

(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2005-501087

(P2005-501087A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)	
C07D 239/42	C O 7 D 239/42	Z	4 C O 6 3
A61K 31/506	A 6 1 K 31/506		4 C O 8 6
A61P 1/00	A 6 1 P 1/00		
A61P 1/02	A 6 1 P 1/02		
A61P 3/10	A 6 1 P 3/10		
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 109 頁) 最終頁に続く		

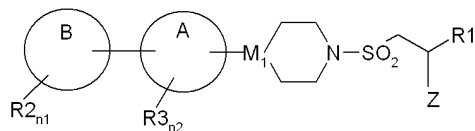
(21) 出願番号	特願2003-519042 (P2003-519042)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成14年8月8日 (2002.8.8)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月9日 (2004.2.9)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/001437		LAG
(87) 国際公開番号	W02003/014092		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0119472.9	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年8月9日 (2001.8.9)		弁理士 青山 稜
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(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】 アリールピペラジンとアリールピペリジン、およびメタロプロテイナーゼ阻害剤としてのそれらの使用

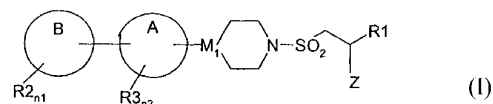
(57) 【要約】

メタロプロテイナーゼ阻害剤として、特にMMP 13の阻害剤として有用な式(I)：

【化1】



I



(I)

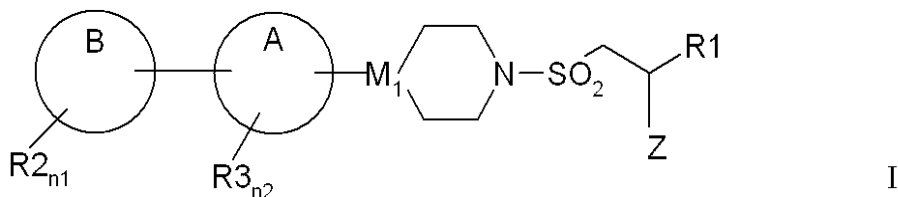
の化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

A と B は、それぞれ、フェニルおよび C₆ までのヘテロアリールから独立に選択され；

A および B の少なくとも一方がヘテロアリールであり；

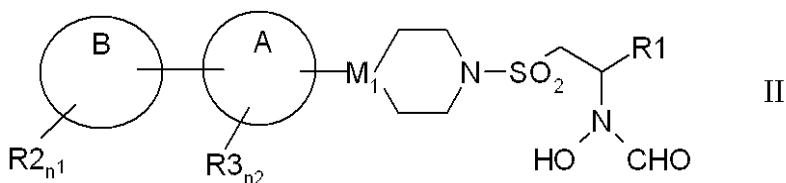
n₁ と n₂ は、それぞれ 0、1、2、3 から独立に選択され；R₂ のそれぞれと R₃ のそれぞれは、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択され；M₁ は、N および C から選択され；R₁ は、-X-Y であり；X は、C₁₋₆ アルキルであり；Y は、C₁₀ までのシクロアルキル、C₁₀ までのアリール、および C₁₀ までのヘテロアリールから選択され；Y は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択される 3 個までの基によって、所望により置換されており；Z は、-N(OH)CHO、および -C(O)NHOH から選択される]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。

20

【請求項 2】

式 II :

【化 2】



30

[式中、

A と B は、それぞれ、フェニルおよび C₆ までのヘテロアリールから独立に選択され；

A および B の少なくとも一方がヘテロアリールであり；

n₁ と n₂ は、それぞれ、0、1、2、3 から独立に選択され；R₂ のそれぞれと R₃ のそれぞれは、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択され；M₁ は、N および C から選択され；R₁ は、-X-Y であり；X は、C₁₋₆ アルキルであり；Y は、C₁₀ までのシクロアルキル、C₁₀ までのアリール、および C₁₀ までのヘテロアリールから選択され；Y は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択

40

50

される3個までの基によって、所望により置換されている]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。

【請求項3】

AおよびBの少なくとも一方が、N、O、Sから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環の芳香環である、請求項1または2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】

AおよびBの少なくとも一方が、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、またはフリルである、請求項3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5】

Bが置換されていないか、またはBが、 CF_3 、CN、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルから選択される少なくとも1個のR2によって置換されている、請求項1または2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6】

Aが置換されていないか、またはAが、 CF_3 、CN、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルから選択される少なくとも1個のR3によって置換されている、請求項1または2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。

20

【請求項7】

M_1 がNである、請求項1または2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】

Xが C_{2-5} アルキルである、請求項1または2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9】

Xが C_{2-3} 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10】

Yが、フェニル、およびN、O、Sから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環の芳香環から選択される、請求項1または2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。

30

【請求項11】

Yが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルから選択される、請求項10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】

Yが置換されていないか、またはYが、ハロゲン、 CF_3 、およびMeOから独立に選択される、少なくとも1個の基によって置換されている、請求項1または2または10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13】

Yが置換されていないか、またはYが少なくとも1個のハロゲンによって置換されている、請求項12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14】

式Iの化合物が、本明細書中で例示されているものである、請求項1に記載の式I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15】

50

該化合物が、

ヒドロキシ[4 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - ({ [4 - (4 - チエン - 3 - イルフェニル)
 ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } メチル) ブチル] ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル }
 スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } ス
 ルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル
) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 1 - ({ [4 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 6 ' - イル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } メチ
 ル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ; 10
 ヒドロキシ[4 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - ({ [4 - (5 - チエン - 2 - イルピリジン -
 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } メチル) ブチル] ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (2 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル
) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル }
 スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 ヒドロキシ[1 - ({ [4 - (5 - フェニルピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] スル
 ホニル } メチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル] ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル
) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド ; 20
 1 - [({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル
 } スルホニル) メチル] - 3 - ピリミジン - 2 - イルプロピル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 (1 S) - 1 - [({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン -
 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムア
 ミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピリミド - 2 - イル] ピペラジン
 - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルム
 アミド ; 30
 (1 R もしくは 1 S) - 1 - [({ 4 - [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリミド - 2 - イ
 ル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒド
 ロキシ) ホルムアミド ;
 1 - [({ 4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル
 } スルホニル) メチル] - 3 - ピリミジン - 2 - イルプロピル (ヒドロキシ) ホルムアミド ;
 ヒドロキシ[1 - ({ [4 - (5 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン -
 1 - イル] スルホニル } メチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル] ホルムアミド ; およ
 び 40
 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - ({ [4 - (5 - ピリジン - 2 - イルピリ
 ミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } メチル) プロピル (ヒドロキシ) ホ
 ルムアミド ;
 から選択される、請求項 1 4 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 1 6】

請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 2 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、および薬学的
 に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

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 2 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 18】

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 2 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 19】

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、請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 2 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、投与することを含む方法。

10

【請求項 20】

請求項 19 に記載の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、MMP 13 が介在する疾病状態の処置を含む方法。

【請求項 21】

1 個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、請求項 1 に記載の式 I の化合物、または請求項 2 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前駆体の使用。

20

【請求項 22】

関節炎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 2 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前駆体の使用。

【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、特にこれらを含む医薬組成物と、それらの使用に関する。特に、本発明の化合物は、コラゲナーゼ 3 として知られているマトリックスメタロプロテイナーゼ 13 (MMP 13) の阻害剤である。

【0002】

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、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP); TNF コンバーターゼ(ADAM 10、TACE)のような、セクレターゼおよびシエ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。

30

【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メディエーターの加工・処理または分泌; および親和性の低いIgE受容体CD23のような、生物学的に重要な膜タンパク質(より完全なリストは N. M. Hooper et al., (1997) Biochem J. 321:265-279 を参照のこと)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。

40

【0004】

50

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を伴う疾患；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；および慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、十分有益であり得る(例えば、MMP 12といったMMPの役割は、Anderson & 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)。

10

【0005】

マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)は、構造的に関連している亜鉛含有エンドペプチダーゼのファミリーであり、結合組織の巨大分子の分解を媒介している。哺乳動物のMMPファミリーは、少なくとも12個の酵素からなり、基質特異性とドメイン構造に基づいて、4個のサブ・グループに分類されている [Alexander & Werb (1991), Hay, E.D. ed. "Cell Biology of the Extracellular Matrix", New York, Plenum Press, 255-302 ; Murphy & Reynolds (1993) in Royce, P.M. & Steinman, B. eds. "Connective Tissue and its Heritable Disorders", New York, Wiley-Liss Inc., 287-316; Birkedal-Hansen (1995) *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:728-735]。サブ・グループは、コラゲナーゼ(例えばMMP 1、MMP 8、MMP 13)、ストロメライシン(例えばMMP 3、MMP 10、MMP 11)、ゼラチナーゼ(例えばMMP 2、MMP 9)、および膜型MMP(例えばMMP 14、MMP 15、MMP 16、MMP 17)である。酵素活性は、通常メタロプロテイナーゼ組織阻害剤(TIMP)によって制御されている。

20

【0006】

正常な生理学的成長と修復の一部として、および疾患過程の一部としての両方での、結合組織の再構築におけるこれらの中心的な役割のために、広い範囲の変性疾患および炎症性疾患、例えば関節炎、アテローム性硬化症、および癌において、治療的介入のための標的として、これらのタンパク質に本質的関心が持たれていた [Whittaker et al (1999) *Chem. Rev.* 99:2735-2776]。

30

【0007】

MMP阻害化合物の幾つかは既知であり、そして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 & Whittaker (1998) *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282 によるレビューを参照のこと)。化合物の異なるクラスは、様々なMMPの阻害において、異なる程度の能力と選択性を有し得る。Whittaker M. らは、広範囲の既知のMMP阻害化合物をレビューしている(1999, *Chem. Rev.* 99:2735-2776)。かれらは、効果的なMMP阻害剤は、亜鉛結合基もしくはZBG(活性部位の亜鉛(II)イオンにキレート化し得る官能基)、酵素のバックボーンと水素結合相互作用をする少なくとも1個の官能基、および酵素のサブサイトと効果的な van der Waals 相互作用をする1個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سام酸(-C(O)NH₂)、リバース・ヒドロキサメート-N(OH)CHO)、チオール、カルボキシレート、リン酸を含む。

40

【0008】

我々は、メタロプロテイナーゼの阻害剤であり、かつMMP 13を阻害する点で特に興味深い新しいクラスの化合物を見出した。本発明の化合物は、有益な有効性および/または薬物動態学的性質を有する。特に、これらは、MMP 13に選択性を示す。

【0009】

MMP 13、またはコラゲナーゼ3は、胸部腫瘍から得たcDNAライブラリーから初め

50

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RNAのPCR-RNA分析は、胸部繊維腺腫、正常もしくは休止乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺、耳下腺または乳癌細胞株(T47-D、MCF-7、ZR75-1)では発見されなかったことから、MMP13の発現が胸部癌に限定されることを示した。観察の結果、MMP13は、形質転換した表皮のケラチン生成細胞 [N. Johansson 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、MMP13が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に浸潤性胸部癌病変や、皮膚の発癌における悪性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。

10

【0010】

近年発表されたデータは、MMP13が、他の結合組織の入替え(turnover)に役割を果たすことを示唆している。例えば、タイプIIコラーゲンの分解における、MMP13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]、MMP13は、一次骨形成と骨格再構築に際して [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。MMP13はまた、慢性的に炎症を起こしているヒトの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、成人の慢性歯周炎に、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。

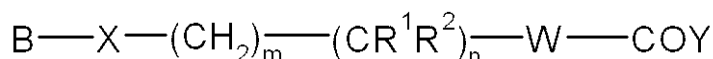
20

【0011】

米国特許第 6100266 号、および W0-99/38843 は、マトリックスメタロプロテイナーゼに関する状態を処置する もしくは予防するための、一般式：

30

【化1】



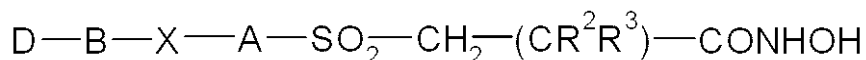
の化合物を開示している。特に開示されているのは、化合物：N - { 1 S - [4 - (4 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - スルホニルメチル] - 2 - メチルプロピル } - N - ヒドロキシホルムアミドである。

【0012】

W0-01/87870 は、マトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤として使用するための、一般式：

40

【化2】



[式中、DとBは、それぞれアリール環またはヘテロアリール環であり；そしてAは、複素環式環である] のヒドロキサム酸誘導体を開示している。

【0013】

W0-00/12478 は、ヒドロキサム酸亜鉛結合基を有する化合物、およびリバーシブル・ヒドロキサム酸を有する化合物を含む、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であるアリー

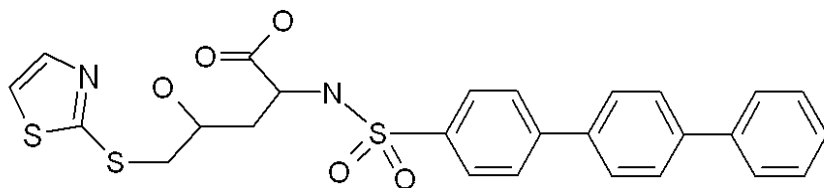
50

ルピペラジンを開示している。

【0014】

WO-2000/51993 は、式：

【化3】



10

の化合物を含む、二ヘテロ置換メタロプロテアーゼ阻害剤を請求している。

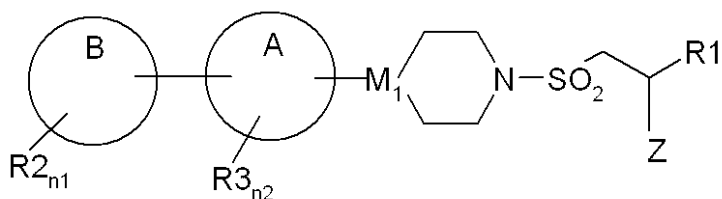
【0015】

我々は、現在、強力な MMP 13 阻害剤であって、望ましい活性プロフィールを有する化合物を見出している。

【0016】

本発明の第1の態様において、我々は、式 I：

【化4】



I

20

[式中、

A と B は、それぞれ、フェニルおよび C₆ までのヘテロアリアルから独立に選択され；

A および B の少なくとも一方がヘテロアリアルであり；

n₁ と n₂ は、それぞれ 0、1、2、3 から独立に選択され；

R₂ のそれぞれと R₃ のそれぞれは、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択され；

30

M₁ は、N および C から選択され；

R₁ は、-X-Y であり；

X は、C₁₋₆ アルキルであり；

Y は、C₁₀ までのシクロアルキル、C₁₀ までのアリアル、および C₁₀ までのヘテロアリアルから選択され；

Y は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁₋₄ アルキル、SOC₁₋₄ アルキル、SO₂C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシから独立に選択される 3 個までの基によって、所望により置換されており；

Z は、-N(OH)CHO、および -C(O)NHOH から選択され；

上記の何れのヘテロアリアルも、N、O、S から独立に選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む芳香環であり；

40

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い]の化合物を提供する。

【0017】

望ましい式 I の化合物は、下記：

A および B の少なくとも一方が、N、O、S から独立に選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 5 員環もしくは 6 員環の芳香環である；

好ましくは、A および B の少なくとも一方が、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フリルである；

B が、置換されていないか、または CF₃、CN、ハロゲン(好ましくはフルオロもしくはクロロ)、C₁₋₄ アルキルから選択される、少なくとも 1 個の R₂ によって置換され

50

ている；

A が、置換されていないか、または CF_3 、 CN 、ハロゲン(好ましくは、フルオロもしくはクロロ)、 C_{1-4} アルキルから選択される、少なくとも1個の R_3 によって置換されている；

M_1 は N である；

X が、 C_{2-5} アルキルである；

好ましくは、X が、 C_{2-3} アルキルである；

Y が、フェニル、および N 、 O 、 S から独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環の芳香環から選択される；

好ましくは、Y が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルである；

10

最も好ましくは、Y がピリミジニルである；

Y が、置換されていないか、またはハロゲン(好ましくはフルオロもしくはクロロ)、 CF_3 、または MeO から独立に選択される少なくとも1個の基によって置換されている；

好ましくは、Y が、置換されていないか、または少なくとも1個のハロゲン(好ましくはフルオロもしくはクロロ)によって置換されている；

Z が $-N(OH)CHO$ である；

の何れかを1個以上が適合する化合物である。

【0018】

例えば、本発明の望ましい化合物は、B がヘテロアリアル(好ましくはピリジル、ピリミジニル、チエニル、フリル、最も好ましくはピリジル)であり；そしてA がフェニルである化合物を含む。

20

【0019】

別の望ましい本発明の化合物は、B がフェニルまたはヘテロアリアル(好ましくはピリジル、ピリミジニル、チエニル、フリル；最も好ましくはピリジル)であり；そしてA がヘテロアリアル(好ましくはピリジルまたはピリミジニル；最も好ましくはピリミジニル)である化合物を含む。

【0020】

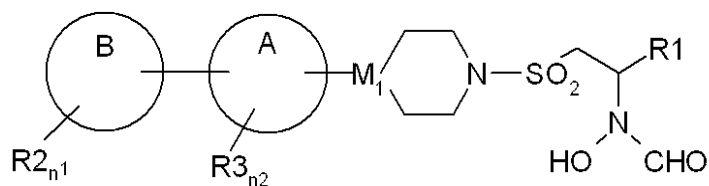
別の望ましい化合物は、 R_1 が、3-もしくは4-クロロフェニルエチル、3-もしくは4-クロロフェニルプロピル、2-もしくは3-ピリジルエチル、2-もしくは3-ピリジルプロピル、2-もしくは4-ピリミジニルエチル(所望によりフルオロまたはクロロによって1置換されている)、2-もしくは4-ピリミジニルプロピル(所望によりフルオロまたはクロロによって1置換されている)、2-(2-ピリミジニル)エチル(所望によりフルオロまたはクロロによって1置換されている)、2-(2-ピリミジニル)プロピル(所望によりフルオロまたはクロロによって1置換されている)である化合物を含む。特に望ましい化合物は、 R_1 が、2-ピリミジニルプロピル、2-ピリミジニルエチル、および5-フルオロ-2-ピリミジニルエチルである化合物を含む。

30

【0021】

特に望ましい本発明の化合物は、Z がリバース・ヒドロキサメートである、式 II：

【化5】



II

40

[式中、A、B、 n_1 、 n_2 、 M_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X、およびYが、式Iの化合物において、上記で定義した通りである]の化合物である。

【0022】

A および / または R_1 および / または R_2 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。

50

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を表す。

【0023】

式Iの化合物に光学活性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な形態と、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。

【0024】

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の化合物における1個もしく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、ラセミ体を含むそれらの混合物に及

10

【0025】

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

【0026】

前述で概略したように、本発明の化合物は、メタロプロテイナーゼの阻害剤、特にMMP13の阻害剤である。式Iの化合物における上記の適応は、それぞれ本発明の独立かつ特定の具体的態様を表す。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MMP1の阻害活性に関しても、上記の適応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MMP1阻害活性について100 - 1000倍の選択性を示す。

20

【0027】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩として提供してもよい。これらは、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。

【0028】

本発明の化合物はまた、*in vivo* で加水分解されるエステルとして提供してもよい。これらは、ヒトの体内で加水分解されて親化合物となる、薬学的に許容され得るエステルである。該エステルは、例えば試験動物に、試験する化合物を静脈に投与し、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。

30

【0029】

式I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* で加水分解し得るエステルを、ヒトを含む哺乳類の治療的処置(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化される。

【0030】

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

40

【0031】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾患もしくは状態に対して、標準的な方法で、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、腔、または直腸への投与によって、または吸入によって投与し得る。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、微粉砕した粉末、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製剤化され得る。

50

【0032】

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患もしくは状態を処置する際に、重要な1個またはそれ以上の薬理的薬剤を含んでもよく、またはそれと共に(同時または連続して)投与してもよい。

【0033】

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、服用され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、および処置すべき特定の疾患もしくは状態に依存する。

10

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。

【0034】

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身体の治療的処置方法に使用するための、式I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、MMP13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している。

【0035】

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患もしくは状態を処置する方法であって、治療上効果的な量の式I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、温血動物に投与することを含む方法を提供する。メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、関節炎(例えば骨関節炎)、アテローム性硬化症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む。

20

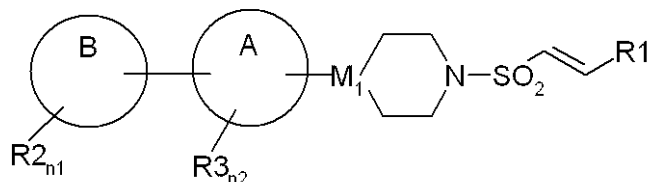
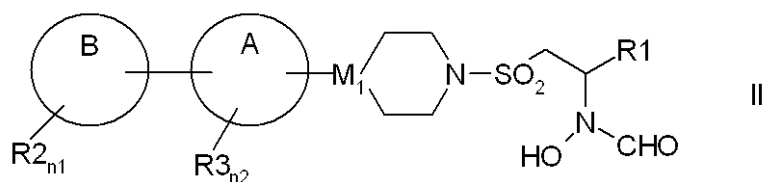
【0036】

別の態様において、本発明は、下記の式I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の製造方法を提供する。

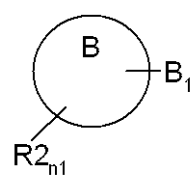
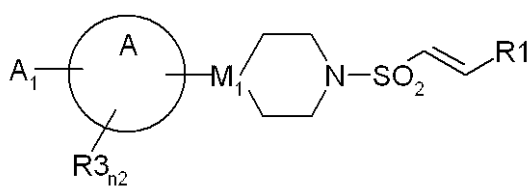
ZがN(OH)CHOである場合、式IIの化合物は、式IIIの化合物から、ヒドロキシルアミンの付加後ホルミル化することによって製造される。式IIIの化合物は、便宜的に、A₁とB₁がカップリングを起こし得る基である場合は、式IVの化合物と式Vの化合物から、クロス・カップリング法によって製造される。

【化6】

30



10

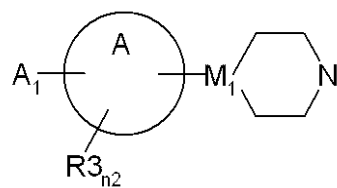
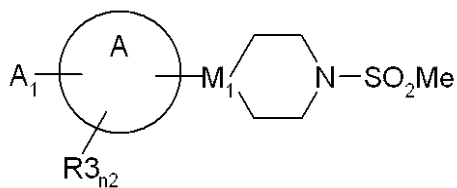


20

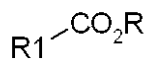
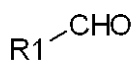
【 0 0 3 7 】

式 IV の化合物は、便宜的には、式 VI のスルホンアミドを、式 VIII のアルデヒドと反応させるか、または式 IX のアルキルもしくはアリール エステルと反応させることによって製造される。式 VI の化合物は、式 VII の化合物から製造される。

【 化 7 】



30

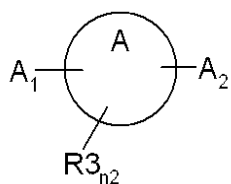


40

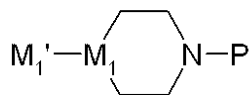
【 0 0 3 8 】

式 VII の化合物は、便宜的には、式 XI [式中、P は水素または適切な保護基であり、そして M₁' は水素または適切な反応基である] の化合物と、式 X [式中、A₂ は X および X I と反応し得る基である] の化合物から製造される。

【 化 8 】



X

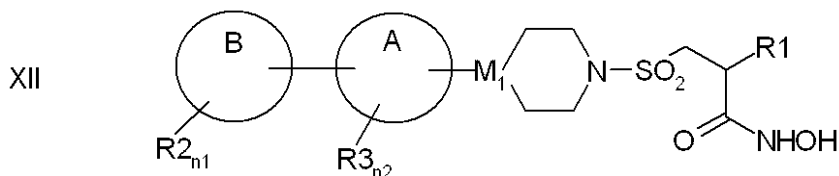


XI

【0039】

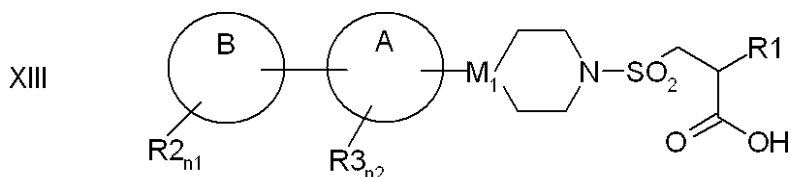
当業者において、環 B は、合成の別の段階で、式 II の化合物に組み込まれ得る。 10
Z が C(O)NHOH である場合、式 XII の化合物は、便宜的に、カルボン酸前駆体(式 XIII の化合物)から製造される。

【化9】



XII

20



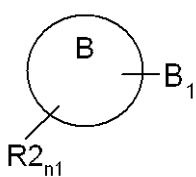
XIII

【0040】

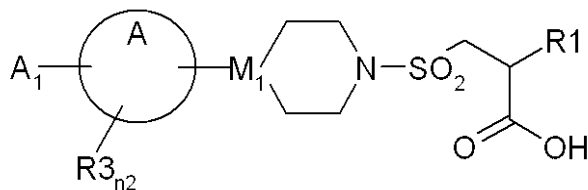
式 XIII の化合物は、A₁ と B₁ がカップリングし得る基である場合は、式 IV の化合物 30
と、式 XV の化合物から、クロス・カップリング法によって、製造される。

【化10】

30



XIV

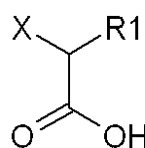


XV

【0041】

式 XV の化合物は、X が適切な脱離基である場合は、式 VI の化合物と式 XVI の化合物 40
から製造される。

【化11】



XVI

【0042】

当業者において、環 B は、合成の別の段階で化合物 XII に組み込まれ得ることが明らか 50
であろう。

関連の出発物質の多くは、市販されているか、または文献に記載されている もしくは当

50

業者に既知の何れかの慣用の方法によって、または本明細書中の実施例で記載の方法によって合成され得る。さらに、下記の表は、中間体とその対応する Chemical Abstracts での登録番号の詳細を示す。

【 0 0 4 3 】

【 表 1 】

	Chemical Abstracts 登録番号
4-ピリジルボロン酸	1692-15-5
3-ピリジルボロン酸	1692-25-7
2-チオフェンボロン酸	6165-68-0
3-チオフェンボロン酸	6165-69-1
4-メチル 2-チオフェンボロン酸	162607-15-0
3-フランボロン酸	55552-70-0
5-ピリミジン ブタナール	260441-11-0
ピペラジン, 1-(5-ブロモ-2-ピリジニル)-4-(メチル スルホニル)	260441-55-2
4-フルオロフェニル ボロン酸	1765-93-1
4-クロロフェニル ボロン酸	1679-18-1
2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピリジン	17997-47-6
2-(トリ-n-ブチルスタンニル)チオフェン	54663-78-4
2-(トリ-n-ブチルスタンニル)フラン	118486-94-5
2-クロロフェニル ボロン酸	3900-89-8
4-エトキシフェニル ボロン酸	22237-13-4
4-(メチルチオ)フェニル ボロン酸	98546-51-1
2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸	1423-27-4
2,4-ジフルオロフェニルボロン酸	144025-03-6
2-ブロモフェニルボロン酸	98437-24-2
2-フルオロフェニル ボロン酸	1993-03-9
4-ピリミジン-2-イル ブタナール	260441-10-9
3-(5-クロロピリミジン-2-イル)プロパナール	357647-90-6
3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)プロパナール	357647-69-9
3-ピリミジン-2-イル プロパナール	260441-07-4
3,4-ジフルオロフェニル ボロン酸	168267-41-2
ピリミジン-5-イル ボロン酸	109299-78-7
2,4-ジメトキシ-5-ピリミジニル ボロン酸	89641-18-9
3,5-ジフルオロフェニル ボロン酸	156545-07-02
2-メトキシフェニル ボロン酸	5720-06-9
4-トリフルオロメチルフェニル ボロン酸	128796-39-4
3-フルオロフェニル ボロン酸	768-35-4
4-メトキシフェニル ボロン酸	5720-07-0
2-フランボロン酸	13331-23-2
3-トリフルオロメチル ボロン酸	1423-26-3
3-クロロフェニル ボロン酸	63503-60-6
3-シアノフェニル ボロン酸	150255-96-2
ヨウ化 2-クロロ-4-フルオロフェニル 亜鉛 (0.5M, THF中)	Rieke Metals, Inc

10

20

30

40

【0044】

本発明の化合物は、例えば、下記のアッセイにより評価され得る。

50

単離した酵素のアッセイ例えば MMP 13 を含むマトリックスメタロプロテイナーゼのファミリー

ヒトのリコンビナントの MMP 13 前駆体は、Knauper らに記載されたように発現し精製し得る [V. Knauper 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 CaCl₂、0.02 mM ZnCl₂、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-メトキシマリノ-4-イル)アセチル.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル.Ala.Arg.NH₂ を用いて、阻害剤の存在下または非存在下で、4-5 時間インキュベートする。活性は、ex 328 nm、em 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する：

【数 1】

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

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。

【0045】

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 CaCl₂ 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)-NH₂ 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。Ser¹ と Pro² 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；Ser¹ (But)、Gln⁵ (Trityl)、Arg^{8,12} (Pmc または Pbf)、Ser^{9,10,11} (Trityl)、Cys¹³ (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)-フルオレセインと反応させ、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。

【0046】

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。

10

【0047】

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。

20

【0048】

細胞性浸潤を阻害する薬剤としてのテスト

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

【0049】

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200 μ l(3組)と、DMSOまたは適当な賦形剤中で、加湿(5%CO₂/95%空気)インキュベーター中で、30分間37 $^{\circ}$ Cでインキュベートした後、200 μ lのLPS(E. coli . 0111:B4; 最終濃度10 μ g/ml)を加える(160 μ l)。各アッセイは、溶媒のみ(6ウェル/プレート)と、または標準として既知のTNF阻害剤とインキュベートした、希釈した血液のコントロールを含む。次いで、プレートは37 $^{\circ}$ C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 $^{\circ}$ C)、血漿を採取し(50-100 μ l)、96ウェルプレート中で-70 $^{\circ}$ Cで保存し、次にTNFの濃度をELISAによって分析する。

30

【0050】

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。

40

【0051】

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HPLCもしくはマス・スペクトル分析を利用して行った。これは、化合物のクリアランス速度を、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、マーモセット)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

50

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。

【0052】

10

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CO₂濃度を上げて殺し、5単位のヘパリン ナトリウム/ml血液へ、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、96Uウェルプレート中のフォーマット・パターン(96)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ELISAによってTNFの濃度を分析するために、-20で凍らせた。

20

【0053】

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：

30

【数2】

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

【0054】

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(CIA)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与したときに、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。

40

【0055】

抗癌剤としてのテスト

本発明の化合物の抗癌剤としての活性は、本質的に I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439 で記載されたように、B16細胞株を用いて(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。

本発明を以下の実施例で説明するが、本発明を限定するものではない。

【実施例】

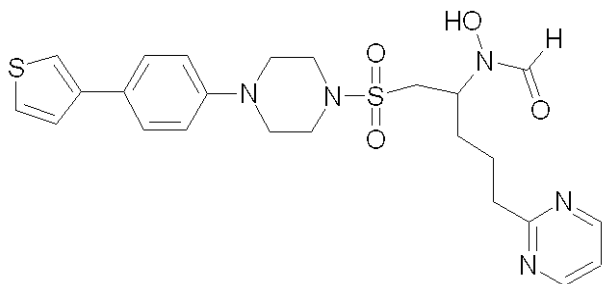
【0056】

50

実施例1

ヒドロキシ[4-ピリミジン-2-イル-1-({[4-(4-チエン-3-イルフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)ブチル]ホルムアミド

【化12】



10

ギ酸(1.44ml)及び無水酢酸(0.4ml)を0 で、30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン(10ml)及びギ酸(0.5ml)中の2-(4-(ヒドロキシアミノ)-5-{[4-(4-チエン-3-イルフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンチル)ピリミジン(105mg)の溶液に0 で加える。反応物を室温になるまで放置するとともに終夜攪拌し、蒸発乾固し、残渣をメタノール中に溶解した。溶液を終夜攪拌し、次いで、蒸発乾固して油状物を得た。油状物を、エーテルでトリチュレートし、固体を得て、それを集めて終夜乾燥した。

収量58mg。

NMR (d6-DMSO, 373k) 9.4, br, 1H; 8.7, d, 2H; 8.1, br, 1H; 7.5, m, 2H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 2H; 7.1, m, 1H; 7.0, m, 2H; 3.6-3.3, m, 8H; 3.2, m, 1H; 2.9, m, 4H; 1.75, br m, 4H.

20

MS MH+ 516.

【0057】

出発物質を、以下のように製造した。

i) ジクロロメタン(100ml)中の、1-(4-プロモフェニル)ピペラジン塩酸塩(5.09g、18.3mmol)及びトリエチルアミン(7.67ml)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(2.83ml、36.3mmol)を滴下した。混合物を、1時間室温で攪拌し、次いで、ジクロロメタン(100ml)を加えた。有機物を水(2x)及び塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、黄色の固体に真空中で蒸発し、それをエタノールから結晶化し、ジエチルエーテルで洗浄し、白色綿状粉末として、1-(4-プロモフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(4.74g、81%収率)を得た。

30

¹H NMR (300MHz CDCl₃) /ppm: 7.38 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.21 (m, 8H), 2.89 (s, 3H).

MS: ES+ , (M+H)⁺ = 318 , 320 (Br同位元素パターン).

【0058】

ii) 窒素下、-20~-30 に冷却された無水THF(15ml)中に懸濁された1-(4-プロモフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(902mg、2.0mmol)に、リチウムピス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、4.0ml)、クロロトリメチルシラン(217mg、2.0mmol、253μl)及び4-ピリミジン-2-イルブタナール(300mg、2.0mmol)を連続して加えた。混合物を、-20、1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そして、終夜環境温度で放置した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣をジクロロメタン(15ml)と水(5ml)の層間で分配し、有機物を分離し、クロマトグラフにかけ(50g, Silica Bond, 0~100%の酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出)、白色結晶性物質として、2-(5-{[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンタ-4-エニル)ピリミジンを生じた(759mg、84%収率)。

40

MS: ES⁺, (M+H)⁺ = 451, 453 (Br同位元素パターン).

NMR (CDCl₃) 8.6, d, 2H; 7.3, m, 2H; 7.15, m, 1H; 6.75, m, 2H; 6.2, m, 2H; 3.35, m, 8H; 3.05, m, 2H; 2.8-2.35, m, 2H; 2.0, m, 2H.

【0059】

(iii) 2-(5-{[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンタ-4

50

- エニル)ピリミジン (451mg)を、アルゴン雰囲気下で、ジメトキシエタン (20ml)中に溶解した。チオフェン - 2 - ボロン酸 (154mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (102mg)を加え、次いで、飽和NaHCO₃溶液 (7ml)を加えた。反応混合物を、3.5時間、アルゴン下で還流し、冷却して、酢酸エチルと水の層間で分配した。有機相を集めてMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして、蒸発乾固して粗製生成物2 - (5 - { [4 - (4 - チエン - 3 - イルフェニル)ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } ペンタ - 4 - エニル)ピリミジンを生じた。粗製生成物を、さらに抽出することなく使用した。450mg生じた。

NMR (CDCl₃) 8.64, d, 1H; 7.7-6.9, m, 9H; 6.1, m, 1H; 3.3, m, 8H; 8.05, m, 2H; 2.75-2.4, m, 2H; 2.0, m, 2H.

MS MH+ 455.

10

【 0 0 6 0 】

(iv) 粗製アルケン2 - (5 - { [4 - (4 - チエン - 3 - イルフェニル)ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン (450mg)を、テトラヒドロフラン (20ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン(水中に50%) (7ml)を加えた。混合物を終夜環境温度で撹拌した。溶媒を蒸発して除去し、そして、残渣をジクロロメタンと水の層間で分配した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフにかけ、2.5%メタノール / 97.5%の酢酸エチルで溶出して、2 - (4 - (ヒドロキシルアミノ) - 5 - { [4 - (4 - チエン - 3 - イルフェニル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル } ペンチル)ピリミジンを白色固体として得た。

収量200mg。

20

NMR (d₆-DMSO, 373K) 8.65, d, 2H; 7.45, m, 2H; 7.3, m, 1H; 7.25, m, 2H; 7.16, m, 1H; 6.95, m, 3H; 3.4-3.2, m, 10H; 3.05, m, 1H; 2.9, m, 2H; 1.9, m, 2H; 1.6, m, 2H.

MS MH+ 488.

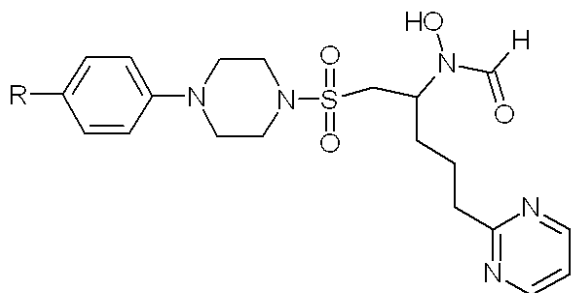
【 0 0 6 1 】

実施例2

チオフェン - 2 - ボロン酸の代わりに、適切なボロン酸を用いて、実施例1の方法によって以下のアナログを製造した。

【 化 1 3 】

30



【 表 2 】

R	MH+	NMR d6-DMSO δ
4-ピリジル	511	9.5,br,1H;8.7,d,2H;8.5,d,2H; 8.15,b,1H;7.7,m,2H;7.55,m,2H 7.3,m,1H;7.1,m,1H;3.4,m,8H; 3.2,dd,1H;2.9,m,3H;1.75,m,4H.
3-ピリジル	511	9.4,br,1H;8.8,d,1H;8.6,d,1H; 8.5,d,1H;7.9,m,1H;7.55,m,2H; 7.3,m,1H;7.2,m,1H;7.0,m,2H 3.3,m,8H;3.2,m,1H;2.85,m,3H; 1.8,m,4H.
3-フラン	500	9.75,br,1H;8.7,m,2H;8.1,m,2H; 7.7,m,1H;7.4,m,2H;7.2,m,1H; 6.95,m,2H;6.85,d,1H; 3.2,m,10H;2.9,m,2H;1.7,m,4H.
2-チオフェン	516	9.4,br,1H;8.7,d,2H;8.1,br,1H; 7.5,m,4H;7.4,m,1H;7.2,m,1H; 6.9,m,2H;3.4,m,4H;3.25,m,4H; 3.1,m,1H;2.9,m,4H;1.7,m,4.
2-(4-メチル)チオフェン	530	9.7,br,1H;8.7,m,2H; 8.15,br,1H;7.5,m,2H;7.3,m,1H; 7.2,m,1H;6.95,m,3H; 3.3,br m,10H;2.9,m,2H; 2.2,s,3H;1.7,m,4H.

10

20

30

40

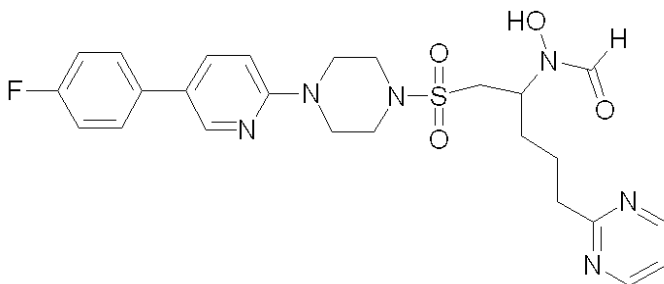
50

【 0 0 6 2 】

実施例3

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

【 化 1 4 】



2 - [5 - ({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ) ブチル] ピリミジン (365mg、0.73mmol) を、アルゴン下で撹拌しながら、テトラヒドロフラン (3.5ml) / ギ酸 (1.75ml) 中に溶解した。氷で冷却しながら、ギ酸 (880 μ l) 及び無水酢酸 (410 μ l、4.38mmol) の前もって調製しておいた混合物を滴下して加えた。混合物を、1時間室温で撹拌し、その後、溶媒を蒸発し、残渣をジクロロメタン中に溶解し、そして、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、蒸発し、50 で30分間メタノール (10ml) で処理し、次いで、蒸発して、セ

ミ - 分取 H P L C (8 μ m Hyperprep HS C18(250mm \times 21.2mm)、溶出剤 H₂O / MeCN / MeOH / TFA 67.5 / 12.5 / 20 / 0.5) によってクロマトグラフにかけて、表題化合物を白色粉末として得た(97mg、25%収率)。

NMR (400Mz, DMSO-d₆, 373K) /ppm: 9.40 (1H, br s), 8.68 (2H, m), 8.42 (1H, d), 8.13 (1H, br s), 7.83 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.23 (3H, m), 6.93 (1H, d), 4.80-4.10 (1H, br s), 3.68 (4H, m), 3.46 (1H, dd), 3.30 (4H, m), 3.18 (1H, dd), 2.91 (2H, t), 1.90-1.65 (4H, m).

Mass: ES+ (M+H)+ 529.

【0063】

出発物質を、以下のように製造した。

10

(i) 2 - (5 - { [4 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン

実施例1(ii)の方法を用いて、1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (メタンズルホニル)ピペラジンの代わりに、1 - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - (メタンズルホニル)ピペラジンを使用して、E及びZ幾何異性体の混合物として製造した。

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 273K), /ppm: 8.71 (2H, m), 8.19 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.33 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.65 (*), 6.47 (1H, m), 6.30 (1, d), 3.60 (4H, m), 3.09 (4H, m), 2.88 (2H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.29 (1H, t), 1.91 (2H, m).

* マイナー幾何異性体

【0064】

20

(ii) 2 - [(5 - ({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}スルホニル)ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン

アルゴン下で、フラスコに4 - フルオロフェニルボロン酸(232mg、1.66mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド(15.4mg、0.022mmol)及び2 - (5 - { [4 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン(500mg、1.10mmol)を入れた。これに、トルエン(10ml)及び水(5ml)中の炭酸カリウム(401mg、2.9mmol)を加え、混合物を、アルゴン下で4日間、75 で攪拌した。混合物を冷却し、水(50ml)に加え、次いで、ジクロロメタン(2 \times 50ml)で抽出した。抽出物を混ぜ合わせ、乾燥し、蒸発し、そして、シリカでクロマトグラフ(50g、EtOAc溶出剤)にかけて、白色粉末として、表題化合物を得た(406mg、79%)。

30

Mass: ES+ (M+H)+ = 468.

【0065】

(iii) 2 - [5 - ({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ)ペンチル]ピリミジン

アルゴン下、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、460 μ l)を、THF(6ml)中の2 - [(5 - ({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}スルホニル)ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン(350g、0.75mmol)の溶液に、攪拌しながら加え、室温で終夜混合物を攪拌した。溶媒を蒸発し、残渣をトルエン(2 \times 20ml)で共沸し、そして、ジエチルエーテルでトリチュレートし、白色粉末として表題化合物を得た(375mg、100%)。

Mass: ES+ (M+H)+ = 501.

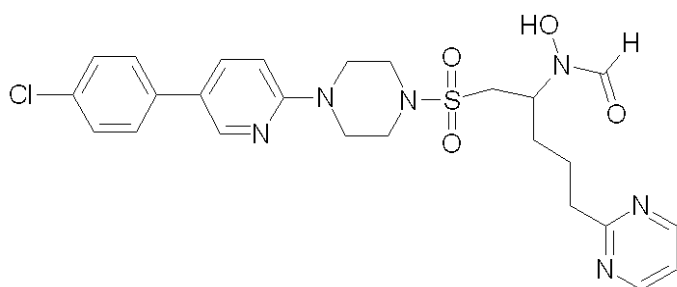
40

【0066】

実施例4

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

【化15】



実施例3と類似の方法によって、表題化合物を製造した。

NMR (400Mz, DMSO-d₆, 373K), /ppm: 9.45 (1H, br s), 8.70 (2H, d), 8.46 (1H, d), 8.15 (1H, br s), 8.89 (1H, dd), 7.62 (2H, dd), 7.48 (2H, dd), 7.29 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.80-4.05 (1H, br s), 3.66 (4H, t), 3.45 (1H, dd), 3.31 (4H, t), 2.88 (2H, t), 1.90-1.60 (4H, m).

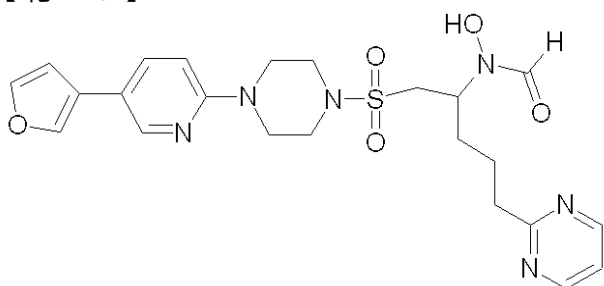
Mass: ES+ (M+H)⁺ = 545, 547 (Cl同位体パターン).

【0067】

実施例5

1 - [({4 - [5 - (3 - フリル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミド

【化16】



実施例3と類似の方法によって、表題化合物を製造した。

NMR (400Mz, DMSO-d₆, 373K), /ppm: 9.45 (1H, br s), 8.70 (2H, d), 8.42 (1H, d), 8.14 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.77 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.29 (1H, t), 6.95 (2H, m) 4.90-3.95 (1H, br s), 3.65 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.18 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.90-1.60 (4H, m).

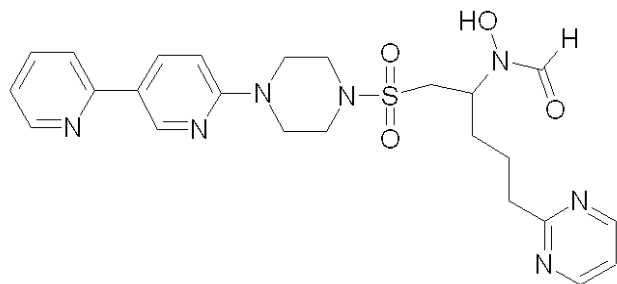
Mass: ES+ (M+H)⁺ = 501.

【0068】

実施例6

1 - ({ [4 - (2,3' - ビピリジン - 6' - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}メチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミド

【化17】



アルゴン下で、ギ酸(1.0ml)及び無水酢酸(378 μl、408mg、4.0mmol)の前もって調製しておいた混合物を、THF(5ml) / ギ酸(2.5ml)中の6' - (4 - { [2 - (ヒドロキシアミノ) - 5 - ピリミジン - 2 - イルペンチル]スルホニル}ピペラジン - 1 - イル) - 2,3' - ビピリジン(103 mg、0.21mmol)の溶液に滴下して加え、0 に冷却した。混合物を室温まで温めるとともに

1時間攪拌した。溶媒を次いで蒸発し、残渣をジクロロメタン(20ml)に溶解し、そして、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10ml)とともに1時間攪拌した。有機物を分離し、シリカ(20g、EtOAc溶出剤)上に精製して、白色粉末として表題化合物を得た(60mg、56%収率)。

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 373K), /ppm: 9.45 (1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.70 (2H, d), 8.63 (1H, d), 8.25-7.98 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.28 (2H, m), 6.98 (1H, d), 4.80-4.00 (1H, br s), 3.72 (4H, t), 3.42 (1H, dd), 3.33 (4H, t), 3.19 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.90-1.70 (4H, m).

Mass: ES+ (M+H)+ = 512.

【0069】

出発物質を、以下のように製造した。

6' - (4 - { [2 - (ヒドロキシアミノ) - 5 - ピリミジン - 2 - イルペンチル]スルホニル}ピペラジン - 1 - イル) - 2,3' - ビピリジン

アルゴン下で、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、0.5ml)を、乾燥THF(4.0ml)中の6' - (4 - { [5 - ピリミジン - 2 - イルペンタ - 1 - エニル]スルホニル}ピペラジン - 1 - イル) - 2,3' - ビピリジン(96mg、0.21mmol)の溶液に加え、そして、混合物を終夜室温で攪拌した。溶媒が蒸発すると、黄色粉末として、表題化合物を生じた(103mg、100%収率)。

Mass: ES+ (M+H)+ = 484.

【0070】

6' - (4 - { [5 - ピリミジン - 2 - イルペンタ - 1 - エニル]スルホニル}ピペラジン - 1 - イル) - 2,3' - ビピリジン

アルゴン下で、2 - (5 - { [4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン(226mg、0.5mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(29mg、0.025mmol)を、乾燥トルエン(10ml)に溶解し、そして、乾燥トルエン(1ml)中の2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジン(276mg、0.75mmol)の溶液に、攪拌しながら加えた。混合物を、終夜95℃に加熱し、冷却し、次いで、カリウムフッ化物(2M、2.0ml)を加え、そして、混合物を5時間室温で攪拌した。混合物をジクロロメタン(10ml)で抽出し、有機層をPTFEロケットフィルターを通過させ、蒸発し、そしてシリカゲルでクロマトグラフ(2.5%のメタノール/ジクロロメタン溶出液)にかけて、淡黄色粉末を得た(100mg、44%)。

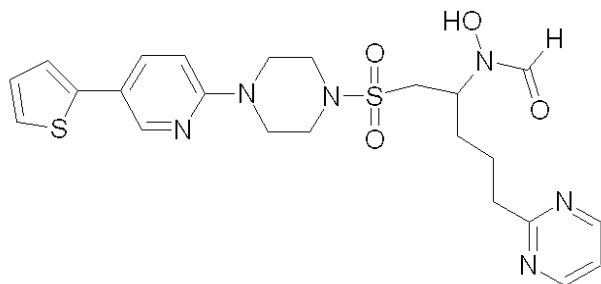
Mass: ES+ (M+H)+ = 451.

【0071】

実施例7

ヒドロキシ[4 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - ({ [4 - (5 - チエン - 2 - イルピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}メチル)ブチル]ホルムアミド

【化18】



実施例5と類似の方法によって、表題化合物を白色粉末として製造した(80mg、35%)。

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 373K), /ppm: 9.40 (1H, br s), 8.69 (2H, d), 8.44 (1H, d), 8.25-7.98 (1H, m), 7.80 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (1H, d), 4.80-4.00 (1H, br s), 3.67 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.18 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.87-1.63 (4H, m).

【0072】

実施例8

10

20

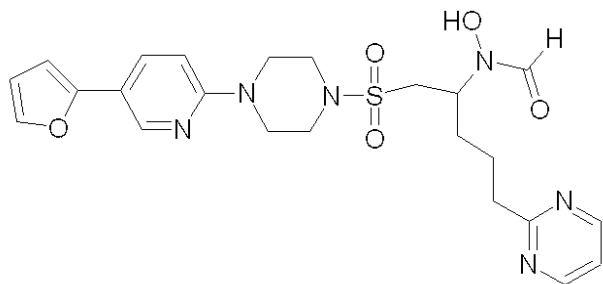
30

40

50

1 - [({ 4 - [5 - (2 - フリル) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド

【化 19】



10

実施例5と類似の方法によって、表題化合物を白色粉末として製造した(56mg、27%)。

Mass: ES+ (M+H)+ = 501.

NMR (500Mz, DMSO-d6, 373K), /ppm: 9.39 (1H, br s), 8.67 (2H, d), 8.47 (1H, d), 8.10 (1H, br s), 7.80 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 4.40 (1H, br s), 3.65 (4H, t), 3.43 (1H, dd), 3.29 (4H, t), 3.17 (1H, dd), 2.88 (2H, t), 1.85-1.63 (4H, m).

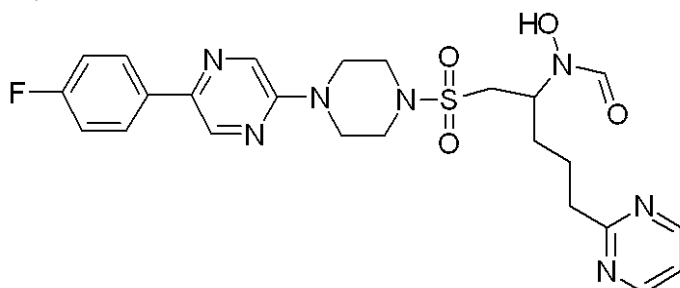
【0073】

実施例9

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

20

【化 20】



30

ギ酸(1.40ml)及び無水酢酸(0.38ml)を、0 で30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン(10ml)及びギ酸(1.0ml)中の2 - [5 - ({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ) ペンチル } ピリミジン(290mg)の溶液に0 で加えた。反応物を室温になるまで放置し、終夜攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、残渣をメタノール中に溶解した。溶液を終夜攪拌し、次いで蒸発乾固し、油状物を得た。油状物を、エーテルでトリチュレートし、1 - [({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 1 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミドを得た。

収量210mg。

40

NMR (DPX400 CD3Cl) 9.7, br d, 1H; 8.7, m, 3H; 8.4, d, 1H; 8.0, m, 2H; 7.3, m, 3H; 4.7-4.2, d, 1H; 3.8, m, 4H; 3.3, br m, 6H; 2.9, m, 2H; 1.7, br m, 4H.

MS MH+ 530.03.

【0074】

出発物質を、以下のように製造した。

i) ジメチルアセトアミド(25ml)中の2 - クロロ - 5(4 - フルオロフェニル)ピラジン(3.45g) { CA Reg No 115104 - 61 - 5 } の溶液に、無水ピペラジン(4.4g)を加えた。溶液を、120 で終夜攪拌した。冷却し、真空中で蒸発して、油状固体を得た。酢酸エチル中で1時間攪拌した。不溶性物質を濾過で取り除いた。有機液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発して、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ピペラジン - 1 - イルピラジンを得た。

50

収量 4.1g。

NMR (DPX400 CD₃Cl) 8.5, d, 1H; 8.2, d, 1H; 7.8, m, 2H; 7.1, d, 2H; 3.65, m, 4H; 3.1, m, 4H.

MS MH+ 259.06.

【 0 0 7 5 】

ii) ジクロロメタン(100ml)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ピペラジン-1-イルピラジン(2.58g、0.01M)及びトリエチルアミン(4.2ml)の溶液に、0 でメタンスルホニルクロリド(0.96ml、0.0.011M)を滴下して加えた。混合物を終夜室温で攪拌し、次いで、ジクロロメタン(100ml)を加えた。有機物を水で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして、真空中で蒸発して、黄色固体とし、それをエタノールから結晶化して、2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピラジンを得た。

10

収量 2.7g。

NMR (400MHz CD₃Cl) 8.5, d, 1H; 8.2, d, 1H; 7.9, m, 2H; 7.15, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.4, m, 4H; 2.85, s, 3H.

MS MH+ 337.01.

【 0 0 7 6 】

iii) 無水THF(200ml)に溶解した2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピラジン(840mg、0.0025M)に、アルゴン下で、-10 に冷却して、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、5.5ml、0.0055M)を加えた。ジエチルクロロホスフェート(0.37ml、0.0025M)、そして乾燥THF(5ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(375mg、0.0025M)の溶液を連続して加えた。混合物を、-10 で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして油状固体に濃縮した。Merck 9385 シリカでクロマトグラフにかけ、酢酸エチルで溶出して、固体として、2-[4-5-({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 1 - イル } ペンタ - 4 - エニル] ピリミジンを生じた。

20

収量 325mg。

NMR 400MHz CD₃Cl 8.7, m, 2H; 8.5, s, 1H; 7.9, m, 2H; 7.15, m, 2H; 6.85, m, 1H; 6.4, m, 6.1, dd, 2H; 3.8, m, 4H; 3.3, m, H; 3.1, m, 2H; 2.75-2.3, dm, 2H; 2.5, m, 2H.

MS MH+ 469.03.

30

【 0 0 7 7 】

iv) テトラヒドロフラン(10ml)中にアルケン2-[4-5-({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 1 - イル } ペンタ - 4 - エニル] ピリミジン(310mg)を溶解し、ヒドロキシルアミン(水中50%)(2ml)を加えた。混合物を、終夜環境温度で攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液とジクロロメタンの層間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過し、蒸発して2-[5-({ 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 1 - イル } スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ) ピリミジンを白色固体として得た。

収量 297mg。

NMR 400MHz CD₃Cl 8.65, d, 2H; 8.5, d, 1H; 8.15, d, H; 7.8, m, 2H; 7.2, m, 2H; 3.73, m, 4H; 3.4, m, 5H; 3.2-2.9, m, 2H; 1.9, m, 2H; 1.65, m, 2H.

MS MH+ 502.03.

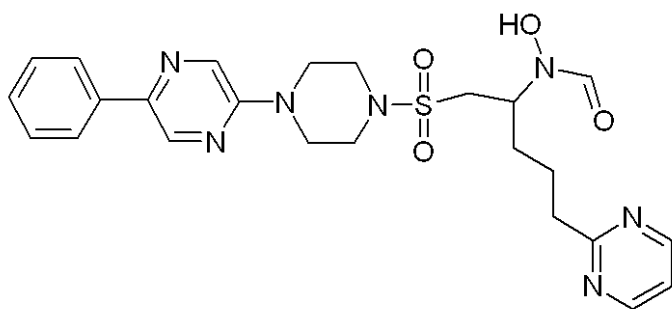
40

【 0 0 7 8 】

実施例 10

ヒドロキシ[1-({ [4 - (5 - フェニルピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } メチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル]ホルムアミド

【 化 2 1 】



実施例9と類似の方法によって、上記化合物を、類似クロロピラジンCA Reg No 25844 - 73 - 9から出発し、合成した。

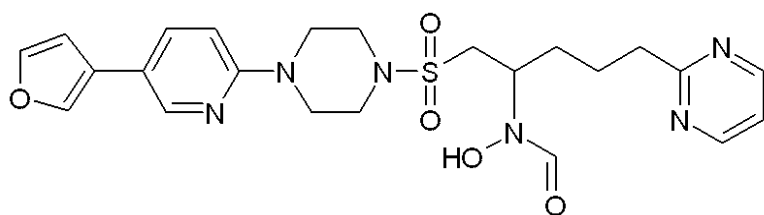
MS MH+ 512.05.

【0079】

実施例11

1 - [({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド

【化22】



20

氷で冷却した THF / ギ酸 (6ml / 2ml) の混合溶媒系中の 2 - [5 - ({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ) ペンチル] ピリミジン (426mg、0.90mmol) の溶液に、ギ酸 (2ml) 及び無水酢酸 (1ml) の前もって調製しておいた混合物を加えた。混合物を、1時間室温で撹拌した。溶媒を蒸発し、残渣をジクロロメタン (15ml) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10ml) の層間で分配し、終夜環境温度で撹拌した。有機層を、次いで、PTFE (0.45 μm) ロボットフィルタを用いて分離し、蒸発し、そして、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10g、0 - 10% EtOH / EtOAc) によって精製し、白色粉末として、表題化合物を得た (266mg、59% 収率) 。

30

NMR (400Mz, DMSO-D6, 373K), /ppm: 9.39 (1H, br s), 8.68 (2H, d), 8.40 (1H, d), 8.13 (1H, br s), 7.99 (1H, t), 7.76 (1H, dd), 7.67 (1H, t), 7.27 (1H, t), 6.85 (2H, dd), 4.40 (1H, br s), 3.64 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.17 (1H, t), 2.91 (2H, t), 1.77 (4H, m).

Mass: ES+ (M+H) + = 501.

【0080】

キラルクロマトグラフィー : 1 - [({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミドの鏡像異性体を Daicel Chiralpak AD 2cm x 25cm カラムで、10% MeOH / MeCN の溶出剤を用いて分割した。

40

【0081】

出発物質を、以下のように製造した。

i) 2 - [(4E, Z) - 5 - ({ 4 - [5 - (3 - フリル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) ペンタ - 4 - エニル] ピリミジン

DME (20ml) 中の 2 - ((4E, Z) - 5 - { [4 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } ペンタ - 4 - エニル) ピリミジン (440mg、0.97mmol) の溶液に、撹拌しながら、アルゴン下、室温で、3 - フリルボロン酸 (134mg、1.2mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (102mg、10mol%) 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (7ml) を加え

50

た。混合物を、3時間還流下加熱した。室温まで冷却した後に、混合物をジクロロメタン(20ml)と水(10ml)の層間で分配した。有機相を、PTFE(0.45 μ m)ロボットフィルタを使用することによって分離し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20g、50~100% EtOAc / イソ-ヘキサン)によって精製して、淡黄色の固体として、表題化合物を得た(407mg、95%)。

NMR (400Mz, DMSO-D6, 373K), /ppm: 8.67 (2H, d), 8.46 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.64 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.31 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.69 (1H, m), 6.50 (1H, d), 3.67 (4H, t), 3.11 (4H, t), 2.87 (2H, t), 2.30 (2H, m), 1.93 (2H, m).

Mass: ES+ (M+H)+=440.

【0082】

ii) 2-[5-(4-[5-(3-フリル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)-4-(ヒドロキシアミン)ペンチル]ピリミジン

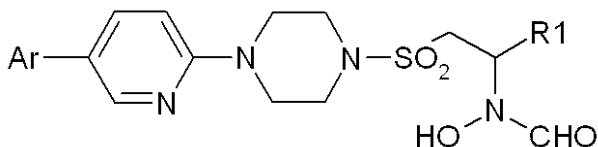
THF(10ml)中の2-[(4E, Z)-5-(4-[5-(3-フリル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)ペンタ-4-エニル]ピリミジン(395mg、0.90mmol)の溶液を、攪拌しながら、室温、アルゴン下で、2.5時間、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、1.0ml)で処理した。溶媒を蒸発して、表題化合物を426mg、99%を得た。

【0083】

実施例12

以下の化合物を実施例11の方法によって製造した。

【化23】



【表3】

Ar	R1	M+H
3-ピリジル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	512.5
4-ピリジル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	512.5
3,4-ジフルオロフェニル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	547.5
チエン-3-イル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	517.5
4-フルオロフェニル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	529.4 <i>i</i>
4-フルオロフェニル	5-F-2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂	533.3
ピリミジン-5-イル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	513.1
2,4-ジフルオロフェニル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	547.0
2-クロロフェニル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	545.0 & 547.0 <i>ii</i>
2-フルオロフェニル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	529.0
2,4-ジ-MeO-ピリミジン-5-イル	2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂ CH ₂	573.1

注記

i. Daicel Chiralpak AD 2cm x 25cm 10% MeOH / MeCN 溶出剤を用いて分割した鏡像異性体
ii. 塩素同位体パターン

【0084】

実施例13

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

【化24】

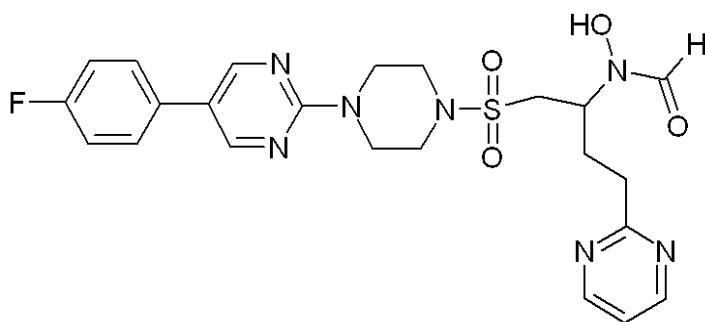
10

20

30

40

50



ギ酸 (2.63ml、70mmol) 及び無水酢酸 (0.7ml、7mmol) を 0℃、30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン (10ml) 及びギ酸 (2.63ml) 中の 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - { [2 - (ヒドロキシアミノ) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (690mg、1.4mmol) の溶液に 0℃ で加えた。反応物を室温になるまで放置し、45分間撹拌した。反応物を次いで真空中で蒸発し、トルエン (2×5ml) と共沸した。残渣を MeOH 中に溶解し、45℃ で 1 時間加熱した。溶液を、次いで、真空中で蒸発し、残渣を Et₂O でトリチュレートし、白色固体を得、それを濾過して集め、真空中で乾燥して 1 - [(4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル] スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミドを白色固体 (417mg、57%) として得た。

¹H NMR (d₆-DMSO, 373k) : 9.45 (br, s, 1 H), 8.68 (m, 4 H), 8.09 (br, s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.28 (m, 3H), 4.41 (br, s, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.29 (dd, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.21 (m, 2H).

MS (ESI): 516.43 (MH⁺).

【0085】

出発物質を、以下のように製造した。

DME: 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200ml : 160ml) の混合溶媒系中の、tert - ブチル 4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (15.5g、45.5mmol、CAS No 374930 - 88 - 8) 及び 4 - フルオロフェニル - ボロン酸 (7.63g、54.5mmol) の溶液に、撹拌しながら、室温で、Pd(PPh₃)₄ (2.6g、2.25mmol) を加えた。次いで、反応物を、90℃ で 3 時間撹拌し、その後、室温に冷却した。反応物を、次いで水 (200ml) でクエンチし、層を分離した。水の層を EtOAc (3×200ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発した。残渣を次いで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中に 50% の EtOAc) で精製して、銀白色の固体として、tert - ブチル 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た (16.6g、45mmol、98%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.50 (s, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 3.86 (m, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H).

MS (ESI): 303.30 (MH⁺ - t-Bu).

【0086】

CH₂Cl₂ (50ml) 中の tert - ブチル 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (16.5g、46.1mmol) の溶液に、撹拌しながら、室温で、トリフルオロ酢酸 (40ml) を加えた。次いで、混合物を、1 時間室温で激しく撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をトルエン (2×50ml) と共沸した。粗製残渣を、次いで、C₂H₂Cl₂ (150ml) 中に溶解し、0℃ に冷却した。次いで、トリエチルアミン (19.2ml、0.13mmol) を加え、続いて、メタンスルホニルクロリド (3.9ml、50ml) を滴下して加えた。次いで、反応物を 1 時間、室温で撹拌し、その後、水 (100ml) の添加によってクエンチした。層を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2×100ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発して、5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジンを、無色の固体として得た (12.84g、83%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.52 (s, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 4.07 (m, 4 H),

3.34 (m, 4 H), 2.82 (s, 3 H).

MS (ESI): 337.02 (MH⁺).

【0087】

THF(15ml)中の5-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン(504mg、1.5mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-78 で、THF中のLiHMDSの溶液(3.1ml、1.0M溶液、3.1mmol)を滴下して加えた。結果として生じる懸濁液を、-78 で、30分間攪拌し、その後、ジエチルクロロホスフェート(0.23ml、1.6mmol)で処理した。溶液を、次いで、-78 で30分間保持した後、-20 までゆっくり温めた。次いで、反応物を、THF(2ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(220mg、1.6mmol)の溶液で処理した。溶液を、次いで、-20 で1時間保持し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を、次いで乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-{[(1E/Z)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを、茶色の固体として得、次の段階で粗製のまま使用した。

MS (ESI): 455.40 (MH⁺).

【0088】

THF(10ml)中の5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-{[(1E/Z)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(前段階から粗製)の溶液に、攪拌しながら、室温で、50%水性ヒドロキシルアミン(1.5ml)を加え、混合物を2時間急速に攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)の添加によってクエンチしてから層を分離した。水層をEtOAc(3×5ml)で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発した。得られた白色の固体を、次いで、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、CH₂Cl₂中5% MeOH)によって精製し、5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-4-ピリミジン-2-イルブチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを、白色固体として得た(698mg、1.48mmol、2段階にわたって95%)。

¹H NMR (d6-DMSO) : 8.72 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 5.68 (br s, 1H), 4.01 (m, 4 H), 3.89 (m, 4H), 3.40 (dd, 1 H), 3.31 (m, 5 H), 3.11 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H).

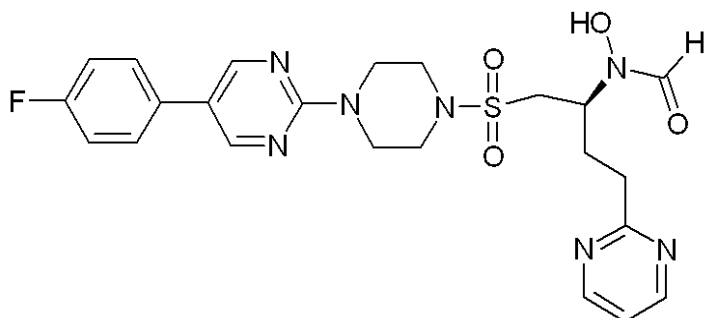
MS (ESI): 488.42 (MH⁺).

【0089】

実施例14

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

【化25】



実施例13で製造されたラセミ混合物をキラルHPLC(Chiralcel OJ column、10 μm、2cm×25 cm、流速9ml/分、溶出液=EtOH)によって分割し、白色固体として、(1S)-1-[(4-[5-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミドを得た。

¹H NMR (d6-DMSO, 373k) : 9.45 (br, s, 1 H), 8.68 (m, 4 H), 8.09 (br, s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.28 (m, 3H), 4.41 (br, s, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 3.49 (dd, 1 H),

10

20

30

40

50

3.33 (m, 4 H), 3.29 (dd, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.21 (m, 2H).

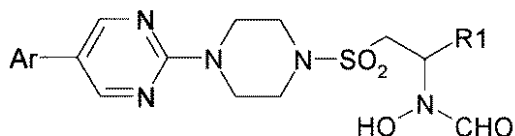
MS (ESI): 516.43 (MH⁺).

【0090】

実施例15

以下の化合物も実施例13の方法を使用して製造した。

【表4】



10

Ar	R1	M+H
4-F-Ph	5-Cl-2-ピリミジニルCH ₂ CH ₂	550.38

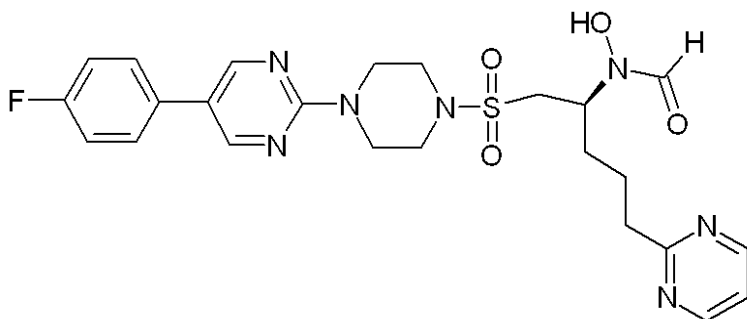
【0091】

実施例16

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

20

【化26】



30

ギ酸(0.37ml、10mmol)及び無水酢酸(0.2ml、2mmol)を0 で30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン(3ml)及びギ酸(0.37ml)中の5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-[2-(ヒドロキシアミノ)-5-ピリミジン-2-イルペンチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(240mg、0.48mmol)の溶液に0 で加えた。反応物を室温になるまで放置し、45分間攪拌した。反応物を次いで真空中で蒸発し、トルエン(2×5ml)と共沸した。残渣をMeOH中に溶解し、45 で1時間加熱した。溶液を、次いで、真空中で蒸発し、残渣をEt₂Oでトリチュレートし、白色固体を得、それを濾過して集め、Et₂Oで洗浄し、そして真空中で乾燥した(182mg、70%)。ラセミ混合物を次いで、キラルHPLC(Merck Chiralpak AS-Vカラム、20μm、5cm×25cm、流速35ml/分、溶出剤=90%EtOH/10%MeCN/MeOH)によって分割し、(1S)-1-[(4-[5-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミドを白色固体として得た。

40

¹H NMR (d6-DMSO, 373k) 9.4 (br, s, 1 H), 8.62 (m, 4 H), 8.11 (br, s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.21 (m, 3 H), 4.55 (br, s, 1 H), 3.88 (m, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 1.68 (m, 4H).

MS (ESI): 530.28 (MH⁺).

【0092】

出発物質を、以下のように製造した。

0 で、ジクロロメタン(400ml)中の、5-プロモ-2-ピペラジン-1-イルピリミジン(22.38g、92mmol、CAS No 99931-82-5)と、トリエチルアミン(38.5ml、276mmol)の溶液に

50

、攪拌しながら、メタンスルホニルクロリド(10.7ml、138mmol)を10分間にわたって滴下して加えた。反応物を、次いで0 で30分間攪拌し、その後、室温まで温め、さらに30分間攪拌した。反応物を次いで水(200ml)でクエンチし、層を分離した。有機相を水(200ml)で洗浄し、有機物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発した。残渣を次いで酢酸エチルでトリチュレートし、そして固形残渣を濾過し、真空中で乾燥して、5-プロモピリミド-2-[4-メチルスルホニル]ピペラジン-1-イル]ピリミジンを、オフホワイトの固体として得た(22.4g、69.6mmol、76%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.30 (s, 2 H), 3.96 (m, 4 H), 3.28, (m, 4 H), 7.67 (dd, 1 H), 2.81 (s, 3 H).

MS (ESI): 321.18 (MH⁺).

10

【0093】

THF(700ml)中の5-プロモ-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン(21.36g、66.5mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-78 で、THF中のLiHMDSの溶液(146ml、1.0M溶液、0.146mol)を滴下して加えた。生じた懸濁液を、-78 で、30分間攪拌し、その後、ジエチルクロロホスフェート(10.6ml、73.2mmol)で処理した。溶液を、次いで、-78 で30分間保持し、その後、-20 までゆっくり温めた。反応物を次いでTHF(50ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(11g、73.2mmol)の溶液で処理した。溶液を次いで、-20 で1時間保持し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。層を分離し、そして、水相を酢酸エチル(3×300ml)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、茶色固体を得、それをフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘキサン中25~50~100% EtOAc)によって精製し、黄色固体として5-プロモ-2-(4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを得た(13g、43%、E:Z 1.89:1)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.68 (m, 2 H), 8.27 (m, 2 H), 7.13, (m, 1 H), 6.82 (ddd, 1 H), 6.35 (ddd)*, 6.11 (ddd, 1H), 5.95 (ddd)*, 3.90 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.72 (m)*, 2.34 (m, 2H), 2.11 (m, 2H).

20

* マイナー幾何異性体

MS (ESI): 454.95 (MH⁺, Br同位体パターン).

【0094】

DME/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml:7ml)の混合溶媒系の、5-プロモ-2-(4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(453mg、1mmol)、Pd(PPh₃)₄(115mg、0.1mmol)及び4-フルオロフェニルボロン酸(166mg、1.2mmol)の溶液を、攪拌しながら、95 で3時間加熱した。混合物を次いで室温まで冷却し、水とEtOAc(5ml:5ml)の層間で分配した。層を分離し、水相をEtOAc(3×5ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を次いで乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして真空中で蒸発した。固体残渣を次の段階で粗製のまま使用した。

30

MS (ESI): 469.00 (MH⁺).

【0095】

室温で、THF(10ml)中の5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(前段階から粗製)の溶液に、攪拌しながら、50%水性ヒドロキシルアミン(2ml)を加え、混合物を2時間急速に攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)の添加によってクエンチし、層を次いで分離した。水相をEtOAc(3×5ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を次いで乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発した。得られた白色固体を次いで、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘキサン中50~100% EtOAc)によって精製して、5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-5-ピリミジン-2-イルペンチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを白色固体として得た(245mg、0.488mmol、2段階にわたって49%)。

40

¹H NMR (CDCl₃) : 8.66 (m, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.44 (br s, 1H), 4.01 (m, 4 H), 3.44 (m, 5H), 3.21 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (dd,

50

1H), 2.07 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

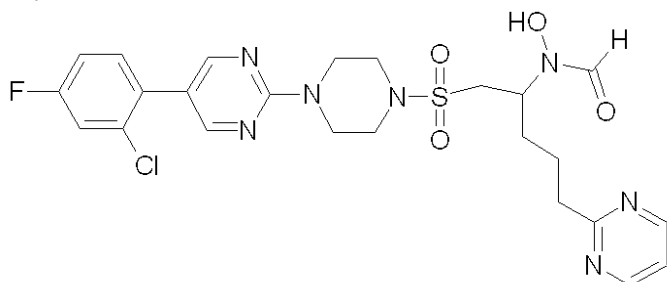
MS (ESI): 502.02 (MH⁺).

【0096】

実施例17

1 - [(4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリミド - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル)スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミド

【化27】



10

アルゴン下で、2 - [5 - (4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリミド - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル)スルホニル) - 4 - (ヒドロキシアミノ)ペンチル]ピリミジン(260mg、0.485mmol)を、ジクロロメタン(2.5ml) / ギ酸(1ml)中に撹拌しながら溶解した。氷で冷却しながら、8 で前もって調製しておいたギ酸(1ml)及び無水酢酸(200μl)の混合物を滴下して加えた。混合物を室温で20分間撹拌し、その後、溶媒を蒸発し、そしてトルエンと共沸した。残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温で18時間メタノール(5ml)で処理した。溶液を蒸発し、ジクロロメタンで希釈し、ジエチルエーテルと数回共沸し、白色粉末として表題化合物を得た(248mg、91%収率)。

20

NMR (300MHz, DMSO-d₆, 373K), /ppm: 8.65 (2H, d), 8.45 (2H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, m), 3.9 (4H, b s), 3.45 (1H, m), 3.30 (4H, b s), 3.15 (1H, dd), 2.9 (2H, b), 1.75 (4H, b).

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ 564, 566 (Cl同位元素パターン).

【0097】

出発物質を、以下のように製造した。

i) 2 - [5 - (4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリミド - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル)スルホニル)ペンタ - 4 - エニル]ピリミジン

30

撹拌された2 - (5 - { [4 - (5 - プロモピリミド - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン(453mg、1mmol)に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3×46mg、総量120μmol)及び2 - クロロ - 4 - フルオロフェニルヨウ化亜鉛(2×1.1ml&1.5ml, THF中0.5M, 1.85mmol)を三回に分けて、0時間後、1時間後、および5時間後に加えた。最初の添加後、反応物を50 に加熱した。混合物を水(2ml)でクエンチし、炭酸水素ナトリウム(飽和、2ml)を加え、酢酸エチルで希釈した。懸濁液を濾過し、酢酸エチルで十分洗浄した。ろ液を水及び塩水で洗浄し、酢酸エチルで逆抽出した。乾燥し(MgSO₄)、酢酸エチルで十分洗浄したシリカ(2g)を濾過し、茶色の油状物として、E/Z幾何異性体の混合物の表題化合物を得た(558mg、93%、84wt%)。

40

NMR (300MHz, CDCl₃), /ppm: 8.65 (2H, t), 8.4 (2H, s), 7.3 (PPh₃Oによって不明瞭), 7.15 (1H, t), 7.05 (2H, m), 6.85, (0.4H, dt), 6.5, (0.6H, dt), 6.15, (0.4H, d), 6.05 (0.6H, d), 4.0 (4H, t), 3.25 (4H, t), 3.0 (2H, q), 2.75 (1.2H, q), 2.35 (0.8H, q), 2.05 (2H, obs).

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 503, 505 (Cl同位元素パターン).

【0098】

ii) 2 - [5 - (4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリミド - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル)スルホニル) - 4 - ヒドロキシアミノ)ペンチル]ピリミジン

アルゴン下、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、567μl)を、テトラヒドロフラン(4.5ml)中の2 - [5 - (4 - [5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリミド - 2 - イル]ピペラジ

50

ン - 1 - イル } スルホニル) ペンタ - 4 - エニル] ピリミジン (554mg、0.925mmol) の溶液に、
 攪拌しながら加え、混合物を終夜室温で攪拌した。溶液を酢酸エチル (2x) と塩水の層間で
 分配した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、ジエチルエーテルでトリチュレートし、デカンテー
 ションした。固体白色残渣をジクロロメタンに再度溶解し、少量になるまで蒸発し、ジエ
 チルエーテルでトリチュレートし、白色粉末として、表題化合物を得た (264mg、53%)。

NMR (300MHz, CDCl₃), /ppm: 8.65 (2H, d), 8.4 (2H, s), 7.25 (2H & CHCl₃), 7.15
 (1H, t), 7.1 (1H, td), 5.5 (1H, b s), 4.0 (4H, t), 3.5 (1H), 3.45 (1H, d), 3.35
 (4H, t), 3.2 (1H, p), 3.05 (1H, p), 2.85 (1H, p), 2.05 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1
 .7 (1H, m), 1.6 (1H, m).

Mass: ES+ (M+H)+ = 536, 538 (Cl同位元素パターン).

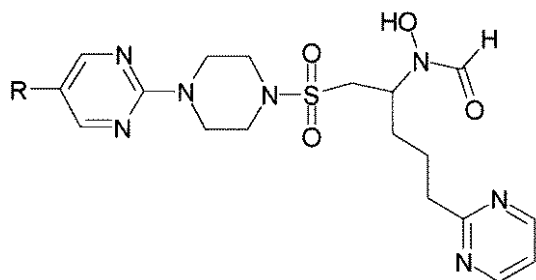
10

【 0 0 9 9 】

実施例 18

4 - フルオロフェニルボロン酸及び 4 - ピリミジン - 2 - イルブタナールの代わりに、適切
 なボロン酸及びアルデヒドを用いて、実施例 16 の方法に類似した方法によって、以下のア
 ナログを製造した。

【 表 5 】



20

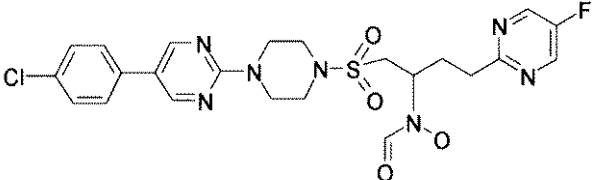
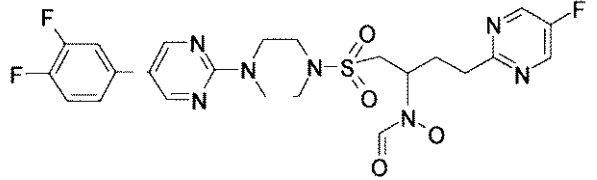
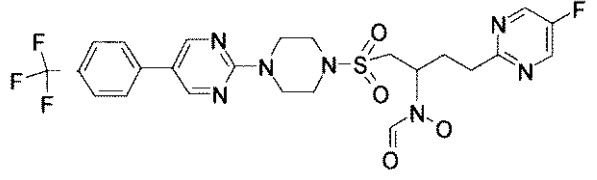
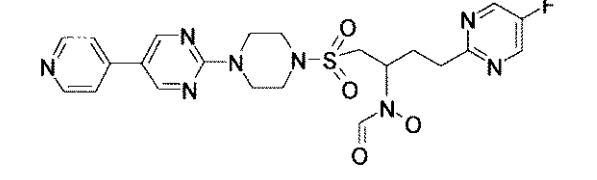
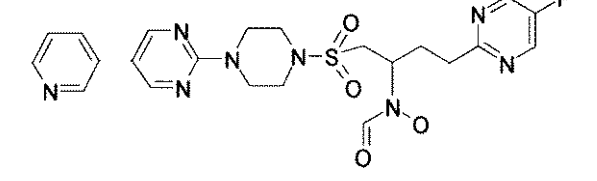
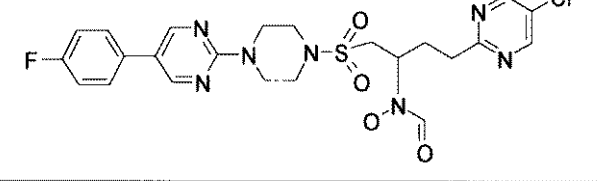
R	MH+
2-クロロフェニル	546/548
2-メトキシフェニル	542
4-エトキシフェニル	584
4-(メチルチオ)フェニル	558
2-(トリフルオロメチル)フェニル	580
2, 4-ジフルオロフェニル	548
4-(トリフルオロメチル)フェニル	580
4-クロロフェニル	546.4
3, 4-ジフルオロフェニル	548.41
2-チエニル	518.43
2-ブロモフェニル	590/592

30

40

【 0 1 0 0 】

【 表 6 】

構造	MH+
	550.26
	552.35
	584.45
	517.42
	517.4
	550.38

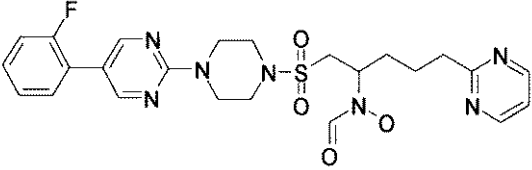
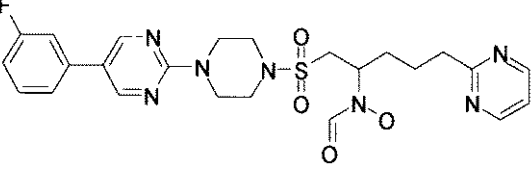
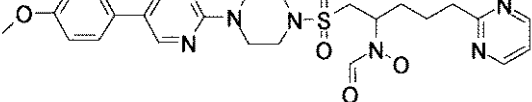
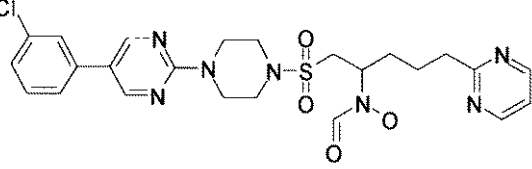
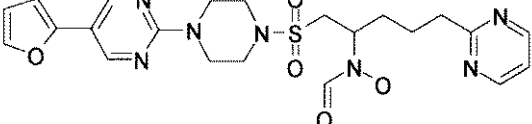
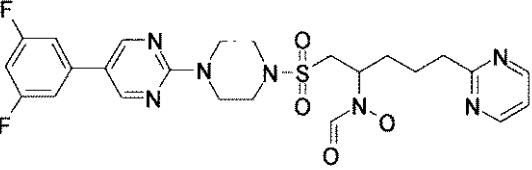
10

20

30

【 0 1 0 1 】

【 表 7 】

構造	MH+
	530.4
	530.4 *
	542.41
	546.37
	502.41
	548.4

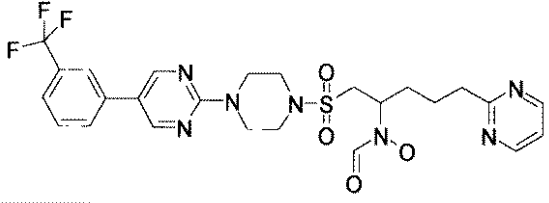
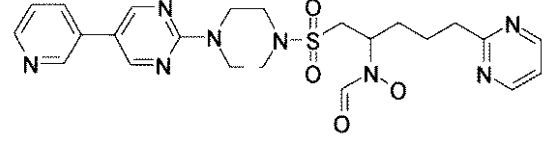
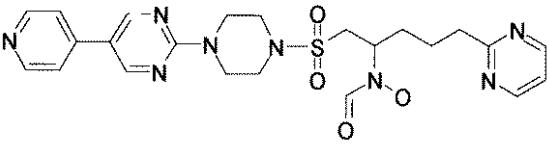
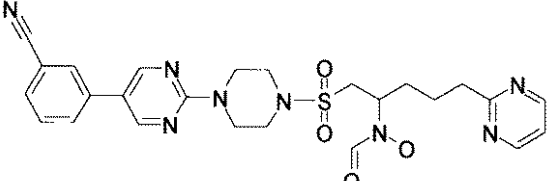
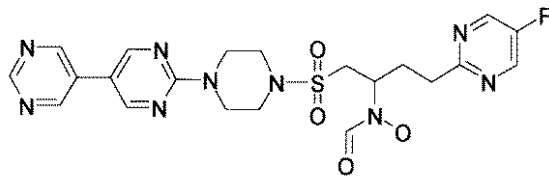
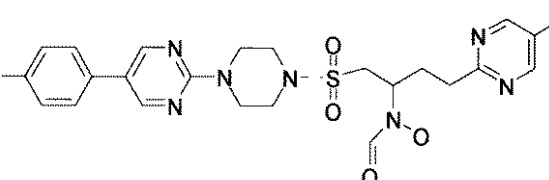
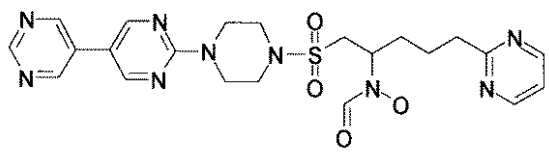
10

20

30

【 0 1 0 2 】

【 表 8 】

構造	MH+
	580.43
	513.41 **
	513.42 ***
	537.34
	518.28
	534.4
	514.08

10

20

30

40

50

以下に示される条件を用いて、示された化合物をキラルカラム上で分析した。

* カラム : Merck 50mm 20 μ m Chiralpak ASV No.ASV00SC - JG001 / 溶出剤 : MeOH.

** カラム : 20 μ m Merck 50mm Chiralpak AS No.ASV00SC - JG001 / 溶出剤 : MeOH.

*** カラム : 20 μ m Merck 50mm Chiralpak AD No.ASV00SC - HL001 / 溶出剤 : MeOH / MeC

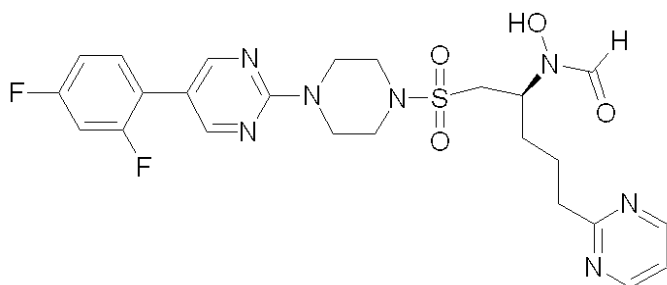
N 50 / 50.

【 0 1 0 3 】

実施例 19

(1R もしくは 1S) - 1 - [({ 4 - [5 - (2,4 - ジフルオロフェニル) ピリミド - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル (ヒドロキシ) ホルムアミド

【 化 2 8 】



ラセミ体 (250mg、実施例18を参照) をクロマトグラフにかけた (前段階の Chiral - AS [Chiral Technologies Europe] HPLC カラム、メタノール中 5% アセトニトリルで溶出される) 10
。 収量 71mg。

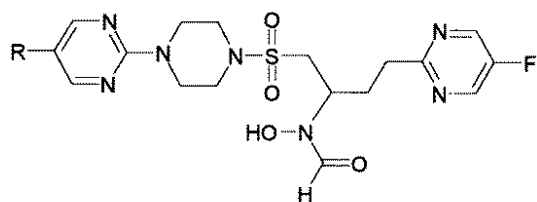
Mass: ES+ (M+H)+ = 548.

【 0 1 0 4 】

実施例 20

4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに、適切なボロン酸を使用して、実施例16の方法に類似した方法で以下の化合物を製造した。

【 表 9 】



20

R	MH+
2-クロロフェニル	550/552
2-フルオロフェニル	534

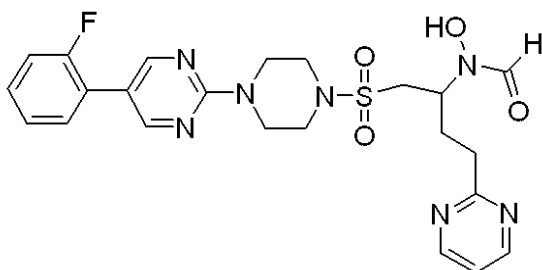
【 0 1 0 5 】

30

実施例 21

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

【 化 2 9 】



40

ギ酸 (3.2ml) 及び無水酢酸 (0.8ml) を、0 で30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン (15ml) 中の 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - { [2 - (ヒドロキシアミノ) - 4 - ピリミジン - 2 - イルプロピル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (740mg) の粗製溶液に加えた。反応物を環境温度になるまで放置し、終夜攪拌し、蒸発乾固し、そして残渣をメタノールに溶解した。溶液を、40 で3時間攪拌し、次いで蒸発乾固して油状物を生じた。油状物を、ジエチルエーテルでトリチュレートし、白色固体として、1 - [({ 4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] - 3 - ピリミジン - 2 - イルプロピル (ヒドロキシ) ホルムアミドを得た。

50

収量580mg。3段階にわたって収率82%。

NMR (d6-DMSO, 278k) 9.95 & 9.6, m, 1H; 8.65, s, 2H; 8.3 & 7.9, d, 1H; 7.7-7.5, m, 4H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 3H; 4.2 & 4.8, m, 1H; 3.8-4.0, m, 4H; 3.6-3.4, m, 1H; 3.3, m, 4H; 2.9, m, 2H; 2.1, br m, 2H.

MS MH+ 516.

【0106】

出発物質を、以下のように製造した。

ii) 窒素下で -60 ~ -65 に冷却した、無水テトラヒドロフラン(250ml)中に懸濁した5-プロモ-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン[実施例16を参照](8.2g、25.5mmol)に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1.0M、51.0ml、51mmol)を -60 で20分間攪拌しながら、連続的に加え、次に、ジエチルククロホスフェート(3.7ml、25.5mmol)を20分間攪拌しながら加え、次いで -20 に温め、その後、無水テトラヒドロフラン(20ml)中の3-ピリミジン-2-イルプロパナール(3.2g、23.0mmol)の溶液を加えた。混合物を -20 で、1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そして環境温度に暖めた。反応混合物を、水(100ml)と酢酸エチル(100ml)で希釈し、分液漏斗に移し、水性洗液を分離し、酢酸エチル(2×100ml)で逆抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩水(150ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを、真空中で除去し、エタノールでトリチュレートすることによって単離された白色結晶性物質として、5-プロモ-2-(4-{[(1E)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを得た(5.6g、50%収率)。

MS: ES⁺, (M+H)⁺ = 440, 442 (Br同位元素パターン)。

NMR (d6-DMSO, 278k) 8.7-8.6, m, 2H; 8.5, m, 2H; 7.4-7.2, m, 1H; 6.8-6.2, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.1, m, 4H; 2.9, m, 2H; 2.7, m, 2H.

【0107】

(iii) 5-プロモ-2-(4-{[(1E/Z)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(600mg)を、アルゴン雰囲気下でジメトキシメタン(40ml)中に溶解した。2-フルオロフェニル-ボロン酸(154mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(132mg)を加え、次ぎに、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)を加えた。反応混合物を2.5時間アルゴン下で還流し、冷却して、酢酸エチルと水の層間で分配した。有機相を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発乾固して粗製生成物5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-{[(1E/Z)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを得た。粗製生成物(~750mg)を更に精製せずに使用した。

NMR (d6-DMSO, 278k) 8.6, m 2H; 7.5, m, 3H; 7.4-7.15, m, 4H; 6.8-6.4, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.05, m, 2H; 2.9, m, 4H; 2.7, m, 2H.

MS MH+ 455.

【0108】

(iv) 粗製5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-{[(1E/Z)-4-ピリミジン-2-イルブタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジン(~750mg)を、テトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン(水中50%)(10ml)に加えた。混合物を終夜環境温度で攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を酢酸エチル(50ml)と水(20ml)の層間で分配し、水性洗液を酢酸エチル(2×50ml)で逆抽出した。合わせた有機相を、塩水(75ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固して粗製5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-4-ピリミジン-2-イルブチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリミジンを得た。

収量740mg。

NMR (d6-DMSO, 278k) 8.6, m, 2H; 8.7, m, 2H; 7.7-7.5, m, 4H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 3H; 5.8, m, 1H; 3.8-4.0, m, 4H; 3.4, m, 1H; 3.3-2.9, m, 6H; 2.1-1.9, br m, 2H.

MS MH+ 488.

10

20

30

40

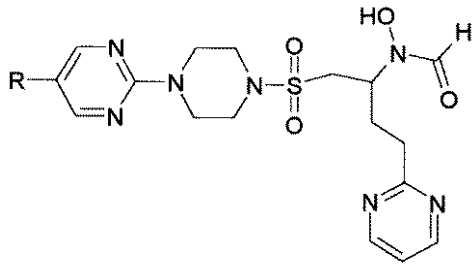
50

【0109】

実施例22

2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに、適切なボロン酸を使用して、実施例21の方法によって、以下の化合物を製造した。

【表10】



10

R	MH+
2-クロロフェニル	532
2,4-ジフルオロフェニル	534
3,5-ジフルオロフェニル	534
3-ピリジル	499
4-ピリジル	499

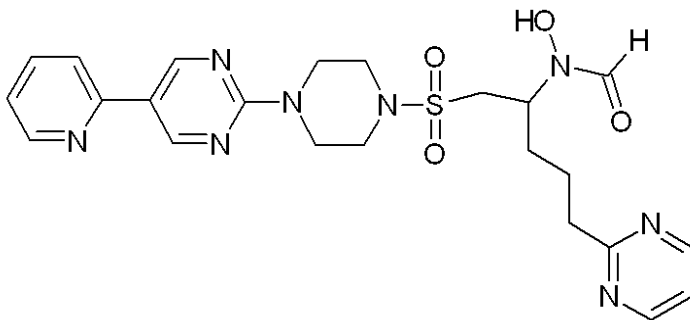
20

【0110】

実施例23

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

【化30】



30

ギ酸(1.8ml、50mmol)及び無水酢酸(0.45ml、5mmol)を、0℃、30分間一緒に混合し、その後、テトラヒドロフラン(5ml)中の2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-5-ピリミジン-2-イルペンチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-5-ピリジン-2-イルピリミジン(前段階から粗製)の溶液に0℃で加えた。反応物を室温になるまで放置し、45分間攪拌した。反応物を、次いで、真空中で蒸発し、トルエン(2×5ml)と共沸した。残渣を、MeOHに溶解し、45℃で1時間加熱した。次いで、溶液を、真空中で蒸発し、そして、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中 1~5% MeOH)によって精製して、白色固体として、ヒドロキシ[1-({ [4-(5-ピリジン-2-イルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)-4-ピリミジン-2-イルブチル]ホルムアミドを得た(214mg、0.41mmol、3段階で43%)。

40

NMR (d₆-DMSO, 373k) 9.40 (br, s, 1 H), 9.05 (s, 2 H), 8.68 (m, 3 H), 8.14 (br, s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.29 (m, 2H), 4.40 (vbr, s, 1 H), 3.95 (m, 4 H), 3.4

50

7 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 1.76 (m, 4H).

MS (ESI): 513.51 (MH⁺).

【 0 1 1 1 】

出発物質を、以下のように製造した。

DMF(50ml)中の tert - ブチル 4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4.9g, 14.3mmol, CAS No 374930 - 88 - 8)、2 - (トリブチルスタンニル)ピリジン (7.9g, 21.45mmol, CAS No 17997 - 47 - 6)の溶液に、攪拌しながら、塩化テトラエチルアンモニウム (2.36g, 14.3mmol)、炭酸カリウム (1.98g, 14.3mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.5g, 0.71mmol)を加えた。次いで、反応物を、100 °Cで2時間、アルゴン雰囲気下で攪拌し、その後、室温に冷却した。反応物を、0.45 μmのナイロンフィルターで濾過し、水(100ml)で希釈し、EtOAc(2×50ml)で水相を抽出し、そして、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で蒸発した。次いで、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(90g、Biotageシリカゲルカートリッジ、ヘキサン中10~40% EtOAc)によって精製して、tert - ブチル 4 - (5 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートを白色固体として得た(1.40g, 4.1mmol, 28%)。

NMR (CDCl₃) 8.95 (s, 2 H), 8.64 (d, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).

MS (ESI): 286.02 (MH⁺ - t-Bu).

【 0 1 1 2 】

CH₂Cl₂(20ml)中の tert - ブチル 4 - (5 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.39g, 4.1mmol)の溶液に、攪拌しながら、室温で、トリフルオロ酢酸(4ml)を加えた。次いで、混合物を1時間室温で激しく攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をトルエン(3×10ml)と共沸した。粗製残渣を、次いで、CH₂Cl₂(20ml)中に溶解し、0 °Cに冷却した。次いで、トリエチルアミン(1.7ml, 12.3mmol)を加え、続いて、メタンスルホニルクロリド(0.35ml, 4.5mmol)を滴下して加えた。反応物を、次いで、1時間室温で攪拌し、その後、水(10ml)の添加によってクエンチした。層を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×10ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして、真空中で蒸発して、黄色ゴム状物質を得、エタノールとともに攪拌し、濾過し、2 - [4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ピリジン - 2 - イルピリミジンを白色固体(0.61g, 47%)として得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) : 9.18 (s, 2 H), 8.63 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H), 2.89 (s, 3 H).

MS (ESI): 320.33 (MH⁺).

【 0 1 1 3 】

THF(10ml)中の 2 - [4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ピリジン - 2 - イルピリミジン(300mg, 0.94mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、THF中のLiHMDSの溶液(1.9ml, 1.0M溶液, 1.9mmol)を滴下して加えた。生じた懸濁液を、-10 °Cで、30分間攪拌し、その後、ジエチルクロロホスフェート(0.135ml, 0.94mmol)で処理した。溶液を、次いで、-10 °Cで保持し、次いで、THF(1ml)中の4 - ピリミジン - 2 - イルブタナール(155 mg, 1.04mmol)の溶液で処理した。溶液を、次いで、-10 °Cで30分間保持し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)で冷却した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×5ml)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、クリーム状固体として、5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (4 - {(1E/Z) - 5 - ピリミジン - 2 - イルペンタ - 1 - エニル}スルホニル)ピペラジン - 1 - イル)ピリミジンを得、次の段階で粗製のまま使用した。

MS (ESI): 452.0 (MH⁺).

【 0 1 1 4 】

室温で、THF(5ml)中の5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (4 - {(1E/Z) - 5 - ピリミジン - 2 - イルペンタ - 1 - エニル}スルホニル)ピペラジン - 1 - イル)ピリミジン(前の段階から粗

10

20

30

40

50

製)の溶液に、攪拌しながら、50%水性ヒドロキシルアミン(1.0ml)を加え、その混合物を2時間急速に攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)の添加によってクエンチし、次いで、層を分離した。水相をEtOAc(2×5ml)で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして真空中で蒸発して、白色の固体として、2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-5-ピリミジン-2-イルペンチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-5-ピリジン-2-イルピリミジンを得、次の段階で粗製のまま使用した。

MS (ESI): 485.49 (MH⁺).

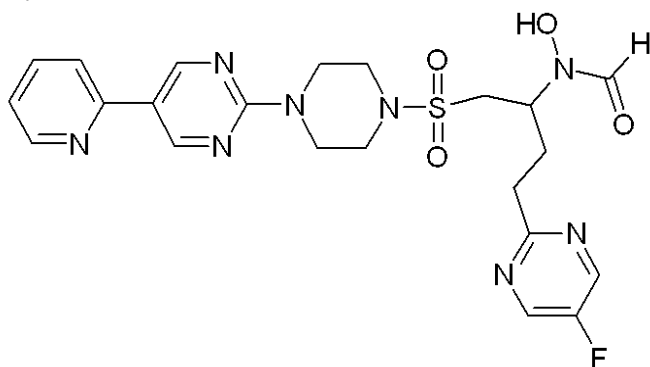
【0115】

実施例24

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

10

【化31】



20

表題化合物を、4-ピリミジン-2-イルブタナールを3-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)プロパナールに置き換えて、実施例23と類似した方法を用いて製造した。

MH⁺ 517.44.

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/014092 A1

(51) International Patent Classification: C07D 239/42, 403/14, 409/12, 401/12, 405/14, 401/14, 409/14, 401/14, A61K 31/506, A61P 19/02

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SI02/01437

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 8 August 2002 (08.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, MY, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only

(30) Priority Data: 0119472.9 9 August 2001 (09.08.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca AB [SI/SI]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FINLAY, Raymond [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). WATERSON, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): 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, GU, 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, MY, NZ, OM, PH, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

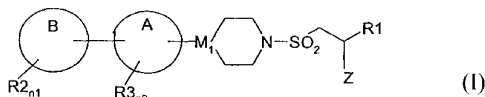
Published: with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/014092 A1

(54) Title: ARYLPIPERAZINES AND ARYLPIPERIDINES AND THEIR USE AS METALLOPROTEINASE INHIBITING AGENTS



(57) Abstract: Compounds of the formula (I) useful as metalloproteinase inhibitors, especially as inhibitors of MMP 13.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

ARYLPIPERAZINES AND ARYLPIPERIDINES AND THEIR USE AS METALLOPROTEINASE INHIBITING AGENTS

COMPOUNDS

The present invention relates to compounds useful in the inhibition of metalloproteinases and in particular to pharmaceutical compositions comprising these, as well as their use. In particular, the compounds of this invention are inhibitors of matrix metalloproteinase 13 (MMP13), known also as collagenase 3.

Metalloproteinases are a superfamily of proteinases (enzymes) whose numbers in recent years have increased dramatically. Based on structural and functional considerations these enzymes have been classified into families and subfamilies as described in N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Examples of metalloproteinases include the matrix metalloproteinases (MMPs); the reprolysin or adamalysin or MDC family which includes the secretases and sheddases such as TNF converting enzymes (ADAM10 and TACE); the astacin family which include enzymes such as procollagen processing proteinase (PCP); and other metalloproteinases such as aggrecanase, the endothelin converting enzyme family and the angiotensin converting enzyme family.

Metalloproteinases are believed to be important in a plethora of physiological disease processes that involve tissue remodelling such as embryonic development, bone formation and uterine remodelling during menstruation. This is based on the ability of the metalloproteinases to cleave a broad range of matrix substrates such as collagen, proteoglycan and fibronectin. Metalloproteinases are also believed to be important in the processing, or secretion, of biological important cell mediators, such as tumour necrosis factor (TNF); and the post translational proteolysis processing, or shedding, of biologically important membrane proteins, such as the low affinity IgE receptor CD23 (for a more complete list see N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem J. 321:265-279).

Metalloproteinases have been associated with many disease conditions. Inhibition of the activity of one or more metalloproteinases may well be of benefit in these disease conditions, for example: various inflammatory and allergic diseases such as, inflammation of the joint (especially rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout), inflammation of the gastro-intestinal tract (especially inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and gastritis), inflammation of the skin (especially psoriasis, eczema, dermatitis); in tumour metastasis or invasion; in disease associated with uncontrolled degradation of the

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

2

extracellular matrix such as osteoarthritis; in bone resorptive disease (such as osteoporosis and Paget's disease); in diseases associated with aberrant angiogenesis; the enhanced collagen remodelling associated with diabetes, periodontal disease (such as gingivitis), corneal ulceration, ulceration of the skin, post-operative conditions (such as colonic anastomosis) and dermal wound healing; demyelinating diseases of the central and peripheral nervous systems (such as multiple sclerosis); Alzheimer's disease; extracellular matrix remodelling observed in cardiovascular diseases such as restenosis and atherosclerosis; and chronic obstructive pulmonary diseases, COPD (for example, the role of MMPs such as MMP12 is discussed in Anderson & Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs, 1(1): 29-38).

The matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of structurally-related zinc-containing endopeptidases which mediate the breakdown of connective tissue macromolecules. The mammalian MMP family is composed of at least twenty enzymes, classically divided into four sub-groups based on substrate specificity and domain structure [Alexander & Werb (1991) in Hay, E.D. ed. "Cell Biology of the Extracellular Matrix", New York, Plenum Press, 255-302; Murphy & Reynolds (1993) in Royce, P.M. & Steinman, B. eds. "Connective Tissue and its Heritable Disorders", New York, Wiley-Liss Inc., 287-316; Birkedal-Hansen (1995) Curr. Opin. Cell Biol. 7:728-735]. The sub-groups are the collagenases (such as MMP1, MMP8, MMP13), the stromelysins (such as MMP3, MMP10, MMP11), the gelatinases (such as MMP2, MMP9) and the membrane-type MMPs (such as MMP14, MMP15, MMP16, MMP17). Enzyme activity is normally regulated *in vivo* by tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs).

Because of their central role in re-modelling connective tissue, both as part of normal physiological growth and repair and as part of disease processes, there has been substantial interest in these proteins as targets for therapeutic intervention in a wide range of degenerative and inflammatory diseases, such as arthritis, atherosclerosis, and cancer [Whittaker *et al* (1999) Chem. Rev. 99:2735-2776].

A number of MMP inhibitor compounds are known and some are being developed for pharmaceutical uses (see for example the review by Beckett & Whittaker (1998) Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282). Different classes of compounds may have different degrees of potency and selectivity for inhibiting various MMPs. Whittaker M. *et al* (1999,

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

3

Chem. Rev. 99:2735-2776) review a wide range of known MMP inhibitor compounds. They state that an effective MMP inhibitor requires a zinc binding group or ZBG (functional group capable of chelating the active site zinc(II) ion), at least one functional group which provides a hydrogen bond interaction with the enzyme backbone, and one or more side chains which undergo effective van der Waals interactions with the enzyme subsites. Zinc binding groups in known MMP inhibitors include hydroxamic acids (-C(O)NHOH), reverse hydroxamates (-N(OH)CHO), thiols, carboxylates and phosphonic acids.

We have discovered a new class of compounds that are inhibitors of metalloproteinases and are of particular interest in inhibiting MMP13. The compounds of this invention have beneficial potency and/or pharmacokinetic properties. In particular they show selectivity for MMP13.

MMP13, or collagenase 3, was initially cloned from a cDNA library derived from a breast tumour [J. M. P. Freije *et al.* (1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]. PCR-RNA analysis of RNAs from a wide range of tissues indicated that MMP13 expression was limited to breast carcinomas as it was not found in breast fibroadenomas, normal or resting mammary gland, placenta, liver, ovary, uterus, prostate or parotid gland or in breast cancer cell lines (T47-D, MCF-7 and ZR75-1). Subsequent to this observation MMP13 has been detected in transformed epidermal keratinocytes [N. Johansson *et al.*, (1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250], squamous cell carcinomas [N. Johansson *et al.*, (1997) *Am. J. Pathol.* 151(2):499-508] and epidermal tumours [K. Airola *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2):225-231]. These results are suggestive that MMP13 is secreted by transformed epithelial cells and may be involved in the extracellular matrix degradation and cell-matrix interaction associated with metastasis especially as observed in invasive breast cancer lesions and in malignant epithelia growth in skin carcinogenesis.

Recent published data implies that MMP13 plays a role in the turnover of other connective tissues. For instance, consistent with MMP13's substrate specificity and preference for degrading type II collagen [P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550], MMP13 has been hypothesised to serve a role during primary ossification and skeletal remodelling [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson

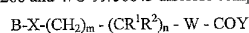
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

4

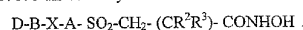
et al., (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397], in destructive joint diseases such as rheumatoid and osteo-arthritis [D. Wernicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]; and during the aseptic loosening of hip replacements [S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. MMP13 has also been implicated in chronic adult periodontitis as it has been localised to the epithelium of chronically inflamed mucosa human gingival tissue [V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499] and in remodelling of the collagenous matrix in chronic wounds [M. Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

US 6100266 and WO-99/38843 disclose compounds of the general formula



for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition associated with matrix metalloproteinases. Specifically disclosed is the compound N-{1S-[4-(4-Chlorophenyl) piperazine-1-sulfonylmethyl]-2-methylpropyl}-N-hydroxyformamide.

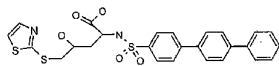
WO-01/87870 discloses hydroxamic acid derivatives of the general formula



wherein D and B are each an aryl or heteroaryl ring and A is a heterocyclic ring, for use as inhibitors of matrix metalloproteinases.

WO-00/12478 discloses arylpiperazines that are matrix metalloproteinase inhibitors, including compounds with an hydroxamic acid zinc binding group and compounds with a reverse hydroxamate zinc binding group.

WO-2000/51993 claims dihetero-substituted metalloprotease inhibitors, including a compound of the formula:



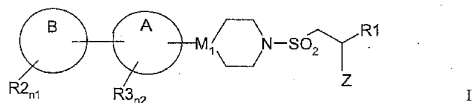
We have now discovered compounds that are potent MMP13 inhibitors and have desirable activity profiles.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

5

In a first aspect of the invention we now provide a compound of the formula I



wherein

5 A and B are each independently selected from phenyl and up to C6 heteroaryl;
at least one of A and B is heteroaryl;

n1 and n2 are each independently selected from 0, 1, 2, 3;

each R2 and each R3 is independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen,
SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;

10 M₁ is selected from N and C;

R₁ is the group -X-Y;

X is C₁₋₆alkyl;

Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;

15 Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH,
NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;

Z is selected from -N(OH)CHO, and -C(O)NHOH;

Any heteroaryl group outlined above is an aromatic ring containing one or more
heteroatoms independently selected from N, O, S;

Any alkyl group outlined above may be straight chain or branched.

20

Preferred compounds of the formula I are those wherein any one or more of the
following apply:

at least one of A and B is a five- or six-membered aromatic ring containing one or
more heteroatoms independently selected from N, O, S; preferably at least one of A and B
25 is pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl;

B is not substituted or is substituted by at least one R₂ group selected from CF₃, CN,
halogen (preferably fluoro or chloro), C₁₋₄alkyl;

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

6

A is not substituted or is substituted by at least one R3 group selected from CF₃, CN, halogen (preferably fluoro or chloro), C₁₋₄alkyl;

M₁ is N;

X is C₂₋₅alkyl; preferably X is C₂₋₃alkyl;

5 Y is selected from phenyl and a five- or six-membered aromatic ring containing one or more heteroatoms independently selected from N, O, S; preferably Y is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl; most preferably Y is pyrimidinyl;

10 Y is not substituted or is substituted by at least one group independently selected from halogen (preferably fluoro or chloro), CF₃, or MeO; preferably Y is not substituted or is substituted by at least one halogen group (preferably fluoro or chloro);

Z is -N(OH)CHO.

For example, preferred compounds of the invention include those wherein B is heteroaryl (preferably pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl; most preferably pyridyl) and A
15 is phenyl.

Other preferred compounds of the invention include those wherein B is phenyl or heteroaryl (preferably pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl; most preferably pyridyl) and A is heteroaryl (preferably pyridyl or pyrimidinyl; most preferably pyrimidinyl).

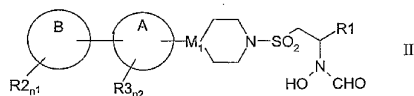
20 Other preferred compounds include those wherein R1 is 3- or 4- chlorophenylethyl, 3- or 4- chlorophenylpropyl, 2- or 3-pyridylethyl, 2- or 3-pyridylpropyl, 2- or 4-pyrimidinylethyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2- or 4-pyrimidinylpropyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2-(2-pyrimidinyl)ethyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2-(2-pyrimidinyl)propyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro). Particularly preferred compounds include those
25 wherein R1 is 2-pyrimidinylpropyl, 2-pyrimidinylethyl, and 5-fluoro-2-pyrimidinylethyl.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

7

Particularly preferred compounds of the invention are compounds of the formula II, wherein Z is a reverse hydroxamate group:



wherein A, B, n1, n2, M1, R1, R2, R3, X and Y are as defined above for the compound of formula I.

It will be appreciated that the particular substituents and number of substituents on A and/or B and/or R1 are selected so as to avoid sterically undesirable combinations.

Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention.

Where optically active centres exist in the compounds of formula I, we disclose all individual optically active forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention, as well as their corresponding racemates.

It will be appreciated that the compounds according to the invention can contain one or more asymmetrically substituted carbon atoms. The presence of one or more of these asymmetric centres (chiral centres) in a compound of formula I can give rise to stereoisomers, and in each case the invention is to be understood to extend to all such stereoisomers, including enantiomers and diastereomers, and mixtures including racemic mixtures thereof.

Where tautomers exist in the compounds of formula I, we disclose all individual tautomeric forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention.

As previously outlined the compounds of the invention are metalloproteinase inhibitors, in particular they are inhibitors of MMP13. Each of the above indications for the compounds of the formula I represents an independent and particular embodiment of the invention. Whilst we do not wish to be bound by theoretical considerations, the compounds of the invention are believed to show selective inhibition for any one of the

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

8

above indications relative to any MMP1 inhibitory activity, by way of non-limiting example they may show 100-1000 fold selectivity over any MMP1 inhibitory activity.

The compounds of the invention may be provided as pharmaceutically acceptable salts. These include acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, citrate and maleate salts and salts formed with phosphoric and sulphuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium or potassium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, or organic amine salt for example triethylamine.

They may also be provided as *in vivo* hydrolysable esters. These are pharmaceutically acceptable esters that hydrolyse in the human body to produce the parent compound. Such esters can be identified by administering, for example intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluids. Suitable *in vivo* hydrolysable esters for carboxy include methoxymethyl and for hydroxy include formyl and acetyl, especially acetyl.

In order to use a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester and pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in standard manner for the disease condition that it is desired to treat, for example by oral, topical, parenteral, buccal, nasal, vaginal or rectal administration or by inhalation. For these purposes the compounds of this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

In addition to the compounds of the present invention the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially)

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

9

with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to hereinabove.

The pharmaceutical compositions of this invention will normally be administered to humans so that, for example, a daily dose of 0.5 to 75 mg/kg body weight (and preferably of 0.5 to 30 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease condition being treated according to principles known in the art.

Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention.

Therefore in a further aspect, the present invention provides a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body. In particular we disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP13.

In yet a further aspect the present invention provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof. Metalloproteinase mediated disease conditions include arthritis (such as osteoarthritis), atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

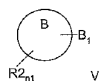
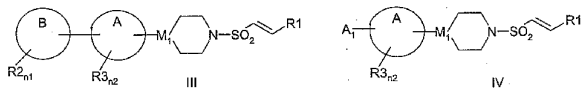
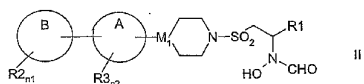
In another aspect the present invention provides processes for preparing a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof which processes are described below.

Where Z is N(OH)CHO, a compound of the formula II is prepared from a compound of the formula III by addition of hydroxylamine followed by formylation. The compound of formula III is prepared conveniently from a compound of the formula IV and a compound of the formula V by cross-coupling methodology where A₁ and B₁ are groups that enable the coupling to occur.

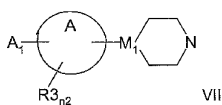
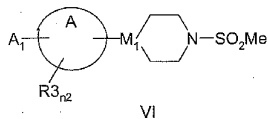
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

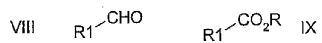
10



A compound of the formula IV is conveniently prepared by reaction of the
 5 sulphonamide of the formula VI with an aldehyde of the formula VIII or with an alkyl or
 aryl ester of the formula IX. A compound of the formula VI is prepared from a compound
 of the formula VII.



10



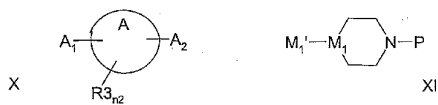
15

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

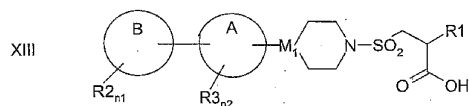
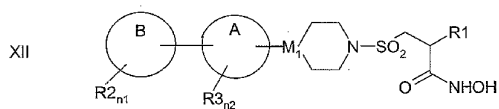
11

A compound of the formula VII is conveniently prepared from a compound of the formula XI (where P is hydrogen or a suitable protecting group and M₁' is hydrogen or a suitably reactive group) and a compound of the formula X (where A₂ is a group to enable reaction of X and XI)



To those skilled in the art it will be clear that ring B could be incorporated into a compound of the formula II at alternative stages of the synthesis.

10 Where Z is C(O)NHOH, a compound of the formula XII is conveniently prepared from a precursor carboxylic acid (compound of the formula XIII)

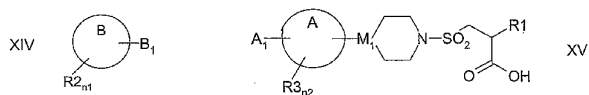


20 A compound of the formula XIII is prepared from a compound of the formula IV and a compound of the formula XV by cross-coupling methodology where A₁ and B₁ are groups that enable the coupling to occur.

WO 03/014092

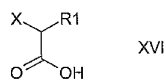
PCT/SE02/01437

12



A compound of the formula XV is prepared from compounds of the formulae VI and XVI, where X is a suitable leaving group.

5



To those skilled in the art it will be clear that ring B could be incorporated into compound XII at alternative stages of the synthesis.

10

It will be appreciated that many of the relevant starting materials are commercially available or may be made by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist or described in the Examples herein. In addition the following table shows details of intermediates and their corresponding registry numbers in Chemical Abstracts.

Chemical Abstracts Registry Numbers

4-Pyridylboronic acid	1692-15-5
3-Pyridylboronic acid	1692-25-7
2-Thiophenboronic acid	6165-68-0
3-Thiophenboronic acid	6165-69-1
4-Methyl 2-thiophenboronic acid	162607-15-0
3-Furanboronic acid	55552-70-0
5-Pyrimidine butanal	260441-11-0
Piperazine, 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(methylsulfonyl)	260441-55-2
4-Fluorophenyl boronic acid	1765-93-1

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

13

Chemical Abstracts Registry Numbers

4-Chlorophenyl boronic acid	1679-18-1
2-(tri-n-butylstannyl)pyridine	17997-47-6
2-(tri-n-butylstannyl)thiophene	54663-78-4
2-(tri-n-butylstannyl)furan	118486-94-5
2-Chlorophenyl boronic acid	3900-89-8
4-Ethoxyphenyl boronic acid	22237-13-4
4-(Methylthio)phenyl boronic acid	98546-51-1
2-(Trifluoromethyl)Phenylboronic Acid	1423-27-4
2,4-Difluorophenylboronic Acid	144025-03-6
2-Bromophenylboronic Acid	98437-24-2
2-Fluorophenyl boronic acid	1993-03-9
4-Pyrimidin-2-yl butanal	260441-10-9
3-(5-Chloropyrimidin-2-yl)propanal	357647-90-6
3-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)propanal	357647-69-9
3-Pyrimidin-2-yl propanal	260441-07-4
3,4-Difluorophenyl boronic acid	168267-41-2
Pyrimidin-5-yl boronic acid	109299-78-7
2,4-Dimethoxy-5-pyrimidinyl boronic acid	89641-18-9
3,5-Difluorophenyl boronic acid	156545-07-02
2-Methoxyphenyl boronic acid	5720-06-9
4-Trifluoromethylphenyl boronic acid	128796-39-4
3-Fluorophenyl boronic acid	768-35-4
4-Methoxyphenyl boronic acid	5720-07-0
2-Furanboronic acid	13331-23-2
3-Trifluoromethyl boronic acid	1423-26-3
3-Chlorophenyl boronic acid	63503-60-6
3-Cyanophenyl boronic acid	150255-96-2
2-Chloro-4-fluorophenylzinc iodide (0.5M in THF)	Rieke Metals, Inc

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

14

The compounds of the invention may be evaluated for example in the following assays:

Isolated Enzyme Assays

Matrix Metalloproteinase family including for example MMP13.

Recombinant human proMMP13 may be expressed and purified as described by Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550 (1996)]. The purified enzyme can be used to monitor inhibitors of activity as follows: purified proMMP13 is activated using 1mM amino phenyl mercuric acid (APMA), 20 hours at 21°C; the activated MMP13 (11.25ng per assay) is incubated for 4-5 hours at 35°C in assay buffer (0.1M Tris-HCl, pH 7.5 containing 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl₂ and 0.05% (w/v) Brij 35 using the synthetic substrate 7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl.Ala.Arg.NH₂ in the presence or absence of inhibitors. Activity is determined by measuring the fluorescence at λ_{ex} 328nm and λ_{em} 393nm. Percent inhibition is calculated as follows: % Inhibition is equal to the $[\text{Fluorescence}_{\text{plus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$ divided by the $[\text{Fluorescence}_{\text{minus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$.

A similar protocol can be used for other expressed and purified pro MMPs using substrates and buffers conditions optimal for the particular MMP, for instance as described in C. Graham Knight *et al.*, (1992) *FEBS Lett.* 296(3):263-266.

25

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

15

Adamalysin family including for example TNF convertase

The ability of the compounds to inhibit proTNF α convertase enzyme may be assessed using a partially purified, isolated enzyme assay, the enzyme being obtained from the membranes of THP-1 as described by K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature **370**:218-220.

5 The purified enzyme activity and inhibition thereof is determined by incubating the partially purified enzyme in the presence or absence of test compounds using the substrate 4',5'-Dimethoxy-fluoresceinyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-yl)-fluorescein)-NH₂ in assay buffer (50mM Tris HCl, pH 7.4 containing 0.1% (w/v) Triton X-100 and 2mM CaCl₂), at 26°C for 18 hours. The amount of inhibition
10 is determined as for MMP13 except λ_{exc} 490nm and λ_{em} 530nm were used. The substrate was synthesised as follows. The peptidic part of the substrate was assembled on Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrene resin either manually or on an automated peptide synthesiser by standard methods involving the use of Fmoc-amino acids and O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) as coupling agent with at
15 least a 4- or 5-fold excess of Fmoc-amino acid and HBTU. Ser¹ and Pro² were double-coupled. The following side chain protection strategy was employed; Ser¹(But), Gln⁵(Trityl), Arg^{8,12}(Pmc or Pbf), Ser^{9,10,11}(Trityl), Cys¹³(Trityl). Following assembly, the N-terminal Fmoc-protecting group was removed by treating the Fmoc-peptidyl-resin with 20% piperidine in DMF. The amino-peptidyl-resin so obtained was acylated by treatment
20 for 1.5-2hr at 70°C with 1.5-2 equivalents of 4',5'-dimethoxy-fluorescein-4(5)-carboxylic acid [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. **108**:156-161] which had been preactivated with diisopropylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole in DMF]. The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was then simultaneously deprotected and cleaved from the resin by treatment with trifluoroacetic acid containing 5% each of water and triethylsilane.
25 The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was isolated by evaporation, trituration with diethyl ether and filtration. The isolated peptide was reacted with 4-(N-maleimido)-fluorescein in DMF containing diisopropylethylamine, the product purified by RP-HPLC and finally isolated by freeze-drying from aqueous acetic acid. The product was characterised by MALDI-TOF MS and amino acid analysis.

30

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

16

Natural Substrates

The activity of the compounds of the invention as inhibitors of aggrecan degradation may be assayed using methods for example based on the disclosures of E. C. Arner *et al.*, (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 and the antibodies described therein. The potency of compounds to act as inhibitors against collagenases can be determined as described by T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

Inhibition of metalloproteinase activity in cell/tissue based activity**Test as an agent to inhibit membrane sheddases such as TNF convertase**

The ability of the compounds of this invention to inhibit the cellular processing of TNF α production may be assessed in THP-1 cells using an ELISA to detect released TNF essentially as described K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. In a similar fashion the processing or shedding of other membrane molecules such as those described in N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279 may be tested using appropriate cell lines and with suitable antibodies to detect the shed protein.

Test as an agent to inhibit cell based invasion

The ability of the compound of this invention to inhibit the migration of cells in an invasion assay may be determined as described in A. Albini *et al.*, (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

Test as an agent to inhibit whole blood TNF sheddase activity

The ability of the compounds of this invention to inhibit TNF α production is assessed in a human whole blood assay where LPS is used to stimulate the release of TNF α . Heparinized (10Units/ml) human blood obtained from volunteers is diluted 1:5 with medium (RPMI1640 + bicarbonate, penicillin, streptomycin and glutamine) and incubated (160 μ l) with 20 μ l of test compound (triplicates), in DMSO or appropriate vehicle, for 30 min at 37°C in a humidified (5%CO₂/95%air) incubator, prior to addition of 20 μ l LPS (E. coli. 0111:B4; final concentration 10 μ g/ml). Each assay includes controls of diluted blood incubated with medium alone (6 wells/plate) or a known TNF α inhibitor as standard. The

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

17

plates are then incubated for 6 hours at 37°C (humidified incubator), centrifuged (2000rpm for 10 min; 4°C), plasma harvested (50-100µl) and stored in 96 well plates at -70°C before subsequent analysis for TNF α concentration by ELISA.

5 **Test as an agent to inhibit in vitro cartilage degradation**

The ability of the compounds of this invention to inhibit the degradation of the aggrecan or collagen components of cartilage can be assessed essentially as described by K. M. Bottomley *et al.*, (1997) *Biochem J.* 323:483-488.

10 **Pharmacodynamic test**

To evaluate the clearance properties and bioavailability of the compounds of this invention an *ex vivo* pharmacodynamic test is employed which utilises the synthetic substrate assays above or alternatively HPLC or Mass spectrometric analysis. This is a generic test which can be used to estimate the clearance rate of compounds across a range
15 of species. Animals (e.g. rats, marmosets) are dosed *iv* or *po* with a soluble formulation of compound (such as 20% w/v DMSO, 60% w/v PEG400) and at subsequent time points (e.g. 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 mins) the blood samples are taken from an appropriate vessel into 10U heparin. Plasma fractions are obtained following centrifugation and the plasma proteins precipitated with acetonitrile (80% w/v final concentration). After
20 30 mins at -20°C the plasma proteins are sedimented by centrifugation and the supernatant fraction is evaporated to dryness using a Savant speed vac. The sediment is reconstituted in assay buffer and subsequently analysed for compound content using the synthetic substrate assay. Briefly, a compound concentration-response curve is constructed for the compound undergoing evaluation. Serial dilutions of the reconstituted plasma extracts are assessed for
25 activity and the amount of compound present in the original plasma sample is calculated using the concentration-response curve taking into account the total plasma dilution factor.

In vivo assessment

Test as an anti-TNF agent

30 The ability of the compounds of this invention as *ex vivo* TNF α inhibitors is assessed in the rat. Briefly, groups of male Wistar Alderley Park (AP) rats (180-210g) are dosed

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

18

with compound (6 rats) or drug vehicle (10 rats) by the appropriate route e.g. peroral (p.o.), intraperitoneal (i.p.), subcutaneous (s.c.). Ninety minutes later rats are sacrificed using a rising concentration of CO₂ and bled out via the posterior vena cavae into 5 Units of sodium heparin/ml blood. Blood samples are immediately placed on ice and centrifuged at 2000 rpm for 10 min at 4°C and the harvested plasmas frozen at -20°C for subsequent assay of their effect on TNF α production by LPS-stimulated human blood. The rat plasma samples are thawed and 175 μ l of each sample are added to a set format pattern in a 96 well plate. Fifty μ l of heparinized human blood is then added to each well, mixed and the plate is incubated for 30 min at 37°C (humidified incubator). LPS (25 μ l; final concentration 10 μ g/ml) is added to the wells and incubation continued for a further 5.5 hours. Control wells are incubated with 25 μ l of medium alone. Plates are then centrifuged for 10 min at 2000 rpm and 200 μ l of the supernatants are transferred to a 96 well plate and frozen at -20°C for subsequent analysis of TNF concentration by ELISA.

Data analysis by dedicated software calculates for each compound/dose:
Percent inhibition of TNF α = $\frac{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)} - \text{Mean TNF}\alpha \text{ (Treated)}}{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)}} \times 100$

Test as an anti-arthritic agent

Activity of a compound as an anti-arthritic is tested in the collagen-induced arthritis (CIA) as defined by D. E. Trentham *et al.*, (1977) *J. Exp. Med.* **146**:857. In this model acid soluble native type II collagen causes polyarthritis in rats when administered in Freund's incomplete adjuvant. Similar conditions can be used to induce arthritis in mice and primates.

Test as an anti-cancer agent

Activity of a compound as an anti-cancer agent may be assessed essentially as described in I. J. Fidler (1978) *Methods in Cancer Research* **15**:399-439, using for example the B16 cell line (described in B. Hibner *et al.*, Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam June 16 - 19 1998).

WO 03/014092

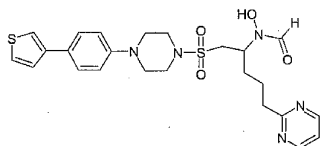
PCT/SE02/01437

19

The invention will now be illustrated but not limited by the following Examples:

5 **EXAMPLE 1**

Hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-({[4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl)butyl]formamide



10

Formic acid (1.44ml) and acetic anhydride (0.4ml) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution of 2-(4-(hydroxyamino)-5-({[4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}pentyl)pyrimidine (105mg) in tetrahydrofuran (10ml) and formic acid (0.5ml) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred overnight, evaporated to dryness and the residue was dissolved in methanol. The solution was stirred overnight and then evaporated to dryness to yield an oil. The oil was triturated with ether to yield a solid, which was collected and dried overnight. Yield 58mg.

20

NMR (d6-DMSO@373k) δ 9.4, br, 1H; 8.7, d, 2H; 8.1, br, 1H; 7.5, m, 2H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 2H; 7.1, m, 1H; 7.0, m, 2H; 3.6-3.3, m, 8H; 3.2, m, 1H; 2.9, m, 4H; 1.75, br m, 4H.

MS MH⁺ 516

25

The starting material was prepared as follows :

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

20

i) To a solution of 1-(4-bromophenyl)piperazine hydrochloride (5.09 g, 18.3 mmol) and triethylamine (7.67 ml) in dichloromethane (100 ml) was added methanesulfonyl chloride (2.83 ml, 36.3 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature then dichloromethane (100ml) was added. The organics were washed with water (2x), brine and dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to a yellow solid which crystallised from Ethanol and washed with diethyl ether to give 1-(4-bromophenyl)-4-(methanesulfonyl)piperazine (4.74 g, 81% yield) as a white fluffy powder.
 ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ /ppm: 7.38 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.21 (m, 8H), 2.89 (s, 3H)
MS: ES^+ , $(\text{M}+\text{H})^+ = 318, 320$ (Br isotope pattern)

ii) To the 1-(4-bromophenyl)-4-(methanesulfonyl)piperazine (902mg, 2.0mmol) suspended in anhydrous THF (15ml), under Nitrogen, cooled to between -20 and -30°C was added sequentially Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in THF, 4.0ml), Chlorotrimethylsilane (217mg, 2.0mmol, 253 μ l) and 4-pyrimidin-2-ylbutanal (300mg, 2.0mmol). The mixture was stirred at -20°C for 1 hour, quenched with saturated ammonium chloride solution and allowed to stand at ambient temperature overnight. The solvents were removed in vacuo and the residue partitioned between dichloromethane (15ml) and water (5ml), the organics separated and chromatogrammed (50g Silica Bond Elute, eluted with 0-100% Ethyl Acetate / Hexane gradient) to give 2-(-5-[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]pent-4-enyl)pyrimidine as a white crystalline material (759mg, 84%Yield)
MS: ES^+ , $(\text{M}+\text{H})^+ = 451, 453$ (Br isotope pattern)

NMR (CDCl_3) δ 8.6, d, 2H; 7.3, m, 2H; 7.15, m, 1H; 6.75, m, 2H; 6.2, m, 2H; 3.35, m, 8H; 3.05, m, 2H; 2.8-2.35, m, 2H; 2.0, m, 2H;

(iii) 2-(-5-[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]pent-4-enyl)pyrimidine (451mg) was dissolved in dimethoxy ethane (20ml) under an argon atmosphere. Thiophene-2-boronic acid (154mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (102mg) were added, followed by saturated NaHCO_3 solution (7ml). The reaction mixture was refluxed under argon for 3.5 hours, cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

21

phase was collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness to yield the crude product 2-(-5-([4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)pent-4-enyl)pyrimidine. The crude product was used without further purification, yield 450 mg.

5 NMR (CDCl₃) δ 8.64, d, 1H; 7.7-6.9, m, 9H; 6.1, m, 1H; 3.3, m, 8H; 8.05, m, 2H; 2.75-2.4, m, 2H; 2.0, m, 2H.

MS MH+ 455

10 (iv) The crude alkene 2-(-5-([4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)pent-4-enyl)pyrimidine (450 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (20ml) and hydroxylamine (50% in water) (7ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Solvent was removed by evaporation and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and
15 evaporated to dryness. The residue was flash column chromatographed, eluting with 2.5% methanol/ 97.5% ethyl acetate to give 2-(4-(hydroxyamino)-5-([4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)pentyl)pyrimidine as a white solid. Yield 200mg.

20 NMR d₆-DMSO@ 373K δ 8.65, d, 2H; 7.45, m, 2H; 7.3, m, 1H; 7.25, m, 2H; 7.16, m, 1H; 6.95, m, 3H; 3.4-3.2, m, 10H; 3.05, m, 1H; 2.9, m, 2H; 1.9, m, 2H; 1.6, m, 2H.

MS MH+ 488

25

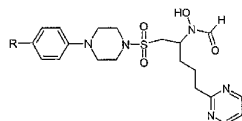
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

22

EXAMPLE 2

The following analogues were prepared by the method given in Example 1 using the appropriate boronic acid in place of thiophene-2-boronic acid:



R	MH+	NMR d6-DMSO δ
4-Pyridyl	511	9.5,br,1H;8.7,d,2H;8.5,d,2H; 8.15,b,1H;7.7,m,2H;7.55,m,2H 7.3,m,1H;7.1,m,1H;3.4,m,8H; 3.2,dd,1H;2.9,m,3H;1.75,m,4H.
3-Pyridyl	511	9.4,br,1H;8.8,d,1H;8.6,d,1H; 8.5,d,1H;7.9,m,1H;7.55,m,2H; 7.3,m,1H;7.2,m,1H;7.0,m,2H 3.3,m,8H;3.2,m,1H;2.85,m,3H; 1.8,m,4H.
3-Furan	500	9.75,br,1H;8.7,m,2H;8.1,m,2H; 7.7,m,1H;7.4,m,2H;7.2,m,1H; 6.95,m,2H;6.85,d,1H; 3.2,m,10H;2.9,m,2H;1.7,m,4H.
2-Thiophen	516	9.4,br,1H;8.7,d,2H;8.1,br,1H; 7.5,m,4H;7.4,m,1H;7.2,m,1H; 6.9,m,2H;3.4,m,4H;3.25,m,4H; 3.1,m,1H;2.9,m,4H;1.7,m,4.
2-(4-methyl)thiophen	530	9.7,br,1H;8.7,m,2H; 8.15,br,1H;7.5,m,2H;7.3,m,1H; 7.2,m,1H;6.95,m,3H; 3.3,br m,10H;2.9,m,2H; 2.2,s,3H;1.7,m,4H.

5

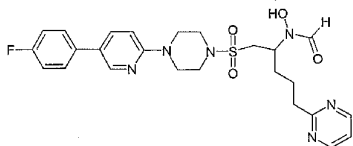
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

23

EXAMPLE 3

1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



With stirring, under argon, 2-[5-({4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl}-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (365mg, 0.73mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3.5ml) / formic acid (1.75ml). With ice cooling was added dropwise a preformed mixture of formic acid (880 μ l) and acetic anhydride (410 μ l, 4.38mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hour before the solvents were evaporated and the residue dissolved in dichloromethane and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was dried (Mg₂SO₄), evaporated and treated with methanol (10ml) at 50°C for 30 minutes, then evaporated and chromatogrammed by semi-prep HPLC (8 μ m Hyperprep HS C18 (250mm x 21.2mm), eluent H₂O/MeCN/MeOH/TFA: 67.5/12.5/20/0.5) to give the title compound as a white powder (97mg, 25% yield)

NMR (400Mz, DMSO-d₆, 373K), δ /ppm: 9.40 (1H, br s), 8.68 (2H, m), 8.42 (1H, d), 8.13 (1H, br s), 7.83 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.23 (3H, m), 6.93 (1H, d), 4.80-4.10 (1H, br s), 3.68 (4H, m), 3.46 (1H, dd), 3.30 (4H, m), 3.18 (1H, dd), 2.91 (2H,t), 1.90-1.65 (4H, m)

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ 529

The starting material was prepared as follows:

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

24

(i) 2-(5-{{4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine

Prepared as a mixture of E and Z geometrical isomers using the method given in example

5 1(ii) - using 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-4-(methanesulfonyl)piperazine in place of 1-(4-bromophenyl)-4-(methanesulfonyl)piperazine

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 273K), δ/ppm: 8.71 (2H, m), 8.19 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.33 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.65 (*), 6.47 (1H, m), 6.30 (1,d), 3.60 (4H, m), 3.09 (4H, m), 2.88 (2H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.29 (1H,t), 1.91 (2H, m)

10 * minor geometrical isomer

(ii) 2-[(5-{{4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine

15 Under argon, a flask was charged with 4-fluorophenyl boronic acid (232mg, 1.66mmol), Bis(triphenylphosphine)palladium chloride (15.4mg, 0.022mmol) and 2-(5-{{4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine(500mg, 1.10mmol). To this were added toluene (10ml) and potassium carbonate (401mg, 2.9mmol) in water (5ml) and the mixture stirred at 75°C, under argon, for 4 days. The
20 mixture was cooled and added to water (50ml), then extracted with dichloromethane (2 x 50ml). The extracts were combined, dried, evaporated and chromatogrammed on silica (50g, EtOAc eluent) to give the title compound as a white powder (406mg, 79%)

Mass: ES+ (M+H)+ = 468

25

(iii) 2-[(5-{{4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine

Under argon, hydroxylamine (50% solution in water, 460μl) was added to a stirred solution of 2-[(5-{{4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-
30 enyl)pyrimidine (350g, 0.75mmol) in THF (6ml) and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue azeotroped with

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

25

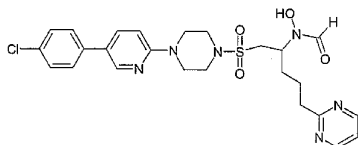
toluene (2 x 20ml) and triturated with diethylether to give the title compound as a white powder (375mg, 100%)

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 501

5

EXAMPLE 4

1-[(4-[5-(4-chlorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



10

By analogy to Example 3 the title compound was prepared.

NMR (400Mz, DMSO-d₆, 373K), δ/ppm: 9.45 (1H, br s), 8.70 (2H, d), 8.46 (1H, d), 8.15 (1H, br s), 8.89 (1H, dd), 7.62 (2H, dd), 7.48 (2H, dd), 7.29 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.80-4.05 (1H, br s), 3.66 (4H, t), 3.45 (1H, dd), 3.31 (4H, t), 2.88 (2H, t), 1.90-1.60 (4H, m)

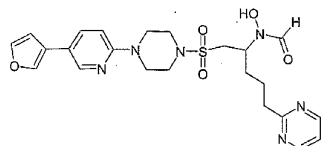
15

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 545, 547 (Cl isotope pattern)

EXAMPLE 5

20

1-[(4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



WO 03/014092

PCT/SE02/01437

26

By analogy to Example 3 the title compound was prepared.

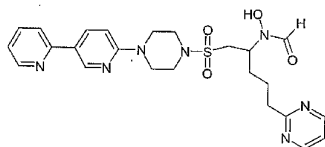
NMR (400Mz, DMSO-d6, 373K), δ /ppm: 9.45 (1H, br s), 8.70 (2H, d), 8.42 (1H, d), 8.14 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.77 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.29 (1H, t), 6.95 (2H, m) 4.90-3.95 (1H, br s), 3.65 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.18 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.90-1.60 (4H, m)

Mass: ES+ (M+H)⁺ = 501

10

EXAMPLE 6

1-([4-(2,3'-bipyridin-6'-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



15

Under Argon, a preformed mixture of formic acid (1.0ml) and acetic anhydride (378 μ l, 408mg, 4.0mmol) was added dropwise to a solution of 6'-4-([2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl]sulfonyl)piperazin-1-yl)-2,3'-bipyridine (103mg, 0.21mmol) in THF (5ml) / formic acid (2.5ml), cooled to 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The solvents were then evaporated and the residue dissolved in dichloromethane (20ml) and stirred with saturated sodium bicarbonate solution (10ml) for 1hour. The organics were separated and purified on silica (20g, EtOAc eluent) to give the title compound as a white powder (60mg, 56% yield)

20

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

27

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 373K), δ/ppm: 9.45 (1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.70 (2H, d), 8.63 (1H, d), 8.25-7.98 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.28 (2H, m), 6.98 (1H, d), 4.80-4.00 (1H, br s), 3.72 (4H, t), 3.42 (1H, dd), 3.33 (4H, t), 3.19 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.90-1.70 (4H, m)
Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 512

5

The starting material was prepared as follows:

6'-(4-{{2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)-2,3'-bipyridine

10

Under argon, hydroxylamine (50% solution in water, 0.5ml) was added to a solution of 6'-(4-{{5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)-2,3'-bipyridine (96mg, 0.21mmol) in dry THF (4.0ml) and the mixture stirred at room temperature overnight.

15

Evaporation of the solvents yielded the title compound as a yellow powder (103mg, 100% yield)

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 484

6'-(4-{{[5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)-2,3'-bipyridine

20

Under argon, 2-(5-{{[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl}pyrimidin-2-yl)pyridine (226mg, 0.5mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (29mg, 0.025mmol) were dissolved in dry toluene (10ml) and to the stirred solution was added 2-(tri-n-butylstanny)pyridine (276mg, 0.75mmol) in dry toluene (1ml). The mixture was heated to 95°C overnight, cooled and then was added potassium fluoride (2M, 2.0ml) and the mixture stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was extracted with dichloromethane (10ml) and the organic layer passed through a PTFE robot filter, evaporated and chromatogrammed on silica gel (2.5% Methanol / Dichloromethane eluent) to give a pale yellow powder (100mg, 44%)

25

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 451

30

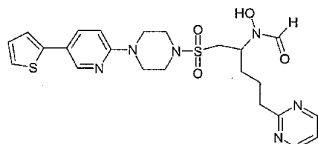
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

28

EXAMPLE 7

hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-({[4-(5-thien-2-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]butyl]formamide

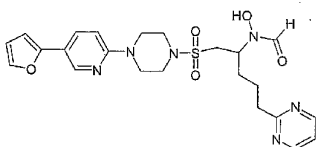


By analogy with Example 5, the title compound was obtained as a white powder (80mg, 35%)

NMR (300Mz, DMSO-d₆, 373K), δ /ppm: 9.40 (1H, br s), 8.69 (2H, d), 8.44 (1H, d), 8.25-7.98 (1H, m), 7.80 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (1H, d), 4.80-4.00 (1H, br s), 3.67 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.18 (1H, dd), 2.89 (2H, t), 1.87-1.63 (4H, m)

EXAMPLE 8

1-[(4-[5-(2-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



WO 03/014092

PCT/SE02/01437

29

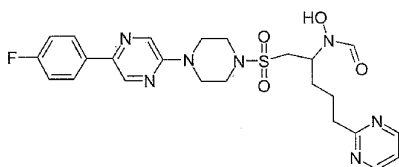
By analogy with example 5, the title compound was obtained as a white powder (56mg, 27%)

Mass: ES+(M+H)⁺ = 501

5 NMR (500Mz, DMSO-d₆, 373K), δ/ppm: 9.39 (1H, br s), 8.67 (2H, d), 8.47 (1H, d), 8.10 (1H, br s), 7.80 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 4.40 (1H, br s), 3.65 (4H, t), 3.43 (1H, dd), 3.29 (4H, t), 3.17 (1H, dd), 2.88 (2H, t), 1.85-1.63 (4H, m)

10 **EXAMPLE 9**

1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



15 Formic acid (1.40ml) and acetic anhydride (0.38ml) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution of 2-[5-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl)sulphonyl]-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (290mg) in tetrahydrofuran (10ml) and formic acid (1.0ml) at 0°C. The reaction was allowed to reach
 20 room temperature and was stirred overnight, neutralised with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, evaporated to dryness and the residue was dissolved in methanol. The solution was stirred overnight and then evaporated to dryness to yield an oil. The oil was triturated with ether to yield, 1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-1-yl]piperazin-1-yl)sulphonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide. Yield
 25 210mg.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

30

NMR (DPX400 CD3Cl) δ 9.7, br d, 1H; 8.7, m, 3H; 8.4, d, 1H; 8.0, m, 2H; 7.3, m, 3H; 4.7-4.2, d, 1H; 3.8, m, 4H; 3.3, br m, 6H; 2.9, m, 2H; 1.7, br m, 4H.

MS MH+ 530.03

5

The starting material was prepared as follows :

i) To a solution of 2-chloro-5-(4-fluorophenyl)pyrazine (3.45g) (CA Reg No 115104-61-5) in dimethylacetamide (25ml) was added anhydrous piperazine (4.4g). The solution was stirred at 120°C overnight. Cooled and evaporated in vacuo to an oily solid. Stirred in ethyl acetate for 1 hour. The insoluble material was removed by filtration. The organic filtrate was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to yield 2-(4-fluorophenyl)-5-piperazin-1-ylpyrazine. Yield 4.1g

NMR (DPX400 CD3Cl) δ 8.5, d, 1H; 8.2, d, 1H; 7.8, m, 2H; 7.1, d, 2H; 3.65, m, 4H; 3.1, m, 4H

MS MH+ 259.06

15

ii) To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-5-piperazin-1-ylpyrazine (2.58g, 0.01M) and triethylamine (4.2 ml) in dichloromethane (100 ml) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (0.96ml, 0.011M) dropwise. The mixture was stirred overnight at room temperature, then dichloromethane (100ml) was added. The organics were washed with water, dried (Magnesium sulphate) and evaporated in vacuo to a yellow solid which crystallised from ethanol to give 2-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulphonyl)piperazin-1-yl]pyrazine. Yield 2.7g.

NMR (400MHz CD3Cl) δ 8.5, d, 1H; 8.2, d, 1H; 7.9, m, 2H; 7.15, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.4, m, 4H; 2.85, s, 3H.

MS MH+ 337.01

25

iii) To the 2-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulphonyl)piperazin-1-yl]pyrazine (840mg, 0.0025M) dissolved in anhydrous THF (200ml), under argon, and cooled to -10°C was added Lithium bis(trimethylsilyl) amide (1.0M in THF 5.5 ml 0.0055M). Diethyl

30

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

31

chlorophosphate (0.37ml, 0.0025M) and a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (375mg, 0.0025M) in dry THF(5ml) were added sequentially. The mixture was stirred at -10°C for 1 hour, quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to an oily solid. Chromatographed on Merck 9385 silica, eluting with ethyl acetate to yield 2-[4-5-({4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-1-yl]pent-4-enyl}pyrimidine as a solid. Yield 325mg.

NMR 400MHz CD₃Cl δ 8.7,m,2H; 8.5, s,1H; 7.9,m,2H; 7.15, m,2H; 6.85,m,1H; 6.4,m, 6.1,dd,2H; 3.8,m,4H; 3.3,m,H;3.1,m,2H; 2.75-2.3 dm,2H;2.5,m,2H.

MS MH+ 469.03

iv) The alkene 2-[4-5-({4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-1-yl]pent-4-enyl}pyrimidine (310 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10ml) and hydroxylamine (50% in water) (2ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between saturated ammonium chloride solution and dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give 2-[5-({4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-1-yl]sulphonyl)-4-(hydroxyamino)pyrimidine as a white solid. Yield 297mg

NMR 400MHz CD₃Cl δ 8.65, d, 2H; 8.5, d, 1H; 8.15, d, H; 7.8,,m, 2H; 7.2, m, 2H; 3.73, m, 4H; 3.4, m, 5H; 3.2-2.9, m, 2H; 1.9, m, 2H; 1.65,m,2H.

MS MH+ 502.03

25

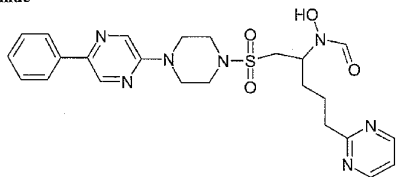
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

32

EXAMPLE 10

hydroxy[1-({[4-(5-phenylpyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]formamide

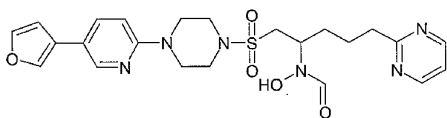


By analogy with example 9, the above compound was synthesised starting from the analogous chloropyrazine CA Reg No 25844-73-9

MS MH+ 512.05

EXAMPLE 11

1-({[4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



To a ice-cooled solution of 2-[5-({[4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl}-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (426mg, 0.90mmol) in a mixed solvent system of THF/formic acid (6ml/2ml) was added a preformed mixture of formic acid (2.0ml) and acetic anhydride (1ml). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. The solvents were evaporated and the residue partitioned between dichloromethane (15ml) and

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

33

saturated Sodium Bicarbonate solution (10ml) and stirred at ambient temperature overnight. The organic layer was then separated using a PTFE (0.45 micron) robot filter, evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 10g, 0 - 10% EtOH / EtOAc) to give the title compound as a white powder (266mg, 59% yield)

NMR (400Mz, DMSO-D6, 373K), δ /ppm: 9.39 (1H, br s), 8.68 (2H, d), 8.40 (1H, d), 8.13 (1H, br s), 7.99 (1H, t), 7.76 (1H, dd), 7.67 (1H, t), 7.27 (1H, t), 6.85 (2H, dd), 4.40 (1H, br s), 3.64 (4H, t), 3.44 (1H, dd), 3.32 (4H, t), 3.17 (1H, t), 2.91 (2H, t), 1.77 (4H, m)

Mass: ES+ (M+H)+ = 501

Chiral chromatography: The enantiomers of 1-[(4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide were resolved on Daicel Chiralpak AD 2cm x 25cm column with eluent of 10%MeOH / MeCN

The starting material was prepared as follows:

- i) 2-[(4E,Z)-5-{[4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl}pent-4-enyl]pyrimidine

To a stirred solution of 2-[(4E,Z)-5-{[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}pent-4-enyl]pyrimidine (440mg, 0.97mmol) in DME (20ml), under Argon at RT, was added 3-furylboronic acid (134mg, 1.2mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (102mg, 10 mol %) and saturated sodium bicarbonate solution (7ml). The mixture was heated to reflux for 3 hours. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between dichloromethane (20ml) and water (10ml). The organic phase was separated using a PTFE (0.45 micron) robot filter and purified by flash chromatography (silica gel, 20g, 50-100% EtOAc / iso-hexane) to give the title compound as a pale yellow solid (407mg, 95%).

NMR (400Mz, DMSO-D6, 373K), δ /ppm: 8.67 (2H,d), 8.46 (1H, d), 7.88 (1H, dd),

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

34

7.64 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.31 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.69 (1H, m), 6.50 (1H, d), 3.67 (4H, t), 3.11 (4H, t), 2.87 (2H, t), 2.30 (2H, m), 1.93 (2H, m)

Mass: ES+ (M+H)+=440

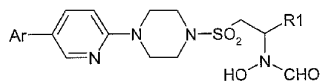
ii) 2-[5-((4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine

A stirred solution of 2-[(4*E,Z*)-5-((4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)pent-4-enyl]pyrimidine (395mg, 0.90mmol) in THF (10ml), under Argon, was treated at room temperature with hydroxylamine (50% solution in H₂O, 1.0ml) for 2.5 hours. The solvents were evaporated to give the title compound, 426mg, 99%

Mass: ES+ (M+H)+ = 473

EXAMPLE 12

The following compounds were prepared using the method given in Example 11.



Ar	R1	M+H
3-Pyridyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	512.5
4-Pyridyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	512.5
3,4-difluorophenyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	547.5
Thien-3-yl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	517.5

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

35

Ar	R1	M+H
4-fluorophenyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	529.4 <i>i.</i>
4-fluorophenyl	5-F-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	533.3
Pyrimidin-5-yl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	513.1
2,4-difluorophenyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	547.0
2-chlorophenyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	545.0 & 547.0 <i>ii.</i>
2-fluorophenyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	529.0
2,4-di-MeO-pyrimidin-5-yl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	573.1

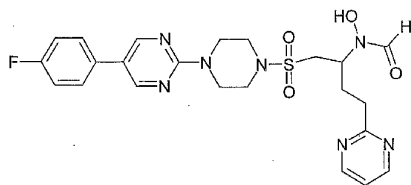
NOTES

i. Resolved enantiomers using Daicel Chiralpak AD 2cm x 25cm 10%MeOH / MeCN eluent

5 *ii.* Chlorine isotope pattern

EXAMPLE 13

10 1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonylmethyl]-3-pyrimidin-2-ylpropyl(hydroxy)formamide



15 Formic acid (2.63 mL, 70 mmol) and acetic anhydride (0.7 mL, 7 mmol) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

36

(4-{{[2-(hydroxyamino)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]sulfonyl}piperazin-1-yl}pyrimidine (690 mg, 1.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and formic acid (2.63 mL) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred for 45 minutes. The reaction was then evaporated *in vacuo*, and azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was dissolved in MeOH and heated to 45°C for one hour. The solution was then evaporated *in vacuo*, and the residue triturated with Et₂O to give a white solid which was collected by filtration, washed with Et₂O and dried *in vacuo* to give 1-[[4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl]methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide as a white solid (417 mg, 57%).

¹H NMR (d6-DMSO@373k) δ 9.45 (br, s, 1 H), 8.68 (m, 4 H), 8.09 (br, s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.28 (m, 3H), 4.41 (br, s, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.29 (dd, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.21 (m, 2H).

MS (ESI): 516.43 (MH⁺)

The starting material was prepared as follows :

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (15.5 g, 45.5 mmol, CAS number 374930-88-8) and 4-fluorophenyl-boronic acid (7.63g, 54.5 mmol) in a mixed solvent system of DME:saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL:160 mL) at RT was added Pd(PPh₃)₄ (2.6g, 2.25 mmol). The reaction was then stirred for 3 hours at 90°C, before being cooled to RT. The reaction was then quenched with water (200 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 200 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate as a silvery solid (16.6g, 45 mmol, 98%).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (s, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 3.86 (m, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H).

MS (ESI): 303.30 (MH⁺ - *t*-Bu)

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

37

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (16.5 g, 46.1 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at RT was added trifluoroacetic acid (40 mL). The mixture was then stirred vigorously at RT for 1 hour. Volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was azeotroped with toluene (2 x 50 mL).

5 The crude residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (19.2 mL, 0.13 mol) was then added, followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (3.9 mL, 50 ml). The reaction was then allowed to stir at RT for one hour, before being quenched by the addition of water (100 mL). The layers were separated, and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined
10 organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to give 5-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine as a colourless solid (12.84 g, 83%).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.52 (s, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 4.07 (m, 4 H), 3.34 (m, 4
15 H), 2.82 (s, 3 H).
MS (ESI): 337.02 (MH⁺)

To a stirred suspension of 5-(4-fluorophenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine (504 mg, 1.5 mmol) in THF (15 mL) at -78°C, was added dropwise a
20 solution of LiHMDS in THF (3.1 mL, 1.0M solution, 3.1 mmol). The resulting suspension was stirred at -78°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (0.23 mL, 1.6 mmol). The solution was then maintained at -78°C for 30 minutes before being warmed slowly to -20°C. The reaction was then treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (220 mg, 1.6 mmol) in THF (2 mL). The solution was then maintained at -20 °C
25 for one hour before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-[(1*E*/*Z*)-4-pyrimidin-2-yl]but-1-enyl)sulfonyl piperazin-1-yl)pyrimidine as a brown solid which was used crude in the next
30 step.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

38

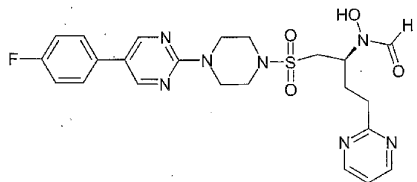
MS (ESI): 455.40 (MH⁺)

To a stirred solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-((1E/Z)-4-pyrimidin-2-ylbut-1-enyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine (crude from previous step) in THF (10 mL) at RT was added 50% aqueous hydroxylamine (1.5 mL) and the mixture stirred rapidly for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL) and the layers were then separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL) and the combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The white solid obtained was then purified by flash chromatography (silica gel, 5% MeOH in CH₂Cl₂), to give 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-((2-(hydroxyamino)-4-pyrimidin-2-ylbutyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine as a white solid (698 mg, 1.48 mmol, 95% over two steps).

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 8.72 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 5.68 (br s, 1H), 4.01 (m, 4 H), 3.89 (m, 4H), 3.40 (dd, 1 H), 3.31 (m, 5 H), 3.11 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H).
MS (ESI): 488.42 (MH⁺).

EXAMPLE 14

(1S)-1-((4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl)-3-pyrimidin-2-ylpropyl(hydroxy)formamide



WO 03/014092

PCT/SE02/01437

39

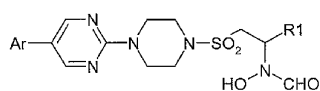
The racemic mixture, prepared as in example 13, was separated by chiral HPLC (on a Chiralcel OJ column, 10 μ m, 2cm x 25cm, flow rate 9ml / min eluent = EtOH) to give (1S)-1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide as a white solid

$^1\text{H NMR}$ (d₆-DMSO@373k) δ 9.45 (br, s, 1 H), 8.68 (m, 4 H), 8.09 (br, s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.28 (m, 3H), 4.41 (br, s, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.29 (dd, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.21 (m, 2H).

MS (ESI): 516.43 (MH⁺)

EXAMPLE 15

The following compounds were also prepared using the method given in example 13.



Ar	R1	M+H
4-F-Ph	5-Cl-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	550.38

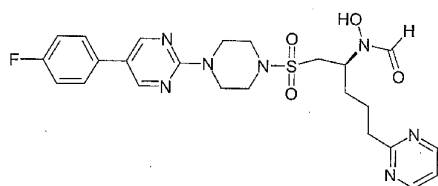
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

40

EXAMPLE 16

(1S)-1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



5

Formic acid (0.37mL, 10 mmol) and acetic anhydride (0.2mL, 2 mmol) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-[[2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-yl]pentyl]sulfonyl]piperazin-1-yl)pyrimidine (240 mg, 0.48 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) and formic acid (0.37mL) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred for 45 minutes. The reaction was then evaporated *in vacuo*, and azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH and heated to 45°C for one hour. The solution was then evaporated *in vacuo*, and the residue triturated with Et₂O to give a white solid which was collected by filtration, washed with Et₂O and dried *in vacuo* (182 mg, 70%). The racemic mixture was then separated by chiral HPLC (on a Merck Chiralpak AS-V column, 20 μm, 5cm x 25cm, flow rate 35ml / min eluent = 90%EtOH / 10%MeCN/MeOH) to give (1S)-1-[(4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide as a white solid.

10

15

20

¹H NMR (d₆-DMSO@373k) δ 9.4 (br, s, 1 H), 8.62 (m, 4 H), 8.11 (br, s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.21 (m, 3 H), 4.55 (br, s, 1 H), 3.88 (m, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 1.68 (m, 4H).

25

MS (ESI): 530.28 (MH⁺)

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

41

The starting material was prepared as follows :

To a stirred solution of 5-bromo-2-piperazin-1-ylpyrimidine (22.38 g, 92 mmol, CAS number 99931-82-5) and triethylamine (38.5 mL, 276 mmol) in dichloromethane (400 mL) at 0°C was added methanesulfonyl chloride (10.7 mL, 138 mmol) dropwise over 10 minutes. The reaction was then stirred for 30 minutes at 0°C, before being allowed to warm to RT and stirred for an additional 30 minutes. The reaction was then quenched with water (200 mL) and the layers were separated. The organic phase was washed with water (200 mL) and the organics were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was then triturated with ethyl acetate and the solid residue filtered and dried *in vacuo* to give 5-bromo-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine as an off white solid (22.4g, 69.6 mmol, 76%).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.30 (s, 2 H), 3.96 (m, 4 H), 3.28, (m, 4 H), 7.67 (dd, 1 H), 2.81 (s, 3 H).

MS (ESI): 321.18 (MH⁺)

To a stirred suspension of 5-bromo-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine (21.36g, 66.5 mmol) in THF (700 mL) at -78°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (146 mL, 1.0M solution, 0.146 mol). The resulting suspension was stirred at -78°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (10.6 mL, 73.2 mmol). The solution was then maintained at -78°C for 30 minutes before being warmed slowly to -20°C. The reaction was then treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (11 g, 73.2 mmol) in THF (50 mL). The solution was then maintained at -20 °C for one hour before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (500 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown solid which was purified by flash chromatography (silica gel, 25% to 50% to 100% EtOAc in hexanes) to give 5-bromo-2-(4-[(1E/Z)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl]sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine as a yellow solid (13g, 43%, E:Z 1.89:1).

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

42

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.68 (m, 2 H), 8.27 (m, 2 H), 7.13, (m, 1 H), 6.82 (ddd, 1 H), 6.35 (ddd)*, 6.11 (ddd, 1H), 5.95 (ddd)*, 3.90 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.72 (m)*, 2.34 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)

5 * minor geometrical isomer.

MS (ESI): 454.95 (MH⁺ Br isotope pattern).

A stirred solution of 5-bromo-2-(4-{{(1E/Z)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)pyrimidine, (453 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0.1 mmol) and 4-fluorophenyl boronic acid (166 mg, 1.2 mmol) in a mixed solvent system of DME/saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (10 mL:7mL) was heated to 95°C for 3 hours. The mixture was then cooled to room temperature and partitioned between water and EtOAc (5mL:5 mL). The layers were separated, and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The solid residue was used crude in the next step.

MS (ESI): 469.00 (MH⁺)

To a stirred solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-{{(1E/Z)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)pyrimidine (crude from previous step) in THF (10 mL) at RT was added 50% aqueous hydroxylamine (2 mL) and the mixture stirred rapidly for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL) and the layers were then separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL) and the combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The white solid obtained was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% to 100% EtOAc in hexanes), to give 5-(4-fluorophenyl)-2-(4-{{[2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl}sulfonyl}piperazin-1-yl)pyrimidine as a white solid (245 mg, 0.488 mmol, 49% over two steps).

WO 03/014092

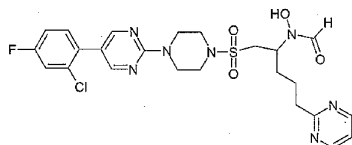
PCT/SE02/01437

43

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.66 (m, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.44 (br s, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.44 (m, 5H), 3.21 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).
MS (ESI): 502.02 (MH^+)

EXAMPLE 17

1-((4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



With stirring, under argon, 2-[5-((4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (260mg, 0.485mmol) was dissolved in dichloromethane (2.5ml) / formic acid (1ml). With ice cooling was added dropwise a mixture of formic acid (1ml) and acetic anhydride (200 μ l) preformed at 8°C. The mixture was allowed to stir at room temperature for 20 minutes before the solvents were evaporated and azeotroped with toluene. The residue was dissolved in dichloromethane (5ml) and treated with methanol (5ml) at room temperature for 18 hours. The solution was evaporated, diluted with dichloromethane and azeotroped several times with diethyl ether to give the title compound as a white powder (248mg, 91% yield)

NMR (300MHz, DMSO-d_6 , 373K), δ /ppm: 8.65 (2H, d), 8.45 (2H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, m), 3.9 (4H, b s), 3.45 (1H, m), 3.30 (4H, b s), 3.15 (1H, dd), 2.9 (2H, b), 1.75 (4H, b)

Mass: ES+ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 564, 566 (Cl isotope pattern)

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

44

The starting material was prepared as follows:

(i) 2-[(5-({4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)pent-4-enyl]pyrimidine

5 To stirred 2-(5-([4-(5-bromopyrimid-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl)pent-4-enyl)pyrimidine (453mg, 1mmol) were added in three aliquots at reaction times of 0, 1 and 5 hrs, Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (3 x 46mg, total 120 μ mol) and 2-Chloro-4-fluorophenyl zinc iodide (2 x 1.1ml & 1.5ml, 0.5M in THF, 1.85mmol). After the initial 10 additions, the reaction was heated at 50°C. The mixture was quenched with water (2ml), sodium hydrogen carbonate (sat., 2ml) added and diluted with ethyl acetate. The suspension was filtered and washed well with ethyl acetate. The filtrate was washed with water and brine, back-extracting with ethyl acetate. Dried (MgSO₄) and filtered through silica (2g) washing well with ethyl acetate to give the title compound a mixture of E/Z 15 geometrical isomers as a brown oil (558mg, 93% @ 84wt%)

NMR (300MHz, CDCl₃), δ /ppm: 8.65 (2H, t), 8.4 (2H, s), 7.3 (obscured by PPh₃O), 7.15 (1H, t), 7.05 (2H, m), 6.85, (0.4H, dt), 6.5, (0.6H, dt), 6.15, (0.4H, d), 6.05 (0.6H, d), 4.0 (4H, t), 3.25 (4H, t), 3.0 (2H, q), 2.75 (1.2H, q), 2.35 (0.8H, q), 2.05 (2H, obs)

20 Mass: ES+ (M+H)⁺ = 503, 505 (Cl isotope pattern)

(ii) 2-[5-({4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine

25 Under argon, hydroxylamine (50% solution in water, 567 μ l) was added to a stirred solution of 2-[(5-({4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)pent-4-enyl]pyrimidine (554mg, 0.925mmol) in tetrahydrofuran (4.5ml) and the mixture stirred at room temperature overnight. The solution was partitioned between ethyl acetate (2x) and 30 brine. The organic phases were dried (MgSO₄) and evaporated, triturated with diethyl ether and decanted. The solid white residue was redissolved in dichloromethane,

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

45

evaporated to a low volume and triturated with diethyl ether to give the title compound as a white powder (264mg, 53%)

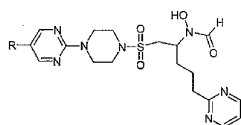
NMR (300MHz, CDCl₃), δ/ppm: 8.65 (2H, d), 8.4 (2H, s), 7.25 (2H & CHCl₃), 7.15 (1H, t), 7.1 (1H, td), 5.5 (1H, b s), 4.0 (4H, t), 3.5 (1H), 3.45 (1H, d), 3.35 (4H, t), 3.2 (1H, p), 3.05 (1H, p), 2.85 (1H, p), 2.05 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.7 (1H, m), 1.6 (1H, m)

Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 536, 538 (Cl isotope pattern)

10

EXAMPLE 18

The following analogues were prepared by an analogous manner to that given in Example 16, using the appropriate boronic acid and aldehyde in place of 4-fluorophenyl boronic acid and 4-pyrimidin-2-ylbutanal:



15

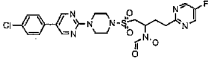
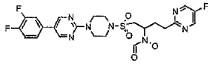
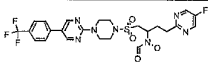
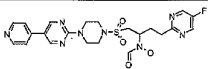
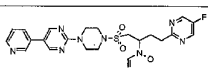
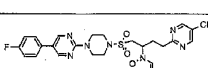
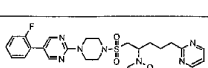
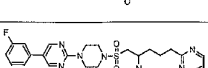
R	MH ⁺
2-Chlorophenyl	546/548
2-Methoxyphenyl	542
4-Ethoxyphenyl	584
4-(Methylthio)phenyl	558
2-(Trifluoromethyl)Phenyl	580
2,4-Difluorophenyl	548
4-(Trifluoromethyl)Phenyl	580
4-Chlorophenyl	546.4

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

46

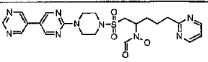
R	MH+
3,4-Difluorophenyl	548.41
2-thienyl	518.43
2-Bromophenyl	590/592

Structure	MH+
	550.26
	552.35
	584.45
	517.42
	517.4
	550.38
	530.4
	530.4 *

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

48

Structure	MH+
	514.08

The compounds marked were resolved on a chiral column, using the conditions shown below

* Column: Merck 50mm 20 μ m Chiralpak ASV No.ASV00SC-JG001 / Eluant: MeOH

5 ** Column: 20 μ m Merck 50mm Chiralpak AS No. ASV00SC-JG001 / Eluant : MeOH

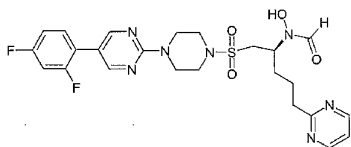
*** Column: 20 μ m Merck 50mm Chiralpak AD No.AD00SC-HL001 / Eluant:

MeOH/MeCN 50/50

10

EXAMPLE 19

(1R or 1S)-1-[(4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyrimid-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide



15

Racemate (250 mg, see example 18) was chromatogrammed (preparative Chiral-AS [Chiral Technologies Europe] HPLC column, eluted with 5% acetonitrile in methanol. Yield 71 mg.

20

Mass: ES+ (M+H)⁺ = 548

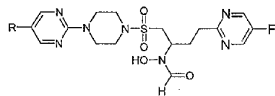
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

49

EXAMPLE 20

The following compounds were prepared in an analogous manner to that given in Example 16 using the appropriate boronic acid in place of 4-fluorophenyl boronic acid:



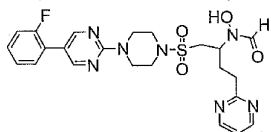
R	MH+
2-Chlorophenyl	550/552
2-Fluorophenyl	534

5

EXAMPLE 21

1-(((4-[5-(2-Fluorophenyl) pyrimidin-2-yl] piperazin-1-yl) sulfonyl) methyl)-3-pyrimidin-2-ylpropyl (hydroxy)formamide.

10



Formic acid (3.2ml) and acetic anhydride (0.8ml) were mixed together at 0°C for 30

minutes, before being added to a crude solution of 5-(2-fluorophenyl)-2-(4-[[2-(hydroxylamino)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]sulfonyl]piperazin-1-yl)pyrimidiné (740mg) in tetrahydrofuran (15ml) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred overnight, evaporated to dryness and the residue was dissolved in methanol.

15

The solution was stirred at 40°C for 3 hours and then evaporated to dryness to yield an oil.

The oil was triturated with diethyl ether to yield 1-(((4-[5-(2-fluorophenyl) pyrimidin-2-yl] piperazin-1-yl) sulfonyl) methyl)-3-pyrimidin-2-ylpropyl (hydroxy)formamide as a white

20

solid. Yield 580mg, 82% yield over 3 steps.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

50

NMR (d₆-DMSO@278k) δ 9.95 & 9.6, m, 1H; 8.65, s, 2H; 8.3 & 7.9, d, 1H; 7.7-7.5, m, 4H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 3H; 4.2 & 4.8, m, 1H; 3.8-4.0, m, 4H; 3.6-3.4, m, 1H; 3.3, m, 4H; 2.9, m, 2H; 2.1, br m, 2H.

5 MS MH⁺ 516

The starting material was prepared as follows:

ii) To 5-bromo-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine [see example 16] (8.2g, 25.5mmol) suspended in anhydrous tetrahydrofuran (250ml), under nitrogen, cooled to between -60 and -65°C was added sequentially lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in 10 tetrahydrofuran 51.0ml, 51mmol), with stirring for 20 minutes at -60°C, followed by diethyl chlorophosphonate (3.7ml, 25.5 mmol), with stirring for 20 minutes and then allowed to warm to -20°C before addition of a solution 3-pyrimidin-2-ylpropanal (3.2g, 23.0mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20ml). The mixture was stirred at -20°C for 15 hour, quenched with saturated ammonium chloride solution and allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was diluted with water (100 ml) and ethyl acetate (100 ml), transferred to a separating funnel the aqueous wash separated and back extracted with ethyl acetate (2 X 100 ml). The combined organic extracts washed with saturated brine (150 ml), dried over magnesium sulphate. The ethyl acetate was removed in 20 vacuo to give 5-bromo-2-(4-((1*E*)-4-pyrimidin-2-ylbut-1-enyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine as a white crystalline material isolated by triturating with ethanol (5.6g, 50% Yield).

MS: ES⁺, (M+H)⁺ = 440, 442 (Br isotope pattern)

25 NMR (d₆-DMSO@278k) δ 8.7-8.6, m, 2H; 8.5, m, 2H; 7.4-7.2, m, 1H; 6.8-6.2, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.1, m, 4H; 2.9, m, 2H; 2.7, m, 2H;

(iii) 5-Bromo-2-(4-((1*E/Z*)-4-pyrimidin-2-ylbut-1-enyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine (600mg) was dissolved in dimethoxymethane (40ml) under an argon 30 atmosphere. 2-fluorophenyl-boronic acid (154mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (132mg) were added, followed by saturated sodium

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

51

hydrogen carbonate solution (20ml). The reaction mixture was refluxed under argon for 2.5 hours, cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was collected, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness to yield the crude product 5-(2-fluorophenyl)-2-(4-{{(1E/Z)-4-pyrimidin-2-ylbut-1-enyl} sulfonyl} piperazin-1-yl) pyrimidine. The crude product (~750 mg) was used without further purification.

NMR (d6-DMSO@278k) δ 8.6, m, 2H; 7.5, m, 3H; 7.4-7.15, m, 4H; 6.8-6.4, m, 2H; 3.8, m, 4H; 3.05, m, 2H; 2.9, m, 4H; 2.7, m, 2H.

MS MH+ 455

(iv) The crude 5-(2-fluorophenyl)-2-(4-{{(1E/Z)-4-pyrimidin-2-ylbut-1-enyl} sulfonyl} piperazin-1-yl) pyrimidine (~750 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (15ml) and hydroxylamine (50% in water) (10ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Solvent was removed by evaporation and the residue was partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (20ml), the aqueous wash back extracted with ethyl acetate (2X50ml). The organic phases combined, washed with brine (75 ml) and dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness to give crude 5-(2-fluorophenyl)-2-(4-{{[2-(hydroxyamino)-4-pyrimidin-2-ylbutyl] sulfonyl} piperazin-1-yl) pyrimidine. Yield 740mg.

NMR (d6-DMSO@278k) δ 8.6, m, 2H; 8.7, m, 2H; 7.7-7.5, m, 4H; 7.4, m, 1H; 7.25, m, 3H; 5.8, m, 1H; 3.8-4.0, m, 4H; 3.4, m, 1H; 3.3- 2.9, m, 6H; 2.1-1.9, br m, 2H.

MS MH+ 488

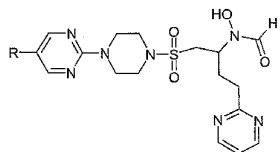
WO 03/014092

PCT/SE02/01437

52

EXAMPLE 22

The following compounds were prepared by the method given in Example 21 using the appropriate boronic acid in place of 2-fluorophenylboronic acid:



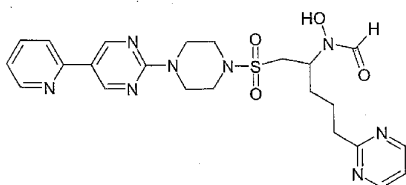
R	MH+
2-Chlorophenyl	532
2,4-Difluorophenyl	534
3,5-Difluorophenyl	534
3-Pyridyl	499
4-Pyridyl	499

5

EXAMPLE 23

hydroxy[1-({[4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]formamide

10



WO 03/014092

PCT/SE02/01437

53

Formic acid (1.8 mL, 50 mmol) and acetic anhydride (0.45 mL, 5 mmol) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution of 2-(4-([2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl]sulfonyl)piperazin-1-yl)-5-pyridin-2-ylpyrimidine (crude from previous step) in tetrahydrofuran (5 mL) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred for 45 minutes. The reaction was then evaporated *in vacuo*, and azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was dissolved in MeOH and heated to 45°C for one hour. The solution was then evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 1% to 5% MeOH in CH₂Cl₂) to give hydroxy[1-({[4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl]formamide as a white solid (214 mg, 0.41 mmol 43% over 3 steps). NMR (d₆-DMSO@373k) δ 9.40 (br, s, 1 H), 9.05 (s, 2 H), 8.68 (m, 3 H), 8.14 (br, s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.29 (m, 2H), 4.40 (vbr, s, 1 H), 3.95 (m, 4 H), 3.47 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 1.76 (m, 4H). MS (ESI): 513.51(MH⁺)

The starting material was prepared as follows :

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (4.9 g, 14.3 mmol, CAS number 374930-88-8) 2-(tributylstannyl)pyridine (7.9 g, 21.45 mmol, CAS number 17997-47-6) in DMF (50 ml) was added tetraethylammonium chloride (2.36g, 14.3 mmol), potassium carbonate (1.98g, 14.3 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.5 g, 0.71 mmol). The reaction was then stirred under an atmosphere of argon for 2 hours at 100°C before being cooled to RT. The reaction was filtered through a 0.45 um nylon filter and diluted with water (100 ml), extracted the aqueous with EtOAc (2x 50 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (90g Biotage silica gel cartridge, 10% to 40% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate as a white solid (1.40g, 4.1 mmol, 28%). NMR (CDCl₃) δ 8.95 (s, 2 H), 8.64 (d, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

54

MS (ESI): 286.02 (MH⁺ - *t*-Bu)

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (1.39 g, 4.1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at RT was added trifluoroacetic acid (4 mL). The mixture was then stirred vigorously at RT for 1 hour. Volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was azeotroped with toluene (3 x 10 mL).

The crude residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (1.7 mL, 12.3 mmol) was then added, followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (0.35 mL, 4.5 mmol). The reaction was then allowed to stir at RT for one hour, before being quenched by the addition of water (10 mL). The layers were separated, and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to give a yellow gum which was stirred with ethanol and filtered to give 2-[4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl]-5-pyridin-2-ylpyrimidine as a white solid (0.61 g, 47%).

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 9.18 (s, 2 H), 8.63 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H), 2.89 (s, 3 H).

MS (ESI): 320.33 (MH⁺)

To a stirred suspension of 2-[4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl]-5-pyridin-2-ylpyrimidine (300 mg, 0.94 mmol) in THF (10 mL) at -10°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (1.9 mL, 1.0M solution, 1.9 mmol). The resulting suspension was stirred at -10°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (0.135 mL, 0.94 mmol). The solution was then maintained at -10°C and then treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (155 mg, 1.04 mmol) in THF (1 mL). The solution was then maintained at -10 °C for 30 minutes before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (2 x 5 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 5-pyridin-2-yl-2-(4-[(1*E*/*Z*)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl]sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine as a cream solid which was used crude in the next step.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

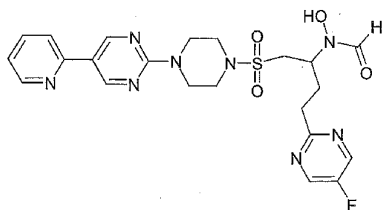
55

MS (ESD): 452.0 (MH⁺)

To a stirred solution of 5-pyridin-2-yl-2-(4-((1E/Z)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine (crude from previous step) in THF (5 mL) at RT
 5 was added 50% aqueous hydroxylamine (1.0 mL) and the mixture stirred rapidly for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL) and the layers were then separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 5 mL) and the combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to give 2-(4-([2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl)sulfonyl]piperazin-1-yl)-5-pyridin-2-yl)pyrimidine as a white solid which was
 10 used crude in the next step.

MS (ESI): 485.49 (MH⁺)**EXAMPLE 24**

15 **3-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-1-([4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]methyl)propyl(hydroxy)formamide**



The title compound was prepared using an analogous method to that given in example 23 –
 20 replacing 4-pyrimidin-2-ylbutanal by 3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)propanal.

MH⁺ 517.44

WO 03/014092

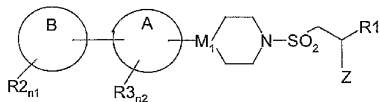
PCT/SE02/01437

56

CLAIMS:

What we claim is:

- 5 1. A compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof



wherein

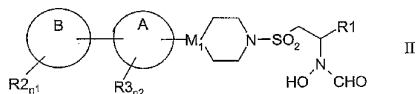
- A and B are each independently selected from phenyl and up to C6 heteroaryl;
 10 at least one of A and B is heteroaryl;
 n1 and n2 are each independently selected from 0, 1, 2, 3;
 each R2 and each R3 is independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;
 M₁ is selected from N and C;
 15 R₁ is the group -X-Y;
 X is C₁₋₆alkyl;
 Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;
 Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;
 20 Z is selected from -N(OH)CHO, and -C(O)NHOH.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

57

2. A compound of the formula II or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof



wherein

- 5 **A** and **B** are each independently selected from phenyl and up to C6 heteroaryl;
 at least one of **A** and **B** is heteroaryl;
n1 and **n2** are each independently selected from 0, 1, 2, 3;
 each **R2** and each **R3** is independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen,
 SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;
- 10 **M1** is selected from N and C;
R1 is the group -X-Y;
X is C₁₋₆alkyl;
Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;
Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH,
 15 NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy.
3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or
 an *in vivo* hydrolysable ester thereof wherein at least one of **A** and **B** is a five- or six-
 membered aromatic ring containing one or more heteroatoms independently selected from
 20 N, O, S.
4. A compound as claimed in claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo*
 hydrolysable ester thereof wherein at least one of **A** and **B** is pyridyl, pyrimidinyl, thienyl,
 or furyl.
- 25 5. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or
 an *in vivo* hydrolysable ester thereof wherein **B** is not substituted or **B** is substituted by at
 least one **R2** group selected from CF₃, CN, halogen, C₁₋₄alkyl.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

58

6. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein A is not substituted or A is substituted by at least one R₃ group selected from CF₃, CN, halogen, C₁₋₄alkyl.
7. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein M₁ is N.
8. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein X is C₂₋₃alkyl.
9. A compound as claimed in claim 8 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein X is C₂₋₃alkyl.
10. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is selected from phenyl and a five- or six-membered aromatic ring containing one or more heteroatoms independently selected from N, O, S.
11. A compound as claimed in claim 10 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl.
12. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or claim 10 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is not substituted or Y is substituted by at least one group independently selected from halogen, CF₃, and MeO.
13. A compound as claimed in claim 12 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is not substituted or Y is substituted by at least one halogen group.

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

59

14. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof wherein the compound of the formula I is as exemplified herein.

5 15. A compound as claimed in claim 14 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof wherein the compound is selected from Hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-({[4-(4-thien-3-ylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl}butyl]formamide, 1-({[4-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(4-chlorophenyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-(2,3-bipyridin-6'-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-({[4-(5-thien-2-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl}butyl]formamide, 1-({[4-[5-(2-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, hydroxy[1-({[4-(5-phenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl]formamide, 1-({[4-[5-(3-furyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-3-pyrimidin-2-ylpropyl(hydroxy)formamide, (1S)-1-({[4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, (1S)-1-({[4-[5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, (1R or 1S)-1-({[4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide, 1-({[4-[5-(2-Fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-3-pyrimidin-2-ylpropyl(hydroxy)formamide, hydroxy[1-({[4-(5-pyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl]formamide, and 3-(5-fluoropyrimidin-2-yl)-1-

10

15

20

25

30

WO 03/014092

PCT/SE02/01437

60

{{[4-(5-pyridin-2-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl}propyl(hydroxy)formamide.

- 5 16. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 17. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body.
- 15 18. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use as a therapeutic agent.
19. A method of treating a metalloproteinase mediated disease condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a compound
20 of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.
20. A method of treating a metalloproteinase mediated disease condition as claimed in claim 19 which comprises treating a disease condition mediated by MMP13.
- 25 21. The use of a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disease condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes.
- 30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01437												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7: C07D 239/42, C07D 403/14, C07D 409/12, C07D 401/12, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 401/14, C07D 409/14, C07D 401/14, A61K 31/506, A61P 19/02 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 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)														
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.												
X	WO 0012478 A1 (ZENECA LIMITED), 9 March 2000 (09.03.00) --	1-22												
X	US 6100266 A (MONTANA ET AL), 8 August 2000 (08.08.00) --	1-22												
P, X	WO 0187870 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 22 November 2001 (22.11.01) --	1-22												
P, X	WO 0162742 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.01) --	1-22												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"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	
* Special categories of cited documents:	"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													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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													
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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													
"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)	"&" document member of the same patent family													
"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														
Date of the actual completion of the international search 22 November 2002	Date of mailing of the international search report 26 -ii- 2002													
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 SOLVEIG GUSTAVSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00													

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01437

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 0162751 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 30 August 2001 (30.08.01) -- -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01437**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.: **19-20**
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/SE02/01437

Claims 19-20 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. 28/10/02 PCT/SE 02/01437		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 0012478 A1	09/03/00	AU 5524799 A	21/03/00		
		EG 105369 A	31/12/01		
		BR 9913255 A	22/05/01		
		CA 2339761 A	09/03/00		
		CN 1324347 T	28/11/01		
		EE 200100106 A	17/06/02		
		EP 1109787 A	27/06/01		
		GB 9919776 D	00/00/00		
		HU 0103344 A	28/02/02		
		JP 2002523493 T	30/07/02		
		NO 20011023 A	25/04/01		
		PL 346344 A	11/02/02		
		SK 2702001 A	06/08/01		
		TR 200100605 T	00/00/00		
US 6100266 A	08/08/00	AU 2291499 A	16/08/99		
		BR 9908215 A	28/11/00		
		EP 1051395 A	15/11/00		
		GB 9802073 D	00/00/00		
		GB 9819574 D	00/00/00		
		NO 20003868 A	28/07/00		
		WO 9938843 A	05/08/99		
		AU 735929 B	19/07/01		
		AU 739466 B	11/10/01		
		AU 8349498 A	10/02/99		
		BR 9811004 A	19/09/00		
		CA 2317455 A	05/08/99		
		CN 1289322 T	28/03/01		
		EP 0996445 A	03/05/00		
		HU 0002643 A	28/10/01		
		HU 0100597 A	28/08/01		
		IL 133908 D	00/00/00		
		IL 137146 D	00/00/00		
		JP 2001510155 T	31/07/01		
		JP 2002501943 T	22/01/02		
		NO 20000169 A	13/01/00		
		NZ 502201 A	21/12/01		
		PL 337996 A	25/09/00		
		PL 342184 A	21/05/01		
US 6372763 B	16/04/02				
ZA 9900731 A	31/01/00				
WO 0187870 A1	22/11/01	AU 5854001 A	26/11/01		
		GB 0011721 D	00/00/00		
		US 2002037900 A	28/03/02		
		GB 0029393 D	00/00/00		
WO 0162742 A1	30/08/01	AU 3385501 A	03/09/01		
		US 2002022628 A	21/02/02		
WO 0162751 A1	30/08/01	AU 3385401 A	03/09/01		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 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 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/12	
	C 0 7 D 409/14	

(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 レイモンド・フィンレイ

イギリス、エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72) 発明者 デイビッド・ウォーターソン

イギリス、エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 CC29 CC75 CC92 DD12 DD29 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA02 GA04 GA08 MA01 MA04 NA14
 NA15 ZA02 ZA16 ZA20 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67
 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZC20 ZC35