明　細　書

発明の名称 ： PGDS阻害作用を有するピペラジン化合物

技術分野

[0001] 本発明はピペラジン化合物又はその塩、並びにこれらを有効成分とする医薬組成物、特に造血器型プロスタグランジンD合成酵素阻害作用によるアレルギー疾患、炎症性疾患等の予防及び／又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンD2（PGD2）は、抗原と免疫グロブリンEの複合体が結合して活性化された肥満細胞において、最も多量に産生・放出される炎症性メディエーターであり(非特許文献１)、アレルギー症状の惹起に重要な役割を果たしているものと考えられている。PGD2は、喘息患者の気管支肺胞洗浄液中に高濃度で検出されており（非特許文献２)、健常人に比較してPGD2吸入により気道収縮が認められることが報告されている（非特許文献３）。

[0003] 一方、PGD2を生成する合成酵素はプロスタグランジンD合成酵素（PGDS）と呼ばれ、造血器型酵素とリポカリン型酵素の２種類の存在が知られている。PGD2は、アレルギー疾患を始めとする様々な疾患の発症や増悪因子としての機能と、生体内調節機構に関与していることから、その産生異常を改善することは種々の疾患に対する医薬品として極めて有効であるものと考えられる。

[0004] ヒトにおける造血器型プロスタグランジンD合成酵素（H-PGDS）は、主に胎盤、肺、胎生期肝臓、リンパ節、脳、心臓、胸腺、骨髄及び脾臓に分布している。また、細胞レベルでは、脳内のマイクログリア細胞、骨髄巨核球、皮膚のランゲルハンス細胞、肝臓のクッパー細胞、マクロファージ、樹状細胞などの多くの抗原提示細胞、肥満細胞及びTh2細胞に発現していることが報告されている。

[0005] アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜下、或いは慢性副鼻腔炎患者の鼻茸中で、肥満細胞や炎症性細胞におけるH-PGDSの発現が高いこと等から、喘息、鼻副鼻腔炎、皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患等のアレルギー疾患の発症・増悪にはH-P

GDSに由来するPGD2が重要な役割を演じているものと考えられる(非特許文献４)。さらに通常発現がみとめられない骨格筋において、その壊死部におけるH-PGDS発現が確認されている（非特許文献５）。そのため造血器型酵素に由来するPGD2は、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、刺激性大腸炎、関節リウマチ、慢性閉塞性動脈性疾患等の組織損傷を伴う疾患にも関与することが示唆されている。

[0006] 従って、H-PGDSの阻害剤は、造血器型酵素により産生されるPGD2又はその代謝物が関与する、アレルギー疾患あるいは炎症性疾患、さらには筋壊死や外傷性脳損傷等の疾患等の予防及び／又は治療薬として有用な医薬品となることが期待できる。

[0007] H-PGDS阻害剤の提供に関してはいくつか報告されており（例えば特許文献１及び２）、本発明化合物に類似した構造を有するH-PGDS阻害剤についても開示されている（特許文献３）。またピペラジン化合物は、H-PGDS阻害剤以外にも医薬等に有用な化合物として広く研究されている。

[0008] 特許文献4には、ヘッジホッグシグナリングの阻害剤として、フリルカルボニルピペラジン構造を有するピペラジン化合物が記載されている。

[0009] 特許文献5（国際公開WO99/007672号公報）には、カリウムチャネルと相互作用する化合物として、広範なピペラジン化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開WO2007-007778号公報

特許文献2：国際公開WO2007-041634号公報

特許文献3：国際公開WO2008-122787号公報

特許文献4：国際公開WO2007-054623号公報

特許文献5：国際公開WO99/007672号公報

非特許文献

[0011] 非特許文献1：J.Immumol., 129, 1627-1631 (1982)

非特許文献2：N.Eng.J.Med., 315, 800-804 (1986)

非特許文献3：N.Eng.J.Med., 311, 209-213 (1984)

非特許文献4：Arch.Otolaryngol Head Neck Surg., 133, 693-700 (2007)

非特許文献5：Acta Neuropathol, 104,377-384 (2002)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の主たる課題は、低用量でプロスタグランジンD合成酵素、特にH-PGDSを阻害する効果が高い、新規な化合物を提供することにある。

[0013] また、本発明の付随的な課題は、H-PGDS阻害作用に基づき、該酵素に由来するPGD2又はその代謝物介在性の疾患の予防・治療に有効で，副作用の少なく安全性の高い医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

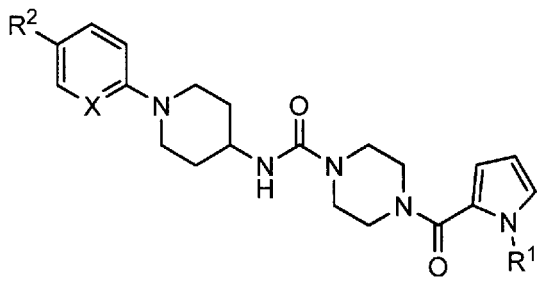
[0014] 本発明者らは、H-PGDS阻害作用を有する化合物につき鋭意研究を行ったところ、下記一般式（Ｉ）で表される新規ピペラジン化合物がH-PGDSに対して極めて優れた阻害作用を有することを見出し、更に検討を重ねて、本発明を完成するに至った。

[0015] 本発明は、以下のピペラジン化合物、医薬組成物、プロスタグランジンD合成酵素阻害剤、プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の予防剤又は治療剤を提供するものである。

項１.

下記一般式（Ｉ）

[0016] [化1]



（Ｉ）

[0017] [式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は

置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩。

項２.

XはCH、又はN原子を示し、R^1はメチル基、又はエチル基を示し、R^2は、置換基としてカルバモイル基若しくは不飽和複素環基を有していてもよい炭素数１～３アルキル基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいプロペニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、R^3、R^4は一方が水素原子を示し、他方が、置換基として飽和複素環基、又は不飽和複素環基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基を形成してもよく、R^5 は水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、又はベンジル基を示す、項１に記載のピペラジン化合物又はその塩。

項３.

XはCH、又はN原子を示し、R^1はメチル基を示し、R^2は置換基としてモルホリノカルバモイル基、又はトリアゾリル基のいずれかを有していてもよい炭素数１～３アルキル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、該トリアゾリル基は置換基として炭素数１～６アルキル基を１～２個有していてもよく、R^3、R^4は一方が水素原子を示し、他方が、置換基としてモルホリノ基、又はピリジル基を有していてもよい炭素数１～３アルキル基を示すか、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってモルホリノ基を形成してもよく、R^5は水素原子を示す、項１又は２に記載のピペラジン化合物又はその塩。

項４.

XはCHを示し、R^1はメチル基を示し、R^2は、置換基として1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、又は3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基のいずれかを有する直鎖状の炭素数１～３アルキル基を示すか、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってモルホリノ基を形成し、R^5 は水素原子を示す、項１乃至３に記載のピペラジン化合物又はその塩。

項５.

下記の群から選択される、項１に記載のピペラジン化合物又はその塩：

・ 4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカ

ルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロペン-1-イル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)-ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(5-(4-モルホリニルカルボニル)ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

項６.

項１～５のいずれかに記載の化合物の少なくとも１種又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体を含有する医薬組成物。

項７.

項１～５のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有するプロスタグランジンD合成酵素阻害剤。

項８.

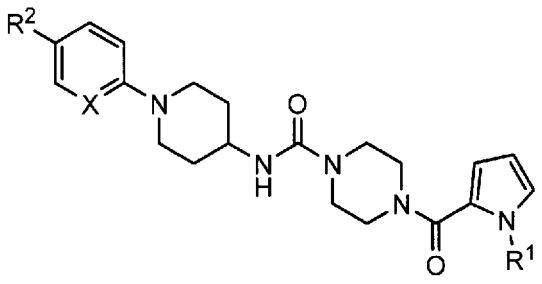
項１～５のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする、プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

項９.

プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患が、アレルギー疾患、又は炎症性疾患である項８に記載の予防剤又は治療剤。

項１０. プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に一般式（Ｉ）

[0018] [化2]



（Ｉ）

[0019] [式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療方法。

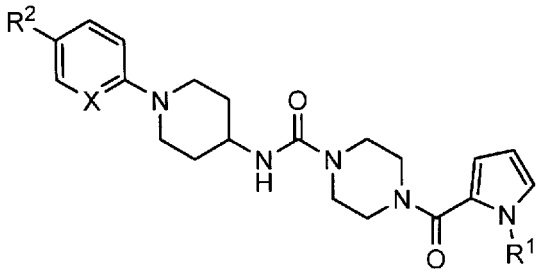
項１１.

プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患がアレルギー疾患又は炎症性疾患である、項１０に記載の方法。

項１２.

プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療における使用のための一般式（Ｉ）

[0020] [化3]



（Ｉ）

[0021] ［式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。］

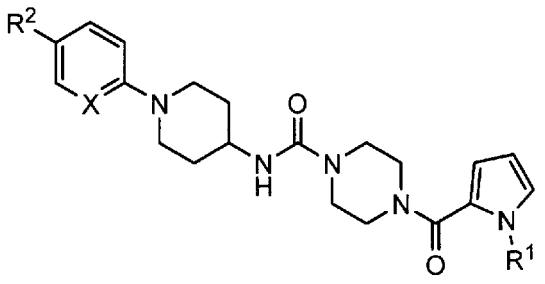
で表されるピペラジン化合物又はその塩。

項１３.

プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療のための一般式（Ｉ）

[0022]

[化4]



（Ｉ）

[0023] ［式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。］

で表されるピペラジン化合物又はその塩の使用。

発明の効果

[0024] 本発明によれば、プロスタグランジンD合成酵素阻害剤、特にH-PGDS阻害剤として有用な上記一般式（Ｉ）で表される新規ピペラジン化合物又はその塩が提供される。

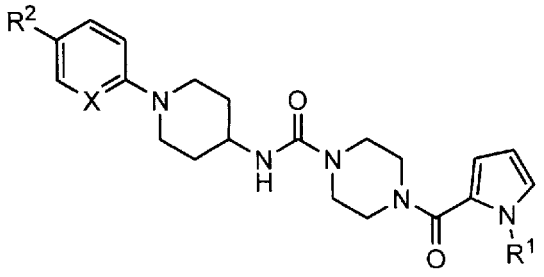
[0025] 本発明のピペラジン化合物又はその塩は、in vitroにおいて優れたH-PGDS阻害活性を有していた。さらに抗原誘発鼻炎モルモットにおいて、鼻腔洗浄液中のPGD2産生抑制作用を有し、且つ優れた鼻閉改善作用を示すことも明らかとなった。

[0026] 従って、本発明の該ピペラジン化合物又はその塩は、その優れたH-PGDS阻害活性に基づいて、PGD2又はその代謝物が関与する疾病、例えば、アレルギー疾患或いは炎症性疾患等の予防及び／又は治療剤として有用であり、その他有用な薬効が期待できる。

発明を実施するための形態

[0027] 本発明のピペラジン化合物は、下記の一般式（Ｉ）

[0028] [化5]



（Ｉ）

[0029] [式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩である。

[0030] 本発明の上記一般式（Ｉ）で表されるピペラジン化合物は、（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基と、（ピペリジン-4-イル）アミノカルボニル基を併せ有することを特徴とする化合物であり、前記先行技術文献等にも具体的に記載されていない新規化合物である。

[0031] 例えば、特許文献3（国際公開WO2008-122787号公報）には、H-PGDSを阻害するピペラジン化合物が広く記載されている。しかしながら、本発明化合物は（ピペリジン-4-イル）アミノカルボニル基を有する点で相違しており、また本発明化合物の有する（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基を有するピペラジン化合物については、全く開示されていない。さらに後記の試験例で示すように、特許文献3に実施例として開示された化合物（参考例12～17）は、抗原誘発鼻炎モルモットにおいて鼻腔洗浄液中のPGD2産生抑制作用を

示さなかった。

[0032] 特許文献4（国際公開WO2007-054623号公報）には、ヘッジホッグシグナリングの阻害剤として、フリルカルボニルピペラジン構造を有するピペラジン化合物が記載されている。しかしながら、本発明化合物の（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基がフリルカルボニル基に限定されている点で相違し、H-PGDS阻害作用についても全く記載がない。

[0033] 特許文献5（国際公開WO99/007672号公報）には、カリウムチャネルと相互作用する化合物として、フリルカルボニルピペラジン化合物やベンゾイルピペラジン化合物等が記載されている。しかしながら本発明化合物のように（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基を有する化合物は開示されておらず、H-PGDS阻害作用についても全く記載がない。

[0034] 後記の試験例で示すように、（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基を有しないピペラジン化合物については、H-PGDS阻害作用を殆ど示さなかった。

[0035] 本願明細書において「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、シクロアルコキシ基、シクロアルキル-アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル-アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジアルキルアミノ基、シクロアルキル-アルキルアミノ基、アシル基、アシルオキシ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、飽和若しくは不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、飽和複素環オキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、その個数は典型的には１個、２個又は３個である。

[0036] 前記の置換基において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0037] 前記の置換基において、アルキル基、ハロゲノアルキル基としては、好ま

しくは炭素数１～６もしくは１～４の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基又はこれらのアルキル基の１個～全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などのアルキル基、トリフルオロメチル基などのハロゲノアルキル基が挙げられる。

[0038] 前記の置換基において、シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数３～７のシクロアルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

[0039] 前記の置換基において、シクロアルキル-アルキル基としては、好ましくは炭素数３～７のシクロアルキル基で置換された炭素数１～６のアルキル基であり、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

[0040] 前記の置換基において、アラルキル基としては、好ましくは炭素数６～１４の芳香族炭化水素基で置換された炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

[0041] 前記の置換基において、アルケニル基としては、炭素－炭素二重結合を含む、好ましくは炭素数２～６のアルケニル基を示し、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

[0042] 前記の置換基において、アルキニル基としては、炭素－炭素三重結合を含む、好ましくは炭素数２～６のアルキニル基を示し、エチニル基、プロパルギル基等が挙げられる。

[0043] 前記の置換基において、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基としては、好ましくは炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基、又はこれらのアルコキシ基に前記のハロゲン原子が置換した基を示し、メトキシ基、

エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、2-メチル-ブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、ペンタン-2-イルオキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1,1-ジフルオロエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、パーフルオロエトキシ基、3-フルオロ-2-（フルオロメチル）-プロポキシ基、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-プロポキシ基等が挙げられる。

[0044] 前記の置換基において、シクロアルコキシ基としては、好ましくは炭素数３～７のシクロアルコキシ基であり、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基が挙げられる。

[0045] 前記の置換基において、シクロアルキル-アルコキシ基としては、好ましくは炭素数３～７のシクロアルキル基で置換された炭素数１～６のアルコキシ基であり、シクロプロピルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、等が挙げられる。

[0046] 前記の置換基において、アラルキルオキシ基としては、好ましくは、前記のアラルキル基を有するオキシ基を示し、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が挙げられる。

[0047] 前記の置換基において、アルキルチオ基としては、好ましくは炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状のアルキルチオ基を示し、メチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec－ブチルチオ基、tert－ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基などが挙げられる。

[0048] 前記の置換基において、シクロアルキル-アルキルチオ基としては、好ましくは炭素数３～７のシクロアルキル基で置換された炭素数１～６のアルキル

チオ基であり、シクロプロピルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基等が挙げられる。

[0049] 前記の置換基において、モノ又はジアルキルアミノ基としては、前記の炭素数１～６の直鎖または分枝を有するアルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示し、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられる。

[0050] 前記の置換基において、シクロアルキル-アルキルアミノ基としては、前記のシクロアルキル基で置換されたアルキルアミノ基を示し、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基等が挙げられる。

[0051] 前記の置換基において、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖又は分枝を有する炭素数１～６のアシル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

[0052] 前記の置換基において、アシルオキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、n-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などの直鎖又は分枝を有する炭素数１～６のアルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

[0053] 前記の置換基において、アルコキシカルボニル基としては、前記のアルコキシ基により置換されたカルボニル基を示し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2-メチル-ブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ペンタン-2-イルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0054] 前記の置換基において、アラルキルオキシカルボニル基としては、好まし

くは、前記のアラルキルオキシ基により置換されたカルボニル基を示し、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基、ナフチルエチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0055] 前記の置換基において、カルバモイル基としては、$-CONH_2$基、（モノ又はジアルキル）カルバモイル基、（モノ又はジアリール）カルバモイル基、（N-アルキル-N-アリール）カルバモイル基、ピロリジノカルバモイル基、ピペリジノカルバモイル基、ピペラジノカルバモイル基、モルホリノカルバモイル基等が挙げられる。

[0056] 前記の置換基において、飽和若しくは不飽和複素環基としては、好ましくは酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を、好ましくは１～４個有する単環性又は二環性の飽和又は不飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

[0057] 前記の置換基において、芳香族炭化水素基としては、好ましくは炭素数６～14の芳香族炭化水素基を示し、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。前記の置換基において、飽和複素環オキシ基としては、酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を１個又は２個有する単環性の飽和複素環基、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラ

ヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等を有するオキシ基を示し、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基が挙げられる。

[0058] 一般式（I）中、R^1で示される「炭素数１～６アルキル基」としては、炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状アルキル基を示し、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が例示され、好ましくはメチル基、エチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0059] 一般式（I）中、R^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」の「炭素数１～６アルキル基」としては、R^1で示される炭素数1～６アルキル基が例示され、好ましくは炭素数１～３アルキル基であり、より好ましくは直鎖状の炭素数１～３アルキル基であり、メチル基、エチル基、n-プロピル基である。

[0060] R^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくはカルバモイル基、又は不飽和複素環基であり、より好ましくはモルホリノカルバモイル基、トリアゾリル基であり、特に好ましくはモルホリノカルバモイル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基ある。該不飽和複素環基は、置換基を有していてもよく、好ましい置換基はメチル基であり、その個数は１～２個である。

[0061] R^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」として特に好ましくは、モルホリノカルバモイル-エチル基、1,2,3-トリアゾリル-エチル基、1,2,3-トリアゾリル-プロピル基、1,2,4-トリアゾリル-プロピル基、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル-エチル基、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル-プロピル基である。

[0062] R^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基」の「炭素数２～６アルケニル基」としては、前記の炭素数２～６アルケニル基が例示され、好ましくはビニル基である。

[0063] R^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくは置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、より好ましくはモルホリノカルバモイル基である。

[0064] 一般式（I）中、R^3、R^4で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」の「炭素数１～６アルキル基」としては、R^1で示される炭素数1～６アルキル基が例示され、好ましくは炭素数１～３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

[0065] R^3、R^4で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」の「置換基」としては、前記の置換基が例示され、好ましくは、飽和複素環基、又は不飽和複素環基であり、より好ましくはモルホリノ基、又はピリジル基である。

[0066] R^3、R^4として好ましくは、一方が水素原子、他方が置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基であり、特に好ましくは、一方が水素原子、他方がモルホリノ基、又はピリジル基を有する炭素数１～３のアルキル基である。

[0067] 一般式（I）中、R^3、R^4が、これらが結合する窒素原子と一緒になって形成してもよい「飽和複素環基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基等が例示され、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基である。

[0068] 一般式（I）中、R^5で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基であるが、R^5としては水素原子が好ましい。

[0069] 本発明のピペラジン化合物は、下記反応工程式１～７に従い製造することが出来る。

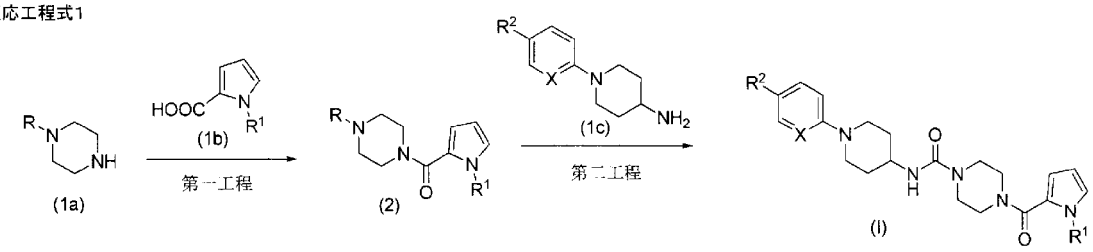
[0070] 本発明化合物の製造法

一般式（Ｉ）で表される化合物の代表的製造法を説明する。

[0071] ［方法１］

[0072] [化6]

反応工程式1



[0073] 上記反応工程式１においてX, R¹及びR²は前記に同じであり、Rはアミノ基の保護基又は水素原子を示す。

[0074] ＜第一工程＞

式(1a)で示されるピペラジン化合物又はその塩と、式(1b)で示されるピロールカルボン酸化合物又はその活性種とを常法により縮合させることにより一般式(2)で示されるアミド化合物を得ることができる。

[0075] 化合物(1b)の活性種としては、メチルエステル等の通常のエステル、酸クロリド等の酸ハライド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等との活性エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸等との混合酸無水物が挙げられる。

[0076] また化合物(1b)を遊離酸で反応させるとき、或いは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム等の縮合剤を使用するのが好適である。

[0077] 式(1a)で示されるピペラジン化合物又はその塩１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～2モルの式(1b)で示されるカルボン酸化合物又はその活性種を用い、縮合剤を使用する場合、その使用量は式(1a)で示されるピペラジン化合物又はその塩１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～3モルである。

[0078] 反応溶媒は、使用する活性種や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピ

リジン等の反応に不活性な溶媒中、-20℃から150℃、好ましくは0℃から 100℃で行うことができる。反応時間は1～24時間程度である。

[0079] 反応に際し、式(1a)で示されるピペラジン化合物又はその塩１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～5モルのトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0080] ＜第二工程＞

第二工程において、式(2)で示されるアミド化合物のアミノ基の保護基Rを、通常公知の方法により脱保護し、式(1c)で示されるアミン化合物又はその活性種とを常法により縮合させることにより一般式(I)で示される化合物を得ることができる。

[0081] 例えば保護基Rがホルミル基、tert-ブトキシカルボニル基等の場合には酸性条件下で脱保護することができ、Rがベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等の場合には接触還元法等で脱保護することができる。

[0082] 縮合に際しては、式(1c)で示されるアミン化合物又はその塩にトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下又は非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nージメチルアセトアミド等の反応に不活性な溶媒中、-50℃から150℃、好ましくは-20℃～100℃で、トリホスゲン、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、クロロ蟻酸フェニル、クロロ蟻酸-4-ニトロフェニル、クロロ蟻酸エチル等を作用させて調製される脱離基を有する活性種を使用するのが好適である。反応時間は1～24時間程度である。

[0083] 式(1c)活性種としては、例えば、脱離基を有するものがあげられ、単離して反応に用いる場合も、反応系中で調製して単離することなく反応に用いる場合もあるが、脱離基としては塩素原子、イミダゾリル基、フェノキシ基、ニトロフェノキシ基、又はエトキシ基が挙げられる。

[0084] 式(2)で示されるアミン化合物の塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、

硫酸などの無機酸や炭酸、メタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩が挙げられる。

[0085] また、式(1c)で示されるアミン化合物又はその活性種１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～2モルの式(2)で示されるアミン化合物又はその塩を用い、上記縮合剤を使用する場合、その使用量は式(1c)で示されるアミン化合物又はその塩１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～3モルである。

[0086] 反応溶媒は、使用する活性種や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の反応に不活性な溶媒中、-50℃から150℃、好ましくは-20℃から100℃で行うことができる。

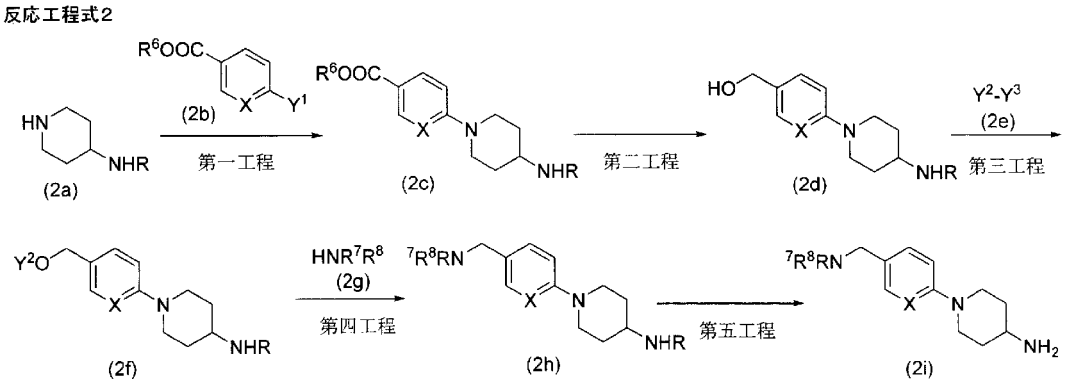
[0087] 反応に際し、式(1c)で示されるアミン化合物又はその活性種１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～5モルのトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0088] なお本発明化合物は、上記の第一工程と第二工程を入れ替えて製造することもでき、R^2は必要に応じて通常公知の方法に従い変換することができる。また上記式(1a)で示されるピペラジン化合物又はその塩と、式(1b)で示されるピロールカルボン酸化合物又はその活性種、並びに式(1c)で示されるアミン化合物又はその塩は容易に入手可能であるか、又は公知方法に従って製造することができる。

[0089] 次に、上記反応工程式の化合物(1c)の製造方法を、反応工程式２、３、４及び５に示す。

[0090]

[化7]



[0091] 上記反応工程式２において、X、Rは前記に同じであり、R^6は前記R^5と同義またはtert-ブチルメチルシリル基等のシリル保護基が挙げられ、R^7, R^8はR^2で示される「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基」の「置換基」と同義であり、特に飽和複素環基、又は不飽和複素環基を示し、Y^1、Y^2、Y^3は脱離性官能基を示す。

[0092] ＜第一工程＞

第一工程の化合物(2b)のY^1は、脱離性官能基であればいずれでもよく、例えばフッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0093] 適当な溶媒中、式(2b)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～2モルの式(2a)で示されるピペリジン化合物又はその塩を用い、式(2b)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～3モルの塩基存在下、-20℃から180℃、好ましくは0℃から 150℃で1～24時間程度反応させることにより、式(2c)で示されるエステル基を有する化合物を得ることができる。

[0094] 反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロ

リドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0095] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、及び、有機塩基、例えばピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0096] R が水素原子の場合、適当な溶媒中、式(2c)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～2モルのアミノ基保護試薬を用い、式(2c)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～3モルの塩基存在下、-20℃から180℃、好ましくは0℃から 150℃で1～24時間程度反応させることにより、式(2c)で示されるアミノ基に保護基を有する化合物を得ることができる。

[0097] 反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0098] アミノ基保護試薬としては、例えばクロル炭酸エチル、9-フルオレニルメチルカルボニルクロリド、ジtert-ブチルジカーボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、ベンジルクロリド等を用いることが出来る。

[0099] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、及び、有機塩基、例えばピ

リジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0100] ＜第二工程＞

本工程では式(2c)で示されるエステル基を有する化合物を適当な溶媒中、式(2c)で示される化合物１モルに対し、0.2～10モル、好ましくは0.5～5モルの還元剤存在下、-80℃から100℃、好ましくは-50℃から30℃で1～24時間程度反応させることにより、式(2d)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を得ることができる。

[0101] 反応溶媒としては反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、n-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0102] 還元剤としては水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン試薬(例えばジボラン)及び水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

[0103] ＜第三工程＞

適当な溶媒中、式(2d)に示されるヒドロキシル基を有する化合物1モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～2モルの式(2e)で示される脱離性官能基を有する化合物を用い、式(2d)で示される化合物1モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～3モルの塩基存在下もしくは非存在下、-20～180℃、好ましくは0～150℃で1～24時間程度反応させることにより、式(2f)で示される化合物を得ることができる。

[0104] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニト

リル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0105] 式(2e)で示される脱離性官能基を有する化合物としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル等を用いることが出来る。

[0106] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、及び、有機塩基、例えばピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0107] ＜第四工程＞

続いて適当な溶媒中、式(2f)で示される化合物1モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～3モルの式(2g)で示されるアミン化合物又はその塩と、式(2f)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～3モルの塩基存在下もしくは非存在下、-20～180℃、好ましくは0～150℃で1～24時間程度反応させることにより、式(2h)で示される化合物を得ることができる。

[0108] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0109] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等、及び、有機塩基、例えばピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、ter

t-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。塩基として式(2g)で示されるアミン化合物を過剰量使用してもよい。

[0110] ＜第五工程＞

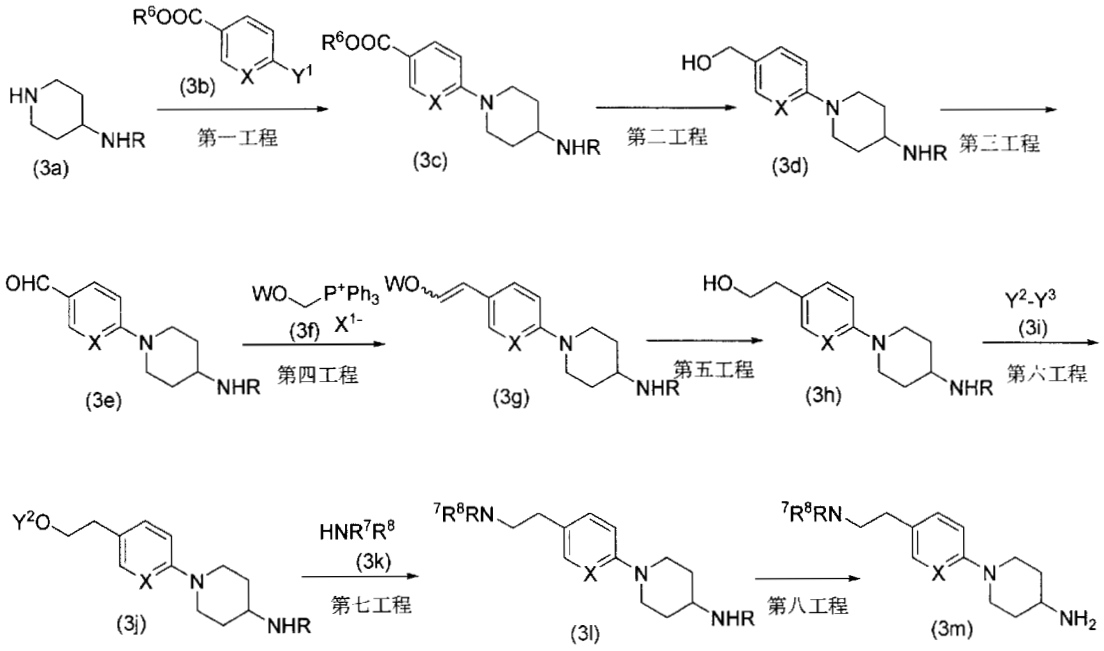
第五工程において、式(2h)で示される化合物のアミノ基の保護基Rを、通常公知の方法により脱保護することにより式(2i)で示される化合物を得ることができる。

[0111] 例えば保護基Rがホルミル基、tert-ブトキシカルボニル基等の場合には酸性条件下で脱保護することができ、Rがベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等の場合には接触還元法等で脱保護することができる。

[0112] なお、反応工程式２において使用する化合物(2a)、(2b)、(2e)及び(2g)は容易に入手可能であるか、また公知方法に従って製造することができる。

[0113] [化8]

反応工程式3



[0114] 上記反応工程式３において、W はヒドロキシル基の保護基であり、R、R^6、R^7、R^8、X及びY^1、Y^2、Y^3は前記と同義である。

[0115] ＜第一工程＞

本工程は反応工程式２＜第一工程＞と同様にして、式(3c)で示されるエステ

ル基を有する化合物を得ることができる。

[0116] ＜第二工程＞

本工程は反応工程式２＜第二工程＞と同様にして、式(3d)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を得ることができる。

[0117] ＜第三工程＞

本工程では式(3d)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を通常公知の方法により酸化してアルデヒド基を有する化合物(3e)を得ることができる。

[0118] 適当な溶媒中、式(3d)で示される化合物１モルに対し、0.8～100モル、好ましくは1～30モルの酸化剤存在下、-80℃から180℃、好ましくは-50℃から150℃で1～3日間程度反応させることにより、式(3e)で示されるアルデヒド基を有する化合物を得ることができる。

[0119] 適当な溶媒としては反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0120] 酸化剤としてはクロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、二酸化マンガン、三酸化硫黄ピリジンコンプレックス、Swern 酸化試薬、Dess-Martin試薬等が挙げられる。

[0121] ＜第四工程＞

続いて適当な溶媒中、式(3e)で示されるアルデヒド化合物１モルに対し、0.8～10モル、好ましくは1～8モルの式(3f)で示される Wittig 試薬を用い、式(3e)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～5モルの塩基存在下、-20℃から150℃、好ましくは0℃から 80℃で1～24時間程度反応させることにより、式(3g)で示される化合物を得ることができる。

[0122] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばn-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類等が挙げられ、それらを単独で或いは混

合して用いることができる。

[0123] 式(3f)で示される Wittig 試薬のヒドロキシル基の保護基Wとしては、メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

[0124] 塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム等を用いることが出来る。

[0125] ＜第五工程＞

続いて適当な溶媒中、式(3g)で示される化合物の水酸基の保護基を酸性条件により脱保護したのち、アルデヒド基を有する化合物を適当な溶媒中、式(3g)で示される化合物１モルに対し、0.2～10モル、好ましくは0.5～5モルの還元剤存在下、-80℃から100℃、好ましくは-50℃から30℃で1～24時間程度反応させることにより、式(3h)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を得ることができる。

[0126] 反応溶媒としては反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、n-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0127] 還元剤としては水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

[0128] ＜第六工程＞

本工程は反応工程式２＜第三工程＞と同様にして、式(3j)で示される脱離基を有する化合物を得ることができる。

[0129] ＜第七工程＞

本工程は反応工程式２＜第四工程＞と同様にして、式(3l)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

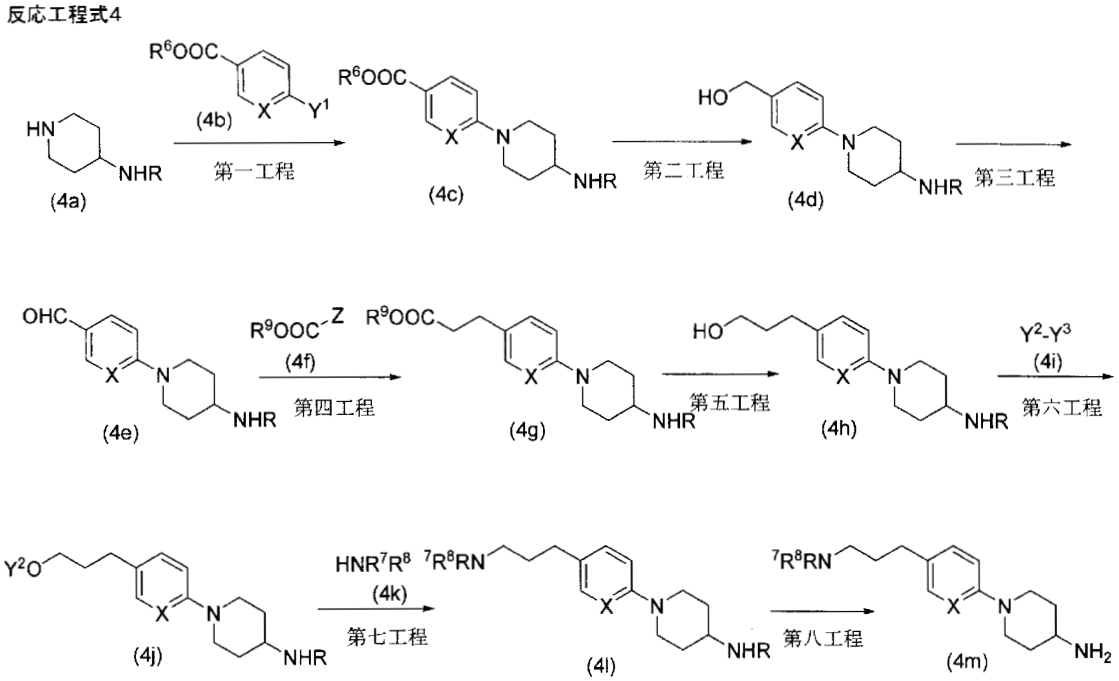
[0130] ＜第八工程＞

本工程は反応工程式２＜第五工程＞と同様にして、式(3m)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

[0131] なお、反応工程式３において使用する化合物(3a)、(3b)、(3f)、(3i)及び(3k)は容易に入手可能であるか、また公知方法に従って製造することができる。

[0132] [化9]

反応工程式4



[0133] 上記反応工程式４において、R^9 はエステル基の保護基であり、R、R^6、R^7、R^8、X及びY^1、Y^2、Y^3は前記と同義である。Zは、$CH_2P^+R^{10}{}_3Y^{4-}$、$CH=PR^{11}{}_3$ または $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ である。R^{10}, R^{11}, R^{12} はメチル基、エチル基、ブチル基などの低級アルキル基またはフェニル基などの芳香族炭化水素基であり、Y^4 は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子である。

[0134] ＜第一工程＞

本工程は反応工程式２＜第一工程＞と同様にして、式(4c)で示されるエステル基を有する化合物を得ることができる。

[0135] ＜第二工程＞

本工程は反応工程式２＜第二工程＞と同様にして、式(4d)で示されるヒドロ

キシル基を有する化合物を得ることができる。

[0136] ＜第三工程＞

本工程は反応工程式３＜第三工程＞と同様にして、式(4e)で示されるアルデヒド基を有する化合物を得ることができる。

[0137] ＜第四工程＞

続いて適当な溶媒中、式(4e)で示されるアルデヒド化合物１モルに対し、0.8～10モル、好ましくは1～8モルの式(4f)で示される Wittig 試薬または Horner-Emmons 試薬を用い、式(4e)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～5モルの塩基存在下もしくは非存在下、-20℃から150℃、好ましくは0℃から 120℃で1～24時間程度反応させることにより、α,β-不飽和エステル基を有する化合物を得ることができる。

[0138] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばn-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0139] (4f)で示される Wittig 試薬または Horner-Emmons 試薬のエステル基の保護基（R^9）としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基などが挙げられる。

[0140] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、及び、有機塩基、例えばn-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン等を用いることが出来る。

[0141] 続いてテトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、蟻酸、酢酸等の有機酸又はそれらの混合溶媒中、式(4e)で示される化合物１モルに対し、0.001～1モル、好ましくは0.01～0.3モルの炭素担持パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルな

どの還元触媒存在下、0℃～120℃、好ましくは20℃～100℃で水素ガスを常圧ないし加圧下作用させるか、水素ガスの代わりに式(4e)で示される化合物１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは1～10モルの蟻酸や蟻酸アンモニウム、シクロヘキセンなどを水素源として用い1～３日間程度反応させることにより、式(4g)で示されるエステル基を有する化合物を得ることができる。

[0142] ＜第五工程＞

本工程は反応工程式１＜第二工程＞と同様にして、式(4h)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を得ることができる。

[0143] ＜第六工程＞

本工程は反応工程式２＜第三工程＞と同様にして、式(4j)で示される脱離基を有する化合物を得ることができる。

[0144] ＜第七工程＞

本工程は反応工程式２＜第四工程＞と同様にして、式(4l)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

[0145] ＜第八工程＞

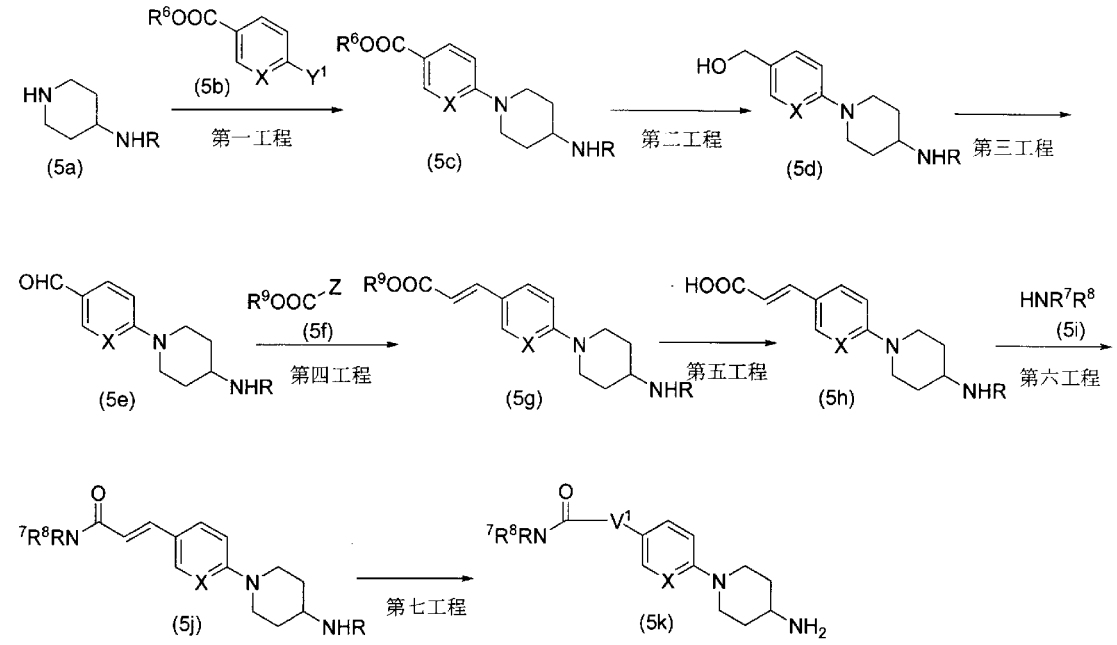
本工程は反応工程式２＜第五工程＞と同様にして、式(4m)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

[0146] なお、反応工程式４において使用する化合物(4a)、(4b)、(4f)、(4i)及び(4k)は容易に入手可能であるか、また公知方法に従って製造することができる。

[0147]

[化10]

反応工程式5



[0148] 上記反応工程式５において、V^1は -CH=CH- または $-CH_2CH_2-$ であり、R、R^6、R^7、R^8、R^9、X、Y^1及びZ は前記と同義である。

[0149] ＜第一工程＞

本工程は反応工程式２＜第一工程＞と同様にして、式(5c)で示されるエステル基を有する化合物を得ることができる。

[0150] ＜第二工程＞

本工程は反応工程式２＜第二工程＞と同様にして、式(5d)で示されるヒドロキシル基を有する化合物を得ることができる。

[0151] ＜第三工程＞

本工程は反応工程式３＜第三工程＞と同様にして、式(5e)で示されるアルデヒド基を有する化合物を得ることができる。

[0152] ＜第四工程＞

続いて適当な溶媒中、式(5e)で示されるアルデヒド化合物１モルに対し、0.8～10モル、好ましくは1～8モルの式(5f)で示される Wittig 試薬または Horner-Emmons 試薬を用い、式(5e)で示される化合物１モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～5モルの塩基存在下もしくは非存在下、-20℃から150℃

、好ましくは0℃から 120℃で1～24時間程度反応させることにより、式(5g)で示されるα,β-不飽和エステル基を有する化合物を得ることができる。

[0153] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばn-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0154] (5f)で示される Wittig 試薬または Horner-Emmons 試薬のエステル基の保護基（R^9）としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基などが挙げられる。

[0155] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、及び、有機塩基、例えばn-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン等を用いることが出来る。

[0156] ＜第五工程＞

本工程では、式(5g)で示されるエステル基を有する化合物のエステル基を通常公知の方法により脱保護することにより、式(5h)で示されるカルボン酸化合物を得ることができる。

[0157] ＜第六工程＞

本工程では反応工程式１＜第一工程＞と同様にして、式(5i)で示されるアミン化合物又はその塩と縮合反応することにより、式(5j)で示されるアミド化合物を得ることができる。

[0158] ＜第七工程＞

本工程において、式(5k) で示される化合物の V^1が -CH=CH- の場合、反応工程式２＜第五工程＞と同様にして、式(5k)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

[0159] 本工程において、式(5k) で示される化合物の V^1 が $-CH_2CH_2-$ の場合、テト

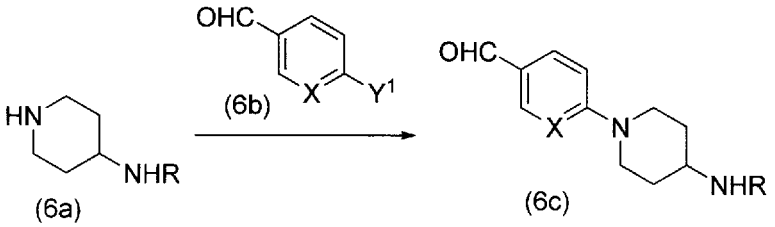
ラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、蟻酸、酢酸等の有機酸又はそれらの混合溶媒中、式(5j)で示される化合物１モルに対し、0.001～1モル、好ましくは0.01～0.3モルの炭素担持パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなどの還元触媒存在下、0℃～120℃、好ましくは20℃～100℃で水素ガスを常圧ないし加圧下作用させるか、水素ガスの代わりに式(5j)で示される化合物１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは1～10モルの蟻酸や蟻酸アンモニウム、シクロヘキセンなどを水素源として用い1～３日間程度反応させたのちに、反応工程式２＜第五工程＞と同様にして、式(5k)で示されるアミノ基を有する化合物を得ることができる。

[0160] なお、反応工程式５において使用する化合物(5a)、(5b)、(5f)及び(5i)は容易に入手可能であるか、また公知方法に従って製造することができる。

[0161] また、反応工程式３～５において使用する化合物(3e)、(4e)及び(5e)は下記反応工程式６に示すように製造することも出来る。

[0162] [化11]

反応工程式6



[0163] 上記反応工程式６において、Rはアミノ基の保護基であり、X及びY^1は前記と同義である。

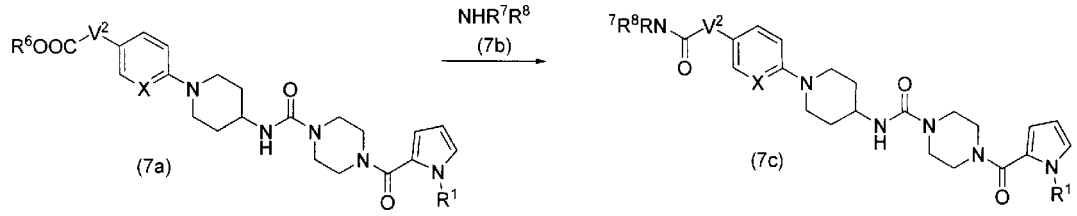
[0164] 本工程は反応工程式２＜第一工程＞と同様にして、式(2b)で示されるエステル基を有する化合物の代わりに式(6b)で示されるアルデヒド基を有する化合物を用いることにより、式(6c)で示されるアルデヒド基を有する化合物を得ることができる。

[0165] また、本発明の化合物のうち、ある種の官能基を有するものは、下記反応工程式７に示すように、その官能基を化学修飾することにより、他の本発明

化合物に変換することができる。

[0166] [化12]

反応工程式7



[0167] 上記反応工程式７において、V^2 は炭素数0～3のアルキレン基または-CH=CH-であり、R^1、R^6、R^7、R^8及びXは前記と同義である。炭素数0のアルキレン基は単結合を意味する。

[0168] 本工程では、式(7a)で示されるエステル基を有する化合物のエステル基を通常公知の方法により脱保護することにより得られるカルボン酸化合物又はその活性種を、反応工程式１＜第一工程＞と同様にして、式(7b)で示されるアミン化合物又はその塩と縮合反応することにより、式(7c)で示されるアミド化合物を得ることができる。

[0169] また、本発明の医薬の有効成分として有用な化合物（Ｉ）には、不斉炭素が１個または複数個存在する場合には不斉炭素に由来する光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）、その他の異性体が存在する場合があるが、本発明はそれら異性体を分割したもの或いはそれらの混合物をも全て包含する。

[0170] また、本発明の医薬の有効成分として有用な化合物（Ｉ）には、薬理学的に許容されるプロドラッグも包含される。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解等の化学的条件下又は生理学的条件下で本発明の医薬の有効成分である化合物（Ｉ）のアミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルボニル基などの官能基に変換できる官能基を有する化合物である。プロドラッグを形成する代表的官能基としては、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第７巻163-198に記載されている基などが挙げられる。

[0171] さらに、本発明の医薬の有効成分として有用な化合物（Ｉ）は酸付加塩又

は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容される塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、グルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基やメチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミンなどの有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

[0172] さらに本発明は、本発明の医薬の有効成分として有用な化合物（Ｉ）並びにその製薬学的に許容される塩の各種水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

[0173] 本発明のピペラジン化合物又はその塩を医薬組成物に含有せしめる場合、必要に応じて薬学的担体と配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等が挙げられるが、経口剤が好ましい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0174] 薬学的担体は、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0175] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

[0176] 賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

[0177] 結合剤としては、水、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、α-デンプン液、ゼラチン液、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

[0178] 崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。

[0179] 滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0180] 着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。

[0181] 矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0182] 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween80（登録商標）等が挙げられる。

[0183] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン

等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

[0184] 坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じてTween80(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0185] 軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0186] 貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム或いは発泡体シートが適当である。

[0187] 前記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約0.05～1000mg、注射剤では約0.01～500mg、坐剤では約1～1000mg程度である。

[0188] また、前記投与形態を有する薬剤の１日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人（体重50kg）１日あたり約0.05～5000mg程度であり、0.1～1000mgが好ましく、これを１日１回又は２～３回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0189] 本発明化合物を含有する薬剤を投与することにより、例えば哺乳動物，特にヒトにおいて，H-PGDS阻害作用を有することから本酵素に由来するPGD2又はその代謝物によって引き起こされる疾患を治療、予防又は改善する上で有用である。本発明化合物を含有する薬剤で治療、予防又は改善される疾患と

しては、気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、中耳炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患が挙げられる。

[0190] また慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、関節リウマチ、変形性関節症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、炎症性腸疾患、皮膚の障害（乾癬、湿疹、紅斑、かゆみ症、及びニキビなど）、筋肉炎、筋ジストロフィー、PTCA後再狭窄、慢性閉塞性動脈性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応などの炎症性疾患、粘液分泌障害、生殖障害、血液凝固障害、睡眠障害、痛み、視覚の問題、肥満並びに免疫疾患、及び自己免疫疾患を治療，予防又は改善する上で有用である。

[0191] 本発明化合物を含有する薬剤は、アルツハイマー病或いは脳損傷の増悪の予防作用、及び／又は脳損傷の予後の改善作用も期待でき、細胞悪性形質転換及び転移腫瘍成長を阻害できることから、癌治療において用いることができる。

[0192] さらに線維芽細胞増殖、糖尿病性網膜症、及び腫瘍血管新生で生じるものなどPGD2又はその代謝物介在性の増殖障害の治療及び／又は予防においても有用であり、PGD2誘発平滑筋収縮も抑制できることから、不妊症、月経困難症、早産及び好酸球関連障害の治療及び／又は予防に用いることができる。

実施例

[0193] 以下に参考例、実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

[0194] なお、^{1}H-NMRスペクトルは、TMS（テトラメチルシラン）を内部標準として測定し、δ値（ppm）で化学シフトを示した。化学シフトは、かっこ内に吸収パターン、カップリング定数(J値)、プロトン数を示した。

[0195] また、吸収パターンに関して、次の記号を使用する。s＝シングレット、d＝ダブレット、t＝トリプレット、q＝クワルテット、dd＝ダブルダブレット、m＝マルチプレット、br＝ブロード、brs=ブロードシングレット。

[0196] また、化合物の構造式に関して、次の記号を使用する。Me＝メチル、Et＝

エチル。

[0197] 実施例1(1)

4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル

4-フルオロ安息香酸 tert-ブチルエステル (19.6 g, 100 mmol) をジメチルスルホキシド (以下、DMSO) (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム (20.7 g, 150 mmol)、4-アミノピペリジン (11.0 g, 110 mmol) を加え、120 ℃にて17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて析出する固体を濾取することにより、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル (23.3 g, 84%) を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.15-1.75 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.83-2.04 (m, 2H), 2.81-3.02 (m, 3H), 3.72-3.94 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

[0198] 実施例1(2)

4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル

クロロ蟻酸 4ーニトロフェニル (2.42 g, 12 mmol) をテトラヒドロフラン (以下、THF) (50 ml) に溶解し-30 ℃下、実施例1(1)で得られた 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル (2.76 g, 10 mmol) のTHF (30 ml) 溶液を滴下した。同温にて30分間攪拌した後、1-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩(2.53 g, 11 mmol)、トリエチルアミン (5.6 ml, 40 mmol) を加え、室温にて 15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去して得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 0:1～1:30) にて精製することにより、4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル (3.73 g, 75%) を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.40-1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.98-2.17 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 2H), 3.35-3.53 (m 4H), 3.79 (s, 3H), 3.68-4.00 (m, 7H), 4.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.06-6.18 (m, 1H), 6.30-6.41 (m, 1H), 6.68-6.78 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H)

[0199] 実施例1

4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸（化合物１）

実施例1(2)で得られた4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル（2.48 g, 5.0 mmol）を蟻酸（10 ml）に溶解し、60 ℃にて５時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物に水を加え、析出した固体を濾取することにより4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸(2.12 g, 97%) を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ (ppm) 1.32-1.60 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.82-3.10 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.15-4.06 (m, 11H), 6.00-6.12 (m, 1H), 6.30-6.48 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 12.21 (br, 1H)

[0200] 実施例2

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物２）

実施例1で得られた4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸（440 mg, 1.0 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（以下、DMF）（3.0 ml）に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（以下、WSCD）（230 mg, 1.2 mmol）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール１水和物（以下、HOBt）（1

68 mg, 1.1 mmol）、3-アミノメチルピリジン（0.12 ml, 1.2 mmol）を加え、60 ℃にて3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した固体を濾取し、減圧下加熱乾燥することにより4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（223 mg, 42%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.36-1.60 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.30-3.48 (m 4H), 3.78 (s, 3H), 3.65-4.00 (m, 7H), 4.37-4.50 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.06-6.14 (m, 1H), 6.31-6.39 (m, 1H), 6.41-6.56 (m, 1H), 6.67-6.76 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.59-7.78 (m, 3H), 8.47-8.65 (m, 2H)

[0201] 実施例3

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物３）

実施例2に準じ、3-アミノメチルピリジンの代わりにアミノエチルモルホリンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（62%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.41-1.63 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 2.38-2.69 (m, 6H), 2.87-3.09 (m, 2H), 3.33-3.60 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.62-4.00 (m, 11H), 4.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.29-6.40 (m, 1H), 6.55-6.78 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0202] 実施例4

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物４）

実施例2に準じ、3-アミノメチルピリジンの代わりにモルホリンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（52%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.40-1.67 (m, 2H), 2.01-2.24 (m, 2H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.34-3.57 (m 4H), 3.79 (s, 3H), 3.59-4.00 (m, 15H), 4.32-4.45 (m, 1H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.30-6.39 (m, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0203] 実施例5

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物５）

実施例2に準じ、3-アミノメチルピリジンの代わりにピペリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（68%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.40-1.74 (m, 8H), 2.00-2.19 (m, 2H), 2.79-3.03 (m, 2H), 3.38-4.05 (m, 15H), 3.79 (s, 3H), 4.33-4.44 (m, 1H), 6.02-6.11 (m, 1H), 6.31-6.38 (m, 1H), 6.72 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0204] 実施例6

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物６）

実施例2に準じ、3-アミノメチルピリジンの代わりにピロリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（72%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.38-1.72 (m, 2H), 1.82-2.21 (m, 6H), 2.82-3.05 (m, 2H), 3.40-4.02 (m, 15H), 3.78 (s, 3H), 4.34-4.48 (m, 1H), 6.05-6.12 (m, 1H), 6.31-6.36 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0205] 実施例7(1)

4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸 エチルエステル

実施例1(1)に準じ、4-フルオロ安息香酸 tert-ブチルエステルの代わりに4-フルオロ安息香酸 エチルエステルを用いることにより、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸 エチルエステル (98%) を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.33-1.40 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.74 (br, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[0206] 実施例7(2)

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-安息香酸 エチルエステル

実施例7(1)で得られた 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸 エチルエステル (15.7 g, 63.2 mmol) を THF (200 ml) に溶解し、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (63 ml)を加え、次いでベンジルオキシカルボニルクロリド (11.7 ml, 82.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去して得られた固体を濾取し、減圧下乾燥することにより、4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-安息香酸 エチルエステル (18.0 g, 74%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38-1.62 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.98 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.85 (d, J = 9.2 H

z, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[0207] 実施例7(3)

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド

実施例7(2)で得られた 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-安息香酸　エチルエステル (13.6 g, 35.6 mmol) を ジクロロメタン (150 ml) に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (91 ml, 89.0 mmol)を加え、－78 ℃で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、飽和食塩水を加え攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残留物をジクロロエタン (180 ml) に溶解し、二酸化マンガン (38.0 g) を加え、60 ℃で21時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧下溶媒留去することにより4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (7.0 g, 58%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.43-1.56 (m, 2H), 2.08 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.70 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 9.77 (s, 1H).

[0208] 実施例7(4)

N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(16.2 g, 47.3 mmol) を THF (300 ml) に溶解し0 ℃下、n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (29.0 ml,45.4 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。次いで実施例7(3)で得られた4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (3.2 g, 9.46 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (N

H シリカゲル，酢酸エチル：ヘキサン= 1:4）にて精製することにより、粗エノールエーテル体を混合物として得た。得られた混合物を酢酸エチル（30 ml）に溶液し、6N 塩酸水溶液（6.0 ml）を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残留物をTHF（15 ml），メタノール（15 ml）に溶液し、水素化ホウ素ナトリウム（155mg，4.09 mmol）を加え、0 ℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧下濃縮し得られた残留物に水を加え、析出した固体を濾取することにより、N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（960 mg，29%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ（ppm）1.43-1.59（m，2H），2.06（d，J = 10.3 Hz，2H），2.76-2.85（m，4H），3.53-3.80（m，5H），4.70-4.80（m，2H），5.11（s，2H），6.88（d，J = 8.6 Hz，2H），7.11（d，J = 8.6 Hz，2H），7.26-7.36（m，5H）.

[0209] 実施例7(5)

<u>N－(4-(2－トシルオキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン</u>

実施例7(4)で得られた N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（1.38 g，3.89 mmol）をピリジン（7.5 ml）に溶解し、氷冷下、塩化 p-トルエンスルホニル（960 mg，5.04 mmol）を加え4時間攪拌した。反応液に水を加えることにより析出した固体を濾取することによりN－(4-(2－トシルオキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（1.35 g，68%）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ（ppm）1.48-1.62（m，2H），2.06（d，J = 9.2 Hz，2H），2.43（s，3H），2.78-2.89（m，4H），3.52-3.65（m，3H），4.15（t，J = 7.3，2H），4.82（br，1H），5.11（s，2H），6.81（d，J = 8.6 Hz，2H），6.99（d，J = 8.6 Hz，2H），7.29（d，J = 8.4 Hz，2H），7.30-7.38（m，5H），7.71（d，J = 8.4 Hz，2H）.

[0210] 実施例7(6)

N-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン

実施例7(5)で得られたN－(4-(2－トシルオキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（3.0 g, 5.90 mmol）に 1,2,3-トリアゾール（3.4 ml, 58.6 mmol）を加え90 ℃にて2時間攪拌した。反応液にメタノールを加え１時間加熱還流した後、室温まで放冷して析出した固体を濾取することによりN-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（1.3 g, 54%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.50-1.65 (m, 2H), 2.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.54-3.67 (m, 3H), 4.57 (t, J = 7.3, 2H), 4.69 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.38 (m, 6H), 7.61 (s, 1H).

[0211] 実施例7(7)

N-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-アミノピペリジン

実施例7(6)で得られた N-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン（1.3 g, 50 mmol）をメタノール（13 ml)、THF（13 ml）に溶解し、10% パラジウム-炭素（以下、Pd-C）（130 mg）を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧下溶媒留去することによりN-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-アミノピペリジン（870 g, 99%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO) : δ (ppm) 1.60-1.65 (m, 2H), 1.90-1.95 (m ,2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 5H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.02

(s, 1H).

[0212] 実施例7

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物７）

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステルの代わりにN-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-4-アミノピペリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（46%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.48-1.65 (m, 2H), 2.09 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.76-3.90 (m, 8H), 4.32 (d, J = 7.3, 1H), 4.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.09 (dd, J = 3.8, 2.7, 1H), 6.34 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

[0213] 実施例8(1)

4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－桂皮酸　エチルエステル

4-フルオロベンズアルデヒド（37 g, 0.30 mol）を DMSO（300 ml）に溶解し、炭酸カリウム（124 g, 0.89 mol）、4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン（66 g, 0.33 mol）を加え、120 ℃で12時間加熱撹拌した。反応液にホスホノ酢酸トリエチル（134 g, 0.60 mol）を加えて更に2.5時間加熱撹拌した。反応液に水（900 ml）加えて、室温まで冷却した後、析出した固体を濾取して水（300 ml）とヘキサン（300 ml）で洗浄することにより、4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－桂皮酸　エチルエステル（110 g, 99%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43-1.54 (m, 11H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.45 (brs, 1H), 6.26 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 16 Hz, 1H)

[0214] 実施例8(2)

4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－ジヒドロ桂皮酸　エチルエステル

実施例8 (1) で得られた4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－桂皮酸　エチルエステル (126 g, 0.33 mol) をエタノール (1 L) に溶解し、10% Pd-C (48.5 g) を加え、水素雰囲気下18時間撹拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧留去することにより4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－ジヒドロ桂皮酸　エチルエステル (107 g, 85%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.58 (m, 11H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.55-2.59 (m,2H), 2.77-2.88 (m, 4H), 3.53-3.57 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.47 (brs, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

[0215] 実施例8 (3)

N-(4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン

実施例8(2) で得られた 4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－ジヒドロ桂皮酸　エチルエステル (68 g, 0.18 mol) をトルエン (1L) に溶解し、-78℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (607 ml, 0.6 mol) を滴下した。1.5時間撹拌した後、メタノール (10 ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (550 ml) を加えて3時間撹拌し、不用物をセライトを用いて濾別した。濾液を溶媒留去して得られた残留物をメタノール (500 ml) とTHF (250 ml) に溶解し、0 ℃下で水素化ホウ素ナトリウム (6.9 g, 0.18 mol) を加えた。1時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水

溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒留去することにより、N-(4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン（60 g, 98%）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.48-3.66 (m, 5H), 4.48 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

[0216] 実施例8(4)

N－(4-(3－トシルオキシプロピル)フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン

実施例7(5)に準じ、N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジンの代わりにN-(4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンを用いることにより、N－(4-(3－トシルオキシプロピル)フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン（59%）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.47 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H)

[0217] 実施例8(5)

N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン

実施例8(4) で得られたN－(4-(3－トシルオキシプロピル)フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン（330 mg, 0.68 mmol）をアセトニトリル（5 ml）とDMF（5 ml）の混合溶媒に溶解し、1,2,4-トリアゾール（54 mg, 0.81 mmol）と炭酸カリウム（187 mg, 1.35 mmol）を加え、60 ℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて析出した固体を濾取

することにより、N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン（192 mg, 74%）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.45 (s, 9 H), 1.51-1.61 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.77-2.82 (m ,2H), 3.56-3.59 (m, 3H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.94 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)

[0218] 実施例8(6)

N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジン

実施例8(5)で得られたN-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン（180 mg, 0.47 mmol）を0 ℃下トリフルオロ酢酸（5 ml）に溶解し、室温下で1時間撹拌した。反応液を減圧留去し得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（NH シリカゲル, メタノール：クロロホルム = 1 : 9）にて精製することにより、N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジン（127 mg, 95%）を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ(ppm) 1.26-1.35 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

[0219] 実施例8

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド （化合物８）

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステルの代わりにN-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニ

ル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（45%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.53-1.57 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 4H), 3.60-3.63 (m,2H), 3.75-3.90 (m, 8H), 4.12-4.16 (m, 2H), 4.38 (brs, 1H), 6.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)

[0220] 実施例9(1)

N-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジン

実施例8(5)および実施例8（6）に準じ、1,2,4-トリアゾールの代わりに3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾールを用いることにより、N-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジン（52%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.45-1.57 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71-2.85 (m, 3H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

[0221] 実施例9

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物９）

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステルの代わりにN-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-4-アミノピペリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（45%）をアモルファス状固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.56-1.65 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.42-3.45 (m ,4H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.77-3.90 (m ,8H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.09-6.10 (m, 1H), 6.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

[0222] 実施例10 (1)

N-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン

実施例8(5) に準じ、1,2,4-トリアゾールの代わりに1,2,3-トリアゾールを用いることにより、N-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン (33%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.46 (s, 9H), 1.51-1.57 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.18-2.26 (m ,2H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79-2.84 (m, 2H), 4.36 (t, J = 7. 1 Hz, 2H), 4.48 (brs, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

[0223] 実施例10(2)

N-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－アミノピペリジン

実施例8(6) に準じ、N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジンの代わりにN-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジンを用いることにより、N-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－アミノピペリジン (83%) を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)： δ (ppm) 1.45-1.61 (m, 4H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72-2.84 (m, 3H), 3.59-3.63

(m, 2H), 4.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)

[0224] 実施例10

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド （化合物１０）

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステルの代わりにN-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)－フェニル)－4－アミノピペリジンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（42%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.56-1.60 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 8H), 4.34-4.39 (m, 3H), 6.09-6.10 (m, 1H), 6.34-6.35 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

[0225] 実施例11(1)

4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)-桂皮酸

実施例8(1) で得られた 4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－桂皮酸 エチルエステル (2.7 g, 7.2 mmol) をエタノール (40 ml) に溶解し、4M水酸化ナトリウム水溶液 (3.6 ml) を加え、12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水 (40 ml) を加え、10%クエン酸水溶液で中和して析出した固体を濾取することにより、4－(4－tert－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－1－イル)－桂皮酸 (1.9 g, 77%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ(ppm) 1.34-1.43 (m, 11H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 2H), 3.32-3.48 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 6.24 (d, J = 15.8

Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.63 (m, 3H)

[0226] 実施例11(2)

(3-(4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリン

実施例11(1)で得られた 4ー(4ーtertーブトキシカルボニルアミノピペリジンー1ーイル)ー桂皮酸(870 mg, 2.5 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(以下、DMA)(15 ml)に溶解し、HOBt(423 mg, 2.8 mmol)、WSCD(530 mg, 2.8 mmol)、モルホリン(241 mg, 2.8 mmol)を加え、80 ℃にて16時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加えて析出した固体を濾取することにより、(3-(4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリン(836 mg, 80%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) 1.45 (s, 9H), 1.49-1.55 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 3.72 (brs, 11H), 4.47 (brs, 1H), 6.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H)

[0227] 実施例11(3)

(3-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリン

実施例8(6)に準じ、N-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ーフェニル)ー4ーtertーブトキシカルボニルアミノピペリジンの代わりに(3-(4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリンを用いることにより、(3-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリン(68%)を油状物として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) 1.43-1.53 (m, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 3H), 3.71-3.77 (m, 10H), 6.66 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J =

15.3 Hz, 1H)

[0228] 実施例11

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロペン-1-イル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物１１）

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステルの代わりに(3-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソ-2-プロペン-1-イル)-モルホリンを用いることにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロペン-1-イル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（64%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm)1.47-1.57 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 4H), 3.72-3.90 (m, 18H), 4.30-4.32 (m, 1H), 6.09-6.10 (m, 1H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.66 (d, J = 15.2Hz, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H)

[0229] 実施例12

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物12）

実施例11 で得られた4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロペン-1-イル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（100 mg, 0.19 mmol）をTHF（20 ml）、メタノール（5 ml）に溶解し、10%Pd-C（39 mg）を加え、水素雰囲気下12時間撹拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧留去することで、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（84 mg, 84%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ(ppm) 1.53-1.59 (m, 2H), 2.05-2.07 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.33-3.51 (m, 8 H), 3.59-3.62 (m, 6H), 3.77-3.86 (m, 8 H), 4.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 2.5, 3.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

[0230] 実施例13(1)

6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチン酸 エチルエステル

6-クロルニコチン酸 エチルエステル(4.27 g, 23 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (4.77 g, 35 mmol)、4-アミノピペリジン (2.76 g, 28 mmol) を加え、80 ℃にて３時間、100 ℃にて１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去することにより、6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチン酸 エチルエステル (4.17 g, 73%) を薄褐色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.20-1.65 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.84-3.15 (m, 3H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23-4.47 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H)

[0231] 実施例13(2)

6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸　エチルエステル

実施例1(2)に準じ、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチルエステルの代わりに6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ニコチン酸 エチルエステルを用いることにより、6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸　エチルエステル (61%) を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.27-1.50 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.97-2.18 (m, 2H), 3.00-3.17 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 4H), 3.65-3.85 (m

, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.87-4.06 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.28-4.52 (m, 2H), 6.06-6.15 (m, 1H), 6.29-6.40 (m, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

[0232] 実施例13

6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)-ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸（化合物13）

実施例13(2) で得られた 6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸 エチルエステル (234 mg, 0.5 mmol) をエタノール (1.5 ml), THF (1.5 ml) に溶解し, 2 M 水酸化ナトリウム水溶液(1.4 ml, 2.8 mmol) を加え、室温にて５時間攪拌した。反応液を 2 M 塩酸水で中和し メタノール：クロロホルム (1 : 9) にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去することにより、6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)-ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸 (90%) を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.30-1.52 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 2H), 3.00-3.22 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.65-3.87 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.90-4.11 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 3H), 6.06-6.15 (m, 1H), 6.30-6.39 (m, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

[0233] 実施例14

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(5-(4-モルホリニルカルボニル)ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物14）

実施例13(3)で得られた6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)-ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸 (132 mg, 0.3 mmol) をDMF (2.0 ml) に溶解し、WSCD (69 mg, 0.36 mmol) 、HOBt (51 mg,

0.33 mmol）、モルホリン（0.04 ml, 0.45 mmol）を加え、60 ℃にて16時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去して得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム = 1:50～1:15）にて精製することにより、4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(5-(4-モルホリニルカルボニル)ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（24%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.32-1.54 (m, 2H), 2.00-2.19 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.55-4.07 (m, 13H), 3.79 (s, 3H), 4.26-4.48 (m, 3H), 6.04-6.15 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

[0234] 実施例15(1)

<u>4-(4-フェノキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル</u>

クロロ蟻酸フェニル（7.83 g, 50.0 mmol）をアセトニトリル（100 ml）に溶解し、氷冷下実施例1(1)で得られた 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル（13.82 g, 50.0 mmol）のアセトニトリル（50 ml), DMA（50 ml）溶液を滴下した。トリエチルアミン（7.0 ml, 50.0 mmol）を加え、同温にて ２時間攪拌した後、水を加えて析出する固体を濾取することにより、4-(4-フェノキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル(15.5 g, 78%) を乳白色固体として得てそのまま次の反応に用いた。

[0235] 実施例15(2)

<u>4-(4-((4-ベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル</u>

実施例15(1)で得られた 4-(4-フェノキシカルボニルアミノピペリジン-1-イ

ル)-安息香酸tert-ブチルエステル（13.88 g, 35.0 mmol）をアセトニトリル（150 ml）に溶解し、氷冷下、N－ベンジルオキシカルボニルピペラジン（7.71 g, 35.0 mmol), 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン（6.6 ml, 42 mmol）を加え、室温にて 19時間攪拌した後、水を加えて析出する固体を濾取することにより、4-(4-((4-ベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル（16.1 g, 88%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.44-1.57 (m, 11H), 2.03-2.7 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 4H), .78-3.92 (m,3H), 4.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 2.0, 7.1 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 2.0, 7.1 Hz, 2H)

[0236] 実施例15(3)

<u>4-(4-((4-ベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸</u>

実施例15(2) で得られた4-(4-((4-ベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸tert-ブチルエステル（5.23 g, 10.0 mmol）を蟻酸（20 ml）に溶解し、60 ℃にて３時間撹拌した。減圧下溶媒留去して得られた残留物に水を加えて析出する固体を濾取することにより、4-(4-(4-ベンジルオキシカルボニル)ピペラジ-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-安息香酸（4.75 g, quant.）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ (ppm) 1.39-1.51 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 8H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.86-8.91 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 12.15 (brs, 1H)

[0237] 実施例15(4)

<u>4-ベンジルオキシカルボニル-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド</u>

実施例15(3)で得られた4-(4-(4-ベンジルオキシカルボニル)ピペラジ-1-カル

ボキサミド)ピペリジン-1-イル)-安息香酸（23.3 g, 50 mmol）をDMF（100 ml）に溶解し、WSCD（10.5 g, 55 mmol）、HOBt（8.04 g, 52.5 mmol）、2-アミノエチルモルホリン（7.9 ml, 60 mmol）を加え、60 ℃にて3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去することにより、4-ベンジルオキシカルボニル-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（20.7 g, 72%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.46-1.57 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 6H), 3.70-3.80 (m, 7H), 4.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0238] 実施例15(5)

<u>N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド</u>

実施例15(4)で得られた4-ベンジルオキシカルボニル-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（14.5 g, 25.0 mmol）をメタノール（80 ml), THF（80 ml）に溶解し、10%Pd-C（3.0 g）を加え、水素雰囲気下17時間室温にて撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧留去することで、N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（11.2 g, quant.）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.50-1.60 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H) 2.45-2.61 (m, 7H), 2.82-3.00 (m, 6H), 3.31-3.35 (m, 4H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 7H), 4.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.90 (

d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0239] 実施例15

4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（化合物15）

1-エチルピロール-2-カルボン酸（139 mg, 1.0 mmol）をDMF（3.0 ml）に溶解し、WSCD（230 mg, 1.2 mmol）、HOBt（168 mg, 1.2mmol）、実施例15(5)で得られた N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（400 mg, 0.9 mmol）を加え、80℃にて14時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去して得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム = 1:30～1:10）にて精製することにより、4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド（213 mg, 42%）を乳白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.70-3.93 (m, 10H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.56 (brs, 1H), 6.10 (dd, J = 2.6, 3.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 1.7, 3.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0240] 実施例16

4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド （化合物16）

実施例7(8) に準じ、1-((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル)ピペラ

ジン 塩酸塩の代わりに1-((1-エチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル)ピペラジン 塩酸塩を用いることにより、4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド (75%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40-3.44 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.76-3.90 (m, 5H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.10 (dd, J = 2.6, 3.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.7, 3.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H)

参考例

[0241] [Method A]

実施例15に準じ、1-エチルピロール-2-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸を用いることにより、標記化合物を得た。

[Method B]

実施例15(5)で得られたN-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミドをTHFとクロロホルムに懸濁し、トリエチルアミン、対応する酸クロリドを加え、室温にて攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、減圧下溶媒留去して得られた残留物を中圧シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標記化合物を得た。

[0242] 参考例1

4-((ピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率 : 39%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.42-1.60 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.45-2.

70 (m, 6H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.40-4.02 (m, 17H), 4.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.80-7.05 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 9.55 (brs, 1H)

[0243] 参考例2

4-((3,5-ジメチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：22%

^{1}H-NMR (DMSO-d6) : δ (ppm) 1.37-1.63 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.30-2.67 (m, 7H), 2.73-2.98 (m, 2H), 3.15-4.00 (m, 16H), 5.62 (s, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (brs, 1H), 10.73 (s, 1H)

[0244] 参考例3

4-((1-メチルピロール-3-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：38%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.40-1.62 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.42-2.67 (m, 6H), 2.88-3.07 (m, 2H), 3.33-4.05 (m, 17H), 3.66 (s, 3H), 4.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.22-6.30 (m, 1H), 6.50-6.73 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.95-7.03 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0245] 参考例4

4-((チオフェン-2-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：58%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 1.40-1.62 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.38-2.65 (m, 6H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.35-4.04 (m, 17H), 4.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.64 (brs, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00-7.11 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0246] 参考例5

4-((チオフェン-3-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：55%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.42-1.62 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 2H), 2.40-2.68 (m, 6H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.30-4.02 (m, 17H), 4.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.55-6.70 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.24 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0247] 参考例6

4-((フラン-2-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：71%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.40-1.63 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.37-2.67 (m, 6H), 2.86-3.08 (m, 2H), 3.35-4.00 (m, 17H), 4.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.60-6.77 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 3.5, 0.5 Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0248] 参考例7

4-((フラン-3-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：47%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.40-1.65 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.38-2.66 (m, 6H), 2.88-3.07 (m, 2H), 3.33-4.00 (m, 17H), 4.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.58-6.75 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.60-7.78 (m, 3H)

[0249] 参考例8

4-((イソキサゾール-5-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：43%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.38-1.63 (m, 2H), 1.92-2.13 (m, 2H), 2.39-2.68 (m, 6H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.38-4.03 (m, 17H), 4.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58-6.75 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H)

[0250] 参考例9

4-((1-メチルイミダゾール-2-イル)-カルボニル)-N -(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：46%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.40-1.63 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 6H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.35-4.28 (m, 17H), 3.89 (s, 3H), 4.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0251] 参考例10

4-シクロペンチルカルボニル-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：65%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.40-1.92 (m, 11H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.42-2.68 (m, 6H), 2.88-3.10 (m, 2H), 3.25-3.98 (m, 17H), 4.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58-6.75 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0252] 参考例11

4-ベンゾイル-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-ファニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：13%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ (ppm) 1.39-1.63 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.42-2.

67 (m, 6H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.28-4.05 (m, 17H), 4.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55-6.72 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.53 (m, 5H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0253] 参考例12

4-(3-フルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0254] 参考例13

4-(3-フルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(5,6-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0255] 参考例14

4-(3-フルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0256] 参考例15

4-(3-フルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0257] 参考例16

4-(3-フルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0258] 参考例17

4-(6-フルオロピリジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド

参考例12～17は、国際公開WO2008-122787号公報の方法に準じて合成した。

[0259] 参考例18

N -メトキシ-N -メチル-4-(5-ベンゾイルベンゾイミダゾール-2-イル-3,5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド

国際公開WO2007-007778号公報の方法に準じて合成した。

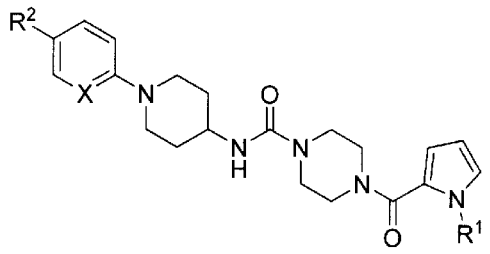
試験例

[0260] 試験例１　造血器型酵素（H-PGDS）阻害作用

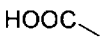
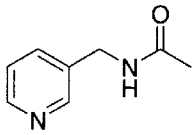
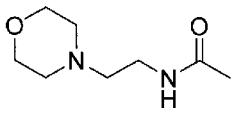
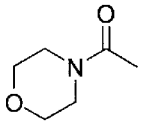
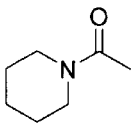
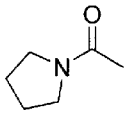
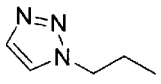
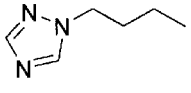
Urade、Y.らの方法（J. Biol. Chem. 262, 3820-3825 (1987)）に準拠して実施した。すなわち、反応液(49μL)；100mM Tris-HCl (pH 8.0)、1mM 還元型グルタチオン、0.1mg/mLγ－グロブリン、ヒトH-PGDS（適量）及び化合物（終濃度：0.01～100μM）を25℃で5分間プレインキュベーションした。なお、溶媒対照群（Control群）には終濃度1% DMSO溶液を添加した。次いで、[^{14}C]プロスタグランジンH2(終濃度：10μM)1μLを添加することで反応を開始した。反応開始１分後に-20℃の反応停止液（ジエチルエーテル/メタノール/1M クエン酸(30/4/1) 250μLを添加することで反応を停止させた。反応停止後の上層部（有機溶媒層）の50μLをTLCプレートにアプライし、-20℃で45分間展開した（展開剤：ジエチルエーテル/メタノール/酢酸(90/2/1)）。TLCプレートを乾燥後、イメージングプレートに１時間から一昼夜露光し、プロスタグランジンD2（PGD2）に相当する放射活性をイメージアナライザー（富士フイルム）で解析した。PGD2のバンドの１レーン当たりに占める割合（%）を算出し、各実験で設けたControl群に対する実施例化合物0.1μMにおける抑制率（%）、及びH-PGDSに対する50%阻害濃度(IC50値、nM)を算出し、この結果を表１及び表２に示した。

[0261]

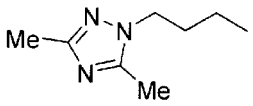
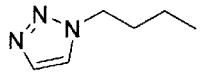
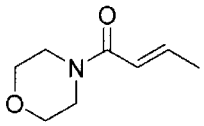
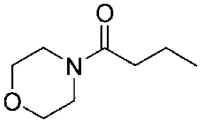
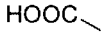
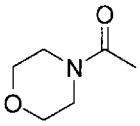
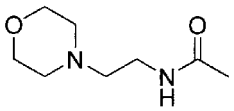
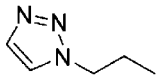
[表1]



第 1 表

化合物番号	X	R1	R2	抑制率（%） 0.1 uM	IC50 (nM)
1	CH	Me		57.7	67
2	CH	Me		55.2	
3	CH	Me		69.1	27
4	CH	Me		69.8	31
5	CH	Me		67.6	41
6	CH	Me		63.0	52
7	CH	Me		75.0	15
8	CH	Me		60.6	

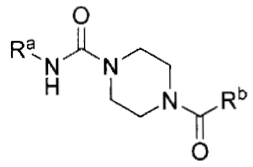
[0262]

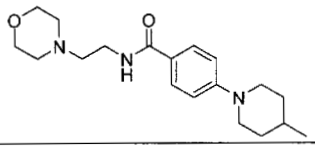
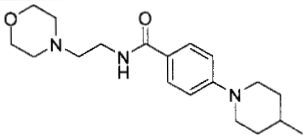
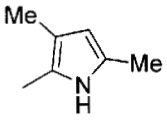
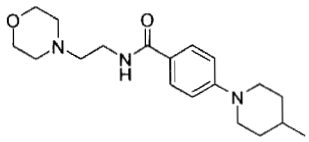
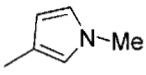
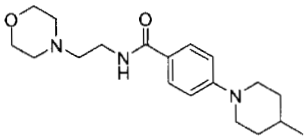
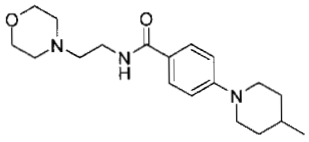
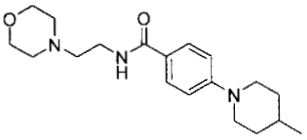
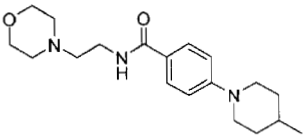
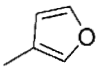
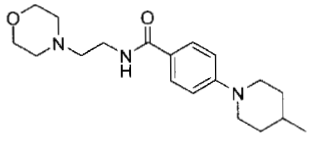
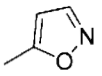
9	CH	Me		54.2	61
10	CH	Me		74.8	27
11	CH	Me		66.7	
12	CH	Me		53.6	
13	N	Me		52.8	
14	N	Me		57.2	
15	CH	Et		69.9	39
16	CH	Et		68.4	

[0263]

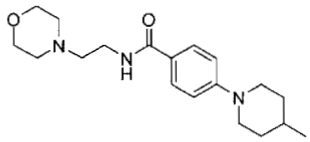
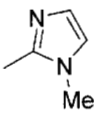
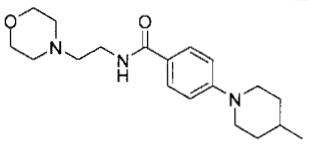
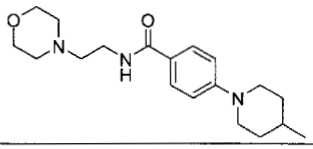
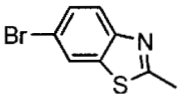
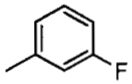
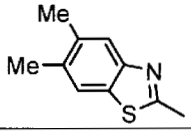
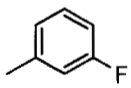
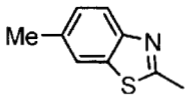
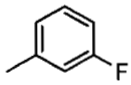
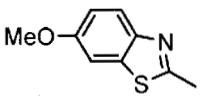
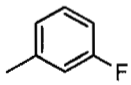
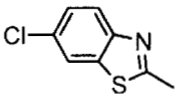
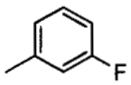
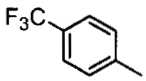
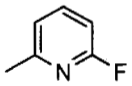
[表2]

第１表(続き)



化合物番号	R^a	R^b	抑制率（%） 0.1 uM	IC50 (nM)
参考例 1				334
参考例 2				> 1000
参考例 3				> 1000
参考例 4			29.2	201
参考例 5				327
参考例 6				445
参考例 7				> 1000
参考例 8				> 1000

[0264]

参考例 9				> 1000
参考例 10				> 1000
参考例 11			30.0	249
参考例 12			45.1	106
参考例 13			31.6	222
参考例 14			27.9	260
参考例 15			20.9	318
参考例 16			33.8	204
参考例 17			1.8	5817

[0265] 参考例１～11は、本発明化合物の特徴である（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基が、別の複素環等の置換基に変換された化合物である。第１表に示すように、本発明化合物のように（N-アルキルピロール-2-イル）カルボニル基を有するピペラジン化合物は、強いH-PGDS阻害効果を示したのに対し、参考例１～11は阻害効果を殆ど示さなかった。

[0266] また参考例12～16は、本発明化合物と類似する構造、すなわちフルオロベンゾイル基及びアミノカルボニル基を併せ有し、且つ高いGST2阻害活性（Range A）を有する化合物であり、参考例17はフルオロピリジンカルボニル基及

びアミノカルボニル基を併せ有し、マウスにおいてメタボリックシンドロームに対する有用性を有する化合物であり、いずれも特許文献３に開示された化合物である。

[0267] 本発明化合物は、これら参考例12～17よりも強いH-PGDS阻害効果を示すことが明らかとなった。

[0268] 試験例２ 抗原誘発鼻炎モルモットの鼻腔内PGD2産生抑制作用

５週齢雄性Std:Hartley系モルモットに1mg/mLの卵白アルブミン生理食塩溶液1mL/bodyを背部皮下注射して能動感作した（初回感作）。初回感作1週間後及び2週間後、マイクロピペットを用いて10mg/mL卵白アルブミン生理食塩溶液を20μLずつ両側の鼻腔内に投与した（点鼻感作）。初回感作3週間後、マイクロピペットを用いて10mg/mL卵白アルブミン生理食塩溶液を20μLずつ両側の鼻腔内に投与して鼻炎反応を惹起した。

[0269] 鼻炎反応惹起30分後に、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で鼻腔洗浄を行った。ペリスタポンプ（GILSON社）を用いて流速1mL/minで、気管から上気道方向へ、鼻腔洗浄用液（3mM EDTA及び10μMインドメタシン含有phosphate buffered saline）を流し、鼻腔から流出する液を1分間回収した。回収された液を遠心分離し、その上清を鼻腔洗浄液とした。鼻腔洗浄液中のPGD2濃度をEIA kit（Prostaglandin D2-MOX EIA kit, Cayman Chemical）を用いて測定した。

[0270] 供試化合物（30mg/kg）は鼻炎反応惹起1時間前に経口投与した。鼻腔洗浄液中PGD2低下率を算出する計算式を以下に示す。

鼻腔洗浄液中PGD2低下率（%）＝

｛（対照群のPGD2濃度 － 化合物投与群のPGD2濃度）÷（対照群のPGD2濃度 － 正常群のPGD2濃度）｝×100

[0271] PGD2産生抑制作用の発現の有無については各群8例以上を確保し、対照群の鼻腔洗浄液中のPGD2濃度と、各化合物投与群のそれとを比較した結果を第２表に示す。なお有意水準が0.05未満の場合に作用有りとして表中(*)で示し、陽性対照物質としては、H-PGDS阻害剤として公知の参考例18を用いた。

[0272] [表3]

第２表

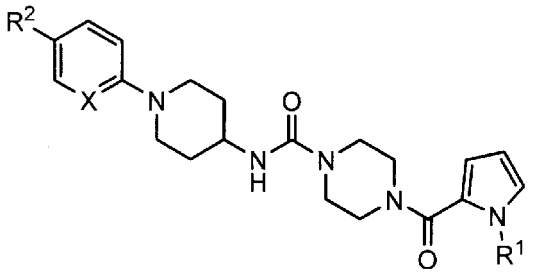
化合物	鼻腔洗浄液中PGD2濃度の低下率（%）
実施例５	88.0*
参考例18	77.0*
参考例12	7.9
参考例13	3.9
参考例14	26.6
参考例15	-27.4
参考例16	-38.1
参考例17	31.0

[0273] 第２表の結果、本発明化合物は、陽性対照物質である参考例18と同等のPGD2濃度の低下率を示した（共に有意差あり）。一方、特許文献３に開示された参考例12～17については、有意なPGD2濃度の低下を示さなかった。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（Ｉ）

[化1]



（Ｉ）

[式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩。

[請求項2] XはCH、又はN原子を示し、R^1はメチル基、又はエチル基を示し、R^2は、置換基としてカルバモイル基若しくは不飽和複素環基を有していてもよい炭素数１～３アルキル基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいプロペニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、R^3、R^4は一方が水素原子を示し、他方が、置換基として飽和複素環基、又は不飽和複素環基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基を形成してもよく、R^5 は水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、又はベンジル基を示す、請求項１に記載のピペラジン化合物又はその塩。

[請求項3] XはCH、又はN原子を示し、R^1はメチル基を示し、R^2は置換基としてモルホリノカルバモイル基、又はトリアゾリル基のいずれかを有していてもよい炭素数１～３アルキル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、該トリアゾリル基は置換基として炭素数１～６アルキル基を１～２個有していてもよく、R^3、R^4は一方が水素原子を示し、他方が、置換基としてモルホリノ基、又はピリジル基を有していてもよい炭素数１～３アルキル基を示すか、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってモルホリノ基を形成してもよく、R^5 は水素原子を示す、請求項１又は２に記載のピペラジン化合物又はその塩。

[請求項4] XはCHを示し、R^1はメチル基を示し、R^2は、置換基として1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、又は3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基のいずれかを有する直鎖状の炭素数１～３アルキル基を示すか、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は -(C=O)-OR^5基を示し、R^3とR^4はそれらが結合する窒素原子と一緒になってモルホリノ基を形成し、R^5 は水素原子を示す、請求項１乃至３に記載のピペラジン化合物又はその塩。

[請求項5] 下記の群から選択される、請求項１に記載のピペラジン化合物又はその塩：

・ 4-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-安息香酸

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカル

ボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロペン-1-イル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 6-(4-(4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルバモイル)-ピペリジン-1-イル)-ニコチン酸

・ 4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(5-(4-モルホ

リニルカルボニル)ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

・ 4-((1-エチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド

[請求項6] 請求項１～５のいずれかに記載の化合物の少なくとも１種又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体を含有する医薬組成物。

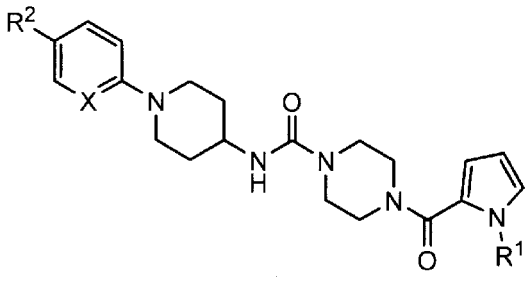
[請求項7] 請求項１～５のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有するプロスタグランジンD合成酵素阻害剤。

[請求項8] 請求項１～５のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする、プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

[請求項9] プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患が、アレルギー疾患又は炎症性疾患である請求項８に記載の予防剤又は治療剤。

[請求項10] プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に一般式（Ｉ）

[化2]



（Ｉ）

[式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基

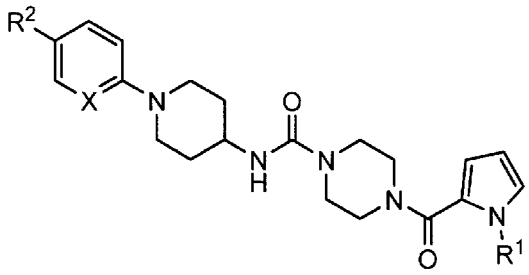
を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^{5}基のいずれかを示し、R^3、R^{4}は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^{3}とR^{4}がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療方法。

[請求項11] プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患がアレルギー疾患又は炎症性疾患である、請求項１０に記載の方法。

[請求項12] プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療における使用のための一般式（Ｉ）

[化3]



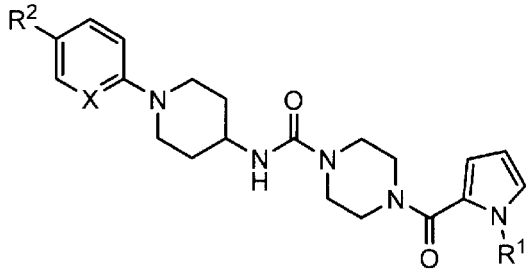
（Ｉ）

[式中、XはCH、又はN原子を示し、R^{1}は炭素数１～６アルキル基を示し、R^{2}は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^{5}基のいずれかを示し、R^3、R^{4}は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^{3}とR^{4}がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩。

[請求項13] プロスタグランジンD2又はその代謝物が関与する疾患の治療のための一般式（Ｉ）

[化4]



（Ｉ）

[式中、XはCH、又はN原子を示し、R^1は炭素数１～６アルキル基を示し、R^2は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、置換基を有していてもよい炭素数２～６アルケニル基、-(C=O)-N(R^3)(R^4)基、又は-(C=O)-OR^5基のいずれかを示し、R^3、R^4は同一又は相異なって、水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示すか、R^3とR^4がそれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよく、R^5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基もしくはアラルキル基を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩の使用。