合物が得られた。

【表 9】



20

R1	R2	R3	MW	MS (ES ⁺)
Ph	H	4-クロロフェニル	438	439
PhCH ₂ CH ₂	H	3-クロロフェニル	466.99	468
PhCH ₂ CH ₂	H	3,4-ジクロロフェニル	501.43	501
PhCH ₂ CH ₂	H	4-クロロフェニル	466.99	468
PhCH ₂ CH ₂	H	5-クロロ-2-ピリジル	467.98	468
PhCH ₂ CH ₂	H	6-クロロ-4-ピリミジニル	468.96	469
メチル	メチル	5-クロロ-2-ピリジル	391.88	392
PhCH ₂ CH ₂	H	2-ピリジル	433.53	434
3-ピリジル	H	5-クロロ-2-ピリジル	440.91	441
3-ピリジルCH ₂ CH ₂	H	5-クロロ-2-ピリジル	468.96	469
2-ピリジルCH ₂ CH ₂	H	5-クロロ-2-ピリジル	468.96	469
PhCH ₂ OCH ₂	H	5-クロロ-2-ピリジル	483.97	484

30

【0131】

下記のアリール - 4 - O - ピペリジンは以前に報告されている :

40

ピペリジン、4 - (3 - クロロフェノキシ) - (9 C 1)、CAS (97840 - 40 - 9)

ピペリジン、4 - (4 - クロロフェノキシ) - (9 C 1)、CAS (97839 - 99 - 1)

ピペリジン、2 - (4 - ピペリジニルオキシ) - (9 C 1)、CAS (127806 - 46 - 6)

ピペリジン、4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - (9 C 1) は次の別の経路で合成された :

【0132】

1) 0 で乾燥メタノール (50 ml) に 4 - ヒドロキシピペリジン (3.5 g, 0.035 モル) を溶かした攪拌溶液に、乾燥メタノール (50 ml) 中ジ - ^t ブチルジカーボネート (9.2 ml, 0.042 モル) を滴下した。混合物を室温で 20 時間攪拌した。メタノールを除去し、

50

残存溶液をEt₂O中に取り、次いで1モルのクエン酸(×3)および水(×3)で洗浄した。水性抽出物を合わせ、Et₂Oで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカで精製(溶離剤:勾配、DCM-30%MeOH/DCM)すると、黄色油状物(6.4g)としてN-Boc-4-ヒドロキシピペリジンが得られた。¹H NMR(DMSO):4.05(m, 2H), 3.70-3.52(br m, 3H), 2.92(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.33-1.18(br m, 2H);MS(ES+):201.3(MH⁺), 219.4(MNH₄⁺)。

【0133】

2)乾燥トルエン(75ml)にN-Boc-4-ヒドロキシピペリジン(2.0g、0.01モル)、トリフェニルホスフィン(3.68g、0.014モル)および3,4-ジクロロフェノール(1.96g、0.012モル)を溶かした攪拌溶液[0 でアルゴン下、分子ふるいによる]に、ジエチルアゾジカルボキシレート(2.52ml、0.016モル)を滴下した。混合物を0 で1.5時間攪拌した。溶液を濾過し、トルエンを除去した後、イソヘキサン(100ml)中で激しく攪拌し、生成した懸濁液を濾過した。濾液を2モルNaOH水溶液(×8)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカで精製(溶離剤:20%EtOAc/イソヘキサン)すると、黄色固体(1.96g)としてN-Boc-ピペリジン、4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-(9Cl)が得られた。¹H NMR(DMSO):7.52(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 4.62(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.15(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.40(s, 9H);MS(ES+):346.3(MH⁺), 368.4(MNa⁺)。

【0134】

3)50%トリフルオロ酢酸水溶液(18ml)を、N-Boc-ピペリジン、4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-(9Cl)(1.96g、5.66ミリモル)の攪拌溶液に加えた。3.5時間後トルエンを加え、真空濃縮し、これを2回反復した。次いで、残留物をEtOAc中に取り、飽和NaHCO₃水溶液(×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、ピペリジン、4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-(9Cl)が白色固体(1.3g)として得られた。¹H NMR(DMSO):7.54(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 4.70(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.09(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.80(m, 2H);MS(ES+):226.3(MH⁺)。

【0135】

次いで、上記と同様段階ii-ivを通して、ピペリジン、4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-(9Cl)を採取した。

【0136】

実施例15

1-メシル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジル)ピペラジン

1-メシルピペラジン塩酸塩(4.24g)を、ジメチルアセトアミド(20ml)にメチル・6-クロロニコチネート(1.7g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.3ml)を溶かした溶液に加え、混合物を120 で2時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、碎氷/水(50ml)に注ぐことにより、黄褐色固体が沈澱した。固体を濾過により集め、真空オーブン中80 で18時間乾燥すると、1-メシル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジル)ピペラジン(2.05g)、mp205-207 が得られた。NMR(d6-DMSO):2.90(s, 3H), 3.20(m, 4H), 3.78(m, 3H), 3.80(s, 3H), 6.92(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.67(d, 1H);m/z300(M+1)。

【0137】

同様の方法を用いて、1-メシルピペラジン塩酸塩、CAS(161357-89-7)を適当なクロロピリジンと反応させることにより、下記化合物が得られた。

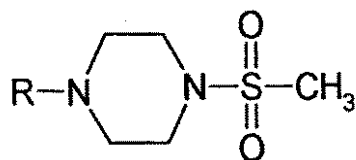
【表10】

10

20

30

40



R	MW	m/z (M+1).
6-Cl-2-ピリジル	275	276
5-Cl-2-ピリジル	275	276
5-CF ₃ -2-ピリジル	309	310
3-Cl-5-CF ₃ -2-ピリジル	343	344
5-CN-2-ピリジル	266	267
3-Cl-2-ピリジル	275	276
5-Br-2-ピリジル		320/322

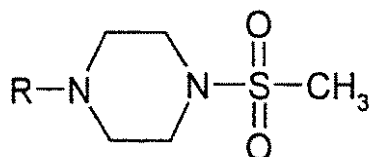
【0138】

1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - メシルピペラジン
 エタノール(500ml)中4,6 - ジクロロピリミジン(39.4g)、1 - メシルピペラジン
 塩酸塩(55.7g)およびトリエチルアミン(116ml)から成る混合物を還流温度で4時間
 攪拌した。次いで混合物を室温で12時間攪拌した。分離した固体を濾過により集め、ス
 ラリーをエタノール(2×80ml、160ml)、次いでジエチルエーテル(150ml)で洗浄
 し、乾燥すると、クリーム固体(71.9g)として1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル)
 - 4 - メシルピペラジンが得られた、mp200 - 202。NMR(d₆-DMSO):2.88(s, 3H),
 3.18(m, 4H), 3.80(m, 4H), 7.04(s, 1H), 8.38(m, 1H);m/z277.3(M+1)。

【0139】

同様の方法を用いて、1 - メシルピペラジン塩酸塩、CAS(161357-89-7)を
 適当なクロロピリジンまたはクロロピリダジンと反応させることにより、下記化合物が得
 られた。

【表11】

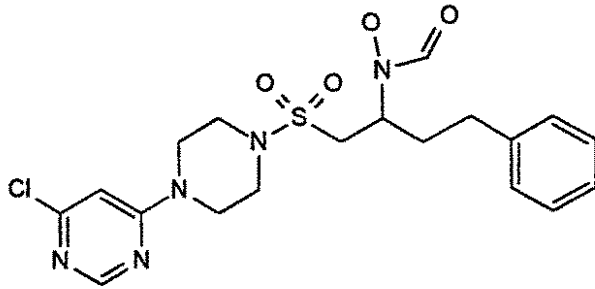


R	MW	m/z (M+1).
2-Cl-ピリミジン-4-イル	276	277
6-Cl-ピリダジン-3-イル	276	277
ピリミジン-4-イル	242	243
6-メトキシピリミジン-4-イル		273.1

【0140】

実施例16

【化38】



10

無水酢酸(19 ml)を蟻酸(7.6 ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌した。テトラヒドロフラン(85 ml)に1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-{{[2-(ヒドロキシアミノ)-4-フェニルブチル]スルホニル}ピペラジン(17.2 g)を溶かした溶液を、27 で25分かけて上記溶液に分割して加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮(水浴温度30)し、残留したゴム状物を酢酸エチル(500 ml)に溶かした。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 ml)で処理し、混合物(pH 8)を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮乾固した。残留した泡沫をエタノールに溶かし、固体を分離し、混合物を2日間攪拌した。固体を濾過により集め、スラリーをジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥すると、無色固体(12.8 g)としてN-[1-({[4-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-フェニルプロピル]-N-ヒドロキシホルムアミドが得られた、mp 155 - 157 。

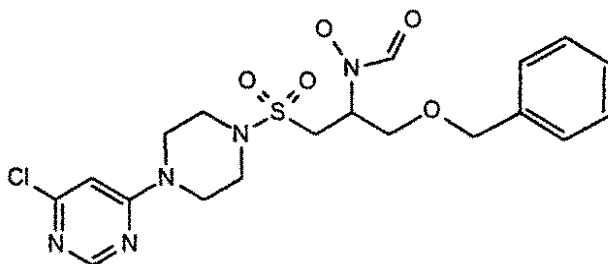
20

【0141】

実測値:C 50.29, H 5.29, Cl 7.82, N 15.31およびS 6.82%。 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ に関する理論値:C 50.27, H 5.33, Cl 7.81, N 15.43およびS 7.06%。NMR(d_6 -DMSO, 373 °K):1.93(m, 1H), 2.03(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.65(m, 1H), 3.20(dd, 1H), 3.26(t, 4H), 3.48(dd, 1H), 3.74(t, 4H), 4.3(vbr, 1H), 6.90(s, 1H), 7.19(m, 3H), 7.27(m, 2H), 8.1(br, 1H), 8.38(s, 1H), 9.5(s, 1H);m/z454.2(M+1)。

【化39】

30



【0142】

無水酢酸(31.5 ml)を蟻酸(12.6 ml)に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌した。テトラヒドロフラン(150 ml)および蟻酸(2.5 ml)に1-{{[3-ベンジルオキシ-2-(ヒドロキシアミノ)プロピル]スルホニル}-4-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン(29.5 g)を溶かした溶液を、25 で25分かけて上記溶液に分割して加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮(水浴温度30)し、残留したゴム状物を酢酸エチル(500 ml)に溶かした。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 x 250 ml)で処理し、混合物(pH 8)を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮乾固した。残留した泡沫をメタノール(70 ml)に溶かし、溶液を16時間攪拌した。溶液を濃縮乾固(水浴温度30)した。残留した泡沫をエタノール(250 ml)中で攪拌し、固体を分離し、混合物を18時間攪拌した。固体を濾過により集め、スラリーをジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥すると、N-[2-(ベンジルオキシ)-1-({[4-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペ

40

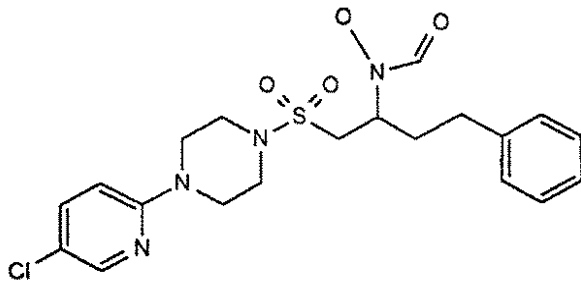
50

ラジノ]スルホニル}メチル)エチル] - N - ヒドロキシホルムアミド (25.5 g) が得られた、mp 118 - 120。

【0143】

実測値:C 48.35, H 5.09, Cl 7.26, N 14.73およびS 6.78%。 $C_{19}H_{24}ClN_5O_5S$ に関する理論値:C 48.56, H 5.15, Cl 7.54, N 14.90およびS 6.82%。NMR(d_6 -DMSO, 373 °K): 3.23(dd, 1H), 3.30(t, 4H), 3.46(dd, 1H), 3.57(dd, 4H), 3.67(dd, 1H), 3.72(t, 4H), 4.50(s, 2H), 4.50(m, 1H), 7.35(m, 5H), 8.15(br, 1H), 8.38(s, 1H), 9.48(br, 1H); m/z 470.2(M+1)。

【化40】



10

【0144】

無水酢酸 (0.8 ml) を蟻酸 (3.2 ml) に直接加えた。溶液を室温で30分間攪拌した。テトラヒドロフラン (5 ml) に1-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-{{[2-(ヒドロキシアミノ)-4-フェニルブチル]スルホニル}ピペラジン} (0.72 g) を溶かした溶液を、室温で上記溶液に加えた。溶液を室温で2日間攪拌した。溶液を濃縮(水浴温度40)した。

20

【0145】

残留物をジクロロメタン中5%メタノールに溶かした。シリカ(5gメルク9385)を溶液に加え、混合物を21時間攪拌し、濃縮乾固した。この物質(シリカに予め吸着させておいた)を、溶離剤としてジクロロメタン中0-3%メタノールを用いる、シリカ(ポンド・エルツ10g)クロマトグラフィーにより精製すると、オレンジ色泡沫(0.17g)としてN-[1-{{[4-(5-クロロ-2-ピリジル)ピペラジノ]スルホニル}メチル}-3-フェニルプロピル]-N-ヒドロキシホルムアミドが得られた。

30

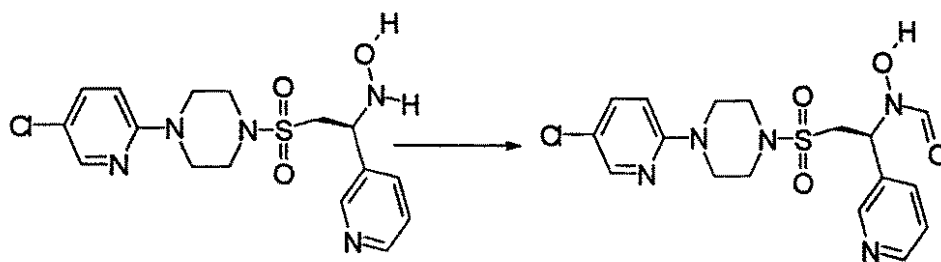
【0146】

NMR(d_6 -DMSO, 373 °K): 1.92(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.64(m, 1H), 3.20(dd, 1H), 3.27(m, 4H), 3.47(dd, 1H), 3.58(m, 4H), 4.35(vbr, 1H), 6.88(dd, 1H), 7.17(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.57(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 8.10(br, 1H), 9.5(s, 1H); m/z 453.3(M+1)。

【0147】

実施例17

【化41】



40

0 で蟻酸 (31.5 ml) に無水酢酸 (7.9 ml) を加えた。20分後、これをTHF (80 ml) および蟻酸 (40 ml) に溶かしたヒドロキシルアミン (6.10 g) に加え、生成した溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物をDCM (500 ml) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 500 ml) で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。DCM (10 ml) に

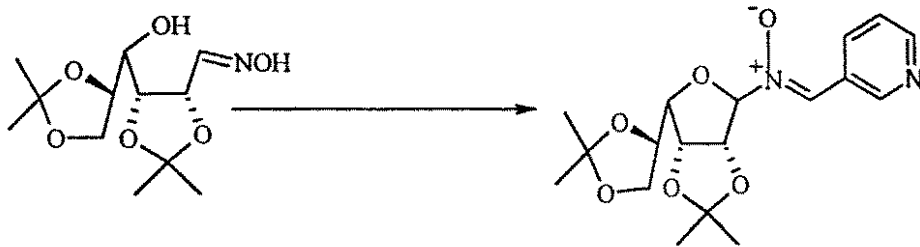
50

溶かした残留物にジエチルエーテル(100ml)を加えると、白色固体(5.60g)として生成物が得られ、これを濾過により集めた。Mpt 168 - 170。NMR(DMSO-d₆ d):10.2(br s, 1H)^{*}, 9.8(brs, 1H)^{*}, 8.7(brs, 1H)^{*}, 8.6(brs, 1H)^{*}, 8.5(d, 1H), 8.3(m, 1H), 8.1(d, 1H), 7.9-7.8(m, 1H), 7.6(dd, 1H), 7.4(dd, 1H), 6.9(d, 1H), 5.8(m, 1H)^{*}, 5.5(m, 1H)^{*}, 4.1-3.6(m, 2H), 3.6(m, 4H), 3.2(m, 4H)。C₁₇H₂₀ClN₅O₄Sに関する元素分析計算値:C 48.0, H 4.7, Cl 8.3, N 16.5, S 7.5。実測値:C 47.9, H 4.7, Cl 8.4, N 16.3, S 7.5。C₁₇H₂₀ClN₅O₄S(M+H)に関する分子量の計算値426、実測値426。^{*} 回転異性体シグナル。

【0148】

段階 A

【化42】



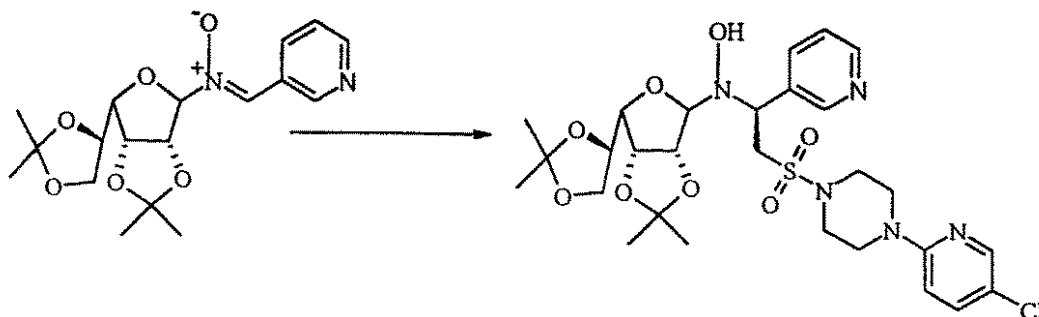
(1)

オキシム(31.05g)[Tetrahedron Letters 1994, 35, 1011]をDCM(500ml)に溶かし、3-ピリジンカルボキシアルデヒド(12.09g)を加えた後、無水硫酸マグネシウム(13.6g)を加えた。室温で2日間攪拌後、さらに硫酸マグネシウム(13.6g)を加え、攪拌をさらに3日間続行した。次いで混合物を濾過し、溶媒を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで磨砕すると白色固体として生成物(36.34g)が得られた。Mpt 174 - 175。NMR(CDCl₃ d):9.0(s, 1H), 8.9(d, 1H), 8.7(d, 1H), 7.7(s, 1H), 7.4(dd, 1H), 5.6(s, 1H), 5.3(d, 1H), 4.9(dd, 1H), 4.6(dd, 1H), 4.4(ddd, 1H), 4.2(dd, 1H), 3.7(dd, 1H), 1.5(s, 3H), 1.4(s, 3H), 1.4(s, 3H), 1.3(s, 3H)。

【0149】

段階 B

【化43】



(1)

(2)

メチルスルホンアミド(14.30g)をTHF(500ml)に溶かし、リチウム・ヘキサメチルジシラジド(78ml、THF中1.0モル)を加えて-10に冷却した。30分後、溶液を-78に冷却し、温度を-65未満に保ちながらTHF(350ml)に溶かしたニトロン(18.00g)を加えた。生成した溶液を-78で3時間攪拌した時点で食塩水(500ml)を加えることによりそれをクエンチングし、水層を酢酸エチル(3×500ml)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮して得られた黄色固体を酢酸エチル/イソヘキサン(4:1)により磨砕し、次いでジクロロメタン/メタノール(97:3)で溶離する

10

20

30

40

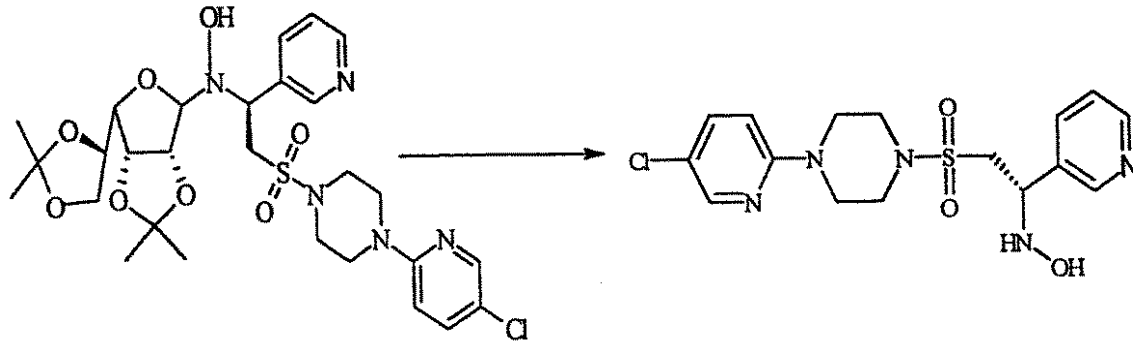
50

フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体として1(16.40g)が得られた。Mpt 209 - 211 (分解)。NMR(CDCl₃ d):8.6(s, 1H), 8.4(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.5(brs, 1H), 7.4(dd, 1H), 7.3(dd, 1H), 6.6(d, 1H), 4.9(d, 1H), 4.8(s, 1H), 4.7-4.6(m, 2H), 4.2-4.1(m, 3H), 3.8(dd, 1H), 3.6(dd, 1H), 3.5-3.4(m, 5H), 3.3-3.2(m, 4H), 1.4(s, 3H), 1.3(s, 3H), 1.3(s, 3H), 1.3(s, 3H)。

【0150】

段階C

【化44】



(2)

(3)

エタノール(300ml)にヒドロキシルアミン2(14.90g)を溶かした溶液に、水(220ml)、次いでO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(13.91g)および重炭酸ナトリウム(6.95g)を加えた。加熱して得られた溶液を80 で一夜攪拌した。エタノールを減圧除去し、残留物を水(500ml)および酢酸エチル(500ml)間に分離した。水層を酢酸エチル(2×500ml)で洗浄し、有機層を合わせ、乾燥し、濃縮して得られた残留物をジクロロメタン(100ml)で磨砕すると、白色固体として3(6.10g)が得られた。母液を酢酸エチル、次いでジクロロメタン/メタノール(96:4)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、さらに3(0.85g)が得られた。M p t 170 - 173 。NMR(DMSO-d₆ d):8.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.6(dd, 1H), 7.6(s, 1H), 7.3(dd, 1H), 6.9(d, 1H), 6.1(brs, 1H), 4.3(brs, 1H), 3.7-3.4(m, 6H), 3.2-3.1(m, 4H)。

【0151】

実施例18

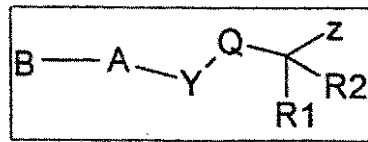
実施例7で概説した方法を用いて、下記化合物が製造された。

【表12】

10

20

30



Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		403	4-PhCH ₂	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		357	4-HCOO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
			PhNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
128	131	412	t-ブチルNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
122	124	446	PhCH ₂ NCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
129	131	423	c-ベンチルNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		390	Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	4-MeO-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		435	4-NO ₂ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		404	4-CH ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	2-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	2-OMe-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	3-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	3-CF ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		424	4-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		420	3-OMe-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	3,4-ジ-Cl-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		438	4-Cl-PhCH ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		452	4-Cl-PhCO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		472	4-F-PhSO ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		436	5-NO ₂ -2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		432	PhCH ₂ CO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		504	2-ナフチルSO ₂	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		467	4-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		392	2-ピラジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		391	2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		396	Cyclohexyl	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		466	3-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		458	4-CF ₃ -Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		467	4-Cl-PhNCO	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		440	2-ナフチル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		356	n-プロピル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		448	4-ビペロニル-CH ₂ -	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		460	4-t-ブチル-PhCH ₂ -	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
55	60	439	4-Cl-PhO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		391	4-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		484	4'-F-4-Ph-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		482	4-Ph-O-Ph	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		404	4-Ph	3-OxoPIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		449	5-CO ₂ Me-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	Ph	RH
		501	2-ピリジルNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		535	5-Cl-2-ピリジルNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		534	4-Cl-PhNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH
		500	PhNCO	ピペリジニル	SO ₂	CH ₂	3,4-di-Cl-Ph	RH

* = M - H

R 2 = 水素

R I P = ピペラジニル

R H = 逆ヒドロキシアミン

10

20

30

40

50

【 0 1 5 2 】

出発物質は次の要領で製造された：

ヒドロキシルアミンを 1 - トランス - スチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - (N - フェニルカルボキシアミド)に加えると、それに続いて実施例 7 記載の要領で生成物の形成が行われた。

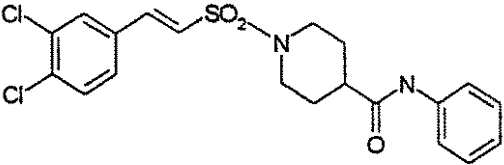
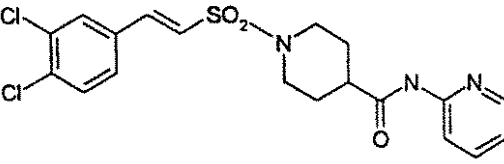
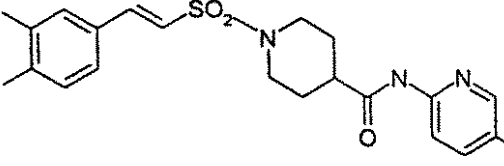
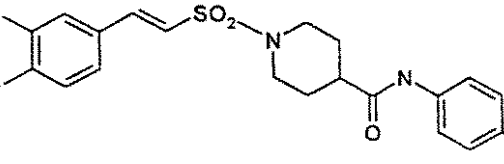
【 0 1 5 3 】

ジメチルホルムアミド(2滴)を、ジクロロメタン(10 mL)中 1 - トランス - スチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸(0.75 g)およびオキサリルクロリド(0.23 mL)の懸濁液に加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、ジクロロメタン(10 mL)に再溶解し、再び濃縮乾固した。得られた残留物をジクロロメタン(4 mL)に溶かし、アニリン(0.23 mL)およびトリエチルアミン(0.35 mL)から成る混合物を滴下した。混合物を20時間攪拌し、2モル希塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥した。溶媒を除去すると、1 - トランス - スチレンスルホニルピペリジン - 4 - (N - フェニルカルボキシアミド)、0.89 gが得られた。

【 0 1 5 4 】

上記方法を用いると、下記の 1 - トランス - スチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - カルボキシアミドが製造された。

【表 1 3】

	438	437(M-1)
	439	440(M+1)
	473	472(M-1)
	472	471(M-1)

【 0 1 5 5 】

THF(30 mL)およびメタノール(6 mL)から成る混合物にエチル・ピペリジン - 4 - カルボキシレート(3.99 g)を溶かした溶液を、水酸化ナトリウム水溶液(2モル NaOH、20 mL)で処理し、混合物を3時間攪拌し、体積が小さくなるまで濃縮し、2モル希塩酸により pH 5 に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル(2 × 25 mL)で抽出し、酢酸エチル抽出物を水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固すると、1 - トランス - スチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸、2.64 gが得られた。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

ジクロロメタン(10 mL)にエチル・ピペリジン - 4 - カルボキシレート(30 mL)およびトリエチルアミン(2.7 mL)を溶かした溶液を、ジクロロメタン(10 mL)にトランス - - スチレンスルホニルクロリド(3.95 g)を溶かした冷却(氷浴)溶液に滴下した。反応混合物を周囲温度に放温し、攪拌を20時間続行した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物を水で希釈し、酢酸エチル(2 × 25 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)すると、エチル - (1 - トランス - - スチレンスルホニル) - ピペリジン - 4 - カルボキシレート、5.76 g、M + H = 324 が得られた。

【0157】

1 - トランス - - 3,4 - ジクロロスチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸の別の製造方法も使用され得る。

10

【0158】

アセトニトリル(15 mL)に1 - トランス - - 3,4 - ジクロロスチレンスルホニルクロリド(2.7 g)およびイソニコチン酸(1.41 g)を溶かした溶液に、2モル水酸化ナトリウム(11 mL)を加え、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を2モル塩酸によりpH 3に酸性化し、酢酸エチル(2 × 15 mL)で抽出し、酢酸エチル抽出物を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮すると、1 - トランス - - 3,4 - ジクロロスチレンスルホニル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート(2.67 g)が得られた、m/z 364 (M + 1)。

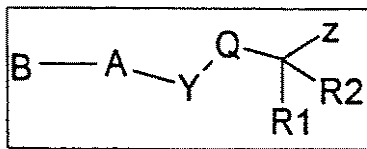
【0159】

実施例 19

下記化合物が製造された。

20

【化45】



RIP = ピペラジニル

Z = 逆ヒドロキサメート基

R2 = 水素

【表14】

30

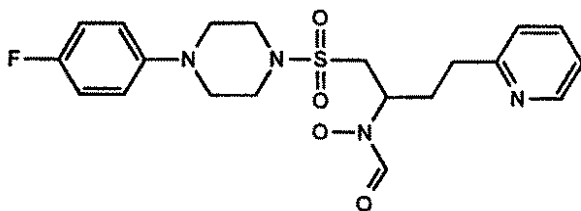
M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	i-プロピル	RH
360	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	エチルスピロ-c-ペンチル	RH
386	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	スピロ-c-ペンチル	RH
450.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-NMe2-Ph	RH
442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Cl-Ph	RH
388	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	tert-ブチル	RH
442	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-Cl-Ph	RH
484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Ph-Ph	RH
468	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2,4ジ-OMe-Ph	RH
452.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-NO2-Ph	RH
475.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-CF3-Ph	RH
475.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-CF3-Ph	RH
374	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	プロピル	RH
458	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	1-ナフチル	RH
387.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-フリル	RH
450.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH2SCH3	RH
388	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	イソブチル	RH
491.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-Br-2-チオフェニル	RH
485.8	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-Br-Ph	RH
458	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ナフチル	RH
496	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-フルオレニル	RH
466	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-CO2Me-Ph	RH
414	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	シクロヘキシル	RH
402	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-ネオペンチル	RH
533.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-(4-Cl-PhO)-Ph	RH
452	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
507.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-(5'-4'-Cl-Ph)フリル	RH
450	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	CH2CH(CH3)Ph	RH
451.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-ピペロニル	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-(OCH2Ph)Ph	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-(OCH2Ph)Ph	RH
	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-CF3-Ph	RH
497.9	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	C6F5	RH

【 0 1 6 0 】

実施例 2 0

我々は、次の化合物に関する NMR データを提供する：

【 化 4 6 】



(DMSO)9.6(1H, s), 8.5(1H, m), 8.4および7.9(1H, s), 7.7(1H, m), 7.2(2H, m), 7.1(2H, m), 7.0(2H, m), 4.7および4.2(1H, 広いm), 3.4(1H, m), 3.3(5H, m), 3.1(4H, m),

10

20

30

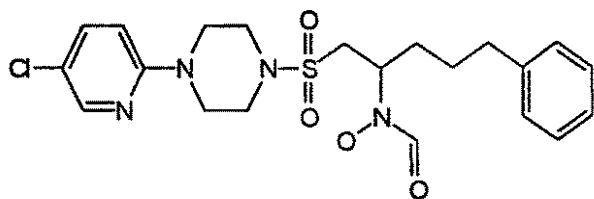
40

50

2.7(2H, m), 2.1(2H, m)。

【 0 1 6 1 】

【 化 4 7 】

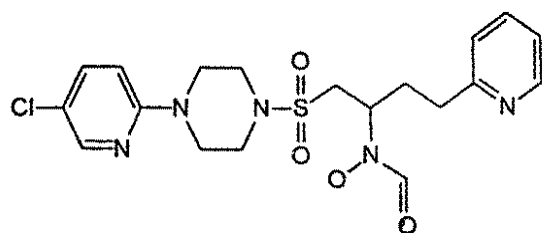


10

(DMSO)9.8および9.5(1H, 広いs), 8.3および8.0(1H, s), 8.1(1H, d), 7.6(1H, dd), 7.2(5H, m), 6.9(1H, d), 4.7および4.1(1H, 広いm), 3.6(4H, m), 3.4(1H, m), 3.3(1H, m), 3.2(4H, m), 2.6(2H, m), 1.6(4H, m)。

【 0 1 6 2 】

【 化 4 8 】

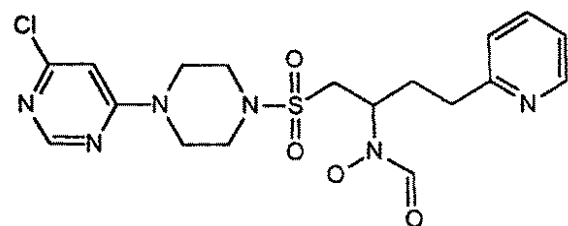


20

(DMSO)9.6(1H, 広いs), 8.4(1H, m), 8.3および7.9(1H, s), 8.1(1H, d), 7.6(2H, m), 7.2(1H, d), 7.1(1H, m), 6.9(1H, d), 4.7および4.1(1H, 広いm), 3.6(4H, m), 3.4(1H, m), 3.3(1H, m), 3.2(4H, m), 2.7(2H, m), 2.0(2H, m)。

【 0 1 6 3 】

【 化 4 9 】

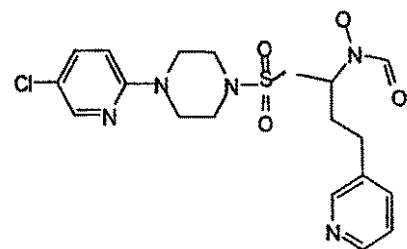


30

(DMSO)9.7(1H, 広いs), 8.5(1H, m), 8.4(1H, m), 8.1および7.9(1H, s), 7.6(1H, m), 7.2(2H, m), 7.0(1H, m), 4.6および4.1(1H, 広いm), 3.7(4H, m), 3.4(1H, m), 3.3(5H, m), 2.7(2H, m), 2.0(2H, m)。

【 0 1 6 4 】

【 化 5 0 】



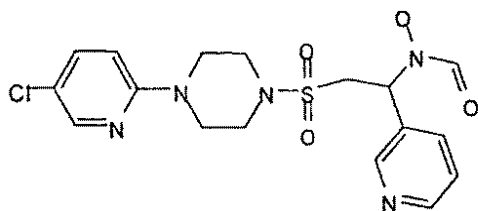
40

(DMSO)9.9(1H, s), 8.4(2H, m), 8.2(1H, d), 7.65(2H, m), 7.3(1H, m), 7.0(1H, m), 4.0-4.2(2H, m), 3.6(4H, brm), 3.4-3.2(6H, brm), 2.0(2H, brm)。

【 0 1 6 5 】

50

【化5 1】

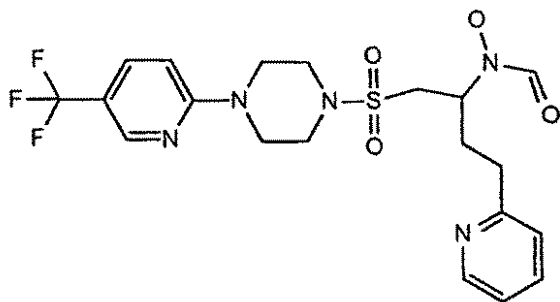


(DMSO)10.0(1H, s), 8.5(2H, d), 8.2(1H, brs), 7.8(1H, br), 7.6(1H, m), 7.4(1H, m), 6.9(1H, m), 3.6(4H, brm), 3.2(6H, brm)。

【0 1 6 6】

10

【化5 2】

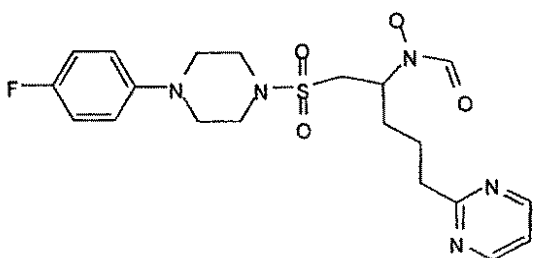


10.0(1H, s), 8.5(2H, m), 8.4および8.0(1H, s), 7.9(1H, m), 7.7(1H, m), 7.3(1H, m), 7.1(1H, m), 3.7(4H, brm), 3.45(2H, m), 3.3(4H, brm), 2.75(3H, m), 2.1(2H, m)。

【0 1 6 7】

20

【化5 3】

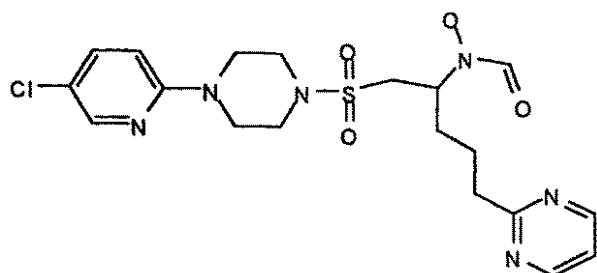


(DMSO)10.0(1H, brs), 8.6(2H, m), 8.2(1H, d), 7.2(1H, m), 6.9(4H, m), 4.9および4.2(1H, br), 3.4(6H, m), 3.0(6H, m), 1.9(4H, m)。

【0 1 6 8】

30

【化5 4】

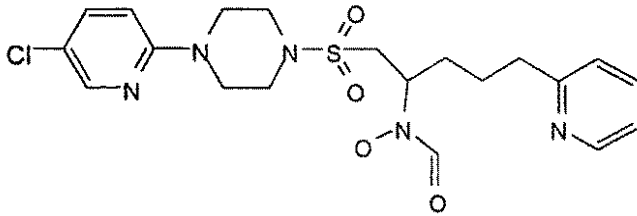


(DMSO)9.8(1H, br), 8.7(2H, m), 8.3および7.9(1H, s), 8.1(2H, s), 7.6(1H, m), 7.3(1H, m), 6.9(1H, m), 4.1(1H, brm), 3.6(4H, m), 3.2(6H, m), 2.8(2H, m), 1.8(4H, m)。

【0 1 6 9】

40

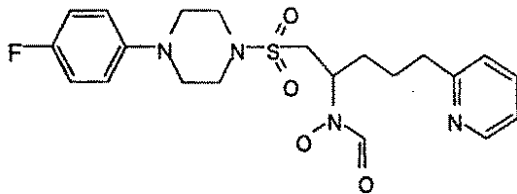
【化5 5】



(CDCl₃) 8.5(1H, m), 8.1(2H, s), 8.5および8.0(1H, s), 7.8(1H, m), 7.4(1H, m), 7.3(2H, m), 6.6(1H, m), 4.8および4.2(1H, brm), 3.6(4H, m), 3.2(6H, m), 2.8(2H, m), 1.8(4H, m)。

【 0 1 7 0 】

【 化 5 6 】



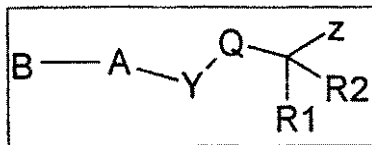
(DMSO) 8.5(1H, d), 8.4および8.2(1H, s), 7.7(1H, m), 7.2(6H, m), 4.8および4.2(1H, brm), 3.6(4H, m), 3.2(6H, m), 2.8(2H, m), 1.8(4H, m)。

【 0 1 7 1 】

実施例 2 1

下記化合物が製造された。

【 化 5 7 】



R I P = ピペラジニル

Z = 逆ヒドロキサメート基

R 2 = 水素

【 表 1 5 】

10

20

30

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		467	4-C1-Ph	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
55	60	456	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	c-ヘキシル C(Me)CH2	RH
125	128	440	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SCH2	RH
130	131	460	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	2-インダン CH2	RH
64	65	448	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	(R)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
63	64	448	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
132	137	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	2-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	3-C1-PhCH(CH3)CH2	RH
		469	5-C1-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピラジン CH(CH3)CH2	RH
		516	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	4-C1-Ph-S-CH(CH3)CH2	RH
		466	3-C1-Ph	PIP	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
		467	5-C1-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	(S)-2-PhCH(CH3)CH2	RH
50	51	450	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	2-ピラジン CH(CH3)CH2	RH
60	61	454	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	2-チオフェニル CH(CH3)CH2	RH
82	83	449	4-F-Ph	ピペリジニル	SO2	CH2	4-ピリジル CH(CH3)CH2	RH
65	66	407	4-F-Ph	PIP	SO2	CH-Ph		RH
91	100	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SOCH2	RH
142	145	484	4-F-Ph	PIP	SO2	CH2	PhCH2SOCH2	RH
		455	5-C1-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリミジニル CH2CH2	RH
		460	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリミジニル CH2CH2CH2	RH
		444	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		464	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-チオフェニル CH2CH2CH2	RH
		445	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル CH2CH2	RH
		459	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジル CHHH2CH2CH2	RH
		460	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		445	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジル CH2CH2	RH
		417	5-シアノ-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル	RH
		498/ 500	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	2-ピリジル CH2CH2	RH
		498/ 500	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル CH2CH2	RH
		497/ 499	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2CH2	RH
		513/ 515	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	PhCH2OCH2	RH
		470/ 472	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO2	CH2	3-ピリジル	RH

【表 16】

10

20

30

Mp 低	Mp 高	M+H	B	A	Y	Q	R1	Z
		517/ 519	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		513/ 515	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		512/ 514	5-Br-2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリジルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		436	2-ピラジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		439	2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		440	2-ピラジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		488.1	5-C1-2-ピリジル	4-0-ピペリジ ニル	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
103	104	484.1	5-C1-2-ピリジル	4-0-ピペリジ ニル	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		483.3	5-C1-2-ピリジル	4-0-ピペリジ ニル	SO ₂	CH ₂	2-ピリジルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		508.1	5-C1-2-ピリジル	4-0-ピペリジ ニル	SO ₂	CH ₂	3,4-ジ-C1-Ph	RH
		504/ 506	5-C1-2-ピリジル	PIP	SO ₂	CH ₂	3-ピリジル-5-プロモ	RH
123	125	466.3	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	PhCH ₂ OCH ₂	RH
99	101	451.3	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリジルCH ₂ CH ₂	RH
95	99	451.4	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	3-ピリジルCH ₂ CH ₂	RH
156	158	470.3	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-チオフェニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
122	124	466.3	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH
		465.3	6-MeO-4-ピリミジニル	PIP	SO ₂	CH ₂	2-ピリジルCH ₂ CH ₂ CH ₂	RH

10

20

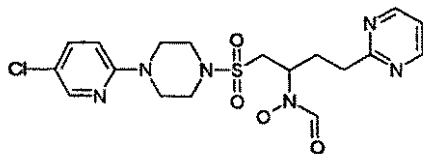
化合物は全て、実施例 1 と同様にして製造されたが、ただし、実施例 1 4 の記載に従い製造される環 A が 4 - O - ピペリジニルであるものは例外とする。

【 0 1 7 2 】

実施例 2 2

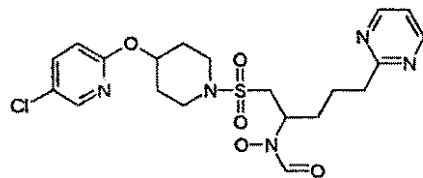
我々は実施例 2 1 で列挙された下記化合物に関する N M R データを提供する。

【 表 1 7 】



M452587 - 新規化合物

NMR (DMSO) 9.9,9.6 (1H broad s); 8.6 (2H m); 8.3 および 7.9 (1H s); 8.1 (1H,dd); 7.3 (1H,m) 6.9 (1H,d); 4.7 および 4.2 (1H broad,m); 3.6 (4H,m); 3.4-3.2 (6H,m); 2.8 (2H,m); 2.1 (2H,m).



(DMSO) 9.9 および 9.6 (1H, broad s), 8.7 (2H, d), 8.3 および 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, d), 7.8 (1H, dd), 7.3 (1H, m), 6.9 (1H, d), 5.1 (1H, broad m), 4.7 および 4.1 (1H, broad m), 3.4 (3H, m), 3.1 (3H, m), 2.9 (2H, m), 2.0 (2H, m), 1.7 (6H, m).

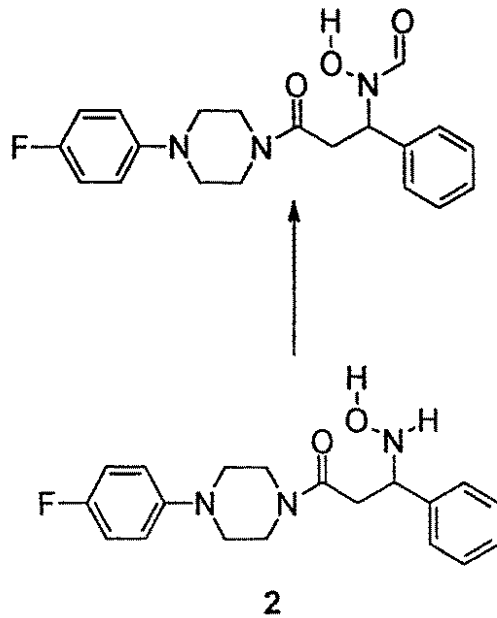
30

40

【 0 1 7 3 】

実施例 2 3

【 化 5 8 】



10

の製造

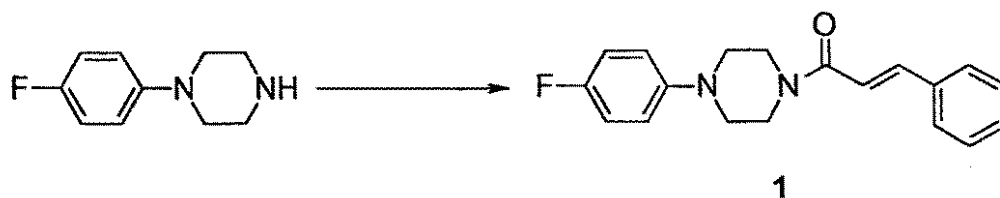
0 で蟻酸(4.8ml)に、無水酢酸(1.2ml)を加えた。20分後、これをTHF(11ml)および蟻酸(5ml)に溶かしたヒドロキシルアミン2(0.68g)に加え、生成した溶液を室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物をDCM(100ml)に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×100ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン/メタノール(96:4)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、ゴム状物として生成物(0.41g)が得られた。NMR CDCl₃ :9.7(brs, 1H)^{*}, 9.2(brs, 1H)^{*}, 8.4(s, 1H)^{*}, 8.0(s, 1H)^{*}, 7.5-7.2(m, 5H), 7.0-6.8(m, 4H), 5.7(m, 1H)^{*}, 5.4(m, 1H)^{*}, 3.9-3.4(m, 5H), 3.3(m, 1H)^{*}, 3.2-2.9(m, 4H), 2.8(m, 1H)^{*}。C₂₀H₂₂FN₃O₃(M+H)に関する分子量、計算値372、実測値372。*回転異性体シグナル。

20

【0174】

段階A

【化59】



30

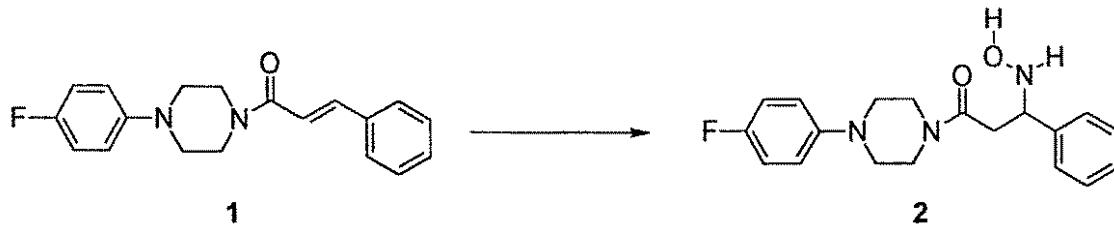
DCM(10ml)に溶かした1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(1.00g)に、DCM(10ml)中シナモイルクロリド(0.85g)、次いでトリエチルアミン(1.55ml)を加えた。溶液を室温で一夜攪拌した。次いで、それをDCM(150ml)および水(100ml)間に分離し、次いで有機層を水(100ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮乾固して得られたクリーム固体をジエチルエーテル(10ml)で磨砕すると、白色固体として1(1.20g)が得られた。NMR CDCl₃ :7.7(d, 1H), 7.5(m, 2H), 7.4(m, 3H), 7.0-6.9(m, 5H), 4.0-3.8(m, 4H), 3.1(m, 4H)。C₁₉H₁₉FN₂O(M+H)に関する分子量、計算値311、実測値311。

40

【0175】

段階B

【化60】



THF (40 ml) に溶かしたアミド (2.00 g) に、ヒドロキシルアミン (1 ml、50% 水溶液) を加えた。溶液を室温で 48 時間攪拌した。次いで溶媒を減圧濃縮し、トルエンを加え (50 ml)、これをまた減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (98 : 2) により磨砕し、母液をジクロロメタン/メタノール (98 : 2) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、ゴム状物として 2 (0.70 g) が得られた。NMR CDCl_3 : 7.5-7.2(m, 5H), 7.0-6.9(m, 2H), 6.9-6.8(m, 2H), 4.5(dd, 1H), 3.8-3.7(m, 2H), 3.6-3.5(m, 2H), 3.1-2.8(m, 5H), 2.7(dd, 1H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ (M + H) に関する分子量、計算値 344、実測値 344。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 213/85	(2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 215/12	(2006.01)	C 0 7 D 215/12	
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 237/20	(2006.01)	C 0 7 D 237/20	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 241/04	(2006.01)	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 243/14	(2006.01)	C 0 7 D 243/14	
C 0 7 D 263/58	(2006.01)	C 0 7 D 263/58	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 309/06	(2006.01)	C 0 7 D 309/06	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 333/28	(2006.01)	C 0 7 D 333/28	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 295/20	(2006.01)	C 0 7 D 295/20	A
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/451	(2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 バーナード・クリストフ・バーラーム

アメリカ合衆国19850-5437デラウェア州ウィルミントン、ポスト・オフィス・ボックス
15437、コンコード・パイク1800番

(72)発明者 ニコラス・ジョン・ニューコーム

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク
、ミアサイド

(72)発明者 ハワード・タッカー

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク
、ミアサイド

(72)発明者 デイビッド・ウォーターソン

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク

、ミアサイド

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第98/005635(WO, A1)
国際公開第95/033731(WO, A1)
国際公開第98/032748(WO, A1)
特表2001-512138(JP, A)
特表2002-518368(JP, A)
国際公開第98/027069(WO, A1)
国際公開第98/016514(WO, A1)
国際公開第99/038843(WO, A1)
国際公開第99/002510(WO, A1)
国際公開第00/012477(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211-C07D 409
A61K 31
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)