

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-515976

(P2005-515976A)

(43) 公表日 平成17年6月2日(2005. 6. 2)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07D 207/46**  
**A61K 31/4025**  
**A61K 31/454**  
**A61K 31/496**  
**A61P 1/02**

F I

C O 7 D 207/46 C S P  
 A 6 1 K 31/4025  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 P 1/02

テーマコード (参考)

4 C O 6 3  
 4 C O 6 9  
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-542144 (P2003-542144)  
 (86) (22) 出願日 平成14年11月6日 (2002. 11. 6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月1日 (2004. 7. 1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/002023  
 (87) 国際公開番号 W02003/040098  
 (87) 国際公開日 平成15年5月15日 (2003. 5. 15)  
 (31) 優先権主張番号 0103710-0  
 (32) 優先日 平成13年11月7日 (2001. 11. 7)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二  
 (74) 代理人 100072730  
 弁理士 小島 一晃

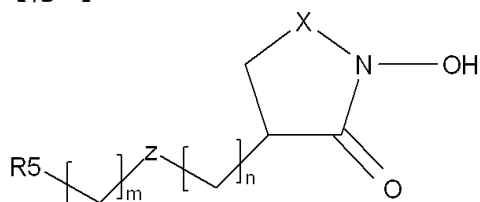
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規メタロプロテイナーゼ阻害剤

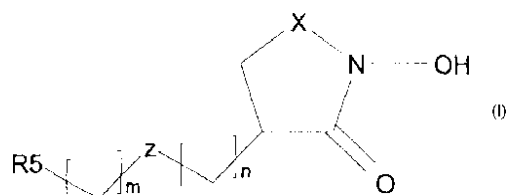
(57) 【要約】

メタロプロテイナーゼ阻害剤、特にMMP 1 2の阻害  
 剤として有用な式 (I) :

【化1】



(I)



(II)

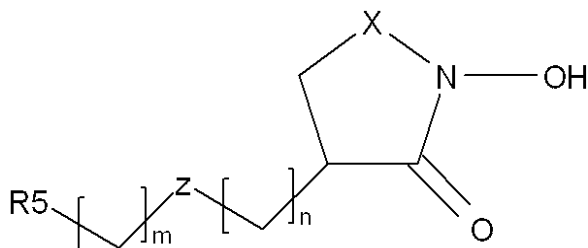
の化合物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

10

[式中、

X は、CO、CS、またはCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>から選択され；Z は、SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>)、N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>、またはN(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>)から選択され；

n は、0 または 1 であり；

m は、0 または 1 であり；

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、H または C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> は、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、フェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、  
またはヘテロアリール - C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；

20

R<sub>5</sub> は、それぞれが、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択され、7 個までの環原子を有する、1 個、2 個、もしくは 3 個の環構造を含む単環式、二環式、または三環式の基であって、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルケニル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシ、チオーロ、C<sub>1</sub> - 6 チオーロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 チオーロ - ハロアルキル、スルホノ、C<sub>1</sub> - 6 スルホノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 スルホノ - ハロアルキル、アミノスルホニル、スルホキシ、C<sub>1</sub> - 6 スルホキシアルキル、アミノ、シアノアミノ、ヒドラジン、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、アミノカルボニルアミン、メチルスルホンアミン、アセトアミド、N - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)アセトアミド、カルボキサミド、  
N(C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルボキサミド、N,N - ジ - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルバメート、シアノ、C<sub>1</sub> - 6 シアノアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、N - メチルホルムアミド、メチルホルメート、エチルホルメート、アセチル、アセトキシから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、所望により置換されており；  
R<sub>5</sub> が二環式または三環式の基である場合、それぞれの環は、次の環構造に、直接結合、  
- O -、- S -、- N -、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 ヘテロアルキルによって結合しているか、または次の環構造に縮合している]の化合物、またはその薬学的に許容される塩  
もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

30

## 【請求項 2】

X が CO または CH<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩  
もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

40

## 【請求項 3】

Z が SO<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>) である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩  
もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

## 【請求項 4】

m が 0 であり、そして n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩  
もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

## 【請求項 5】

R<sub>3</sub> が、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、またはフェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩  
もしくは *in vivo* で加水分解され得る

50

エステル。

【請求項 6】

R 5 が、それぞれが、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択され、7 個までの環原子を有する、1 個、2 個、もしくは 3 個の環構造を含む、単環式、二環式、または三環式の基であって、それぞれの環構造が、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシ、アセトアミド、N - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)アセトアミド、カルボキサミド、N(C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルボキサミド、N,N - ジ - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルバメート、またはシアノから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、所望により置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

10

【請求項 7】

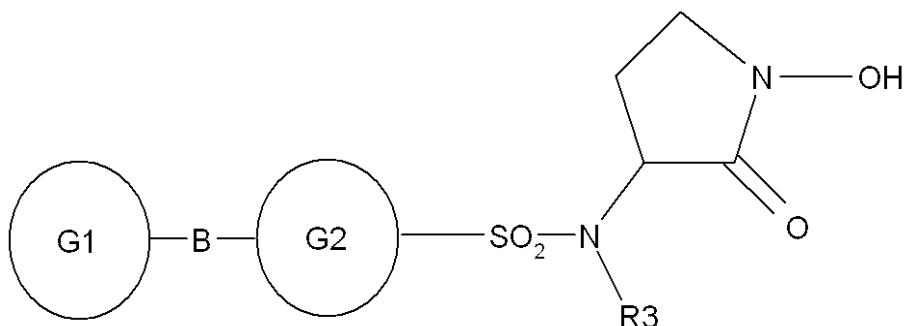
R 5 が、アリールまたはヘテロシクロアルキルから独立に選択される、7 個までの環原子を有する、1 個もしくは 2 個の環構造を含む、二環式もしくは三環式の基であって、それぞれの環構造が、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、所望により置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 8】

式 II:

20

【化 2】



II

30

[式中、

R 3 は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、またはフェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；

G 1 と G 2 のそれぞれが、単環式の基であり、それぞれが、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、7 個までの環原子を有する環構造を含む 1 つの環構造を含み、それぞれの環構造が、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、または C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、所望により置換されており；

B は、直接結合または - O - である]の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

40

【請求項 9】

G 1 が、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 3 ハロアルキルによって所望により置換されている、アリールまたはヘテロアリールから選択される環構造である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 10】

G 2 が、アリールまたはヘテロアリールから選択される環構造、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 5 員環もしくは 6 員環のヘテロシクロアルキルである、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 11】

50

B が直接結合である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 8 に記載の式 II の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

ヒトもしくは動物の身体の治療的処置方法に使用するための、請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 8 に記載の式 II の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

10

【請求項 14】

治療薬として使用するための、請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 8 に記載の式 II の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 8 に記載の式 II の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、治療上効果的な量で温血動物に投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾病状態を処置する方法。

【請求項 16】

20

1 個もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼによって介在される疾病状態の処置に使用するための医薬の製造における、請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 8 に記載の式 II の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、メタロプロテイナーゼの阻害に有用な化合物、特にこれらの化合物を含む医薬組成物と、その使用に関する。

【0002】

30

本発明の化合物は、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの阻害剤である。メタロプロテイナーゼは、近年急激にその数が増加しているプロテイナーゼ(酵素)のスーパーファミリーである。構造的および機能的な考察に基づいて、これらの酵素は、N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6 で記載されたように、ファミリーとサブファミリーに分類される。メタロプロテイナーゼの例は、コラゲナーゼ(MMP 1、MMP 8、MMP 13)、ゼラチナーゼ(MMP 2、MMP 9)、ストロメライシン(MMP 3、MMP 10、MMP 11)、マトリライシン(MMP 7)、メタロエラスターゼ(MMP 12)、エナメライシン(MMP 19)、MT-MMP(MMP 14、MMP 15、MMP 16、MMP 17)のような、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)；TNF 変換酵素(ADAM 10、TACE)のような、セクレターゼおよびシェダーゼを含むレプロリシン、アダマライシン、またはMDCファミリー；コラーゲン前駆体加工・処理プロテイナーゼ(PCP)のような酵素を含むアスタシン・ファミリー；およびアグリカナーゼのような他のメタロプロテイナーゼ、エンドセリンコンバーターゼファミリー、およびアンジオテンシンコンバーターゼファミリーを含む。

40

【0003】

メタロプロテイナーゼは、胎児の発育、骨形成、月経周期間の子宮の再構成のような、組織の再構成を含む、多血性の生理学的疾病過程に重要であると信じられている。これは、メタロプロテイナーゼが、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンのような広範囲のマトリックス基質の開裂を行い得ることに基づく。メタロプロテイナーゼはまた、腫瘍壊死因子(TNF)のような生物学的に重要な細胞の媒介物の加工・処理または分泌

50

；および親和性の低い I g E 受容体 C D 2 3 のような、生物学的に重要な膜タンパク質 (より完全なリストは N. M. Hooper et al., (1997) Biochem J. 321:265-279 参照のこと) の翻訳後のタンパク質分解過程または切断において、重要であると信じられている。

#### 【 0 0 0 4 】

メタロプロテイナーゼは、多くの疾病状態と関連している。1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの活性の阻害は、これらの疾病状態、例えば：関節の炎症 (特にリウマチ性関節炎、骨関節炎、痛風)、胃腸管の炎症 (特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃炎)、皮膚の炎症 (特に乾癬、湿疹、皮膚炎) のような様々な炎症性およびアレルギー性疾患；腫瘍の転移または浸潤；骨関節炎のような細胞外マトリックスの無制御の分解；骨の再吸収性疾患 (骨粗鬆症、ページェット病)；異常血管新生と関連した疾患；糖尿病、歯周病 (歯肉炎など) と関連した、コラーゲンの再構築の亢進；角膜の潰瘍、皮膚の潰瘍、手術後の状態 (結腸の吻合口など)、皮膚の創傷治癒；中枢および末梢神経系の髄鞘を破壊する疾患 (多発性硬化症など)；アルツハイマー病；再狭窄、アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患において観察される、細胞外マトリックスの再構成；喘息；鼻炎；および慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) において、十分有益であり得る。

10

#### 【 0 0 0 5 】

M M P 1 2 はまた、マクロファージ・エラスターゼまたはメタロエラスターゼとして知られており、これは初めに、マウスにおいて、Shapiro らによってクローニングされ [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664]、そしてヒトにおいて、同じグループによって 1995 年にクローニングされた。M M P - 1 2 は、活性化されたマクロファージにおいて優先的に発現され、喫煙者由来の肺胞マクロファージから [Shapiro et al, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824]、そしてアテローム性硬化症の病変部における泡沫細胞中で [Matsumoto et al, 1998, Am J Pathol 153: 109]、分泌されることが示されている。C O P D のマウスのモデルは、6 月間、1 日当たり 2 本、週 6 日 タバコの煙で負荷をかけたマウスをベースとしている。野生型のマウスは、該処置の後肺気腫にかかった。M M P 1 2 ノックアウトマウスが該モデルで試験した場合、肺気腫にほとんどかからなかった。このことは、M M P - 1 2 が C O P D の病理変化におけるキーエンザイムであることを強く示している。C O P D (肺気腫および気管支炎) における M M P 1 2 のような M M P の役割は、Anderson and Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38 において論じられている。近年では、ヒトの頸動脈プラーク Kangavari において、喫煙がマクロファージの浸潤およびマクロファージに誘導される M M P - 1 2 の発現を増大させることが見出されている (Matetzky S, Fishbein MC et al., Circulation 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000)。

20

30

#### 【 0 0 0 6 】

M M P 1 3、またはコラゲナーゼ 3 は、胸部腫瘍から得た c D N A ライブラリーから初めてクローン化された [J. M. P. Freije et al., (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773]。広範囲の組織由来の R N A の P C R - R N A 分析は、胸部繊維腺腫、正常もしくは休止乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺、耳下腺または乳癌細胞腺 (T 4 7 - D、M C F - 7、Z R 7 5 - 1) では発見されなかったことから、M M P 1 3 の発現が胸部癌に限定されることを示した。観察の結果、M M P 1 3 は、形質転換した表皮のケラチン生成細胞 [N. Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250]、扁平上皮細胞癌 [N. Johansson et al., (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508]、および表皮細胞の腫瘍 [K. Airola et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231] において検出された。これらの結果は、M M P 1 3 が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に胸部癌病変や、皮膚の発癌における悪性の上皮細胞成長において観測されるような、転移に関連している細胞外マトリックスの分解と、細胞 - マトリックス相互作用に参与し得ることを示唆する。

40

#### 【 0 0 0 7 】

近年発表されたデータは、M M P 1 3 が、他の結合組織の入替え (turnover) に役割を果

50

たすことを示唆している。例えば、タイプIIコラーゲンの分解における、MMP 13の基質特異性と優先性に矛盾することなく [P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550]、MMP 13は、一次骨形成と骨格の再構築に際して [M. Stahle-Backdahl et al., (1997) Lab. Invest. 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397]; リウマチ性関節炎や骨関節炎のような破壊的関節疾患において [D. Wernicke et al., (1996) J. Rheumatol. 23:590-595; P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) Arthritis Rheum 40(8):1391-1399];さらには人工股関節の無菌的緩みに際して [S. Imai et al., (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-710]、ある役割を果たすとの仮説が提示されている。MMP 13はまた、慢性的に炎症を起こしている歯肉組織の粘膜の上皮細胞に局在する [V. J. Uitto et al., (1998) Am. J. Pathol. 152(6):1489-1499] ことから、成人の慢性歯周炎および慢性的な損傷を受けているコラーゲン・マトリックスの再構成 [M. Vaalamo et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1):96-101] に関係している。

10

#### 【0008】

MMP 9 (ゼラチナーゼ B ; 92 kDa タイプ IV コラゲナーゼ ; 92 kDa ゼラチナーゼ)は、初めて精製され、クローン化され、1989年に配列決定された、分泌性タンパク質である (S.M. Wilhelm et al., (1989) J. Biol Chem. 264(29): 17213-17221、訂正の発表 J. Biol Chem. (1990) 265(36): 22570)。MMP 9の近年のレビューは、このプロテアーゼについての詳細な情報と参考文献の、優れた情報源である : T.H. Vu and Z. Werb (1998) (Matrix Metalloproteinases (1998) W.C. Parks and R.P. Mecham 編 pp115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7)。下記の事項は、T.H. Vu & Z. Werb (1998) によるレビューから引用する。

20

#### 【0009】

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

30

#### 【0010】

様々な生理学的な、および病理学的なプロセスにおいて、MMP 9の役割に関わるデータは増大している。生理学的な役割は、胚の着床の初期段階における、子宮の上皮を通じた胚のトロホブラストの浸潤 ; 骨の成長と発達における幾つかの役割 ; および炎症性の細胞の、血管から組織への移動を含む。

40

#### 【0011】

MMP - 9の放出は、酵素免疫アッセイを用いて測定され、別の集団からのものと比べて、処置していない喘息由来の体液およびAM上清において、有意に増加している [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., (Nov 1997) 17 (5):583-591]。また、増大したMMP 9発現は、特定の別の病状においても観測されている。そのことによって、MMP 9は、例えば、関節炎、腫瘍の転移、アルツハイマー病、多発性硬化症、急性の環状動脈症状、例え

50

ば心筋梗塞などを引き起こすアテローム性硬化症におけるプラーク破裂、のような疾病過程において、MMP-9が関係している。

【0012】

MMP-8 (コラゲナーゼ-2、好中球コラゲナーゼ)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの53 kDaの酵素であり、好中球において優先的に発現される。近年の研究では、MMP-8が、他の細胞、例えば骨関節炎の軟骨細胞においても発現されることが示されている [Shlopov et al, (1997) Arthritis Rheum, 40:2065]。好中球によって生産されるMMPは、組織の再構成を引き起こし得、従って、MMP-8をブロックすることは、例えば肺などの繊維性疾患において、また肺気腫のような破壊性疾患において、有益な効果を有する。MMP-8はまた、骨関節炎において、増大するように制御されることが見出されており、このことは、MMP-8をブロックすることが、該疾患において有益であり得ることも示している。

10

【0013】

MMP-3 (ストロメライシン-1)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの53 kDaの酵素である。MMP-3の活性は、炎症性歯肉から摘出された腺維芽細胞において、示されており [Uitto V. J. et al, (1981) J. Periodontal Res., 16:417-424]、酵素のレベルが歯肉疾患の重症度に関連している [Overall C. M. et al, (1987) J. Periodontal Res., 22:81-88]。MMP-3はまた、様々な慢性の潰瘍において、基底ケラチノサイトによって生産されている [Saarialho-Kere U. K. et al, (1994) J. Clin. Invest., 94:79-88]。MMP-3のmRNAおよびタンパク質は、増殖しつつある表皮部位に当たる損傷末端から遠位で、基底ケラチノサイトの近くで検出された。MMP-3は、従って、表皮の治療を妨げる。数人の研究者が、リウマチ性および骨関節炎の患者から得た滑液中で、コントロールに比べ、MMP-3が一貫して高いことを示している [Walaikovits L. A. et al, (1992) Arthritis Rheum., 35:35-42; Zafarullah M. et al, (1993) J. Rheumatol., 20:693-697]。これらの研究は、MMP-3の阻害剤が、細胞外マトリックスの分解を伴う疾患、リンパ球の浸潤による炎症を引き起こす疾患、または組織の機能に必要な構造的完全性を損なう疾患を処置すると考える基礎を提供する。

20

【0014】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物の幾つかは既知であり、薬学的使用のために開発されているものもある (例えば Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282 によるMMP阻害剤のレビュー参照)。化合物の異なるクラスによって、様々なメタロプロテイナーゼを阻害するための活性と選択性の程度が異なり得る。

30

【0015】

Whittaker M. et al (1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776) は、広範囲の既知のMMP阻害化合物をレビューしている。彼らは、有効なMMP阻害剤が、亜鉛結合基もしくはZBG (活性部位の亜鉛イオン(II)にキレートし得る官能基)、酵素のバックボーンと水素結合相互作用する少なくとも1つの官能基、および酵素のサブサイトと有効な van der Waals 相互作用を行う1もしくはそれ以上の側鎖を必要とすると述べている。既知のMMP阻害剤における亜鉛結合基は、ヒドロキサメート、リバース・ヒドロキサメート、チオール、カルボキシレート、およびリン酸を含む。

40

【0016】

我々は、MMP阻害剤であり、MMPを阻害することに特定の関心がもたれる新規の化合物群を見出した。本発明の化合物は、強力なMMP-12阻害剤であり、有益な作用強度、選択性、および/または薬物動態学的特性を有する。

【0017】

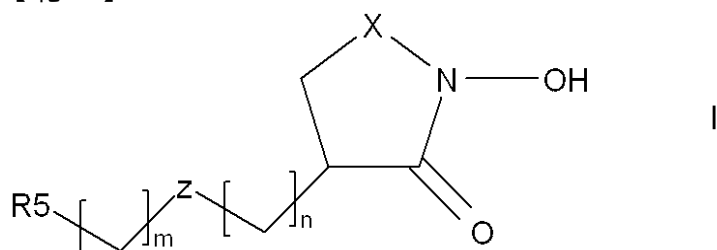
メタロプロテイナーゼ阻害剤は、メタロプロテイナーゼ (例えばMMP) の活性を阻害する化合物である。非制限的实施例によって、阻害化合物は、in vitro で0.1 - 1000 nMの範囲のIC<sub>50</sub>を示し得る。

【0018】

本発明の第1の態様において、我々は、式I：

50

## 【化 1】



[式中、

X は、CO、CS、またはCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>から選択され；Z は、SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>)、N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>、またはN(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>)から選択され；

n は、0 または 1 であり；

m は、0 または 1 であり；

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、H または C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> は、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、フェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、またはヘテロアリール - C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；

R<sub>5</sub> は、それぞれが、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択され、7 個までの環原子を有する、1 個、2 個、もしくは 3 個の環構造を含む単環式、二環式、または三環式の基であって、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルケニル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシ、チオーロ、C<sub>1</sub> - 6 チオーロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 チオーロ - ハロアルキル、スルホノ、C<sub>1</sub> - 6 スルホノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 スルホノ - ハロアルキル、アミノスルホニル、スルホキシ、C<sub>1</sub> - 6 スルホキシアルキル、アミノ、シアノアミノ、ヒドラジン、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、アミノカルボニルアミン、メチルスルホンアミン、アセトアミド、N - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)アセトアミド、カルボキサミド、N(C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルボキサミド、N,N - ジ - (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)カルバメート、シアノ、C<sub>1</sub> - 6 シアノアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、N - メチルホルムアミド、メチルホルメート、エチルホルメート、アセチル、アセトキシから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、所望により置換されており；R<sub>5</sub> が二環式または三環式の基である場合、それぞれの環は、次の環構造に、直接結合、-O-、-S-、-N-、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 ヘテロアルキルによって結合しているか、または次の環構造に縮合しており；

上記の何れのアルキルも、直鎖であっても分枝であってもよく；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含むヘテロ原子 - 置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールも、N、O、S から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含む]の化合物を提供する。

## 【0019】

R<sub>5</sub> において、環構造における所望による置換基は、それぞれ、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)；C<sub>1</sub> - 6 アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはtert - ブチル)；C<sub>1</sub> - 6 アルケニル(例えばビニル)；C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル)；C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル)；C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)；チオーロ(-SH)；C<sub>1</sub> - 6 チオーロアルキル(例えばメチルスルフィド、エチルスルフィド、プロピルスルフィド)；C<sub>1</sub> - 6 チオーロ - ハロアルキル(例えばトリフルオロメチルスルフィド)；スルホノ；C<sub>1</sub> - 6 スルホノアルキル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル)；C<sub>1</sub> - 6 スルホノ - ハロアルキル(例えばトリフルオロメチルス

10

20

30

40

50



ルホニル)；アミノスルホニル；スルホキシ； $C_{1-6}$  スルホキシアルキル(例えばメチルスルホキシ)；アミノ；シアノアミノ；ヒドラジン； $C_{1-6}$  アミノアルキル(例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ホルミルアミン)；アミノカルボニルアミン；メチルスルホンアミン；アセトアミド( $-CH_2CONH_2$  または  $-NHCOCH_3$ )； $N-(C_{1-3}$  アルキル)アセトアミド；カルボキサミド(例えばエチルオキシカルボニルアミン)； $N(C_{1-3}$  アルキル)カルボキサミド； $N,N$ -ジ- $(C_{1-3}$  アルキル)カルバメート；シアノ； $C_{1-6}$  シアノアルキル(例えばシアノメチル)；ヒドロキシ；ニトロ；ニトロソ；ホルミル； $N$ -メチルホルムアミド；メチルホルメート；エチルホルメート；アセチル；アセトキシから選択される。

10

## 【0020】

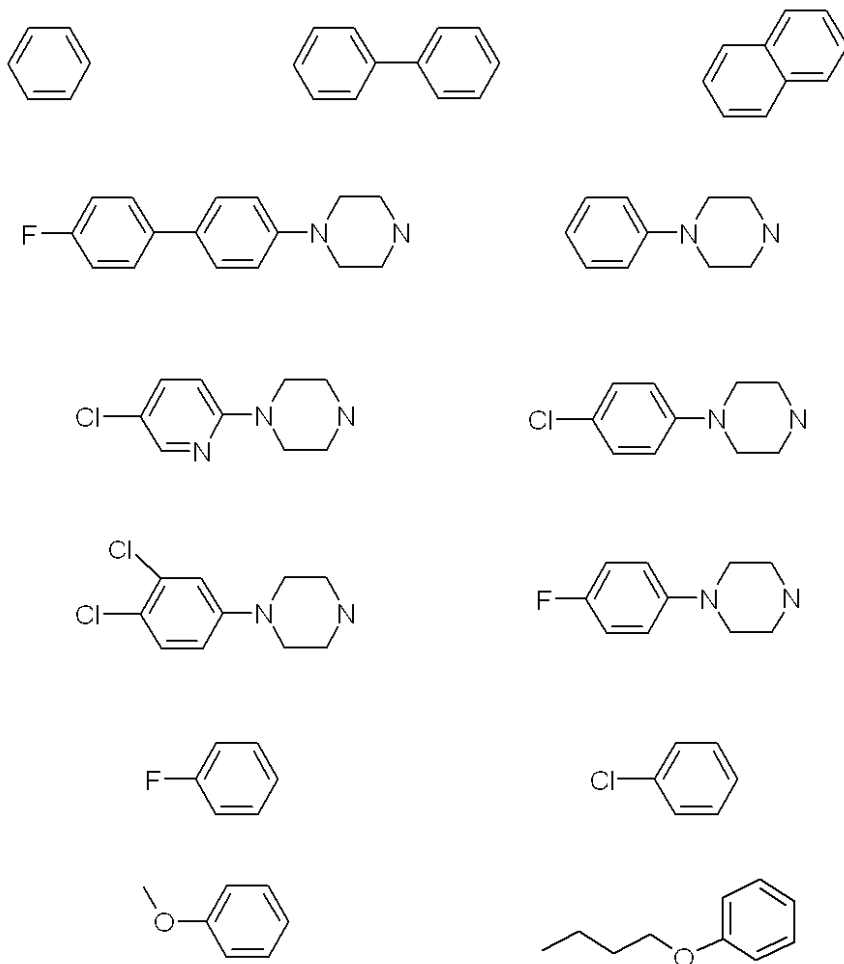
好ましくは、 $R_5$  は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、7個までの環原子を有する、1個、2個、もしくは3個の環構造を含む、単環式、二環式、または三環式の基であって、それぞれの環構造が、独立に、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アセトアミド、 $N-(C_{1-3}$  アルキル)アセトアミド、カルボキサミド、 $N(C_{1-3}$  アルキル)カルボキサミド、 $N,N$ -ジ- $(C_{1-3}$  アルキル)カルバメート、またはシアノから独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって、所望により置換されている。

## 【0021】

20

$R_5$  における適切な基は、下記：

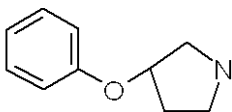
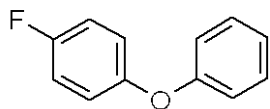
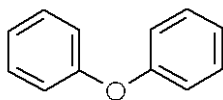
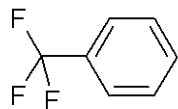
## 【化2】



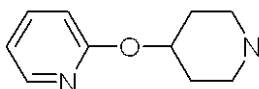
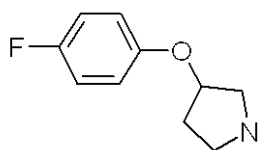
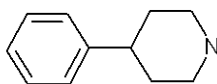
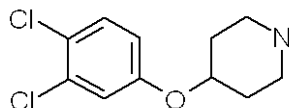
30

40

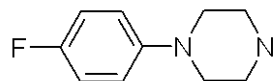
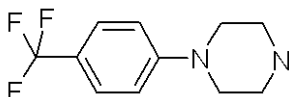
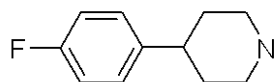
## 【化 3】



10



20



30

を含む。

## 【0022】

式 I の望ましい化合物は、以下：

X が、CO または CH<sub>2</sub> である；

Z が、SO<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub>N(R<sub>3</sub>) である；

m および n が、それぞれ 0 である；

R<sub>3</sub> が、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、またはフェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである；

R<sub>5</sub> が、アリールまたはヘテロシクロアルキルから独立に選択される、7 個までの環原子を有する 1 個もしくは 2 個の環構造を含む、二環式もしくは三環式の基であって、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、所望により置換されている；

40

好ましくは、少なくとも 1 個の環構造が置換されている；

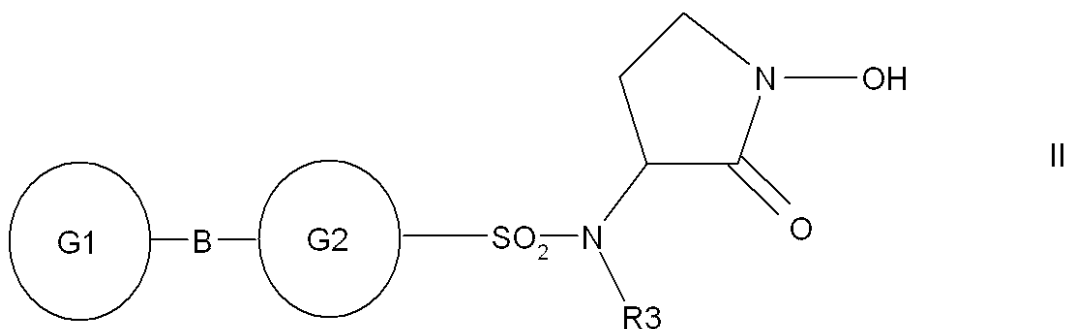
最も好ましくは両方の環構造が置換されている；

の何れか 1 つもしくはそれ以上を適用する化合物である。

## 【0023】

本発明の最も望ましい化合物は、式 II：

## 【化 4】



10

[式中、

R<sub>3</sub> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、またはフェニル - C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；

G<sub>1</sub> と G<sub>2</sub> のそれぞれが、単環式の基であり、それぞれが、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、7 個までの環原子を有する環構造を含む 1 つの環構造を含み、それぞれの環構造が、独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、または C<sub>1</sub> - 6 ハロアルコキシから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、所望により置換されており；

B は、直接結合または - O - であり；

上記の何れのアルキルも、直鎖であっても分枝であってもよく；

20

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含むヘテロ原子 - 置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールも、N、O、S から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含む] の化合物である。

## 【0024】

式 II の望ましい化合物は、下記：

G<sub>1</sub> が、アリールまたはヘテロアリールから選択される環構造(好ましくはフェニル)であって、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 3 ハロアルキルによって、所望により置換されている；

G<sub>2</sub> が、アリールまたはヘテロアリールから選択される環構造(好ましくはフェニル)であるか、または G<sub>2</sub> は、1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む、5 員環もしくは 6 員環のヘテロシクロアルキルである 環構造である；

30

B が、直接結合である；

の何れか 1 つもしくはそれ以上を適用する化合物である。

## 【0025】

式 I または II の化合物における特定の置換基と置換基の数は、立体的に望ましくない組合せを避けるように選ばれることが理解されるであろう。

各々の例示された化合物は、本発明の特定かつ独立の態様である。

## 【0026】

式 I または II の化合物に光学活性な中心が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の光学活性形と、それらの組み合わせ、および対応するラセミ体を開示している。ラセミ体は、既知の方法(Advanced Organic Chemistry: 第 3 版: 著者 J. March, p104-107 参照)、例えば、便宜な光学活性補助分子種を有するジアステレオマー誘導体を形成した後、分離し、さらに該補助分子種を切断することを含む方法を用いて個々の光学活性形に分離され得る。

40

## 【0027】

本発明による化合物は、1 個またはそれ以上の不斉に置換された炭素原子を含み得ることが理解されるであろう。式 I または II の化合物における 1 個またはそれ以上の不斉中心(キラル中心)の存在は、立体異性体を生じ得、各々の場合において、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む全ての立体異性体と、ラセミ体を含むその混合物に及ぶと理解されるべきである。

50

## 【0028】

式 I または II の化合物に互変異性体が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の互変異性体の形態とこれらの組み合わせを開示する。

## 【0029】

前述で概略したように、本発明の化合物はメタロプロテイナーゼの阻害剤、特に MMP 12 の阻害剤である。式 I または II の化合物における上記の適応症は、それぞれ本発明の独立かつ特定の具体的態様を表す。

## 【0030】

本発明の特定の化合物は、特に MMP 13 および / または MMP 9 および / または MMP 8 および / または MMP 3 の阻害剤として使用する化合物である。本発明の特定の化合物は、アグリカナーゼ阻害剤、すなわちアグリカン分解の阻害剤としての特定の用途を有する化合物である。

## 【0031】

本発明の化合物は、望ましい選択的なプロフィールを示す。我々は理論的考察によって拘束される意図を有しないが、本発明の化合物は、何れの MMP 1 の阻害活性に関しても、上記の適応症の何れか一つに選択的な阻害を示すと考えられ、非限定的実施例によれば、すべての MMP 1 阻害活性について 100 - 1000 倍の選択性を示す。

## 【0032】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩として提供し得る。これらは、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、およびリン酸や硫酸と形成される塩を含む。別の態様において、適切な塩は、塩基性塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、例えばトリエチルアミンなどの有機アミン塩である。

本発明の化合物はまた、薬学的に許容されるカルバメートまたはアミドを提供し得る。

## 【0033】

本発明の化合物はまた、*in vivo* で加水分解され得るエステルとして提供し得る。これらは、ヒトの体内で加水分解されて親化合物となる、薬学的に許容され得るエステルである。該エステルは、例えば試験動物に、試験する化合物を静脈に投与し、次に試験動物の体液を調べることによって同定し得る。適切な *in vivo* で加水分解され得るカルボキシのエステルは、メトキシメチルを含み、ヒドロキシのエステルは、ホルミルおよびアセチル、特にアセチルを含む。別の適切なエステルは、炭酸エステルを含む。

## 【0034】

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

## 【0035】

従って、別の態様において、本発明は、式 I または II の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

## 【0036】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾病状態に対して、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、膣、または直腸への投薬による、または吸入による等の、標準的な方法で投薬し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル、水溶液または油溶液、懸濁液、乳剤、クリーム、軟膏、ゲル、鼻用スプレー、坐薬、微粉碎した粉末、または吸入用エアゾールの形態で、および非経腸(静脈、筋肉、または点滴)の使用のための、滅菌処理した水溶液または油溶液または懸濁液、または滅菌処理した乳剤の形態で、当業界で既知の方法によって処方され得る。

## 【0037】

本発明の化合物に加え、本発明の医薬組成物はまた、上記の 1 またはそれ以上の疾病状態を処置する際に、重要な 1 個またはそれ以上の薬理学的薬剤を含んでもよく、またはそ

10

20

30

40

50

れと共に(同時または連続して)投薬してもよい。

【0038】

本発明の医薬組成物は、通常ヒトに投与され、例えば一日の用量、0.5から75mg/kg体重(好ましくは0.5から30mg/kg体重)が服用される。1日の用量は、必要があれば分割して服用されてもよく、投与を受けた本化合物の正確な量と投与経路は、当業界で既知の方針に従って、処置すべき患者の体重、年齢、性別に依存し、かつ処置すべき特定の疾病状態に依存する。

典型的な単位投与系は、約1mgから500mgの本発明の化合物を含む。

【0039】

従って、さらなる態様において、本発明は、ヒトもしくは動物の体の治療的処置方法において使用するための、または治療薬として使用するための、式Iまたは式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを提供する。特に、我々は、MMP12および/またはMMP13および/またはMMP9および/またはMMP8および/またはMMP3および/またはアグリカナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置における使用を；特にMMP12が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示する。

10

【0040】

さらなる態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ介在疾病状態を処置する方法であって、温血動物に、治療上効果的な量の式IまたはIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを投与することを含む方法を提供する。

20

【0041】

我々はまた、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾病状態の処置に使用するための、医薬の製造における、式IまたはIIの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得る前駆体の使用を開示する。

【0042】

メタロプロテイナーゼ介在疾病状態は、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節炎(例えばリウマチ性関節炎や骨関節炎)、アテローム性硬化症および再狭窄、癌、浸潤および転移、組織破壊を伴う疾患、人工股関節の弛み、歯周病、繊維性疾患、梗塞および心臓病、肝臓繊維症および腎臓繊維症、子宮内膜症、細胞外マトリックスの破壊に関する疾患、心不全、大動脈瘤、CNS関連疾患、例えばアルツハイマー病や多発性硬化症(MS)など、および血液疾患を含む。

30

【0043】

本発明の化合物の製造

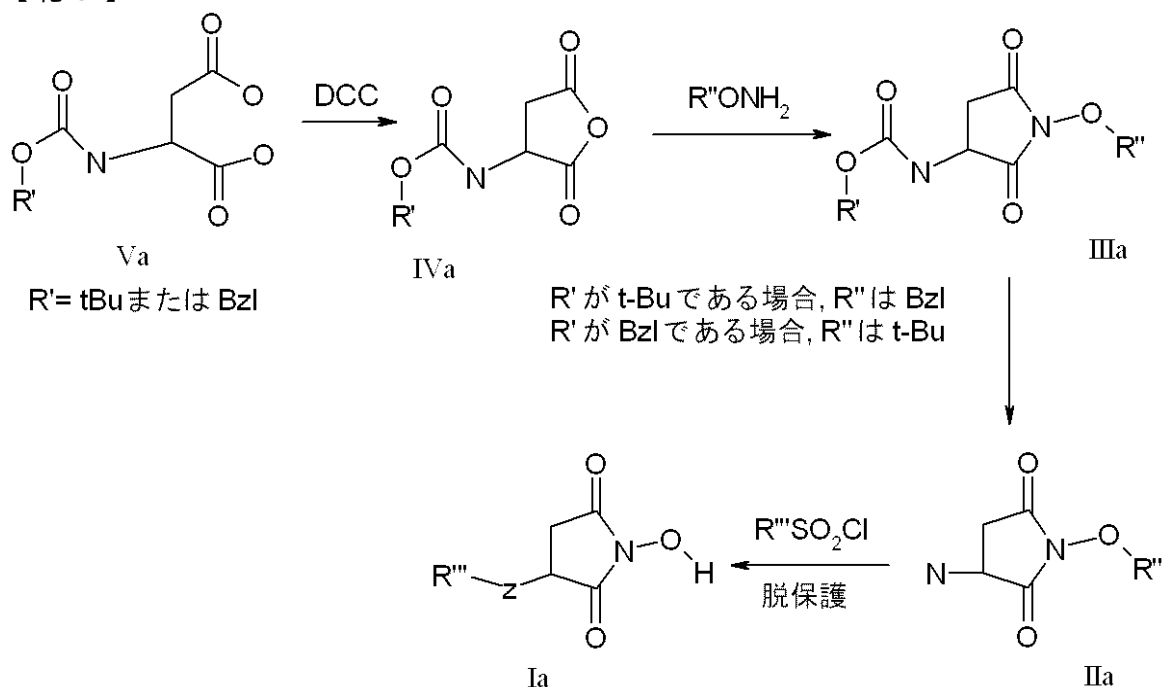
別の態様において、本発明は、式IまたはIIの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを提供する方法であって、下に記載された方法を提供する。

【0044】

本発明は、式Iaの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを製造する方法であって、全て以下に示したように、式VaのN-保護されたアミノジカルボン酸を、カルボキシレート活性化試薬の作用によって、式IVaの無水物に変換し、式IVaの無水物を、式： $R^1ONH_2$ のO-保護されたヒドロキシルアミンと反応させ、式IIIaのN-アルコキシ化合物を生成し、式IIaのアミンに変換し、脱保護し、式Iaの化合物を形成し、そして、所望によりその後、式Iaの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを形成することを含む方法を提供する。

40

## 【化 5】



10

20

ここで、

Z は、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)$  であり；R<sup>3</sup> は、H であり；R<sup>'''</sup> は、 $[\text{CH}_2]_m \text{R}^5$  であり；そしてm と R<sup>5</sup> は、式 I について前述した通りであり；

t - b u は t - ブチルであり；

B z l はベンジルである。

## 【0045】

式 Va の化合物は、保護基 R' を含む。式 Va の慣用の出発物質は、 $\alpha$ -アスパラギン酸誘導体などの、アミノジカルボン酸の t - ブチル もしくは ベンジル カルバメートの立体異性体全てを含む。他の N - 保護された基およびアミノジカルボン酸のソースを用いて得ることが認められるであろう。

30

## 【0046】

式 Va のジカルボン酸を式 IVa の無水物に変換するために、適切なカルボキシレート活性化試薬は、カルボジイミド、塩化アシル、塩化ホスホリル、またはクロロ蟻酸アルキルを含む。好ましくは、ジクロロメタン またはテトラヒドロフラン中の、ジシクロヘキシルカルボジイミド またはジイソプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド、または BOP - Cl (塩化 ピス - (2 - オキサゾリジノン - 1 - イル)ホスホリルオキシ)を用いる。

## 【0047】

式  $\text{R}''\text{ONH}_2$  の化合物 (O - 保護されたヒドロキシルアミン) は、保護基 R'' を含み、ここで、当該方法の後方の段階で、R' と R'' を個別に除去する必要があるために、R'' は、R' と反応性が似ていないように選ばれる。好ましくは、O - 保護されたヒドロキシルアミン { ここで、R'' は t - ブチル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、および t - ブチルジメチルシリルである } を、式 IVa の化合物と共に、芳香族性溶媒中で、例えばベンゼン、トルエン、またはキシレン中で、80 から還流温度で、5 - 24 時間加熱し、式 IIIa の N - アルコキシ化合物を生成する。次に、保護基 R' を除去し、式 IIa のアミンを、遊離塩基または対応する塩として生成する。R' を除去するための反応条件の選択は、当業者に明らかである。次の段階の塩化スルホニルもしくは塩化スルファモイル： $\text{R}'''\text{SO}_2\text{Cl}$  (新規の塩化スルファモイルの製造は、実施例に記載されている) との、式 Ia のアミンの反応は、好ましくは立体障害のある塩基、例えばトリエチルアミン、ジイ

40

50

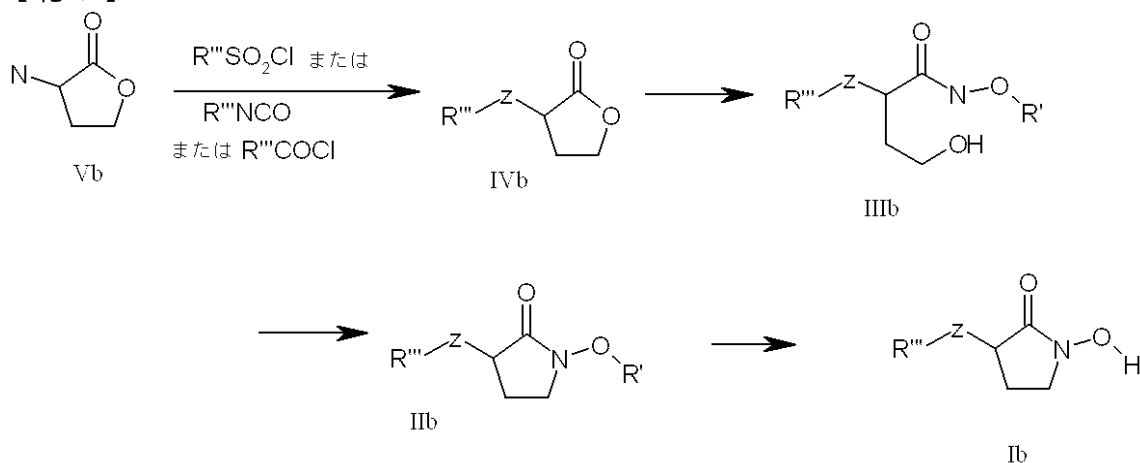
ソプロピルエチル アミン、ルチジンなどの存在下で、非プロトン性極性溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、またはジメチルホルムアミド中で、20～80 で、または密封容器中でマイクロ波エネルギー(50～250 W)の照射(5～20秒)を繰り返す(2～20回)ことによって加熱し、その後標準的な方法、例えば接触還元 またはトリフルオロ酢酸などの酸の作用などによって脱保護し、式 Ia の化合物を得る。

#### 【0048】

別の態様において、本発明は、式 Ib の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを製造する方法であって、以下に示したように、式 Vb のホモセリン ラクトンをアシル化もしくはスルホニル化して、式 IVb の化合物を形成し、ヒドロキシラミノ分解して、式 IIIb の化合物を形成し、式 IIb の N - アルコキシラクタムに変換し、式 R<sup>4</sup> - ハロゲン または R<sup>4</sup> - スルホネート エステルのアルキル化試薬で光学的に処理し、脱保護して、式 Ib の化合物を形成し、そして所望によりその後式 Ib の薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成することを含む方法を提供する。

10

#### 【化6】



20

ここで、ZはSO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)であり；

R<sup>3</sup>は、式 I の化合物において上で記載した通りであり；

30

R'''は、[CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub>R<sup>5</sup>であり；そして

mとR<sup>5</sup>は、式 I の化合物において上で記載した通りである。

#### 【0049】

式 Vb のホモセリン ラクトン (Flanagan, D. M. and Martin, L. L., 1992, 米国特許第 5153193 号); Williams, B. J. et al, 1989, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 22: 17 40-2; Leeson, P. D. and Williams, B. J., 欧州特許第 318091 号) は、標準的な方法によってスルホニル化し、その後、好ましくは、ヒドロキシラミノ塩酸塩とトリメチルアルミニウムから、芳香族性溶媒(例えばベンゼン、トルエン)中で、還流温度で、形成されるアルミネートで、得られた式 IVb のラクトン誘導体をヒドロキシラミノ分解し、式 IIIb のヒドロキサム酸誘導体を生成する。式 IIIb の化合物の式 IIb の N - アルコキシラクタムへの変換は、スルホネート エステルとしてヒドロキシラを活性化することによって、またはハライドへの変換後塩基での処理を介して、または式 IIIb のアルコールを Mitsunobu 条件にかけることによって、可能となる。好ましくは、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素の作用によってクロライドへ変換し、その後ジクロロメタン中、環境温度で、2 - 24 時間水素化ナトリウムで処理し、式 IIb の化合物を得る。別の望ましい手順は、式 IIIb のアルコールを、トリフェニルホスフィンとジアゾジカルボン酸ジエチルで、テトラヒドロフラン中(Mitsunobu)、-20 から 0 で、2～24 時間処理することである。このようにして製造された式 IIb の N - アルコキシラクタムを、所望によりアルキル化試薬: R<sup>4</sup> - ハロゲン または R<sup>4</sup> - スルホネート エステル (R<sup>4</sup> は上記で定義した通りである)で処理した後、標準的な方法によって脱保護し(R'の除去)、式

40

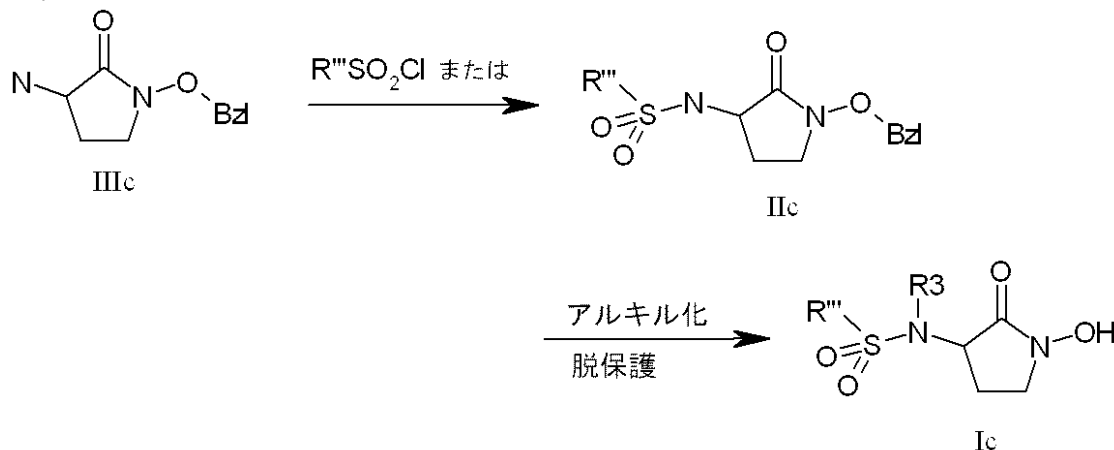
50

Ib の化合物を得る。

【0050】

別の態様において、本発明は、式 Ic の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを製造する方法であって、以下のように、式 IIIc の化合物をアシル化もしくはスルホニル化し、式 IIc の化合物を形成し、所望によりアルキル化し、脱保護し、式 Ic の化合物を形成し、その後、所望により式 Ic の化合物の薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成することを含む方法を提供する。

【化 7】



10

20

ここで、R<sub>3</sub> は、式 I において上で記載した通りであり；

R''' は、[CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub> R<sub>5</sub> であり；そして

m と R<sub>5</sub> は、式 I において上で記載した通りであり；

Bzl はベンジルである。

【0051】

標準的な方法による、式 IIIc の化合物のスルホニル化もしくはアシル化は、式 IIc の化合物を生成する。これらは、所望により標準的な塩基性条件下でハロゲン化アルキル (R<sub>3</sub> - ハロゲン)、例えばヨウ化メチル、ヨウ化イソプロピル、臭化ベンジル、塩化 3 - ピリジルメチルで、または Mitsunobu 条件 (ジアゾカーボネート、ホスフィン) 下でアルコール (R<sub>3</sub> - OH) でアルキル化した後、標準的な方法によって脱保護し、式 Ic の化合物を形成し得る。

30

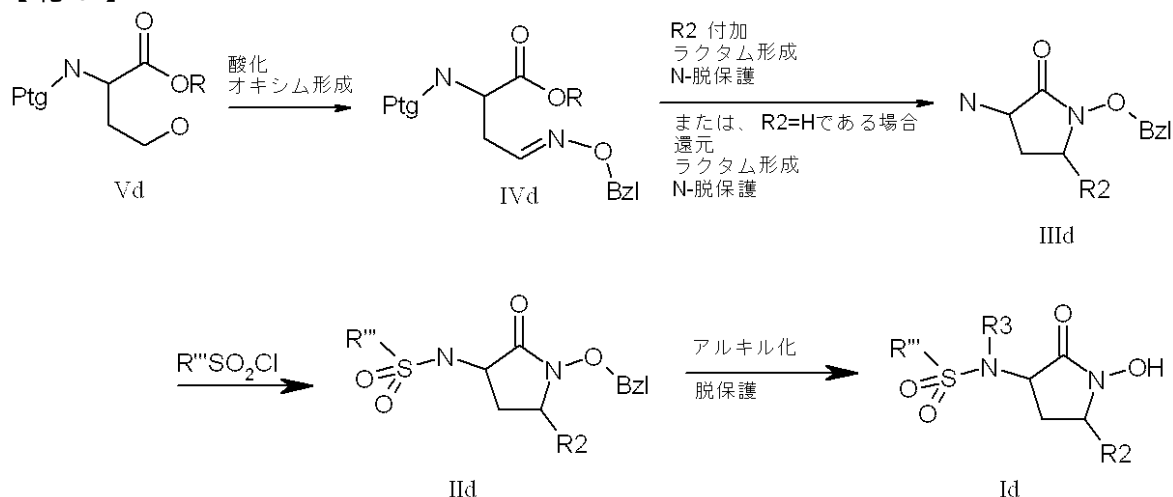
【0052】

別の態様において、本発明は、式 Id の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを製造する方法であって、以下に示したように、式 IIId の化合物をアシル化もしくはスルホニル化し、式 IIId の化合物を形成し、所望によりアルキル化し、脱保護し、式 Id の化合物を形成し、そして所望によりその後式 Id の化合物の薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成することを含む方法を提供する。式 IIId の化合物は、P t g および R が好ましくは酸性の媒体に安定である 保護されたホモセリン誘導体から製造され得る。

40



## 【化 8】



10

ここで、Ptg は保護基であり、好ましくは Boc であり；

Ptg が  $\text{R}'''\text{SO}_2$  である場合、段階 IIId から IIId は省略され；

R は何れかのアルキル またはアリールであり、好ましくはメチルまたはエチルであり；

R2 と R3 は、式 I について上で記載した通りであり；

$\text{R}'''$  は、 $[\text{CH}_2]_m \text{R}5$  であり；そして

m と R5 は、式 I について上で記載した通りであり；

Bzl はベンジルである。

20

## 【0053】

式 IVd のアルドキシムは、保護された式 Vd のホモセリン誘導体から、簡便に製造される。式 IVd の化合物へアルキル基を還元的に付加して、ベンジロキシアミノ中間体を得る。これは、後処理または穏やかな塩基性処理で、自発的に対応するラクタムを形成する。あるいは、式 IVd のアルドキシム ( $\text{R}2 = \text{H}$ ) を、対応するベンジロキシアミノ中間体に還元する。その後アミノ基を脱保護し、式 IIId のアミノラクタム誘導体を得る。式 IIId の化合物を、標準的な方法によってスルホニル化し、式 IIId の化合物を生成する。これらは、所望によりハロゲン化アルキル ( $\text{R}3 - \text{ハライド}$ )、例えばヨウ化メチル、ヨウ化イソプロピル、臭化ベンジル、塩化 3 - ピリジルメチルなどによって、または Mitsunobu 条件 (ジアソカーボネート、ホスフィン) 下でアルコール ( $\text{R}3 - \text{OH}$ ) でアルキル化した後、標準的な方法によって脱保護し、式 Id の化合物を形成し得る。

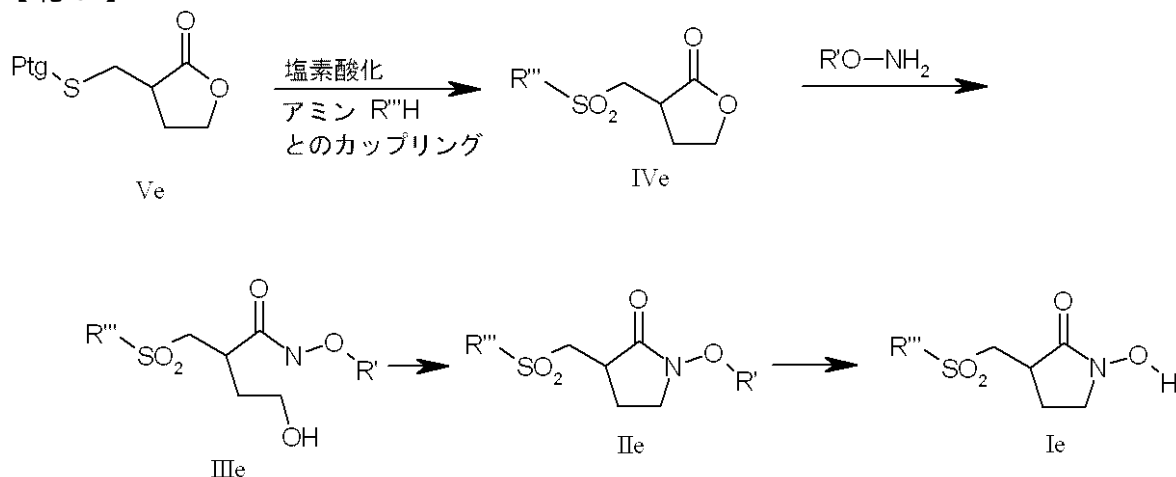
30

## 【0054】

別の態様において、本発明は、式 Ie の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを製造する方法であって、式 Ve の化合物を塩素酸化した後、形成した塩化スルホニルをアミンとカップリングし、式 IVe の化合物を形成し、ヒドロキシアミノ分解し、保護された式 IIId のヒドロキサメートを得ることを含む方法を提供する。以下に示したように、式 IIId の化合物を環化し、脱保護し、環状ヒドロキサム酸である式 Ie の化合物を形成し、そして所望によりその後式 Ie の化合物の薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成する。

40

## 【化 9】



10

ここで、P t g は保護基であり、好ましくは容易に酸化され、例えばベンジル、イソプロピル、またはアルキル スルフィドであり、その結果 P t g - S 結合中にジスルフィドを含む。

R ' は保護基であり、好ましくは t - ブチルである。

R ' ' ' は、第 1 級もしくは第 2 級アミンであり、好ましくは置換環状 2 級アミン R 5 H、または第 1 級アミン N H 2 [ C H 2 ] m R 5 であり；そして  
m と R 5 は、式 I の化合物について上で記載した通りである。

20

## 【 0 0 5 5 】

このように、式 Ve のスルフィドを、好ましくは水または水 / 酢酸または水 / ジオキサン中で、好ましくは 0 ~ 1 0 まで冷却して、塩素で酸化する。塩化スルホニル中間体は、単離され得るか、または真空下で揮発性成分を除去することによって部分的に単離され、その後、非プロトン性溶媒と塩基中で、好ましくは T H F もしくは D M F と、炭酸カリウム もしくはジエチルイソプロピル アミン中で、アミン R ' ' ' H と反応させ得る。得られた式 IVe のラクトン誘導体を、好ましくはヒドロキシルアミン塩酸塩とトリメチルアルミニウムから芳香族性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン) 中で還流温度で形成されるアルミネートで、ヒドロキシルアミノ分解し、式 IIIe のヒドロキサム酸誘導体を得る。式 I 30  
IIb の化合物の、式 IIe の N - アルコキシラクタムへの変換は、スルホネート エステルとしてのヒドロキシルの活性化によって、またはハライドへの変換後塩基での処理を介して、または式 IIIe のアルコールを Mitsunobu 条件下にかけることによって、可能となる。好ましくは、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素の作用によって、クロライドへ変換した後、水素化ナトリウムでジクロロメタン中で環境温度で 2 ~ 2 4 時間処理し、式 I 30  
Ie の化合物を得る。別の望ましい手順は、式 IIIe のアルコールを、トリフェニルホスフィンとジアゾジカルボン酸ジエチルで、テトラヒドロフラン (Mitsunobu) 中、 2 0  
から 0 で、2 ~ 2 4 時間処理することである。

## 【 0 0 5 6 】

あるいは、式 IVe ~ Ie の手順における順序および条件を修飾し得、R ' ' ' - 部分における多様性を得ることがより容易になる。式 Ve のスルフィド (P t g は B z l である) は、過酸化試薬、例えば過酸化水素、Oxone (商標)、M C P B A によって、式 IVe のスルホンに酸化され (R ' ' ' はいまだ式 Ve の P t g である場合)、次に段階 IVe から IIe が行われ、対応する N - アルコキシラクタムとなる。塩化スルホニルへの塩素酸化の後、アミンとカップリングし、脱保護し、式 Ie の化合物を得る。

40

## 【 0 0 5 7 】

上記の全ての段階において、多くの関連の出発物質は、市販もしくはそれ以外の経路で利用可能であるか、または既知の方法によって合成され得るか、または科学文献中に見出され得る。

## 【 0 0 5 8 】

50

本発明の化合物は、例えば下記のアッセイで評価され得る。

#### 単離した酵素のアッセイ

##### 例えば MMP 12、13 を含むマトリックスメタロプロテイナーゼのファミリー

ヒトのリコンビナントの MMP 12 触媒ドメインを、Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152 に記載された通りに発現し、精製し得る。

精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに用い得る：

MMP 12 (50 ng/ml 最終濃度)を、アッセイ緩衝液(0.1 M NaCl、20 mM CaCl<sub>2</sub>、0.040 mM ZnCl、および 0.05 % (w/v) ブリジ 35 を含む 0.1 M Tris-HCl (pH 7.3))中で、合成基質：Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH<sub>2</sub> を用いて、阻害剤の存在下もしくは非存在下で、室温で、30 分間インキュベートする。活性は、ex 328 nm、em 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する：

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

【0059】

ヒトのリコンビナントの MMP 13 前駆体は、Knauper らに記載されたように発現し精製し得る [V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]。精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに使い得る：

21 で、1 mM アミノフェニル水銀酸 (APMA) を用いて、精製した MMP 13 前駆体を 20 時間活性化する；活性化した MMP 13 (アッセイ当たり 11.25 ng) は、35 で、アッセイ緩衝液(0.1 M NaCl、20 mM CaCl<sub>2</sub>、0.02 mM ZnCl、0.05 % (w/v) ブリジ 35 を含む 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5))中で、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.Alala.Arg.NH<sub>2</sub> を用いて、阻害剤の存在下または非存在下で、4-5 時間インキュベートする。活性は、ex 328 nm、em 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する：

【数 1】

$$\% \text{阻害} = \frac{F_{\text{阻害剤添加}} - F_{\text{バックグラウンド}}}{F_{\text{阻害剤非添加}} - F_{\text{バックグラウンド}}} \quad F: \text{蛍光}$$

30

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

【0060】

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

本化合物がプロ TNF コンバーターゼを阻害することができるかは、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、THP-1 の膜から得られた、一部精製し単離した酵素のアッセイを用いて評価され得る。精製した酵素の活性とその阻害は、試験化合物の存在下または非存在下、アッセイ緩衝液(0.1 % (w/v) トリトン X-100 および 2 mM CaCl<sub>2</sub> を含む 50 mM Tris-HCl (pH 7.4))中の、基質 4',5'-ジメトキシフルオレセイニル Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-スクシンイミド-1-イル)-フルオレsein)-NH<sub>2</sub> を用いて、一部精製した酵素を 26 で 18 時間インキュベートすることによって決定される。阻害の量は、ex 490 nm、em 530 nm を用いた他は、MMP 13 と同様に決定される。基質は、下記のように合成される。基質のペプチド部分は、Fmoc-アミノ酸と O-ベンズトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU) をカップリング試薬として用いることを含む標準的な方法によって、少なくとも 4 倍または 5 倍過剰の Fmoc-ア

50

ミノ酸とHBTUを用いて、手動または自動ペプチド合成装置のどちらかで、Fmoc-NH-リンク-MBHA-ポリスチレン樹脂で合成した。Ser<sup>1</sup>とPro<sup>2</sup>を二重にカップリングした。下記の側鎖の保護方法を用いた；Ser<sup>1</sup>(But)、Gln<sup>5</sup>(Trityl)、Arg<sup>8,12</sup>(PmcまたはPbf)、Ser<sup>9,10,11</sup>(Trityl)、Cys<sup>13</sup>(Trityl)。合成終了後、N末端のFmoc保護基は、Fmoc-ペプチジル-樹脂をDMFで処理することによって除いた。得られたアミノ-ペプチジル-樹脂は、1.5-2当量の4',5'-ジメトキシフルオレsein-4(5)-カルボン酸 [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161] (DMF中のジイソプロピルカルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで予め活性化した)で、1.5-2時間70℃で処理することによって、アシル化した。ジメトキシフルオレsein-ペプチドは、水とトリエチルシランを各々5%ずつ含む、トリフルオロ酢酸で処理することによって脱保護し、同時に樹脂から切断した。ジメトキシフルオレsein-ペプチドを、溶媒を留去し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過することによって単離した。単離したペプチドは、ジイソプロピルエチルアミンを含むDMF中で、4-(N-マレイミド)-フルオレseinと反応させ、生成物をRP-HPLCによって精製し、最後に酢酸水溶液から凍結乾燥法によって単離した。生成物は、MALDI-TOF MSとアミノ酸分析によって特性決定した。

10

#### 【0061】

##### 天然基質

アグリカンの分解の阻害剤としての、本発明の化合物は、例えば E. C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 の開示に基づく方法と、そこで記載された抗体を用いて評価され得る。コラゲナーゼに対して阻害剤として作用する化合物の活性は、T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345 に記載されたように決定され得る。

20

#### 【0062】

##### 活性に基づく細胞/組織におけるメタロプロテイナーゼ活性の阻害

##### TNFコンバーターゼのような膜シェダーゼを阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がTNFの生成の細胞内の加工・処理を阻害することができるかは、本質的に、THP-1細胞において、ELISAを用いて、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、放出されたTNFを検出することによって評価され得る。類似の方法で、N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279 に記載されたような他の膜分子の加工・処理またはシェディングを、適切な細胞株と、シェッドタンパク質を検出するための適切な抗体を用いてテストし得る。

30

#### 【0063】

##### 細胞性侵潤を阻害する薬剤としてのテスト

浸潤アッセイにおいて、本発明の化合物が細胞の転移を阻害することができるかは、A. Albini et al., (1987) Cancer Research 47:3239-3245 に記載されたように決定され得る。

#### 【0064】

##### 全血液のTNFシェダーゼ活性を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がTNF生成を阻害することができるかは、TNFの放出を刺激するために、LPSを用いたヒトの全血液アッセイにおいて評価する。ボランティアから得たヘパリン処理した(10単位/ml)ヒトの血液を、溶媒(RPMI 1640 + 炭酸水素イオン、ペニシリン、ストレプトマイシン、グルタミン)で、1:5に希釈し、試験化合物20μl(3組)と、DMSOまたは適当な賦形剤中で、加湿(5%CO<sub>2</sub>/95%空気)インキュベーター中で、30分間37℃でインキュベートした後、20μlのLPS(E. coli. 0111:B4; 最終濃度10μg/ml)を加える(160μl)。各アッセイは、溶媒のみ(6ウェル/プレート)と、または標準として既知のTNF阻害剤とインキュベートした、希釈した血液のコントロールを含む。次いで、プレートは37℃で6時間インキュベートし(加湿インキュベーター)、遠心分離し(2000rpm、10分間；4℃)、血漿を採取し(50-100μl)、96ウェルプレート中で-70℃で保存し、次にTNFの濃度

40

50

を E L I S A によって分析する。

【 0 0 6 5 】

in vitro での軟骨の分解を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がアグリカンまたは軟骨のコラーゲン構成成分の分解を阻害することができるかは、本質的に K. M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323:483-488 に記載されたように評価し得る。

【 0 0 6 6 】

薬物動態学テスト

本発明の化合物のクリアランス性とバイオアベイラビリティを評価するために、ex vivo での薬物動態学テストを、上記の合成基質アッセイ、あるいは H P L C もしくはマス・スペクトル分析を利用して行った。これは、化合物のクリアランス速度を、種間で推定するために用いられ得る一般的なテストである。動物(例えばラット、マーマセット)は、化合物の可溶性の製剤(20% w/v DMSO、60% w/v PEG 400 など)で、静脈でまたは経口で投与され、その後の時点(例えば5、15、30、60、120、240、480、720、1220分)で、血液の試料を適切な容器から10Uヘパリン採る。次に遠心分離にかけて血漿のフラクションを得て、血漿タンパク質をアセトニトリル(最終濃度80% w/v)で沈殿させた。-20で30分間遠心分離にかけて血漿タンパク質を沈殿させ、上清のフラクションを、Savant speed vac を用いて乾固するまで蒸発させる。沈殿物をアッセイ緩衝液中で再構成し、次に合成基質アッセイを用いて、化合物の含有量を分析する。要するに、化合物濃度-応答曲線を評価中の化合物について作製する。再構成した血漿抽出物の連続希釈液の活性を評価し、元の血漿試料中に存在する化合物の量を、全血漿の希釈倍数を算入して、該濃度-応答曲線を用いて計算する。

【 0 0 6 7 】

in vivo での評価

抗TNF薬としてのテスト

本発明の化合物が ex vivo でTNF 阻害剤となり得るかは、ラットにおいて評価される。要点は、オスの Wistar Alderley Park (AP) ラット(180-210g)のグループに、化合物を(ラット6匹)、または薬剤の賦形剤を(ラット10匹)、適切な経路、例えば経口(p.o.)、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)で投与する。90分後、ラットをCO<sub>2</sub>濃度を上げて殺し、5単位のヘパリン ナトリウム/ml血液へ、後大静脈を介して採血する。血液試料はすぐに氷上に置き、4で2000rpm、10分間遠心分離し、LPSで刺激したヒトの血液によるTNF 生産への効果を、次に分析するために、得られた血漿を-20で凍らせた。ラットの血漿の試料を解凍し、96ウェルプレート中のフォーマット・パターンのセットに、各試料を175μlずつ加える。50μlのヘパリン処理したヒトの血液を、各ウェルに加え、混合し、プレートを37で30分間インキュベート(加湿インキュベーター)する。LPS(25μl;最終濃度10μg/ml)を、ウェルに加え、さらに5.5時間インキュベーションを続ける。コントロール・ウェルを、25μlの溶媒のみでインキュベートする。次に、プレートを2000rpmで10分間遠心分離し、200μlの上清を96ウェルプレートに移し、次にE L I S AによってTNFの濃度を分析するために、-20で凍らせた。

【 0 0 6 8 】

提供されたソフトウェアによって、データの分析は、各化合物/用量に対して計算された：

【数2】

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

【 0 0 6 9 】

抗関節炎薬としてのテスト

抗関節炎薬としての本発明の化合物の活性は、D. E. Trentham et al., (1977) J. Exp

. Med. 146, :857 で記載された通りに、コラーゲン誘発関節炎(C I A)で試験する。このモデルでは、酸に可溶性天然型タイプ II コラーゲンが、フロイント不完全アジュバントで投薬したときに、ラットにおいて多発性関節炎を引き起こす。同条件下で、マウスと霊長類で関節炎を誘発するために使い得る。

【 0 0 7 0 】

#### 抗癌剤としてのテスト

本発明の化合物の抗癌剤としての活性は、本質的に I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439 で記載されたように、B 1 6 細胞株を用いて(B. Hibner et al., Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 1998年6月16日 - 19日に記載)、評価され得る。

10

【 0 0 7 1 】

#### 抗肺気腫薬としてのテスト

化合物の抗肺気腫薬としての活性は、本質的に Hautamaki et al (1997) Science, 277 : 2002 に記載された通りに評価され得る。

【 0 0 7 2 】

本発明は、下記の実施例によって例示されるが、本発明を限定するものではない。

実施例において、低分解能質量スペクトルと正確な質量の決定は、A P C I イオン化チャンバーを備えたヒューレット - パッカード 1 1 0 0 L C - M S システムにより記録した。N M R スペクトルはバリアン 4 0 0 (4 0 0 M H z)により T M S を内部基準として測定した。溶媒および市販試薬類はすべて実験室級のものとし、入手したものをそのまま使用した。

20

【 0 0 7 3 】

使用した略号は以下のとおりである：

A c O H = 酢酸；

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド；

D C M = ジクロロメタン；

E t O = 酢酸エチル；

T E A = トリエチルアミン；

D I P E A = ジイロプロピルアミン；

T B M E = t e r t - ブチルメチルエーテル；

30

T H F = テトラヒドロフラン；

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル；

R T = 室温；

T L C = 薄層クロマトグラフィー；

L C / M S = 液体クロマトグラフィー / 質量分析；

D M S O = ジメチルスルホキシド；

D M S O - D 6 = 重水素化ジメチルスルホキシド；

P P h <sub>3</sub> = トリフェニルホスフィン；

D E A D = アゾジカルボン酸ジエチル。

【 実施例 】

40

【 0 0 7 4 】

#### 出発原料の合成

##### 3 - アミノピロリジノンおよびピロリジンジオン

一部のスクニルを基本とする出発原料は以下の反応工程図に従い製造した(以下の文献記載の変法：Witiak, D.T. et al., 1971, J. Med. Chem. 14(1): 24-30)：



## 【 0 0 8 3 】

G) R - 3 - アミノ - 1 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 , 5 - ピロリジンジオン塩酸塩

上記の一般手法においては B O C - 誘導体 A を用いた。

<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム): 2.60dd (1.2H), 3.2q (0.9H), 4.4m (1H), 5.1 s (2H), 7.5 m (5H).

## 【 0 0 8 4 】

H) S - 3 - アミノ - 1 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 , 5 - ピロリジンジオン塩酸塩

上記の一般手法においては B O C - 誘導体 B を用いた。

<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム): 2.60dd (1.2H), 3.2q (0.9H), 4.4m (1H), 5.1 s (2H), 7.5 m (5H).

10

## 【 0 0 8 5 】

I) (3 R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オントリフルオロ酢酸塩

E P 0 3 1 8 0 9 1 の記載どおりに製造した。

## 【 0 0 8 6 】

キラル 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オンの代替製法:

J) (2 R) - 4 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチル

J 1) (2 R) - 4 - [(ベンジルオキシ)イミノ] - 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチル (1.7 g、5.0 mmol) と乾燥メタノール (50 ml) との攪拌溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.31 g、5.0 mmol) を添加し、次いで、4 - トルエンスルホン酸 (注意: 市販の 4 - トルエンスルホン酸に存在する結晶水は使用前にベンゼンまたはトルエンとの共沸蒸発により除去しなければならない) の 1 M - 乾燥メタノール溶液を反応混合物の pH が 3 ~ 4 に維持 (湿潤試験紙) する速度で滴下した。22 で 2.5 時間攪拌後、TLC および LC は反応の完結を示した。メタノールをロータリーエバポレーターにより除去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル (100 ml) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液と塩溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過とロータリーエバポレーターによる濃縮により粗生成物 1.7 g を得て、これをシリカ・クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 5 から 1 : 3) にて溶出した。生成物を微量の O - ベンジルヒドロキシアミンを除去するために、再度シリカ上のクロマトを行い、ジクロロメタンおよびジクロロメタン / メタノール (98 : 2) により溶出して、副標題化合物 0.83 g (収率 49%) を無色の油状物として得た。

20

30

MS (APCI) m/z 339 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.27 (m, 5H), 5.47 (br d, J= 8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H) and 1.43 (s, 9H) ppm.

## 【 0 0 8 7 】

J 2) (2 R) - 4 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチル (0.74 g、2.2 mmol)、乾燥メタノール (27 ml) および 0.71 M - ナトリウムメトキシド / メタノール (0.31 ml、0.22 mmol) を乾燥窒素下に 22 で 3 時間攪拌し、10% 酢酸で中和して、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、白色固体を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に再溶解し、シリカ (2 g) と混合して再度濃縮し、次いでシリカカラムに付した。酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 4 から 1 : 1) で溶出して副標題化合物 0.55 g (収率 82%) を白色固体として得た。

40

MS (APCI) m/z 206 (M-99).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.35 (m's, 5H), 5.03 (d, J= 10 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.97 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.25-3.17 (m's, 2H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.77 (ddd, J<sub>1</sub>= 9 Hz, J<sub>2</sub>= 12 Hz, J<sub>3</sub>= 19 Hz; 1H) and 1.44 (s, 9H) ppm.

キラルクロマトグラフィー [Chiralpak AD (250 mm x 4.6 mm) エタノール - イソヘキサン (65 : 35) により 0.45 ml / 分の流速で溶出]: 保持時間: 11.4 分 (89% e.e.).

## 【 0 0 8 8 】

50



(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オン・トリフルオロ酢酸塩

(3 R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 *tert* - ブチル (0.54 g, 1.8 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) およびジクロロメタン (15 ml) からなる溶液を 22 で 60 分間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで濃縮して標題化合物を僅かに黄色の固体として得た。

MS (APCI)  $m/z$  207 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.50-7.37 (m's, 5H), 5.02 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J=9$  Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), and 2.03-1.92 (m, 1H) ppm.

【0089】

10

K) (3 S) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オン・トリフルオロ酢酸塩

(2 S) - 4 - [(ベンジルオキシ)イミノ] - 2 - [(*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチルは、出発原料 D - ホモセリンを L - 体に換えて、J 1)における (2 R) - 4 - [(ベンジルオキシ)イミノ] - 2 - [(*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチルについて記載したと同様に製造した。この物質は次いで上記 J 2)に記載した操作に付した。(3 S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 *tert* - ブチル。キラルクロマトグラフィー[キラルパック AD (250 mm × 4.6 mm) エタノール - イソヘキサン (65 : 35) により 0.45 ml/分の流速で溶出]：保持時間：12.9 分 (88 % e.e)。この物質を実施例 J)記載のように処理し、標題化合物を白色固体として得た。

20

MS (APCI)  $m/z$  207 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.50-7.37 (m's, 5H), 5.02 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J=9$  Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), and 2.03-1.92 (m, 1H) ppm.

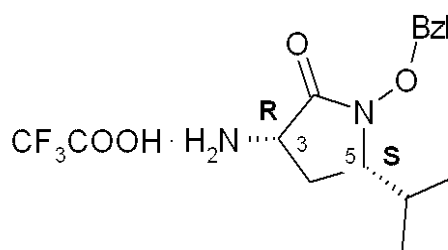
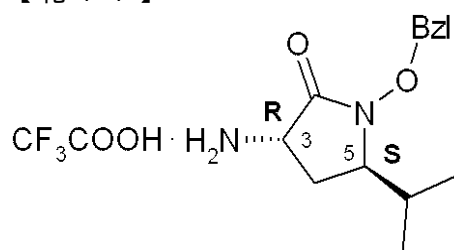
【0090】

L) (3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩

M) (3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩

30

【化 11】



【0091】

N) (2 R) - 2 - [(*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシブタン酸メチル

40

D - ホモセリン (5.0 g, 42 mmol) を乾燥メタノール (74 ml) と N - エチルジイソプロピルアミン (15 ml, 88 mmol) との溶液に懸濁した。この攪拌混合物にジカルボン酸ジ - *tert* - ブチル (9.2 g, 42 mmol) とジオキサン (37 ml) の溶液を 22 で滴下した。20 分以内に滴下を終了し、その澄明な溶液を同温度で 3.5 時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターにより濃縮した。油状残渣をトルエン (150 ml) に溶解し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。この操作を一度繰返し、N - 保護アミノ酸を粘稠な油状物として得た。これを乾燥窒素下に乾燥 N, N - ジメチルホルムアミドに (110 ml) 溶かした。微粉磨砕した炭酸水素カリウム (5.0 g, 50 mmol) とヨードメタン (2.9 ml, 47 mmol) とを加え、その混合物を 22 で 70 時間攪拌した。懸濁液を吸引濾過し、

50

澄明な濾液を温水浴上(38℃)ロータリーエバポレーターにより濃縮した。残渣油状物を酢酸エチル(300 ml)に溶かし、水(50 ml)と10%チオ硫酸ナトリウム(5 ml)との溶液で洗った。水相を分離し、酢酸エチル(4 × 200 ml)で洗浄した。併合した有機相を炭酸水素カリウムで飽和した塩溶液(300 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して高真空ポンプによるロータリーエバポレーションにより濃縮し、副標題化合物約9.7 g(収率95%)を濃厚な黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5.36 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.60 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.62 (m, 1H) and 1.45 (s, 9H) ppm.

#### 【0092】

O)(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル

乾燥窒素下、塩化オキサリル(4.0 ml、46 mmol)と乾燥ジクロロメタン(150 ml)の溶液をドライアイス/アセトン浴上-78℃に冷却した。この溶液に、内部温度が-65℃

以下に維持されるように(発熱反応)、ジメチルスルホキシド(6.5 ml、92 mmol)を滴下した。添加終了後、粗製の(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-

ヒドロキシブタン酸メチル(42 mmol)と乾燥ジクロロメタン(300 ml)の溶液を2時間で加え、この間内部温度は-70℃以下に保持した。さらに30分間-78℃で撹拌を続

け、次いでトリエチルアミン(29 ml、208 mmol)を迅速に加えた。5分後に冷却浴を除き、溶液を22℃に加温した。総反応時間8時間後、濃橙色の溶液をジクロロメタン(2

00 ml)で希釈し、塩溶液(350 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して濃橙色の油状物13.5 gを得た。この油状物をジクロ

ロメタン(50 ml)に溶かし、シリカ(20 g)と混合し、水浴(35℃)上ロータリーエバポレーターにより濃縮した。得られた生成物をシリカカラム(直径5 cm)に付し、酢酸エチル/n-ヘプタン(1:3から1:1)により溶出して、標題化合物3.7 g(3工程の通算

収率38%)を無色の油状物として得た。

FT-IR (フィルム) 1715 cm<sup>-1</sup> (v str).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.72 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H) and 1.42 (s, 9H) ppm.

#### 【0093】

P)(2R)-4-[(ベンジルオキシ)イミノ]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチル

乾燥窒素下、(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル(3.7 g、16 mmol)、乾燥ピリジン(35 ml)、O-ベンジルヒドロキシルア

ミン(2.0 g、16 mmol)および無水硫酸ナトリウム(4 g)を22℃で90分間撹拌した。この溶液を吸引濾過し、トルエン(50 ml)と共に2回ロータリーエバポレーターにより濃縮し、油状物(5.3 g)を得た。これをシリカカラム上酢酸エチル/n-ヘプタン(1:

5から1:3)で溶出、精製した。精製フラクションを濃縮し、標題化合物4.1 g(収率76%)を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (t, 0.66 H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.76 (t, 0.33H), 5.19 (m, 1H), 5.10 (s, 0.8H), 5.02 (s, 1.2H), 4.48 (m, 1H), 3.71 (s, 1.2H), 3.66 (s, 1.8

H), 2.91-2.71 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.43 (s, 5H) and 1.43 (s, 4H) ppm.

#### 【0094】

Q)(3R)-1-(ベンジルオキシ)-5-イソプロピル-2-オキソピロリジニル-3-カルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-4-[(ベンジルオキシ)イミノ]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸メチル(2.8 g、8.3 mmol)、2-ヨードプロパン(8.3 ml、83.5 mmol)および乾燥トルエン(160 ml)の溶液に、乾燥窒素下、三フッ化ホウ素エーテル錯体(3.

2 ml、25 mmol)および1 M-トリエチルボラン/ヘキサン(21 ml、21 mmol)を加えた。シリンジを用い、大気(40 ml)を急速に溶液中に流した。混合物を22℃で20分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(250 ml)に注入した。二層を分け、水相をトル

エン(100 ml)で一回洗い、併合した有機相を塩溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾

10

20

30

40

50

燥し、濾過、ロータリーエバポレーターにより濃縮して油状物 2.8 g を得た。シリカ上のカラムクロマトグラフィーにおいて酢酸エチル / n - ヘプタン (1 : 8 から 1 : 2) で溶出して、未反応の出発原料 0.81 g と (2R) - 4 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - メチルヘキサノ酸メチル 0.67 g (収率 21%) をジアステレオマー混合物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.26 (m, 5H), 5.93 (br d, 0.4H), 5.61 (br d, 0.6H), 4.86-4.64 (br m, 2H), 4.42 (br m, 0.5H), 4.25 (br m, 0.5H), 3.72 (s, 1.4H), 3.67 (s, 1.6H), 2.90-2.76 (br m, 0.6H), 2.76-2.61 (br m, 0.4H), 2.18-1.54 (m's, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.90 (d, 3H) and 0.86 (d, 3H) ppm.

MS (APCI) m/z 381 (M+1).

10

#### 【0095】

R)(3R, 5S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル

S)(3R, 5R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル

(2R) - 4 - [(ベンジルオキシ)アミノ] - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - メチルヘキサノ酸メチル 0.33 g を分取クロマトグラフィーにより精製した [Kromasil (商標) (250mm × 50.8mm); 45 ~ 65% アセトニトリル / 水 (0.1% TFA)、40 ml / 分の流速で 60 分間]。分析用 HPLC から判断し得るジアステレオマーの精製フラクションを集め、温水浴上ロータリーエバポレーターにより濃縮乾固した。<sup>1</sup>H - NMR と LC - MS での分析結果は、単離した生成物がピロリジノンに相当し、ヒドロキシルアミンではないことを示した。自然発生的な閉環が分離工程かまたはフラクションの濃縮で起こった。

20

#### 【0096】

初期フラクション (保持時間 46 ~ 48 分): 0.13 g 無色の油状物: (3R, 5S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチルに相当、すなわち、トランス異性体。

LC-MS (APCI) m/z 293 (M-55), 249 (M-99).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5-7.35 (m, 5H), 5.07 (d, 1H), 5.01 (q, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.90 (d, 3H) and 0.80 (d, 3H) ppm.

30

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 167.5, 155.6, 134.6, 129.3, 128.8, 128.4, 80.1, 76.5, 61.0, 48.9, 28.9, 28.3, 27.4, 18.3 and 16.1 ppm.

#### 【0097】

後期フラクション (保持時間 51 ~ 52 分): 0.087 g 無色の油状物: (3R, 5R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチルに相当、すなわち、シス異性体。

LC-MS (APCI) m/z 293 (M-55), 249 (M-99);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.44-7.34 (m, 5H), 5.07 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.83 (d, 3H) and 0.81 (d, 3H) ppm.

40

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 167.9, 155.7, 134.5, 129.6, 129.0, 128.5, 80.2, 76.2, 60.3, 49.2, 28.3, 27.5, 27.2, 17.9 and 15.4 ppm.

#### 【0098】

T)(3R, 5S) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩

(3R, 5S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル (0.13 g、0.37 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1 ml) およびジクロロメタン (3 ml) の溶液を窒素下に 22 °C で 20 分間攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターにより濃縮して標題化合物 0.14 g を白色固体として得た。

50

LC-MS (APCI)  $m/z$  249 ( $M+1$ );

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.40-7.30 (m, 5H), 4.97 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 0.81 (d, 3H) and 0.74 (d, 3H) ppm.

【0099】

U) (3R, 5R) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩

(3R, 5R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル (0.035 g, 0.10 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.34 ml) およびジクロロメタン (1 ml) の溶液を窒素下に 22 で 30 分間攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーターにより濃縮して標題化合物 0.041 g を無色の油状物として得た。 10

LC-MS (APCI)  $m/z$  249 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.33 (app s, 5H), 4.96 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.84 (m, 1H) and 0.78 (d, 6H) ppm.

【0100】

塩化スルホニルおよび塩化スルファモイル

V) 3 - ベンジルスルファニルメチル - ジヒドロフラン - 2 - オン [91496-15-0]

3 - メチレン - ジヒドロフラン - 2 - オン (4.6 g; 46.9 mmol) とベンジメルカプタン (4.3 ml; 36.5 mmol) を  $\text{MeOH}$  (30 ml) に溶かし、30% トリトン B (= 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム) (2 ml; 約 3.6 mmol) を加えた。この混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を 5%  $\text{HCl}$  (50 ml) と  $\text{EtOAc}$  (10 ml) に分配した。水相を  $\text{EtOAc}$  にて 2 回抽出した。併合した有機相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過して蒸発した。得られる油状物を蒸留し、標題化合物を無色の油状物として得た。収量 3.6 g (収率 44%)。 20

B.p = 120-122 (0.05 torr).

GC-MS:  $M^+$  = 222.3, 純度 > 98%.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.31-7.16 (m, 5H, Ar-H), 4.23+4.06 (dt+dt, 1H+1H,  $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ ), 3.69 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{S}-$ ), 2.86+2.52 (dd+dd, 1H+1H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}-$ ), 2.66 (ddd, 1H,  $-\text{CH}(\text{CO}-)\text{CH}_2-$ ), 2.29+1.98 (m+m, 1H+1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 177.39, 137.62, 128.51, 128.19, 126.80, 66.25, 39.29, 36.57, 31.33, 27.60 ppm. 30

【0101】

W) クロロスルホニルメチル - ジヒドロフラン - 2 - オン

(3R, S) - 3 - ベンジルスルファニルメチル - ジヒドロフラン - 2 - オン (1.25 g; 5.65 mmol) をジオキサン (30 ml) +  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) に溶かし、氷水浴上で冷却した。攪拌下、この溶液に  $\text{Cl}_2$  (g) を溶液が緑黄色となるまでゆっくりとあわ立たせて導入し、塩素ガス導入を止めて、溶液を氷浴上 15 分間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発除去し、残渣をトルエンに再溶解し蒸発させる操作を 4 回繰り返した。油状物として得られた中間体の塩化スルホニルは単離しなかった。

【0102】

X) 塩化 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - スルホニル

4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン塩酸塩 (1.0 g; 4.64 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.9 ml; 13.9 mmol) を  $\text{DCM}$  (20 ml) に溶かし、氷/水浴により 0 に冷却した。 $\text{ClSO}_3\text{H}$  (309  $\mu\text{l}$ ; 4.6 mmol) をゆっくりと滴下した; これは激しい発熱反応のためである。添加終了後、混合物を室温に戻し、一夜攪拌した。中間体のスルホン化誘導体の澄明な黄色溶液を蒸発させ、乾燥トルエン (20 ml) を加えてスラリーを形成する。このスラリーに  $\text{PCl}_5$  (1.06 g; 5.1 mmol) を分割添加し、その混合物を油浴上 75 に 2 時間加熱し、次いで室温に一夜放置し、濾過した。濾取物をトルエンで洗い、濾液を蒸発した。 $\text{EtOAc}$  を加え、沈殿する塩を濾去した。粗生成物を 70 g の  $\text{Si}-60$  ゲル上、フラッシュクロマトグラフィーにより 100% ヘプタンから 100%  $\text{DCM}$  の勾配で 50

精製した。勾配時間は35分、溶媒流速20ml/分とした。生成物を含むフラクションを蒸発させ、放置すると結晶化する淡黄色の油状物として標題化合物を得た。標題化合物の収量0.94g(収率70%)。

TLC(Si-60、DCM:ヘプタン(8:2)):  $R_f = 0.76$ ;

純度(NMRによる)=95%;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.19+7.04 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 4.03+2.94 (m+m, 2H+2H,  $-\text{N}(\text{CH}_2-)_2-$ ), 2.69 (m, 1H, ArCH-), 2.08-1.86 (m, 4H,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_2-$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 162.86, 160.43, 139.56, 139.53, 128.08, 128.00, 115.63, 115.42, 48.57, 40.44, 31.76 ppm.

【0103】

10

Y)塩化3-(4-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-スルホニル

(3R,S)-3-(4-フルオロフェノキシ)ピロリジン(Helsley, G.C., 1970; ドイツ特許番号1964511; Welstead, W.J., Jr. et al., 1969, J. Med. Chem. 12(3): 435-41)(1.0g; 5.5mmol)およびEt<sub>3</sub>N(1.5ml; 11.0mmol)をDCM(20ml)に溶かし、氷/水浴により0℃に冷却した。ClSO<sub>3</sub>H(367μl; 5.5mmol)をゆっくりと滴下した;これは激しい発熱反応のためである。中間体のスルホン化誘導体の澄明な黄色溶液を蒸発させ、乾燥トルエン(20ml)を加えてスラリーを形成する。このスラリーにPCl<sub>5</sub>(1.26g; 6.05mmol)を分割添加し、その混合物を油浴上75℃に2時間加熱し、次いで室温に一夜放置し、濾過した。濾取物をトルエンで洗い、濾液を蒸発した。EtOAcを加え、沈殿する塩を濾去した。粗生成物を70gのSi-60ゲル上、フラッシュクロマトグラフィーにより100%ヘプタンから100%DCMの勾配で精製した。勾配時間は35分、溶媒流速20ml/分とした。生成物を含むフラクションを蒸発させ、放置すると結晶化する無色の油状物として標題化合物を得た。

20

標題化合物の収量1.17g(収率76%)。

TLC(Si-60、DCM:ヘプタン(8:2)):  $R_f = 0.74$ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.02+6.84 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 4.96 (m, 1H, ArOCH-), 3.78-3.76 (m, 4H,  $-\text{NCH}_2(\text{CH}_2-)-$ ), 2.36+2.25 (m+m, 1H+1H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 159.04, 156.65, 152.23, 152.24, 116.97, 116.89, 116.39, 116.16, 76.05, 55.20, 48.64, 31.18 ppm.

【0104】

30

Z)塩化4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-スルホニル

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン(1.0g; 4.34mmol)およびEt<sub>3</sub>N(1.21ml; 8.68mmol)をDCM(20ml)に溶かし、氷/水浴により0℃に冷却した。ClSO<sub>3</sub>H(289μl; 4.34mmol)を滴下し、その後混合物を室温に戻し、一夜撹拌した。得られる澄明な黄色溶液を蒸発させ、残渣を1回トルエンから蒸発させた。この中間体のスルホン酸にトルエン(20ml)を加えてスラリーを形成し、このスラリーにPCl<sub>5</sub>(1.0g; 4.8mmol)を分割添加し、その混合物を油浴上75℃に2時間加熱し、次いで室温で一夜撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をトルエンにより洗浄し、併合した有機溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAcに溶かし、不要な塩を濾去した。Si-60ゲルを澄明な溶液に加え、蒸発させて粗製物をシリカゲル上に吸収させた。70gのSi-60ゲル上、フラッシュクロマトグラフィーにより100%ヘプタンから100%DCMの勾配溶媒系で精製した。勾配時間44分、流出時間20ml/分とした。生成物含有フラクションを蒸発し、標題化合物を淡黄色固体として得た。

40

収量0.65g(収率45%)。

純度=98%(NMRによる)。

TLC(Si-60、DCM:ヘプタン(8:2)):  $R_f = 0.82$ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.55+6.98 (d+d, 2H+2H, Ar-H), 3.50 (brs, 8H,  $-\text{CH}_2-x4$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 152.19, (162.75+126.71+126.67+126.63), (128.42+125.73+123.03+120.34), (122.95+122.62+122.30+121.97), 115.78, 47.42, 47.30 ppm.

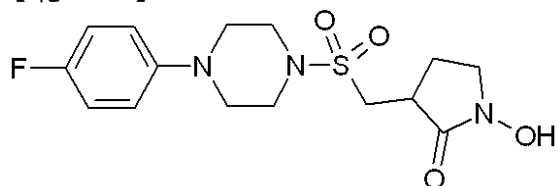
【0105】

50

## 実施例 1

3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホニルメチル ] - 1 - ヒドロキシ  
ピロリジン - 2 - オン

## 【化 1 2】



10

a) 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホニルメチル ] - ジヒドロフ  
ラン - 2 - オン

クロロスルホニルメチル - ジヒドロフラン - 2 - オンを D C M ( 1 0 ml ) に溶かし、これを 4 - フルオロフェニルピペラジン ( 1 . 1 5 g ; 6 . 3 8 mmol )、E t <sub>3</sub> N ( 0 . 8 7 ml ; 6 . 2 mmol ) および D C M ( 7 ml ) の冷却 ( 0 ) 溶液に添加した。反応混合物を 2 時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、S i - 6 0 ゲル上、E t O A c : ヘプタン ( 1 : 1 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を得た。収量 0 . 9 4 g ( 収率 4 8 % )。N M R による推定純度は 9 0 % であり、次工程での使用に十分な純度と思われる。

20

T L C ( S i - 6 0 、 E t O A c : ヘプタン ( 1 : 1 ) ) : R <sub>f</sub> = 0 . 2 6 .

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=343.0;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 6.99+6.90 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 4.47+4.28 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>OCO-), 3.57+2.92 (dd+dd, 1H+1H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.46+3.19 (m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>-)- x4), 3.14 (m, 1H, -CH(CO-)CH<sub>2</sub>-), 2.77+2.26 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 176.42, 159.04, 156.65, 147.31, 147.28, 119.07, 118.99, 115.88, 115.66, 67.09, 50.53, 49.21, 45.73, 35.41, 29.14 ppm.

## 【 0 1 0 6 】

b) N - t e r t - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホ  
ニルメチル ] - 4 - ヒドロキシブチルアミド

O - t - ブチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 8 3 mg ; 2 . 2 5 mmol ) を乾燥ベンゼン ( 1 0 ml ) に懸濁した。(ベンゼンの代わりにトルエンを使用することができる)。窒素下、トリメチルアルミニウム ( 2 . 0 M / ヘプタン ) ( 1 . 2 0 ml ; 2 . 4 mmol ) をスラリーに加えた。メタンガスが発生し、ほぼ澄明な溶液を形成した。( 3 R , S ) - 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホニルメチル ] - ジヒドロフラン - 2 - オン ( 3 5 0 mg ; 1 . 0 3 mmol ) をベンゼン ( 1 0 ml ) に溶かし、アルミン酸塩試薬に 5 分間で加えた。混合物を室温で 6 0 分間攪拌した。反応を E t O H ( 5 ml ) により停止させ、一夜攪拌し、1 M - A c O H ( 水溶液 ) ( 1 0 ml ) で希釈し、E t O A c 4 部で抽出した。有機相を蒸発し、第一溶出液として D C M、第二溶出液として D C M / M e O H ( 1 0 0 / 4 ) を用いるシリカ上で粗生成物を精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を得た。収量 0 . 3 9 g ( 収率 8 8 . 5 % )。

40

T L C ( S i - 6 0 、 D C M : M e O H ( 1 0 0 : 3 ) ) : R <sub>f</sub> = 0 . 1 .

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=431.9;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 10.48 (s, 1H, -NH-), 7.07+6.98 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 4.55 (brt, 1H, -OH), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 5H), 2.77 (m, 1H), 1.66 (q, 2H), 1.15 (s, 9H) ppm.

## 【 0 1 0 7 】

c) 1 - t e r t - ブトキシ - 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホ  
ニルメチル ] - ピロリジン - 2 - オン

( 2 R , S ) - N - t e r t - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - スルホニルメチル ] - 4 - ヒドロキシブチルアミド ( 1 0 0 mg ; 0 . 2 3 mmol ) + P P h

50

$3$  (90 mg; 0.34 mmol)をDCM(5 ml)に溶かし、窒素下で $-78$  に冷却した。DEADを加え、その混合物を3時間で室温とした。LC/MSは反応混合物中に出発原料がなお存在すること、またPPH<sub>3</sub>がすべて消尽していることを示した。さらなるPPH<sub>3</sub>(20 mg; 76  $\mu$ mol)とDEAD(12  $\mu$ l; 76  $\mu$ mol)を加え、反応混合物を一夜室温に放置した。溶媒を蒸発させ、残渣を8 gのSi-60ゲル上、EtOAc:ヘプタン(3:5)を溶出液として精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を得た。収量45 mg(収率47%)。

TL C(Si-60、EtOAc:ヘプタン(1:1)):  $R_f = 0.25$ 。

LC/MS(APCI):  $MH^+ = 414.1$ ;

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>): 6.99+6.89 (m+m, 2H+2H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. 10

【0108】

d) 3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]-1-ヒドロキシピロリジン-2-オン

(3R,S)-1-tert-ブトキシ-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]-ピロリジン-2-オン(13 mg; 0.03 mmol)を正味のTFA(1 ml)に溶かし、マイクロウェーブオーブン中150 Wで9×10秒間加熱し、マイクロウェーブでの各実施間にサンプルを放冷した(反応につぎLC/MS)。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMに再溶解し、生成物を短いSi-60カラムにトラップした。不純物はEtOAc:ヘプタン(3:5)で洗い出し、生成物はDCM:MeOH:Et<sub>3</sub>N(90:10:1)で溶出し、溶媒留去した。この黄色粗生成物をDCMに溶かし、もう一本のSi-60カラムでEtOAcを溶媒として濾過し、蒸発後、標題化合物を無色固体として得た。収量5 mg(収率50%; H-nmrによる純度90%)。 20

LC/MS(APCI):  $MH^+ = 358.0$ ;

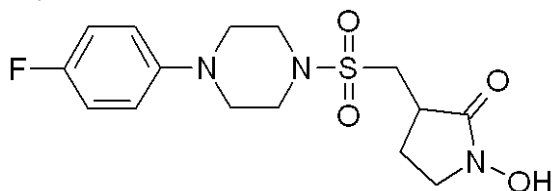
$^1H$ -NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 9.75 (s, 1H, -NOH), 7.07+6.99 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 3.44 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OH)-), 3.32 + 3.16(m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>-)-x4), 3.31+3.23 (m+m, 1H+1H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.82 (m, 1H, -CH(CO-)-), 2.29+1.93 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(OH)-) ppm.

【0109】

## 実施例 2

3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]-1-ヒドロキシピロリジン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化13】



標題化合物は実施例1記載の方法に従い、(3R,S)-1-tert-ブトキシ-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]-ピロリジン-2-オン(45 mg; 0.11 mmol)を原料として製造した。精製はC-18カラムにより、MeCN/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA溶媒系を用い実施し、2回精製して標題化合物を無色固体として得た。収量40 mg(収率77%)。 40

LC/MS(APCI):  $MH^+ = 358.1$ ;

$^1H$ -NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 7.07+6.99 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.12 (vvbrs, 2H, -OH+NH<sup>+</sup>), 3.43 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OH)-), 3.32 + 3.16(m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>-)-x4), 3.31+3.23 (m+m, 1H+1H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.81 (m, 1H, -CH(CO-)-), 2.29+1.93 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(OH)-) ppm.

$^{13}C$ -NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 167.78, 157.59, 155.24, 147.40, 147.38, 118.04, 117.96, 115 50

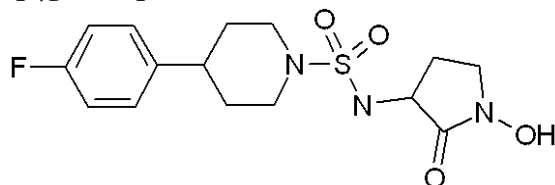
.48, 115.26, 49.38, 49.15, 46.93, 45.06, 34.68, 22.66 ppm.

【 0 1 1 0 】

### 実施例 3

4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 1 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【 化 1 4 】



10

a) 4 - (4' - フルオロフェニル)ピペリジン - 1 - スルホン酸 (1 - ベンジルオキシ - 2' - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (68 mg; 0.28 mmol) および DMA P (20 mg; 0.16 mmol) を乾燥 DMF (1.5 ml) に溶かした。塩化 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 1 - スルホニル (155 mg; 0.56 mmol) を DMF (0.25 ml) に溶かし、これを反応混合物に加え、次いで Et<sub>3</sub>N (156 μl; 1.12 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロウェーブオーブン中 200 W で 10 秒間加熱した。さらなる塩化スルファモイル (155 mg; 0.56 mmol) を DMF (0.25 ml) と Et<sub>3</sub>N (156 μl; 1.12 mmol) に溶かして加え、その混合物を再度 200 W で 10 秒間加熱した。反応混合物を蒸発し、残渣を DCM に溶かし、乾燥 Si - 60 ゲルを加えて蒸発させ、粗製物をシリカに吸収させた。精製は 20 g の Si - 60 ゲル上、100 % ヘプタンから 100 % EtOAc の勾配を用い、勾配時間 44 分、20 ml / 分で実施した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を無色固体として得た。収量 40 mg (収率 32 %)。純度は 85 % にすぎなかったが、次工程での使用には十分な純度と思われた。

20

LC/MS (APCI): MH<sup>+</sup> = 448.1;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.17 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.02 (dd, 2H, ArCH<sub>2</sub>ON-), 4.84 (d, 1H, -NH-), 4.00 (m, 1H, -NHCH-), 3.87+2.98 (m+m, 2H+2H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3.25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OBzl)-), 2.64 (m, 1H, ArCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2.51+1.91 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(OBzl)-), 1.91+1.77 (m+m, 2H+2H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-) ppm.

30

【 0 1 1 1 】

b) 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 1 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 1 - スルホン酸 ((3R, S) - 1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド (40 mg; 0.089 mmol) を MeOH (10 ml) に溶かした。5 % Pd / BaSO<sub>4</sub> (20 mg / 1 ml の MeOH) のスラリーを窒素気流下に加えた。混合物を室温で攪拌し、H<sub>2</sub> (g) により 1 気圧で 1 時間 45 分水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾取物を MeOH と EtOAc で洗った。わずかに黄色の濾液を蒸発し、EtOAc に再溶解し、Si - 60 ゲル上で蒸発した。シリカ結合粗製物を 10 g の Si - 60 ゲル上、100 % ヘプタンから 100 % (EtOAc + 5 % AcOH) の 30 分間の勾配を用い、流速 20 ml / 分として精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を無色固体として得た。収量 20 mg (収率 62 %)。

40

LC/MS (APCI): MH<sup>+</sup> = 358.1;

NMR による純度 > 95 %;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 9.82 (brs, 1H, -OH), 7.72 (brs, 1H, -NH), 7.33-7.26 + 7.15-7.08 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 3.93 (brt, 1H, -CH), 3.70 (brm, 1H, -CH'H"NSO<sub>2</sub>-), 3.60 (brm, 1H, -CH'H"NSO<sub>2</sub>-), 3.38 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OH)CO-), 2.85 (m, 2H, -CH'H"NSO<sub>2</sub>-), 2.62 (m, 1H, Ar-CH-), 2.35+1.79 (m+m, 1H+1H, -CHCH<sub>2</sub>-), 1.81+1.64 (m+m, 2H+2H, Ar-CHCH<sub>2</sub>-) ppm.

50



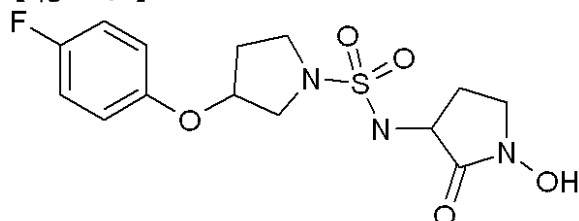
$^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO- $\text{D}_6$ ): 166.13, 161.95, 159.55, 141.71, 141.68, 128.35, 128.54, 115.12, 114.92, 51.80, 46.12, 45.85, 45.44, 40.23, 32.34, 32.23, 25.58 ppm.

【0112】

#### 実施例 4

3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸(1 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化15】



10

a) 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸(1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

(3R,S) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オン塩酸塩(68 mg; 0.28 mmol)およびDMA P(17 mg; 0.14 mmol)を乾燥DMF(1.5 ml)に溶かした。塩化(3R,S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホニル(134 mg; 0.48 mmol)をDMF(0.25 ml)に溶かし、これを反応混合物に加え、次いでEt<sub>3</sub>N(145 μl; 1.04 mmol)を加えた。反応混合物をマイクロウェーブオーブン中200 Wで10秒間加熱した。さらなる塩化スルファモイル(134 mg; 0.48 mmol)をDMF(0.25 ml)とEt<sub>3</sub>N(145 μl; 1.04 mmol)に溶かして加え、その混合物を再度200 Wで10秒間加熱した。反応混合物を蒸発し、残渣をDCMに溶かし、乾燥Si-60ゲルを加えて蒸発させ、粗製物をシリカに吸収させた。精製は20 gのSi-60ゲル上、100%ヘプタンから100%EtOAcの勾配を用い、勾配時間44分、20 ml/分で実施した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を無色固体として得た。収量60 mg(収率47%)。純度は85%にすぎなかったが、次工程での使用には十分な純度と思われた。

20

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=450.1;

30

HPLCによる純度(220 nm)=85%;

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.40 (m, 5H, Ar-H), 6.98+6.81 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.00 (dd, 2H, ArOCH<sub>2</sub>N-), 4.89 (brm, ArOCH(CH<sub>2</sub>-)CH<sub>2</sub>-), 4.31 (m, 1H, -COCH(CH<sub>2</sub>-)NH-), 3.67 (m, 1H, -N(CH'H'-)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.56 (m, 4H, -N(CH'H'-)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, +NH), 3.22 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OBzl)-), 2.46+1.90 (m+m, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(OBzl)-), 2.23 (m, 2H, -N(CH'H'-)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm.

【0113】

b) 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸(1 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

(3R,S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3R,S) - 1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド(60 mg; 0.13 mmol)をMeOH(10 ml)に溶かした。5%Pd/BaSO<sub>4</sub>(30 mg/1 mlのMeOH)のスラリーを窒素気流下に加えた。混合物を室温で攪拌し、H<sub>2</sub>(g)により1気圧で1時間30分水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾取物をMeOHとEtOAcで洗った。わずかに黄色の濾液を蒸発し、EtOAcに再溶解し、Si-60ゲル上で蒸発した。シリカ結合粗製物を10 gのSi-60ゲル上、100%ヘプタンから100%(EtOAc + 5%AcOH)の30分間の勾配を用い、流速20 ml/分として精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を無色固体として得た。収量37 mg(79%)。生成物はジアステレオマーの混合物であることに注意。

40

LC/MS (APCI): MH<sup>+</sup>=360.1;

50

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})$ : 7.05+6.92 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.73 (vbrs, 1H, -NH-), 4.97 (m, 1H, Ar-O-CH-), 4.06 (m, 1H, -NHCH-), 3.64+3.42 (m+m, 1H+1H, -CHCH<sub>2</sub>N-), 3.46 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(OH)CO-), 3.44 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-), 2.47+1.91 (m+m, 1H+1H, -NHCHCH<sub>2</sub>-), 2.29+2.12 (m+m, 1H+1H, Ar-O-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.0-2.0 (vbrs, 1H, -OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})$ : (167.58+167.52), 159.56, 257.20, 154.45, 154.43, 154.41, 154.39, 129.93, 129.23, 126.26, 118.11, 118.03, 117.95, 117.00, 116.98, 116.77, 116.75, (78.04+78.02), (54.28+54.02), (53.25+53.18), (47.35+47.06), 46.55, 32.19, 26.72 ppm.

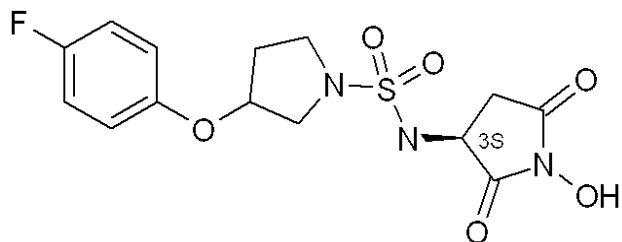
【0114】

#### 実施例 5 A

10

3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化16】



20

a) 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

(3S) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2,5 - ジオン塩酸塩(192 mg; 0.75 mmol)、DMA P(40 mg; 0.33 mmol)、Et<sub>3</sub>N(285 μl; 2.04 mmol)および塩化(3R,S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホニル(190 mg; 0.68 mmol)を乾燥DMF(2 ml)に溶かした。この混合物をマイクロウェーブオーブン中200 Wで2 × 10秒間加熱した。処理と処理の間、混合物は放冷した。赤色の反応混合物を蒸発し、残渣をEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配し、有機相を分離し、3回水洗し、次いで水相をEtOAcで1回抽出した。併合した有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過、蒸発させた。粗生成物をSi-60ゲル上、EtOAc:イソヘキサン(1:2)を第一溶出液とし、EtOAc:イソヘキサン(1:1)で引き続き溶出、精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を得た。

30

収量126 mg(収率40%)。純度>95%。

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=464.1;

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})$ : 7.50+7.42 (m+m, 2H+3H, Ar-H), 7.05+6.91 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.84 (brs, 1H, -NH-), 5.04 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 4.96 (m, 1H, ArOCH-), 4.40 (ddd, 1H, -NHCH-), 3.61+3.46 (m+m, 1H+3H, -N(CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>-), 3.10+2.66 (ddd+ddd, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CON-), 2.25 (m, 2H, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})$ : (169.12+169.05), (167.85+167.83), (157.61+155.25), (152.32+152.30+152.28), 132.93, 128.80, 128.32, 127.63, (116.30+116.14+116.09+116.06), (115.08+115.07+114.85+114.84), 77.71, (75.97+75.94), (52.42+52.21), (48.45+48.41), (45.49+45.25), (33.61+33.59), (30.27+30.24) ppm.

40

このものはジアステレオマーの混合物であり、従って、 $^{13}\text{C-NMR}$ 実験ではダブルットとなることに注意。

【0115】

b) 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

(3R,S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド(106 mg; 0.23 mmol)をMeOH(5 ml)とEtOAc(10 ml)の加温混合物に溶かし、放冷した。10%

50

Pd/C (30 mg) / MeOH (1 ml)のスラリーを窒素気流下に加えた。混合物を室温にて、 $H_2$ により1気圧で1時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾取物をEtOAc、MeOHおよびDCMで洗った。濾液を蒸発し、EtOAcに溶かし、再度セライトで濾過し、EtOAcを洗浄溶媒として洗浄した。この粗生成物はNMRでは純粋であったが、赤色であり、殆どPd残渣と思われた。着色不純物を除去するために、生成物をシリカゲルで濾過し、EtOAc + 1% AcOHで溶出し、さらに10 gのSi-60ゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより、100%ヘプタンから100% EtOAcの勾配、勾配時間44分、次いで、100% EtOAc + 1% AcOH、20分間、流速10 ml/分として精製した。溶媒を蒸発させ、最後にDCMを加え、無色のゲルを得た。溶媒を注意深く蒸発させ、最終的に真空乾燥して、標題化合物を無色固体として得た。収量64 mg(収率74%)。

10

NMRおよびLC/MS分析による純度95%。

LC/MS (APCI):  $MH^+ = 374.1$ ;

$^1H$ -NMR( $CD_3CN$ ): 8.17 (vbrs, 1H, -OH), 7.06+6.93 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.82 (brd, 1H, -NH-), 4.98 (m, 1H, ArOCH-), 4.40 (m, 1H, -NHCH-), 3.61+3.45 (m+m, 1H+3H, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3.08+2.63 (ddd+ddd, 1H+1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.26+2.14 (m+m, 1H+1H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)) ppm.

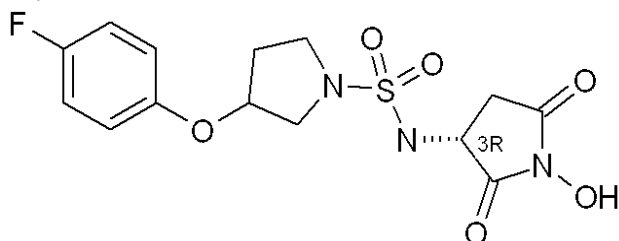
【0116】

#### 実施例5B

3-(4-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-スルホン酸((3R)-1-ヒドロキシ-2,5-ジオキソ-ピロリジン-3-イル)-アミド

20

【化17】



a) 3-(4-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-スルホン酸((3R)-1-ベンジルオキシ-2,5-ジオキソ-ピロリジン-3-イル)-アミド

30

(3R)-3-アミノ-1-ベンジルオキシピロリジン-2,5-ジオン塩酸塩(102 mg; 0.40 mmol)、DMAP(25 mg; 0.20 mmol)、Et<sub>3</sub>N(180 μl; 1.3 mmol)および塩化(3R,S)-3-(4-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-スルホニル(140 mg; 0.50 mmol)を乾燥DMF(1 ml)に溶かした。この混合物をマイクロウェーブオーブン中200 Wで10秒間加熱した。さらなる塩化スルファモイル(140 mg; 0.50 mmol)とEt<sub>3</sub>N(180 μl; 1.3 mmol)をDMF(1 ml)に溶かして加え、その混合物を再度200 Wで10秒間加熱した。この溶液をシリカゲルと共に蒸発させ、Si-60ゲルカラム上、100%ヘプタンから100% EtOAcの勾配により、勾配時間44分、流速20 ml/分として精製した。生成物含有フラクションをさらにC-18カラム上、セミ分取HPLCシステムを用いて、 $H_2O$ /MeCN + 0.1% TFA溶媒系にて精製した。生成物含有フラクションを蒸発させてMeCNを除き、得られる沈殿物を水相からEtOAcで抽出した。有機相を乾燥( $Na_2SO_4$ )し、濾過、蒸発して標題化合物を無色固体として得た。収量98 mg(収率52%)。

40

LC/MS(APCI):  $m/z = 464.1$ ;

$^1H$ -NMR( $CD_3CN$ ): 7.49+7.41 (m+m, 2H+3H, Ar-H), 7.05+6.92 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.82 (brd, 1H, -NH-), 5.03 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 4.96 (m, 1H, ArOCH-), 4.39 (m, 1H, -NHCH-), 3.59+3.44 (m+m, 1H+3H, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3.08+2.64 (ddd+ddd, 1H+1H, -CH<sub>2</sub>CON-), 2.24+2.13 (m+m, 1H+1H, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm.

【0117】

50

b) 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3 R) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

(3 R, S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸((3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミドについて記載したと同様の方法で、(3 R, S) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)ピロリジン - 1 - スルホン酸および((3 R) - 1 - ベンジルオキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド(70 mg; 0.15 mmol)を出発原料として用い、製造した。標題化合物は無色固体として得た。収量40 mg(収率71%)。

NMRおよびLC/MS分析による純度95%;

LC/MS(APCI):  $MH^+ = 374.1$ ;

$^1H$ -NMR( $CD_3CN$ ): 7.06+6.93 (m+m, 2H+2H, Ar-H), 5.82 (brs, 1H, -NH-), 4.98 (brm, 1H, ArOCH<sub>2</sub>-), 4.40 (brm, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.61+3.45 (m+m, 1H+3H, -N(CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>-), 3.08+2.63 (ddd+ddd, 1H+1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.26+2.14 (m+m, 1H+1H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)-), 2.3 (vvbrs, -OH) ppm.

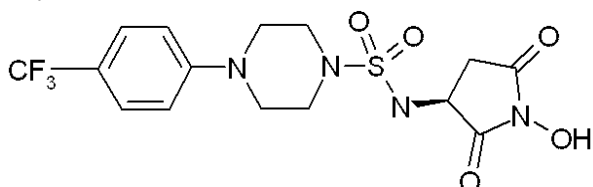
$^{13}C$ -NMR( $CD_3CN$ ): (171.22+171.19), (170.18+170.17), (159.58+157.25), (154.35+154.33+154.31), (118.14+118.08+118.06+118.00), (117.01+116.99+116.77+116.76), 78.00, (54.34+54.15), (50.41+50.36), (47.39+47.18), (35.43+35.42), (32.17+32.14) ppm.

【0118】

#### 実施例 6 A

4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化18】



a) 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3 S) - 1 - ベンジルオキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

塩化 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸(256 mg; 0.78 mmol)、(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシ - 2, 5 - ジオン塩酸(112 mg; 0.44 mmol)、EtN<sub>3</sub>(230 μl; 1.65 mmol)およびDMAp(43 mg; 0.35 mmol)をDMF(2 ml)に溶かした。この混合物をマイクロウェーブオーブン中200 Wで2 × 10秒間加熱し、室温に放冷し、次いでさらに10秒間200 Wで加熱した。溶媒を蒸発し、残渣をEtOAcと5% KHSO<sub>4</sub>に分配、分離した。有機相をH<sub>2</sub>Oおよび塩溶液で洗い、併合した水相を加温DCMで2回抽出した。有機相を併合し、Si-60ゲル上で直接蒸発させた。Si-60ゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、100%イソヘキサンから100%EtOAcの勾配溶媒系にて精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、標題化合物を淡黄色固体として得た。収量78 mg(収率35%)。H-nmrによる純度は90%であったが、次工程での使用に十分な純度とされた。

LC/MS(APCI):  $MH^+ = 513.1$ ;

$^1H$ -NMR( $CD_3CN$ ): 7.55+7.06 (d+d, 2H+2H, Ar-H), 7.49+7.42 (m+m, 2H+3H, Ar-H), 5.84 (brs, 1H, -NH-), 5.05 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O-), 4.40 (m, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.38+3.34 (m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>-), 3.12+2.67 (dd+dd, 1H+1H, -COCH<sub>2</sub>-) ppm.

$^{13}C$ -NMR( $CD_3CN$ ): 170.97, 169.62, 154.20, 134.89, 130.69, 130.21, 129.52, (127.34+127.30+127.27+127.23), (124.62 \*), (128.98+120.66 \*) 116.02, 79.61, 50.38, 48.21, 46.50, 35.54 ppm.

\*) ArとCF<sub>3</sub>系においてC-Fカップリングによるシグナルがすべて観察されたわけではない。

10

20

30

40

50

## 【0119】

b) 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3S) - 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド(67 mg、0.13 mmol)をEtOAc(4 ml) + MeOH(4 ml)に溶かした。10% Pd/C(30 mg)/MeOH(1 ml)のスラリーを窒素気流下に加えた。この混合物を1 atmのH<sub>2</sub>で室温で1時間水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾取物をEtOAcとMeOHで洗った。濾液を蒸発し、粗生成物をSi-60ゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより2回、EtOAc:ヘプタン(1:1)を溶出液1として不純物を除き、EtOAcにより生成物を溶出し、精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>Oにより磨砕し、得られる無色の固体を乾燥し標題化合物を得た。標題化合物の収量20 mg(収率36%)。LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=423.1;

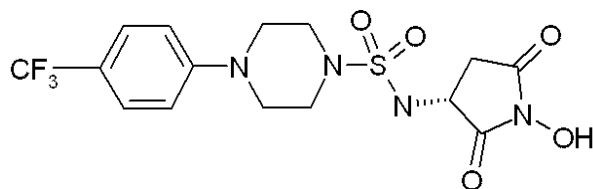
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 10.93 (vbrs, 1H, -NOH), 7.97 (brs, 1H, -NH-), 7.53+7.11 (d+d, 2H+2H, Ar-H), 4.46 (brm, 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.38+3.23 (m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>-)<sub>4</sub>), 3.06+2.53 (dd+dd, 1H+1H, -COCH<sub>2</sub>-) ppm.

## 【0120】

## 実施例 6 B

4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3R) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

## 【化19】



b) 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3R) - 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

塩化 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸(164 mg; 0.50 mmol)、(3R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル(102 mg; 0.40 mmol)、EtN<sub>3</sub>(180 μl; 1.30 mmol)およびDMAP(25 mg; 0.20 mmol)をDMF(1 ml)に溶かした。この混合物をマイクロウェーブオーブン中200 Wで10秒間加熱し、室温に放冷した。さらなる塩化スルファモイル(164 mg; 0.50 mmol)とEt<sub>3</sub>N(180 μl; 1.3 mmol)をDMF(1 ml)に溶かして加え、その混合物を200 Wで10秒間加熱した。反応混合物を蒸発させ、EtOAc:ヘプタンを溶出液としてSi-60ゲルにより濾過した。この粗生成物をC-18カラム上、HPLCシステムにより、70%(H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA):30%(MeCN + 0.1% TFA)から100%(MeCN + 0.1% TFA)の勾配にて、勾配時間=35分、流速=10 ml/分、UV=220 nmとして精製した。生成物含有フラクションを少容量まで蒸発させ、水相を5% NaHCO<sub>3</sub>にて中和し、生成物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過、蒸発させ、標題化合物を無色固体として得た。収量94 mg(収率45%)。NMRによる純度>98%。

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=513.1;

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN): 7.55+7.06 (d+d, 2H+2H, Ar-H), 7.49+7.42 (m+m, 2H+3H, Ar-H), 5.90 (brs, 1H, -NH-), 5.05 (brs, 2H, ArCH<sub>2</sub>O-), 4.41 (m, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.38+3.33 (m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>-), 3.12+2.67 (dd+dd, 1H+1H, -COCH<sub>2</sub>-) ppm.

## 【0121】

b) 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3R) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド

4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン - 1 - スルホン酸((3 R) - 1 - ベンジルオキシ - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イル) - アミド(76 mg, 0.15 mmol)をEtOAc(5 ml) + MeOH(5 ml)に溶かした。10% Pd/C(35 mg)/MeOH(1 ml)のスラリーを窒素気流下に加えた。この混合物を1気圧のH<sub>2</sub>で室温、1時間水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾取物をEtOAcとMeOHで洗った。溶媒を蒸発させ、粗生成物を10 gのSi-60ゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより、100%ヘプタンから100%(EtOAc + 1% AcOH)の勾配、勾配時間 = 30分、次いで無勾配系100%(EtOAc + 1% AcOH)で15分間、流速 = 20 ml/分で精製した。生成物含有フラクションを蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>Oで磨砕し、得られる無色固体を乾燥して標題化合物を得た。標題化合物の収量47 mg(収率74%)。

10

LC/MS(APCI): MH<sup>+</sup>=423.1;

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN): 7.55+7.06 (d+d, 2H+2H, <sup>3</sup>J=8.8Hz, Ar-H), 5.91 (vbrs, 1H, -NH-), 4.41 (brm, 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.39+3.33 (m+m, 4H+4H, -N(CH<sub>2</sub>-)- x 4), 3.10 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=17.6Hz, <sup>3</sup>J=9.1Hz, -COCH<sub>2</sub>H'-), 2.65 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=17.7Hz, <sup>3</sup>J=5.2Hz, -COCH<sub>2</sub>H''-), 2.25 (vvbrs, 1H, -NOH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR(CD<sub>3</sub>CN): 171.00, 169.91, 154.16, 127.27, 127.24, 127.20, 127.16, 124.58, 121.17, 120.84, 120.53, 120.20, 115.94, 110.76, 50.30, 48.12, 46.44, 35.31ppm.

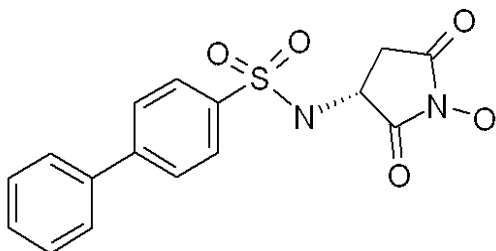
【0122】

#### 実施例 7

N - [(3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジニル][1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

20

【化20】



30

a) N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (R) - ピロリジニル] - (1, 1' - ビフェニル) - 4 - スルホンアミド

R - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩(0.4 mmol)をジクロロメタン(2 ml)に溶かし、これにトリエチルアミン0.2 ml(1.2 mmol)を加え、次いで、塩化4 - フェニルベンゼンスルホニル(0.2 mol)を加えた。この混合物をRTで一夜攪拌し、蒸発させ、酢酸エチル(5 ml)で磨砕した。沈殿物を濾取し、少量の酢酸エチルで洗い、濾液を25 gのSiO<sub>2</sub>でフラッシュクロマトグラフィーにかけ(酢酸エチルにて溶出)、蒸発した。この場合、上記の一般的手法を使用した。

MS:m/z = 437.1;

<sup>1</sup>H NMR:(クロロホルム/メタノール): 2.65m (2H), 4.25m (0.94H), 4.85s (1.95H), 7.4m (6H), 7.65m (2H), 7.70d (2H), 7.85d(2H), 7.90d(2H).

40

【0123】

b) N - [(3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジニル][1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (R) - ピロリジニル] - (1, 1' - ビフェニル) - 4 - スルホンアミドは標準的な水素化装置を用い、10% Pd/炭素により、エタノール + 10% AcOH中、通常の大気圧下に水素化した。反応の進行はTLCによりモニターした。次いで、触媒を濾去し、エタノールで洗い、標題化合物をシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した(EtOAc + 10% MeOH + 1% AcOH)。

MS:m/z= 346.1;

50

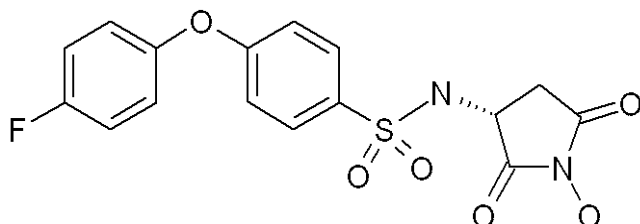
$^1\text{H}$  NMR: (MeOH): 3.60m (1.5H), 3.95m (0.6H), 4.15m (1H), 7.3m (4.5H), 7.65d (2.1H), 8.15 d (2H).

【 0 1 2 4 】

#### 実施例 8

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソピロリジニル]ベンゼンスルホンアミド

【 化 2 1 】



10

a) N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2,5 - ジオキソ - 3 - (R) - ピロリジニル] - 4 - (4 - フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 b の R - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩 (0.4 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、これにトリエチルアミン 0.2 ml (1.2 mmol) を加え、次いで、塩化 4 - (4' - フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホン (0.2 mmol) を加えた。この混合物を RT で一夜攪拌し、蒸発させ、酢酸エチル (5 ml) で磨砕した。沈殿物を濾取し、少量の酢酸エチルで洗い、濾液を 25 g の  $\text{SiO}_2$  でフラッシュクロマトグラフィーにかけ (酢酸エチルにて溶出)、蒸発した。

20

MS:  $m/z$  = 528.1;

$^1\text{H}$  NMR (クロロホルム - メタノール): 2.55 m (2H), 3.95 m (1H), 5.0s (2H), 7.25m (5H), 7.55d (2H), 7.65d (2H), 7.90d (2H), 8.15d (2H).

【 0 1 2 5 】

b) 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソピロリジニル]ベンゼンスルホンアミド

N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2,5 - ジオキソ - 3 - (R) - ピロリジニル] - 4 - (4' - フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミドは標準的な水素化装置を用い、10% Pd / 炭素により、エタノール + 10% AcOH 中、通常の大気圧下に水素化した。反応の進行は TLC によりモニターした。次いで、触媒を濾去し、エタノールで洗い、標題化合物をシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (EtOAc + 10% MeOH + 1% AcOH)。

30

MS:  $m/z$  = 380.1;

$^1\text{H}$  NMR (MeOH): 2.6m (0.95H), 3.0m (0.99H), 4.5m (1H), 6.95m (6.45H), 7.30d (2.04H).

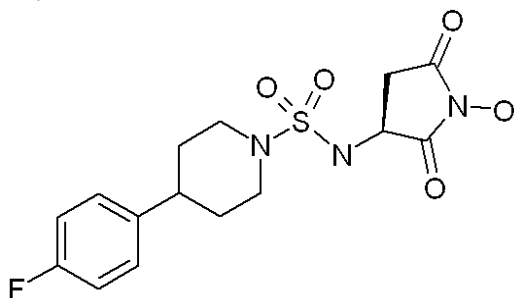
【 0 1 2 6 】

#### 実施例 9

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [(3 S) - 1 - ヒドロキシ - 2,5 - ジオキソピロリジニル] - 1 - ピペリジンスルホンアミド

40

【 化 2 2 】



50

a) N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペリジンスルホンアミド

R - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩 (0.59 mmol) を DMF 2 ml に溶かし、これにジイソプロピルエチルアミン (0.3 ml、0.3 mmol) を加え、さらに塩化 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジンスルホンニル (実施例 3 にて製造) 100 mg を加え、混合物を不活性気流中、60 で 48 時間攪拌加熱した。次いで、これを蒸発させ、酢酸エチルで磨砕し、濾過し、フィルター上の沈殿を少量の酢酸エチルで洗い、濾液を 50 g の SiO<sub>2</sub> に付し、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン + 15% MeOH で溶出した。適切なフラクションを TBME - MeOH から再結晶し、標題化合物 20 mg を得た。

10

MS: m/z=463.1;

<sup>1</sup>H NMR: (クロロホルム-メタノール): 2.05m (3.1H), 2.65m (0.8H), 3.85m (5.1H), 4.5m (1.5H), 5.15s (2.1H), 6.55d (2.1H), 7.15dd (1.8H), 7.85m (5H).

【0127】

b) 4 - (4 - フルオロフェニル) - N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジニル] - 1 - ピペリジンスルホンアミド

N - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペリジンスルホンアミドは標準的な水素化装置を用い、10% Pd / 炭素により、エタノール + 10% AcOH 中、通常の大気圧下に水素化した。反応の進行は TLC によりモニターした。次いで、触媒を濾去し、エタノールで洗い、標題化合物をシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (EtOAc + 10% MeOH + 1% AcOH)。

20

MS: m/z=372.1;

<sup>1</sup>H NMR: (MeOH/DMSO): 1.80m (3.55H), 2.6m (1.75H), 12.95m (1.85H), 3.10q (0.95H), 3.30m (dd, 1H), 3.35d (1.05H), 4.5m (1H), 7.0 dd (1.9H), 7.25dd (1.95H).

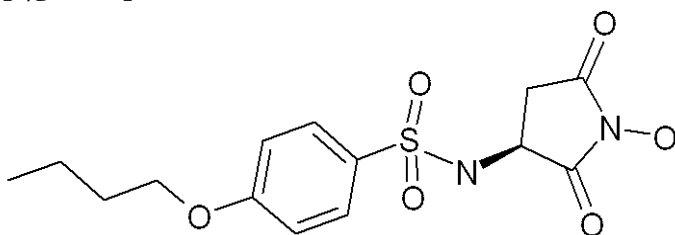
【0128】

#### 実施例 10

4 - ブトキシ - N - (1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3(S) - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 23】

30



a) N - (1 - ベンジルオキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3(S) - イル) - 4 - ブトキシ - ベンゼンスルホンアミド

塩化 4 - (N - ブトキシ) ベンゼンスルホンニル (107 mg、0.43 mmol) および S - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩 (100 mg、0.43 mmol) をピリジン (1 ml) 中、室温で 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、冷メタノール (2 ml) を加えて、副標題化合物 109 mg (65%) を沈殿として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.81~7.77 (2H); 7.45~7.34 (3H); 7.01~6.97 (2H); 5.27 (1H, bd, NH); 5.08 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph); 4.06~4.01 (3H); 3.02 (1H, dd); 2.73 (1H, dd); 1.84~1.77 (2H, m, CH<sub>2</sub>); 1.56~1.47 (2H, m, CH<sub>2</sub>); 1.00 (3H, t, CH<sub>3</sub>).

APCI-MS m/z: 433 [MH<sup>+</sup>].

【0129】

b) 4 - ブトキシ - N - (1 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3(S) - イル) ベンゼンスルホンアミド

50



N - ( 1 - ベンジルオキシ - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 ( S ) - イル ) - 4 - ブトキシ - ベンゼンスルホンアミド ( 1 0 0 mg、 0 . 2 3 mmol ) を酢酸エチル / メタノール ( 1 : 1 、 4 ml ) 中、大気圧下、パラジウム / 活性炭 ( 5 0 mg、 1 0 % ) により 1 時間水素化した。この混合物をセライト ( 登録商標 ) で濾過した。残渣をシリカゲル・クロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 酢酸、 1 0 0 : 2 ) により精製し標題化合物 5 9 mg ( 7 5 % ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$  ) 7.81 ~ 7.77 ( 2 H ); 7.08 ~ 7.04 ( 2 H ); 6.01 ( 1 H, bd, NH ); 4.33 ~ 4.26 ( 1 H, m ); 4.11 ~ 4.04 ( 2 H ); 2.85 ( 1 H, dd ); 2.39 ( 1H, dd ); 1.82 ~ 1.74 ( 2 H, m,  $\text{CH}_2$  ); 1.55 ~ 1.45 ( 2 H, m,  $\text{CH}_2$  ); 1.21 ( 3 H, t,  $\text{CH}_3$  ).

APCI-MS  $m/z$ : 343 [MH+].

【 0 1 3 0 】

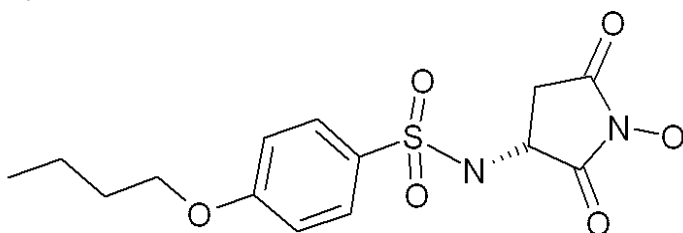
10

#### 実施例 1 1

実施例 1 0 に記載したのと実質的に同様に以下の化合物を製造した：

a ) 4 - ブトキシ - N - ( 1 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 ( R ) - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【 化 2 4 】



20

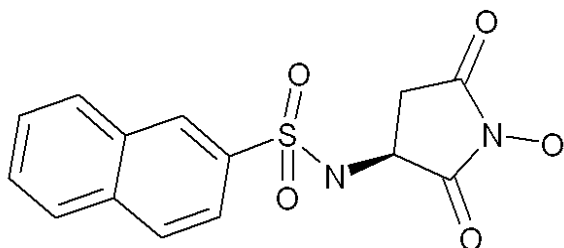
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$  ) 7.81 ~ 7.77 ( 2 H ); 7.08 ~ 7.04 ( 2 H ); 6.01 ( 1 H, bd, NH ); 4.33 ~ 4.26 ( 1 H, m ); 4.11 ~ 4.04 ( 2 H ); 2.85 ( 1 H, dd ); 2.39 ( 1H, dd ); 1.82 ~ 1.74 ( 2 H, m,  $\text{CH}_2$  ); 1.55 ~ 1.45 ( 2 H, m,  $\text{CH}_2$  ); 1.21 ( 3 H, t,  $\text{CH}_3$  ).

APCI-MS  $m/z$ : 343 [MH+].

【 0 1 3 1 】

b ) ナフタレン - 2 - スルホン酸 ( 1 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 ( S ) - イル ) - アミド

【 化 2 5 】



$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$  ) 8.51 ~ 8.48 ( 1H ); 8.12 ~ 8.01 ( 3H ); 7.89 ~ 7.85 ( 1 H ); 7.74 ~ 7.65 ( 2 H ); 6.36 ( 1 H, NH ); 4.38 ( 1 H, m ); 2.85 ( 1 H, dd ); 2.41 ( 1H, dd ).

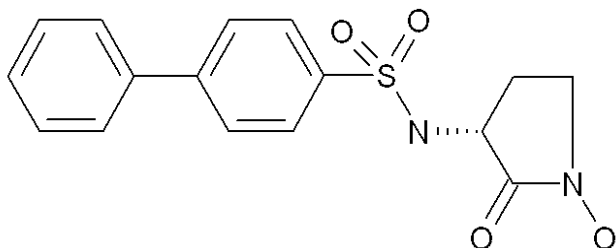
【 0 1 3 2 】

40

#### 実施例 1 2

ビフェニル - 4 - スルホン酸 [ ( 3 R ) - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - アミド

## 【化 2 6】



a) ピフェニル - 4 - スルホン酸 [(3 R) - (1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド

10

(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジルオキシピロリジン - 2 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (71 mg、0.22 mmol) (EP 0 3 1 8 0 9 1 A R) をジクロロメタン (20 ml) とジイソプロピルエチルアミン (113  $\mu$ l、0.66 mmol) に加えた。塩化ピフェニル - 4 - スルホニルを加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。この溶液を水洗 (2  $\times$  15 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて82 mg (87%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.94-2.05 (1H, m); 2.43-2.50 (1H, m); 3.16-3.25 (2H, m); 3.67 (1H, dt); 4.95 (1H, s); 5.17 (1H, d); 7.36-7.43 (5H, m); 7.47 (2H, t); 7.59 (2H, d); 7.72 (2H, d); 7.94 (2H, d).

APCI-MS  $m/z$ : 423 [MH+].

## 【0 1 3 3】

20

b) ピフェニル - 4 - スルホン酸 [(3 R) - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド

ピフェニル - 4 - スルホン酸 [(3 R) - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド (100 mg、0.23 mmol) をメタノール中パラジウム - 硫酸バリウム (50 mg、10%) により大気圧下で1時間水素化した。混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル・クロマトグラフィー (酢酸エチル / 酢酸、100 : 2) により精製し、標題化合物 54 mg (66%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.54-1.63 (1H, m); 2.01-2.09 (1H, m); 3.26-3.33 (1H, m); 3.98 (1H, t); 7.43 (1H, t); 7.50 (2H, t); 7.73 (1H, d); 7.89 (4H, abq); 9.8 (1H, brs).

30

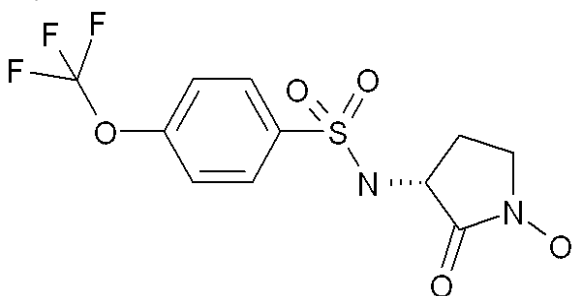
APCI-MS  $m/z$ : 333 [MH+].

## 【0 1 3 4】

## 実施例 1 3

(3 R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 2 7】



40

a) (3 R) - N - (1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

塩化 4 - トリフルオロメトキシスルホニルを使用し、実施例 1 3 a と同様に中間体スルホンアミドを製造した。副標題化合物の収量 121 mg (99%)。

APCI-MS  $m/z$ : 431 [MH+].

## 【0 1 3 5】

50

b) (3 R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 3 同様に水素化分解し、標題化合物 5 6 mg (5 8 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.85-1.95 (1H, m); 2.10-2.17 (1H, m); 3.52 (1H, q); 3.69 (1H, t); 4.18 (1H, brd); 6.95 (1H, brd, NH); 7.37 (2H, d); 8.05 (2H, d).

APCI-MS m/z: 341 [MH+].

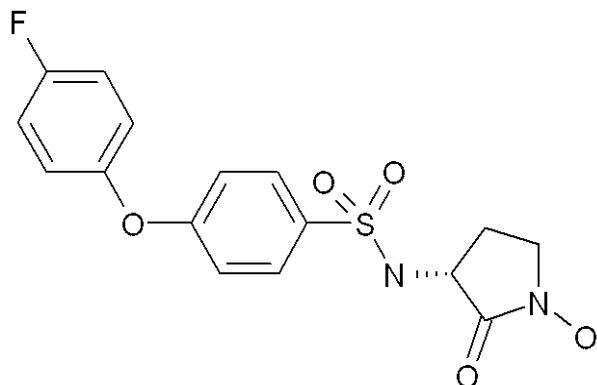
【0 1 3 6】

実施例 1 4

(3 R) - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

10

【化 2 8】



20

a) (3 R) - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

適切な塩化スルホニルを使用し、実施例 1 3 a と同様に中間体スルホンアミドを製造し、1 3 6 mg (9 9 %) を得た。

APCI-MS m/z: 457 [MH+].

【0 1 3 7】

b) (3 R) - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

30

実施例 1 3 同様に水素化分解し、標題化合物 6 8 mg (6 2 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.91-2.01 (1H, m); 2.13-2.21 (1H, m); 3.52 (1H, q); 3.70 (1H, t); 4.09 (1H, t); 7.00-7.13 (6H, m); 7.90 (2H, d).

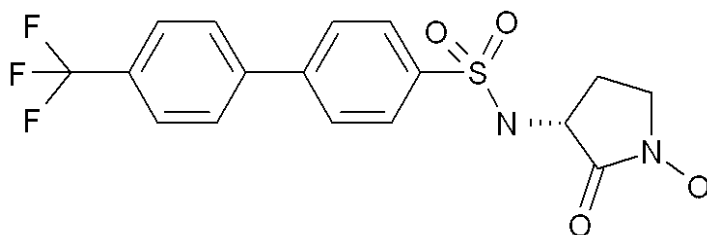
APCI-MS m/z: 431 [MH+].

【0 1 3 8】

実施例 1 5

(3) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド

【化 2 9】



40

a) (3) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド

適切な塩化スルホニルを使用し、実施例 1 3 a と同様に中間体スルホンアミドを製造し、1 0 6 mg (8 3 %) を得た。

50

APCI-MS  $m/z$ : 491 [MH<sup>+</sup>].

【0139】

b)(3)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

実施例13同様に水素化分解し、標題化合物50mg(58%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.60 (1H, sext); 2.03-2.10 (1H, m); 3.27-3.32 (2H, m); 4.00 (1H, t); 7.85 (2H, d); 7.93-7.98 (6H, m); 8.28 (1H, brs); 9.78 (1H, brs).

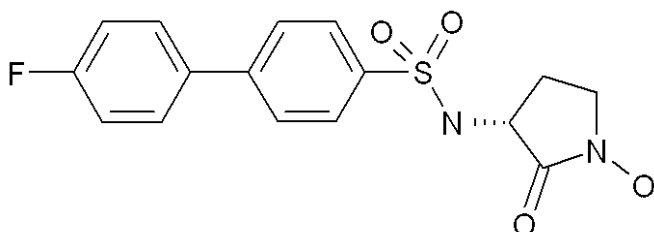
APCI-MS  $m/z$ : 401 [MH<sup>+</sup>].

【0140】

#### 実施例16

(3R)-4'-フルオロ-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

【化30】



10

20

a)(3R)-4'-フルオロ-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ベンジルオキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

適切な塩化スルホニルを使用し、実施例13aと同様に中間体スルホンアミドを製造し、105mg(98%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.55 (1H, quint); 1.98-2.06 (1H, m); 3.23-3.27 (2H, m); 3.29 (1H, s, Under HOD peak); 4.02 (1H, t); 4.85 (2H, s); 7.30-7.40 (6H, m); 7.19 (2H, q); 7.87 (2H, q); 8.27 (1H, brs).

APCI-MS  $m/z$ : 441 [MH<sup>+</sup>].

【0141】

b)(3R)-4'-フルオロ-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

30

実施例13同様に水素化分解し、標題化合物77mg(92%)を得た。

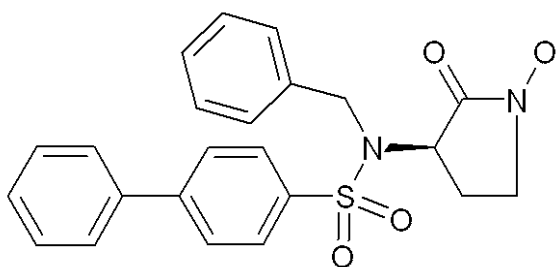
APCI-MS  $m/z$ : 351 [MH<sup>+</sup>].

【0142】

#### 実施例17

(3R)-ビフェニル-4-スルホン酸ベンジル-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

【化31】



40

a)(3R)-ビフェニル-4-スルホン酸ベンジル-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

実施例13aからの中間体(126mg、0.30mmol)を臭化ベンジル(70μl、0.60mmol)および炭酸セシウム(107mg、0.33mmol)とジメチルホルムアミド(3ml)中、

50

室温で3時間撹拌した。この溶液を希塩酸(20 ml)で処理し、酢酸エチルで抽出し(3 × 20 ml)、有機相を併合して塩溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発して残渣152 mg(99%)を得た。このものはさらに精製せずに次工程で使用した。

APCI-MS m/z: 513 [MH<sup>+</sup>].

【0143】

b)(3R)-ピフェニル-4-スルホン酸ベンジル-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

実施例13同様に水素化分解し、標題化合物70 mg(55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.62 (1H, quint); 2.10-2.16 (1H, m, 1); 3.15 (1H, t); 3.28 (1H, q, HODにより部分的に不明瞭); 4.32 (2H, abq); 4.64 (1H, t); 7.23-7.26 (1H, m); 7.30 (2H, t); 7.36 (2H, d); 7.44 (1H, t); 7.52 (2H, t); 7.75 (2H, d); 7.86 (2H, d); 7.98 (2H, d); 9.85 (1H, s).

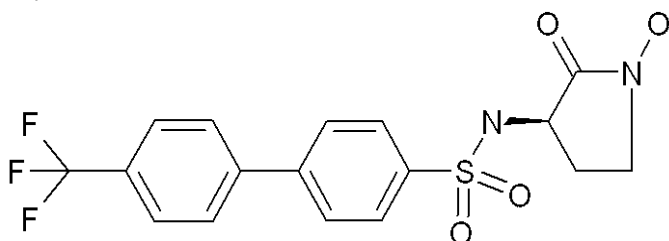
APCI-MS m/z: 423 [MH<sup>+</sup>].

【0144】

#### 実施例18

(3R)-N-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

【化32】



a)(3R)-N-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

適切な塩化スルホニルを使用し、実施例13aと同様に中間体スルホンアミドを製造し、141 mg(75%)を得た。

APCI-MS m/z: 507 [MH<sup>+</sup>].

【0145】

b)(3R)-N-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例13同様に水素化分解し、標題化合物20 mg(23%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.58 (1H, quint); 2.00-2.08 (1H, m); 3.27-3.32 (2H, m, HODにより部分的に不明瞭); 3.95 (1H, t); 7.25 (4H, t); 7.78 (4H, abq); 8.2 (1H, brs); 9.80 (1H, brs).

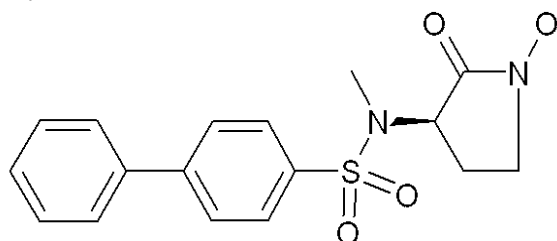
APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

【0146】

#### 実施例19

(3R)-ピフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-メチルアミド

【化33】



20

30

40

50

a) (3R) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - メチルアミド

臭化ベンジルの代わりに臭化メチルを用い、実施例 17 a と同様に中間体を製造し、150 mg (99%) を得た。

APCI-MS m/z: 437 [MH+].

【0147】

b) (3R) - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - メチルアミド

実施例 13 同様に水素化分解し、標題化合物 57 mg (45%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.73-1.83 (1H, m); 2.01-2.10 (1H, m); 2.64 (3H, s); 3.32-3.38 (2H, m, HODにより部分的に不明瞭); 4.74 (1H, t); 7.44 (1H, t); 7.51 (2H, t); 7.74 (2H, d); 7.89 (4H, abq); 9.99 (1H, brs).

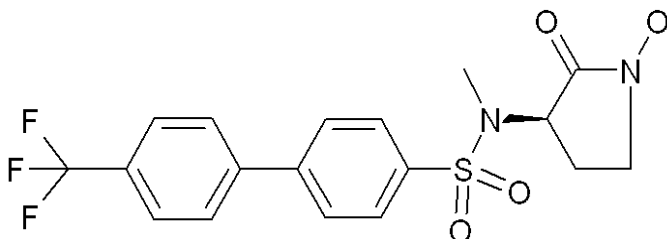
APCI-MS m/z: 347 [MH+].

【0148】

#### 実施例 20

(3R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - メチルアミド

【化34】



20

a) (3R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ベンジルオキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - メチルアミド

実施例 15 a からの中間体を用い、実施例 19 a 同様に中間体を製造し、副標題化合物 23 mg (26%) を得た。

APCI-MS m/z: 505 [MH+].

【0149】

b) (3R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - メチルアミド

実施例 13 同様に水素化分解し、標題化合物 5 mg (26%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.76-1.85 (1H, m); 2.04-2.11 (1H, m); 2.65 (3H, s); 3.37 (2H, t); 4.76 (1H, t); 7.86 (2H, d); 7.97 (6H, d); 9.90 (1H, s).

APCI-MS m/z: 415 [MH+].

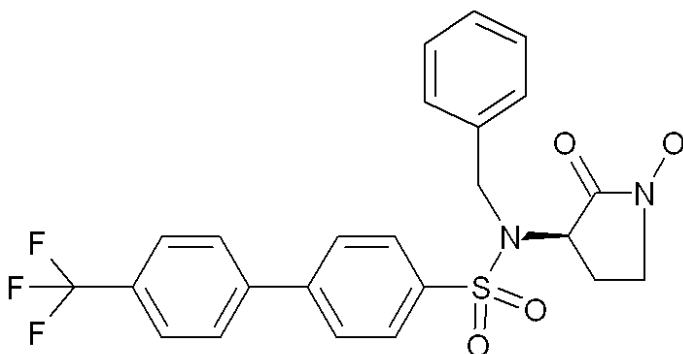
【0150】

#### 実施例 21

(3R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸ベンジル - (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - アミド

40

## 【化 3 5】



10

a) (3R)-4'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-スルホン酸ベンジル-(1-ベンジルオキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

実施例 15 a からの中間体を用い、実施例 17 a 同様に中間体を製造し、副標題化合物 130 mg (98%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 581 [MH<sup>+</sup>].

## 【0151】

b) (3R)-4'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-スルホン酸ベンジル-(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-アミド

実施例 13 同様に水素化分解し、標題化合物 (70%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 1.57-1.67 (1H, m); 2.10-2.17 (1H, m); 3.15 (1H, t); 3.29 (1H, q, HODにより部分的に不明瞭); 4.33 (2H, abq, J=154, 18 Hz); 4.66 (1H, t); 7.23-7.36 (5H, m); 7.87 (2H, d); 7.92-8.03 (6H, m); 9.85 (1H, s).

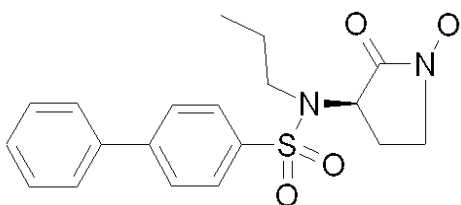
APCI-MS  $m/z$ : 491 [MH<sup>+</sup>].

## 【0152】

実施例 22

(3R)-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-プロピルアミド

## 【化 3 6】



30

a) (3R)-ビフェニル-4-スルホン酸(ベンジルオキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-プロピルアミド

臭化ベンジルの代わりにヨウ化プロピルを用い、実施例 17 a と同様に中間体を製造し、副標題化合物 91 mg (58%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 465 [MH<sup>+</sup>].

40

## 【0153】

b) (3R)-ビフェニル-4-スルホン酸(1-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-3-イル)-プロピルアミド

実施例 13 同様に水素化分解し、標題化合物 25 mg (34%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 0.78 (3H, t); 1.50-1.62 (2H, m); 1.82-1.91 (1H, m); 2.15-2.32 (1H, m); 2.90-3.06 (2H, m); 3.32-3.40 (2H, m, HODにより部分的に不明瞭); 4.62 (1H, t); 7.44 (1H, t); 7.51 (2H, t); 7.86 (2H, d); 7.97 (2H, d); 9.86 (1H, brs).

APCI-MS  $m/z$ : 375 [MH<sup>+</sup>].

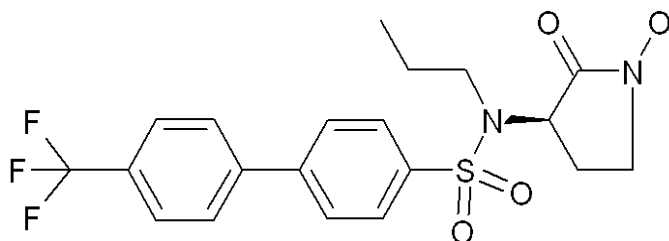
## 【0154】

実施例 23

50

(3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - プロピルアミド

【化 3 7】



10

a) (3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - プロピルアミド

実施例 1 5 a からの中間体を用い、実施例 2 2 a 同様に中間体を製造し、副標題化合物 1 3 5 mg (9 9 %) を得た。

APCI-MS m/z: 533 [MH+].

【0 1 5 5】

b) (3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - プロピルアミド

実施例 1 3 同様に水素化分解し、標題化合物 3 6 mg (3 1 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 0.77 (3H, t); 1.49-1.63 (2H, m); 1.80-1.93 (1H, m); 2.14-2.25 (1H, m); 2.92-3.05 (2H, m); 3.36 (2H, quint); 4.63 (1H, t); 7.85 (2H, d); 7.92-8.02 (6H, m); 9.86 (1H, s).

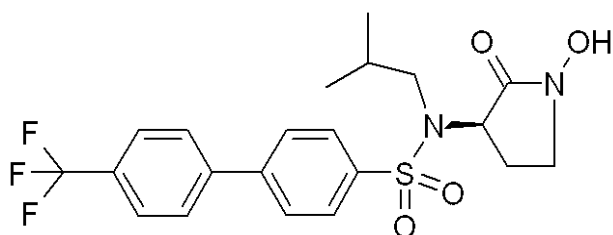
APCI-MS m/z: 443 [MH+].

【0 1 5 6】

実施例 2 4

(3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド

【化 3 8】



30

a) (3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド

ヨウ化プロピルの代わりに臭化イソブチルを用い、実施例 2 4 a と同様に中間体を製造し、副標題化合物 1 3 6 mg (1 0 0 %) を得た。

APCI-MS m/z: 547 [MH+].

【0 1 5 7】

b) (3 R) - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - スルホン酸 (1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド

実施例 1 3 同様に水素化分解し、標題化合物 4 7 mg (4 1 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): 0.79-0.85 (6H, m); 1.77-1.86 (1H, m); 1.86-1.96 (1H, m); 2.14-2.22 (1H, m); 2.86-2.97 (2H, m); 3.35-3.43 (2H, m); 4.59 (1H, t); 7.86 (2H, d); 7.93-8.01 (6H, m); 9.84 (1H, brs).

APCI-MS m/z: 457 [MH+].

【0 1 5 8】

実施例 2 5

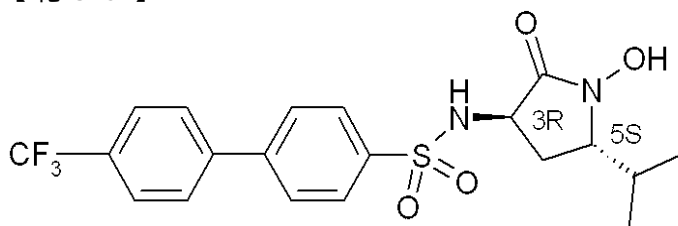
40

50



N - [(3 R, 5 S) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

【化 3 9】



10

a) N - [(3 R, 5 S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

(3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩(0.072 g、0.19 mmol)、トリエチルアミン(0.13 ml、0.93 mmol)および乾燥ジクロロメタン(1.0 ml)の溶液に、塩化 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホン(0.063 g、0.20 mmol)を少量ずつ 2 分間で加えた。混合物を乾燥室素下に 22 で 45 分間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、ジクロロメタン(2 ml)に再溶解し、シリカ(1 g)と混合して再濃縮し、次いで、シリカカラムに付した。酢酸エチル / n - ヘプタン(1 : 4 ~ 1 : 1)で溶出し、精製フラクションを濃縮して標題化合物 0.082 g (収率 83%)を白色固体として得た。

20

LC-MS (APCI) m/z 533 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.01 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 5H), 5.55 (d, J= 4 Hz, 1H), 5.00 (d, J= 11 Hz, 1H), 4.93 (d, J= 11 Hz, 1H), 3.79 (dt, J<sub>1</sub>= 4 Hz, J<sub>2</sub>= 9 Hz; 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.29 (ddd, J<sub>1</sub>= 2 Hz, J<sub>2</sub>= 9 Hz, J<sub>3</sub>= 11 Hz; 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 0.85 (d, J= 7 Hz, 3H) and 0.76 (d, J= 7 Hz, 3H) ppm.

【0159】

b) N - [(3 R, 5 S) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

メタノール 8.0 ml 中、N - [(3 R, 5 S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド(0.045 g、0.084 mmol; 実施例 25 a)を、5% Pd / BaSO<sub>4</sub> (0.005 g)と 1 気圧の H<sub>2</sub> により 22 にて水素化した。5 時間後に溶液をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して 0.035 g の不純な産物(HPLC 純度: 90.5%)を得た。これをセミ分取クロマトグラフィー[Kromasil (商標) (250mm × 20mm); 30% ~ 70% アセトニトリル / 水(0.1% TFA); 30 分間; 流速 1.0 ml / 分]により精製し、標題化合物 0.028 g (収率 76%)を無色固体として得た。

30

LC-MS (APCI) m/z 443 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.04 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.79 (d, J= 8 Hz, 2H), 4.04 (t, J= 8 Hz; 1H), 3.36 (dt, J<sub>1</sub>= 3 Hz, J<sub>2</sub>= 9 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.86 (ddd, J<sub>1</sub>= 9 Hz, J<sub>2</sub>= 8 Hz, J<sub>3</sub>= 14 Hz; 1H), 0.91 (d, J= 8 Hz, 3H) and 0.80 (d, J= 8 Hz, 3H) ppm.

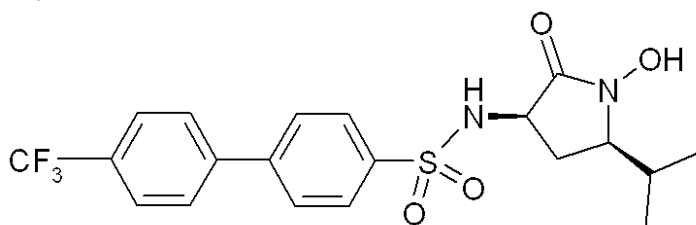
40

【0160】

実施例 26

N - [(3 R, 5 R) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 0】



a) N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド

10

( 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - ピロリジノン・トリフルオロ酢酸塩 ( 0 . 0 3 6 g , 0 . 1 0 mmol )、トリエチルアミン ( 0 . 0 7 0 ml 、 0 . 5 0 mmol ) および乾燥ジクロロメタン ( 0 . 7 0 ml ) の溶液に、塩化 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホン ( 0 . 0 3 4 g , 0 . 1 1 mmol ) を少量ずつ 2 分間で加えた。混合物を乾燥室素下に 2 2 で 6 0 分間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、ジクロロメタン ( 2 ml ) に再溶解し、シリカ ( 1 g ) と混合して再濃縮し、次いで、シリカカラムに付した。酢酸エチル / n - ヘプタン ( 1 : 4 から 1 : 3 ) で溶出し、精製フラクションを濃縮して標題化合物 0 . 0 3 0 g ( 収率 5 7 % ) を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 533 (M+1).

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.02 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.43 (d, J= 3 Hz, 1H), 4.99 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.88 (d, J= 10 Hz, 1H), 3.76 (dt, J<sub>1</sub>= 3 Hz, J<sub>2</sub>= 9 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J<sub>1</sub>= 4 Hz, J<sub>2</sub>= 6 Hz, J<sub>3</sub>= 9 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J<sub>1</sub>= 7 Hz, J<sub>2</sub>= 9 Hz, J<sub>3</sub>= 13 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.76 (dt, J<sub>1</sub>= 9 Hz, J<sub>2</sub>= 13 Hz, 1H), 0.85 (d, J= 7 Hz, 3H) and 0.83 (d, J= 7 Hz, 3H) ppm.

## 【 0 1 6 1】

b) N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド

30

メタノール 5 . 0 ml 中、N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド ( 0 . 0 3 0 g , 0 . 0 5 6 mmol ; 実施例 2 6 a ) を、5 % P d / B a S O<sub>4</sub> ( 0 . 0 0 4 g ) と 1 気圧の H<sub>2</sub> により 2 2 にて水素化した。5 時間後に溶液をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して 0 . 0 2 4 g の不純な産物 ( H P L C 純度 : 8 4 ~ 8 6 % ) を得た。これをセミ分取クロマトグラフィー [ Kromasil ( 商標 ) ( 250 mm × 20 mm ) ; 3 0 % ~ 7 0 % アセトニトリル / 水 ( 0 . 1 % T F A ) ; 3 5 分間 ; 流速 1 0 ml / 分 ] により精製し、標題化合物 0 . 0 1 8 g ( 収率 7 2 % ) を無色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 443 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.05 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.79 (d, J= 9 Hz, 2H), 4.03 (t, J= 9 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J<sub>1</sub>= 4 Hz, J<sub>2</sub>= 6 Hz, J<sub>3</sub>= 9 Hz, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.50 (dt, J<sub>1</sub>= 10 Hz, J<sub>2</sub>= 13 Hz, 1H), 0.90 (d, J= 7 Hz, 3H) and 0.85 (d, J= 7 Hz, 3H) ppm.

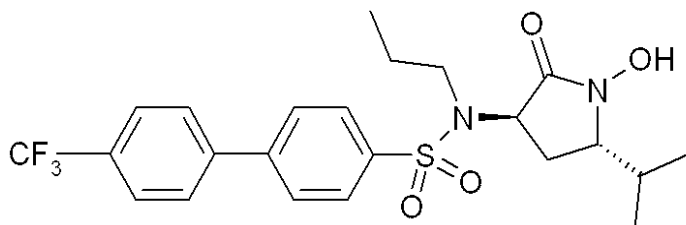
40

## 【 0 1 6 2】

## 実施例 2 7

N - [(3 R , 5 S ) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 1】



a) N - [(3 R , 5 S ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド 10

N - [(3 R , 5 S ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド ( 0 . 0 4 7 g 、 0 . 0 8 8 mmol ; 実施例 2 7 a ) 、 1 - ヨードプロパン ( 0 . 0 5 2 ml 、 0 . 5 3 mmol ) 、 炭酸セシウム ( 0 . 0 4 3 g 、 0 . 1 3 mmol ) および無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 0 ml ) を 5 5 ( 油浴温度 ) で一夜攪拌し、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、ジエチルエーテルに溶かし、水で 1 回洗浄した。水相をジエチルエーテルで 2 回洗浄し、併合した有機相を塩溶液で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥、濾過、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカ上、ジクロロメタン / メタノール ( 9 9 : 1 ) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、標題化合物を無色の油状物として得た。 20

LC-MS (APCI) m/z 575 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.74-7.69 (m, 5H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.48 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 10 Hz, 1H), 3.45 (dt, J<sub>1</sub> = 3 Hz, J<sub>2</sub> = 9 Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.24 (ddd, J<sub>1</sub> = 2 Hz, J<sub>2</sub> = 10 Hz, J<sub>3</sub> = 14 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03 (dt, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 14 Hz, 1H), 1.73-1.51 (m, 2H), 0.87 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 7 Hz, 3H) and 0.82 (obscured t, J = 7 Hz, 3H) ppm.

## 【 0 1 6 3 】

b) N - [(3 R , 5 S ) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド 30

メタノール 5 . 0 ml 中、N - [(3 R , 5 S ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド ( 0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 4 0 mmol ; 実施例 2 8 a ) を、5 % Pd / BaSO<sub>4</sub> ( 0 . 0 0 5 g ) と 1 気圧の H<sub>2</sub> により 2 2 にて水素化した。6 時間後に溶液をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して標題化合物 0 . 0 1 9 g ( 収率 9 8 % ) を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 485 (M+1).

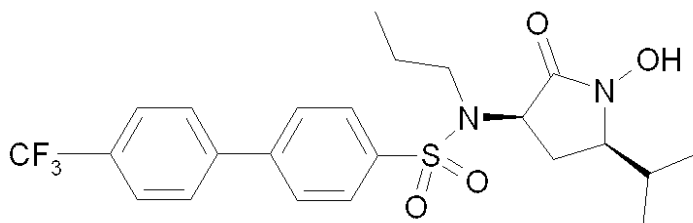
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.90 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.53 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 10 Hz, 1H), 3.62 (dt, J<sub>1</sub> = 3 Hz, J<sub>2</sub> = 9 Hz, 1H), 3.08-2.90 (sym m, 2H), 2.14-2.02 (sym m, 2H), 1.87 (ddd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 9 Hz, J<sub>3</sub> = 14 Hz, 1H), 1.67-1.49 (sym m, 2H), 0.86 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7 Hz, 3H) and 0.77 (d, J = 7 Hz, 3H) ppm. 40

## 【 0 1 6 4 】

## 実施例 2 8

N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 2】



a) N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド 10

N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド ( 0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 5 6 mmol ; 実施例 2 7 b ) 、 1 - ヨードプロパン ( 0 . 0 3 3 ml 、 0 . 3 4 mmol ) 、 炭酸セシウム ( 0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 8 5 mmol ) および無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 4 0 ml ) を 5 5 ( 油浴温度 ) で一夜攪拌し、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、ジエチルエーテルに溶かし、水で 1 回洗浄した。水相をジエチルエーテルで 2 回洗浄し、併合した有機相を塩溶液で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥、濾過、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカ上、ジクロロメタン / メタノール ( 9 9 : 1 ) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、標題化合物を無色の油状物として得た。 20

LC-MS (APCI) m/z 575 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.10 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.72 (app s, 5H), 7.43-7.34 (m, 4H), 5.09 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.92 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.54 (t, J= 10 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J<sub>1</sub>= 4 Hz, J<sub>2</sub>= 6 Hz, J<sub>3</sub>= 10 Hz, 1H), 3.12 (t, J= 8 Hz, 2H), 2.30 (ddd, J<sub>1</sub>= 7 Hz, J<sub>2</sub>= 10 Hz, J<sub>3</sub>= 13 Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.88-1.58 (m's, 3H), 0.90 (d, J= 7 Hz, 3H), 0.89 (d, J= 7 Hz, 3H) and 0.84 (t, J= 7 Hz, 3H) ppm.

## 【 0 1 6 5】

b) N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ヒドロキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド 30

メタノール 5 . 0 ml 中、N - [(3 R , 5 R ) - 1 - (ベンジルオキシ) - 5 - イソプロピル - 2 - オキソピロリジニル] - N - プロピル - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 2 6 mmol ; 実施例 2 8 b ) を、5 % Pd / BaSO<sub>4</sub> ( 0 . 0 0 5 g ) と 1 気圧の H<sub>2</sub> により 2 2 にて水素化した。6 時間後に溶液をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して標題化合物 0 . 0 1 2 g ( 収率 9 5 % ) を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 485 (M+1).

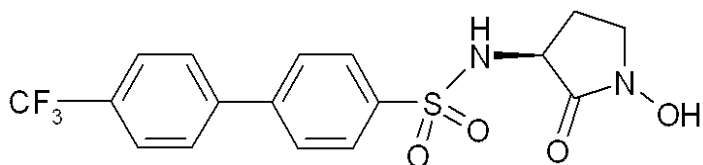
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.07 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 6 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 6 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8 Hz, 2H), 4.69 (t, J= 10 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J<sub>1</sub>= 4 Hz, J<sub>2</sub>= 7 Hz, J<sub>3</sub>= 10 Hz, 1H), 3.10 (t, J= 8 Hz, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.81-1.57 (m's, 3H), 0.95 (d, J= 7 Hz, 3H), 0.90 (d, J= 7 Hz, 3H) and 0.85 (t, J= 8 Hz, 3H) ppm. 40

## 【 0 1 6 6】

## 実施例 2 9

N - [(3 S ) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジニル] - 4 ' - (トリフルオロメチル) [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 3】



実施例 15 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.60 (1H, sext); 2.03-2.10 (1H, m); 3.27-3.32 (2H, m); 4.00 (1H, t); 7.85 (2H, d); 7.93-7.98 (6H, m); 8.28 (1H, brs); 9.78 (1H, brs).

APCI-MS  $m/z$ : 401 [MH+].

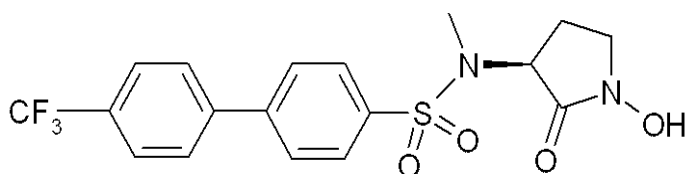
10

## 【 0 1 6 7 】

## 実施例 30

N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジニル] - N - メチル - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 4】



20

実施例 20 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.76-1.85 (1H, m); 2.04-2.11 (1H, m); 2.65 (3H, s); 3.37 (2H, t); 4.76 (1H, t); 7.86 (2H, d); 7.97 (6H, d); 9.90 (1H, s).

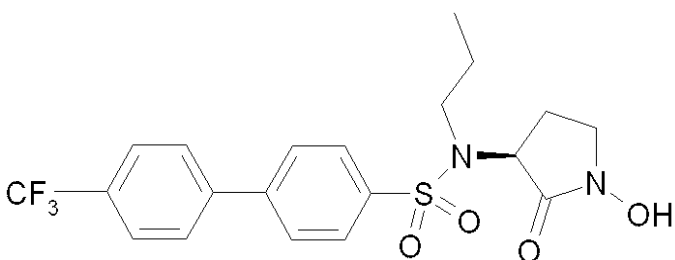
APCI-MS  $m/z$ : 415 [MH+].

## 【 0 1 6 8 】

## 実施例 31

N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジニル] - N - プロピル - 4' - (トリフルオロメチル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 5】



30

実施例 23 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 0.79-0.85 (6H, m); 1.77-1.86 (1H, m); 1.86-1.96 (1H, m); 2.14-2.22 (1H, m); 2.86-2.97 (2H, m); 3.35-3.43 (2H, m); 4.59 (1H, t); 7.86 (2H, d); 7.93-8.01 (6H, m); 9.84 (1H, brs).

APCI-MS  $m/z$ : 457 [MH+].

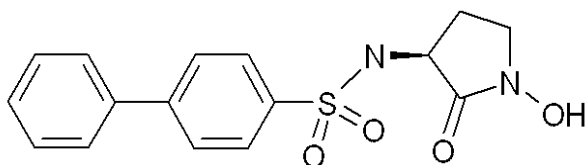
40

## 【 0 1 6 9 】

## 実施例 32

N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジニル][1, 1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 6】



実施例 12 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.54-1.63 (1H, m); 2.01-2.09 (1H, m); 3.26-3.33 (1H, m); 3.98 (1H, t); 7.43 (1H, t); 7.50 (2H, t); 7.73 (1H, d); 7.89 (4H, abq); 9.8 (1H, brs).

APCI-MS m/z: 333 [MH+].

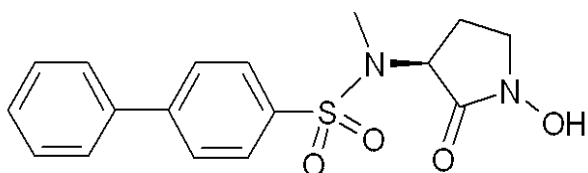
10

## 【 0 1 7 0 】

## 実施例 33

N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジニル] - N - メチル - [1,1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

## 【化 4 7】



20

実施例 19 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.73-1.83 (1H, m); 2.01-2.10 (1H, m); 2.64 (3H, s); 3.32-3.38 (2H, m, HODにより部分的に不明瞭); 4.74 (1H, t); 7.44 (1H, t); 7.51 (2H, t); 7.74 (2H, d); 7.89 (4H, abq); 9.99 (1H, brs).

APCI-MS m/z: 347 [MH+].

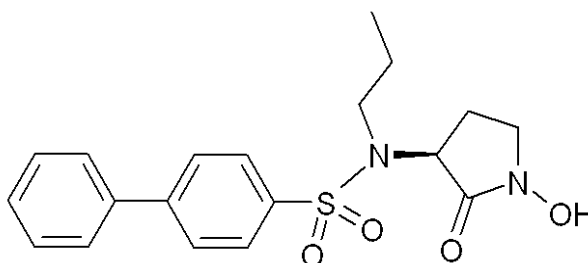
## 【 0 1 7 1 】

## 実施例 34

N - [(3S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジニル] - N - プロピル - [1,1' - ビフェニル] - 4 - スルホンアミド

30

## 【化 4 8】



40

実施例 22 の R - エナンチオマーについて記載したと同様に製造した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 0.78 (3H, t); 1.50-1.62 (2H, m); 1.82-1.91 (1H, m); 2.15-2.32 (1H, m); 2.90-3.06 (2H, m); 3.32-3.40 (2H, m, HODにより部分的に不明瞭); 4.62 (1H, t); 7.44 (1H, t); 7.51 (2H, t); 7.86 (2H, d); 7.97 (2H, d); 9.86 (1H, brs).

APCI-MS m/z: 375 [MH+].

## 【国際調査報告】

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.:

PCT/SE 02/02023

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 207/40, C07D 207/416, C07D 403/12, A61K 31/4015, A61K 31/497,  
A61P 11/00, A61P 19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, CHEM. ABS DATA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9627583 A1 (PFIZER INC.), 12 Sept 1996 (12.09.96) --	1-16
A	US 6159995 A (WERNER THORWART ET AL), 12 December 2000 (12.12.00) --	1-16
A	US 6114361 A (RALPH P. ROBINSON ET AL), 5 Sept 2000 (05.09.00) --	1-16
A	Biochemistry, Volume 39, 2000, William L. Mock et al: "Principles of Hydroxamate Inhibition of Metalloproteases: Carboxypeptidase A", page 13945 - page 13952 --	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 2003

Date of mailing of the international search report

21-02-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EÖ  
Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 02/02023

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Current Pharmaceutical Design, Volume 5, 1999, Michael R. Michaelides et al: "Recent Advances in Matrix Metalloproteinase Inhibitors Research", page 787 - page 819</p> <p>-- -----</p>	1-16



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE02/02023**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE02/02023

Claim 15 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/12/02

International application No.

PCT/SE 02/02023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9627583 A1	12/09/96	AT 211131 T	15/01/02
		AU 707510 B	15/07/99
		AU 5029396 A	23/09/96
		BR 9607362 A	30/12/97
		CA 2214720 A	12/09/96
		CN 1181066 A	06/05/98
		CN 1316419 A	10/10/01
		CZ 291106 B	11/12/02
		CZ 9702782 A	11/11/98
		DE 69618179 D,T	22/08/02
		DK 813520 T	15/04/02
		EP 0813520 A,B	29/12/97
		SE 0813520 T3	
		ES 2169794 T	16/07/02
		FI 973613 A	05/11/97
		HU 9800462 A	28/07/98
		IL 117343 D	00/00/00
		JP 11501910 T	16/02/99
		KR 269046 B	16/10/00
		NO 313752 B	25/11/02
		NO 974103 A	05/11/97
		NZ 303860 A	26/08/98
		PL 184158 B	30/09/02
		PL 322131 A	05/01/98
		PT 813520 T	29/04/02
		RU 2145597 C	20/02/00
		TR 9700913 T	00/00/00
		US 5863949 A	26/01/99
		ZA 9601876 A	16/09/97

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/12/02

International application No.

PCT/SE 02/02023

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US	6159995	A	12/12/00	AT 210639 T	15/12/01
				AU 736700 B	02/08/01
				AU 6482498 A	12/11/98
				BR 9801604 A	08/06/99
				CA 2237052 A	09/11/98
				CZ 9801439 A	11/11/98
				DE 19719585 A	12/11/98
				DE 59802394 D	00/00/00
				DK 877019 T	08/04/02
				EP 0877019 A,B	11/11/98
				SE 0877019 T3	
				ES 2165640 T	16/03/02
				HU 9801045 A	28/06/99
				JP 11228529 A	24/08/99
				PL 326218 A	23/11/98
				PT 877019 T	31/05/02
				TR 9800818 A	00/00/00
				US 6355673 B	12/03/02
				DE 19719428 A	19/11/98
US	6114361	A	05/09/00	BR 9904998 A	08/08/00
				EP 1004578 A	31/05/00
				JP 3188883 B	16/07/01
				JP 2000143625 A	26/05/00

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/04	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 41/00	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 401/12	A 6 1 P 41/00	
// C 0 7 M 7:00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 401/12	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンデッシュ・エリクソン  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド  
(72)発明者 マッティ・レピステ  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド  
(72)発明者 ミカエル・ルンドクヴィスト  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド  
(72)発明者 マグヌス・ムンク・アフ・ローゼンシェルト  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド  
(72)発明者 クリスティナ・ステンヴァル  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド  
(72)発明者 パヴォル・スラトイドスキー  
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC10 DD03 DD04 EE01

4C069 AA23

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC21 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14

ZA15	ZA16	ZA33	ZA36	ZA45	ZA59	ZA61	ZA66	ZA67	ZA89
ZA96	ZA97	ZB11	ZB13	ZB15	ZB21	ZB26	ZC20	ZC33	ZC35