明　細　書

発明の名称 ：

プロスタグランジンD合成酵素を阻害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、筋変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-PGDS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（非特許文献６）。

[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。
特許文献5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。

[0009] 特許文献6には、脂肪酸アミド加水分解酵素が関与する疾患に有用な化合物として、ピペラジン環を有することを特徴とするウレア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

特許文献6：国際公開WO2008-023720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)

非特許文献6：Am J Pathol., 174(5), 1735-1744 (2009)

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

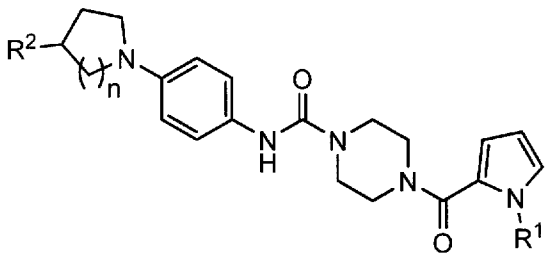
[0014] 本発明者らは、H-PGDS阻害作用を有する化合物につき鋭意研究を行ったところ、下記一般式（Ｉ）で表される新規ピペラジン化合物がH-PGDSに対して極めて優れた阻害作用を有することを見出し、更に検討を重ねて、本発明を完成するに至った。

[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及び／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、R1は炭素数１～６アルキル基を示し、R2は水酸基、置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基のいずれかを示し、R3、R4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、R3とR4は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、R5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示し、nは１又は２を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩。

項２． R1はメチル基、又はエチル基を示し、R2は水酸基、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、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、R3、R4は同一又は相異なって、水素原子、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、R3とR4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、R5 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し、nは１又は２を示す、項１に記載のピペラジン化合物又はその塩。

項３． R1はメチル基を示し、R2は置換基としてモルホリノ基、ピラゾリル基、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(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、該トリアゾリル基は置換基を１～２個有していてもよく、R3とR4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、R5 は水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、nは２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．　R1はメチル基を示し、R2は、置換基として1,2,3-トリアゾリル基、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基、又はモルホリノ基のいずれかを有していてもよい直鎖状の炭素数１～３アルキル基を示すか、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、R3とR4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R5 は水素原子、又はエチル基を示し、nは２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：

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

・4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸

・4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリノメチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(3-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリノエチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(ピラゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-ピペリジン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(2-モルホリノエチルカルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)フェニル) -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及び／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、炎症性疾患、又は筋変性疾患である項８に記載の予防剤及び／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を予防及び／又は治療する方法であって、哺乳動物に対して請求項１～５のいずれかに記載の化合物の前記疾患に対する予防又は治療有効量を投与する、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及び／又は治療方法。

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の予防及び／又は治療剤を製造するための請求項１～５のいずれかに記載の化合物の使用。

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予防及び／又は治療方法に使用するための請求項１～５のいずれかに記載の化合物。

発明の効果

[0018]　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。

[0019]　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、且つ好酸球浸潤抑制作用を有することから、優れた鼻閉改善作用、及び好酸球性炎症抑制作用を示すことも明らかとなった。またmdxマウスにおける前肢握力試験において、優れた筋力低下改善作用を有することから筋ジストロフィー等の筋変性疾患にも有用であることが明らかとなった。

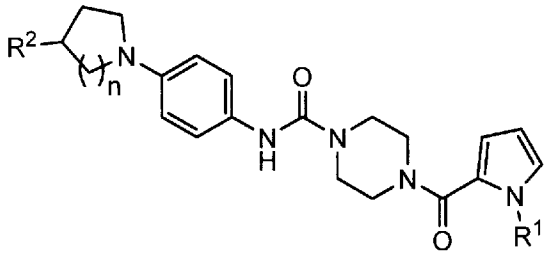
[0020]　従って、本発明の該ピペラジン化合物又はその塩は、その優れたH-PGDS阻害活性に基づいて、PGD2又はその代謝物が関与する疾病、例えば、アレルギー疾患、炎症性疾患、或いは筋変性疾患等の予防及び／又は治療剤として有

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

[0021] 本発明のピペラジン化合物は、下記の一般式（Ｉ）

[0022] [化2]



（Ｉ）

[0023] [式中、R1は炭素数１～６アルキル基を示し、R2は水酸基、置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基のいずれかを示し、R3、R4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、R3とR4は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、R5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示し、nは１又は２を示す。]

で表されるピペラジン化合物又はその塩である。

[0024] 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、フェニ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。

[0025] 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13～18）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。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 特許文献6（国際公開WO2008-023720号公報）には、脂肪酸アミド加水分解酵素が関与する疾患に有用な化合物として、ピペラジン環を有することを特徴とするウレア化合物が記載されている。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。

[0029] 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。

[0030] 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１～３個である。

[0031] 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。

[0032] 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、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのアルキル基、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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] 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のアシルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 前記の置換基において、カルバモイル基としては、-CONH2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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 一般式（I）中、R1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。

[0055] 一般式（I）中、R2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、一般式（I）中、R1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。

[0056] R2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、好ましくはヒドロキシル基、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、ピラゾリル基、トリアゾリル基であり、特に好ましくはモルホリノ基、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。R2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」として好ましくは、モルホリノ基、1,2,3-トリアゾリル基、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基ある。

[0057] 一般式（I）中、R3、R4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、一般式（I）中、R1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アルキル基である。

[0058] R3、R4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る。

[0059] 一般式（I）中、R3、R4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良い「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、好ましくはモルホリノ基である。

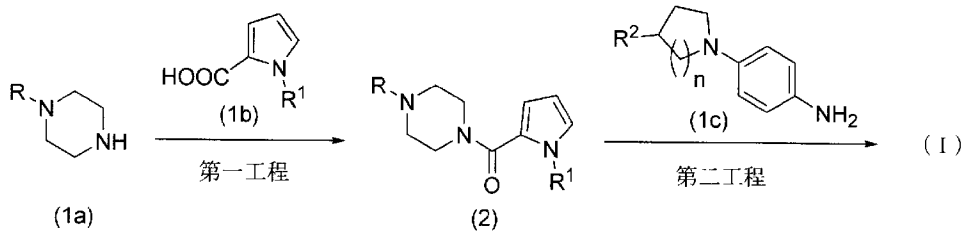
[0060] 一般式（I）中、R5で示される「置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基である。

[0061] 一般式（I）中、ｎは１又は２を示し、好ましくは、ｎは２である。

[0062] 本発明のピペラジン化合物は、下記反応工程式１～５に従い製造することが出来る。

[0063] [化3]

反応工程式１



[0064] 上記反応工程式１において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し、ｎは１又は２を示す。

[0065] 本製法は、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、式(2)で示されるアミド化合物とする第一工程、アミノ基の保護基を脱保護して得られるアミン化合物又はその塩を、式(1c)で示されるアミン化合物又はその活性種と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製造する第二工程を備えている方法である。

[0066] ＜第一工程＞

第一工程において、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。

[0067] 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。

[0068] 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。

[0069] 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。

[0070] 反応は、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℃～150℃、好ましくは0℃～100℃で行うことができる。

[0071] 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-ジエチルアニリン、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。

[0072] ＜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、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。

[0073] 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。

[0074] 縮合に際しては、式(1c)で示されるアミン化合物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、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルアセトアミド等の反応に不活性な溶媒中、-20℃～150℃、好ましくは0℃～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。

[0075] 式(1c)の活性種としては、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、4-ニトロフェノキシ基、又はエトキシ基等が挙げられる。

[0076] 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。

[0077] 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(3)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。

[0078] 反応は、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℃～150℃、好ましくは0℃～100℃で行うことができる。

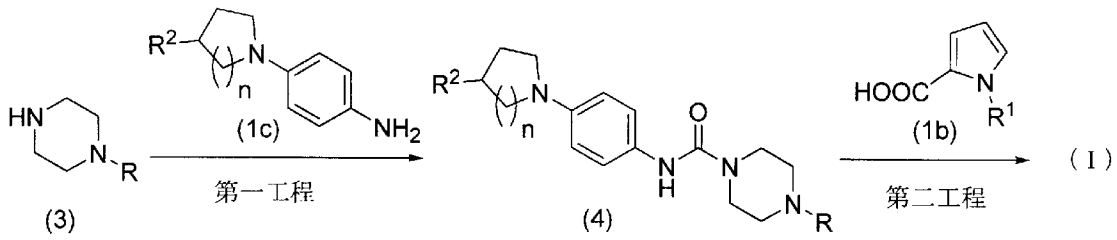
[0079] 反応に際し、式(1c)で示されるアミン化合物又はその活性種１モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～5モルのトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジエチルアニリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0080] 上記第一工程～第二工程を行うことにより、本発明の化合物(Ｉ)を得る。

[0081] なお、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、公知であるか、又は公知方法に従って製造することができる。

[0082] [化4]

反応工程式２



[0083] 上記反応工程式２において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し、ｎは１又は２を示す。

[0084] 本製法は、式(3)で示されるピペラジン化合物またはその塩と、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式(4)で示されるウレア化合物とする第一工程、アミノ基の保護基を脱保護して得られるアミン化合物又はその塩を、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常法により縮合させ、一般式(Ｉ)で示される化合物を製造する第二工程を備えている方法である。

[0085] ＜第一工程＞

本工程は、反応工程式１＜第二工程＞の縮合反応と同様にして、式(3)で示さ

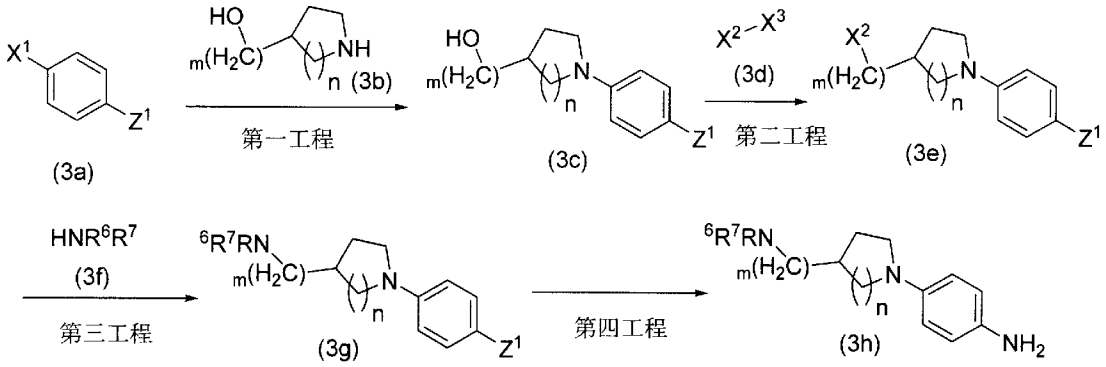
れるピペラジン化合物又はその塩と式(1c)で示されるアミン化合物とを常法により縮合させることにより、一般式(4)で示されるウレア化合物を得ることができる。

[0086] ＜第二工程＞

本工程は、反応工程式１＜第二工程＞の脱保護反応と同様にして、式(4)で示されるウレア化合物のアミノ基の保護基Rを脱保護した後、反応工程式１＜第一工程＞と同様に、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。

[0087] [化5]

反応工程式３



[0088] 上記反応工程式３において、X1、X2、X3は脱離性官能基を、Z1はニトロ基もしくは保護アミノ基を示し、R6 、R7はR2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、ｍは0～3を、ｎは１又は２を示す。

[0089] 上記反応工程式３に示す製造法は、反応工程式１及び２のアミン化合物(1c)の製造法である。脱離性官能基X1を有する化合物(3a)に対して、式(3b)で示されるアミノ基を有する化合物を反応させ、式(3c)で示されるヒドロキシル基を有する化合物とする第一工程、ヒドロキシル基を有する化合物(3c)に対して式(3d)で示される化合物を反応させて脱離性官能基X2を導入し、式(3e)で示される化合物とする第二工程、脱離性官能基 X2 に対してアミン化合物(3f)を反応させることにより縮合させ、式(3g)で示される化合物を得る第三工

程、第三工程で得られた化合物(3g)を常法に従いニトロ基の還元もしくはアミノ基の保護基を脱保護することにより、アミン化合物(3h)を得る第四工程を備えている方法である。

[0090] ＜第一工程＞

第一工程の化合物(3a)のX1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、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0091] 適当な溶媒中、式(3a)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(3b)で示されるアミン化合物又はその塩を用い、式(3a)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℃～180℃、好ましくは0℃～150℃で反応させることにより、式(3c)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。

[0092] 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。

[0093] 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、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0094] ＜第二工程＞

適当な溶媒中、式(3c)で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(3d)で示される脱離性官能基を

有する化合物を用い、式（3c）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℃～180℃、好ましくは0℃～150℃で反応させることにより、式(3e)で示される化合物を得ることができる。

[0095] 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、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。

[0096] 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、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0097] ＜第三工程＞

続いて適当な溶媒中、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0.8～3モルの式(3f)で示されるアミン化合物と、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0.8～3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。

[0098] 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。

[0099] 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、tert-ブトキシカリウム等を用いることが出来る。

[0100] ＜第四工程＞

Z1 がニトロ基の場合の還元反応は、ニトロ基を還元してアミノ基に変換する反応であればいずれの反応条件を用いることができるが、ニトロ化合物(3g)の他の官能基の性質を考慮して、反応条件を選択するのが好ましい。

[0101] 典型的な還元方法としては、次の方法を例示できる：

(A)水、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はそれらの混合溶媒中、式(3g)で示されるニトロ化合物１モルに対し、0.3～30モル、好ましくは0.5～20モルの塩化アンモニウム等のアンモニウム塩や、ヒドラジン水和物、塩酸などの存在下、0.01～10モル、好ましくは0.03～5モルの還元鉄、塩化スズ、塩化鉄などの還元触媒を0℃～150℃、好ましくは20℃～120℃で作用させる方法。

(B)アルコール類、エーテル類、酢酸エチル等のエステル類、蟻酸、酢酸等の有機酸又はそれらの混合溶媒中、式(3g)で示されるニトロ化合物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(3g)で示されるニトロ化合物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る方法。

[0102] また、Z1 が保護アミノ基である場合には、反応工程式１＜第二工程＞と同様にして脱保護してアミン化合物(3h)を得ることができる。

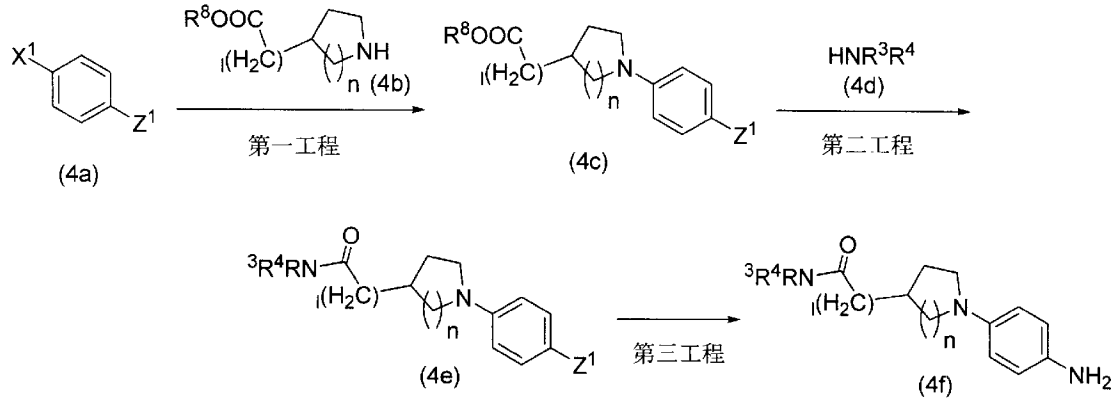
[0103] なお、反応工程式３において使用する化合物(3a)、(3b)、(3d)及び(3f)は、公知であるか、又は公知方法に従って製造することができる。

[0104] 更に、前記反応工程式１又は反応工程式２のアミン化合物(1c)、即ち、下記式(4f)で示されるアミン化合物は、下記の反応工程式４に示す方法によっ

ても製造することができる。

[0105] [化6]

反応工程式４



[0106] 上記反応工程式４において、X1、Z1、R3 、R4は前記と同義であり、R8 は前記R5と同義又はtert-ブチルジメチルシリル基等のシリル保護基が挙げられ、lは0～3を、ｎは1又は2を示す。

[0107] 上記反応工程式４に示す製造法は、脱離性官能基X1を有する化合物(4a)に、式(4b)で示されるアミノ基を有するエステル化合物を反応させ、式(4c)で示されるエステル基を有する化合物とする第一工程、エステル基を有する化合物(4c)に対してエステル基を脱保護した後、式(4d)で示されるアミン化合物と常法により縮合させることにより、式(4e)で示されるアミド化合物を得る第二工程、化合物(4e)を常法に従いニトロ基の還元もしくはアミノ基の保護基を脱保護することにより、アミン化合物(4f)を得る第三工程を備えている方法である。

[0108] ＜第一工程＞

本工程では、反応工程式３＜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。

[0109] ＜第二工程＞

本工程では、式(4c)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した後、反応工程式１＜第一工程＞と同様に式(4d)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、一般式(4e)

で示されるアミド化合物を得ることができる。

[0110] ＜第三工程＞

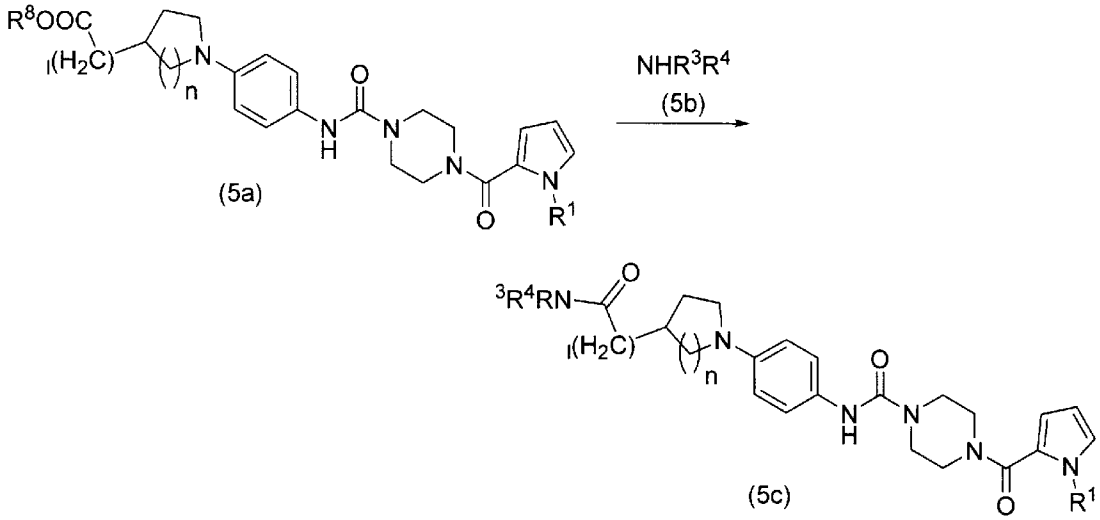
本工程では、反応工程式３＜第四工程＞と同様にして、Z1をアミノ基に導くことができる。

[0111] なお、反応工程式４において使用する化合物(4a)、(4b)及び(4d)は、公知であるか、又は公知方法に従って製造することができる。

[0112] 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５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出来る。

[0113] [化7]

反応工程式５



[0114] 上記反応工程式５においてR1、R3、R4、R8、及びn、lは前記と同義である。

[0115] 上記反応工程式５に示す製造法では、式(5a)で示されるエステル化合物を脱保護して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(5b)で示されるアミン化合物と縮合させることにより、アミド化合物(5c)を得ることができる。

[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] さらに、本発明の医薬の有効成分として有用な化合物（Ｉ）は酸付加物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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。本発明化合物が投与される哺乳動物としては、例えばヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジなどが挙げられる。哺乳動物への投与は、経口又は非経口経路で常法に従い行うことができる。

[0137] 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、アレルギー疾患、炎症性疾患、或いは筋変性疾患等が挙げられる。

[0138] アレルギー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、食物アレルギー等が例示され、好ましくは気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎である。

また炎症性疾患としては、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、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）、PTCA後再狭窄、慢性閉塞性動脈性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応等が例示される。

[0139] 筋変性疾患としては、筋原性疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー等の筋ジストロフィー、先天性ミオパチー等の各種ミオパチー、及び、神経原性筋疾患である筋萎縮性側索硬化症、さらに、肉離れ、カルディ

オミオパチー（心筋梗塞）、糖尿病性末梢血管障害（血管平滑筋障害）等が例示される。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筋変性疾患として好ましくは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症である。

[0140] さらに本発明化合物を含有する薬剤は、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、及び自己免疫疾患の治療、予防又は改善作用、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。

[0141] 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

[0142] 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。

[0143] なお、1H-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。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 実施例1

N-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-フェニル)-4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例1(1)

4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

4ークロロニトロベンゼン（31.5 g, 200 mmol）をN,N-ジメチルアセトアミド（80 ml）に溶解し、炭酸カリウム（35.9 g, 260 mmol）、4-ヒドロキシピペリジン（22.3 g, 220 mmol）を加え、130 ℃にて３時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、水を加えることにより析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥することにより4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン（41.3 g, 93%）を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.52-1.74 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 3.14-3.35 (m, 2H), 3.73-4.08 (m, 3H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0147] 実施例1(2)

4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン

実施例1(1)で得られた 4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン（11.1 g, 50 mmol）をメタノール（100 ml)、テトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、10% パラジウム-炭素（8.0 g）を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて７時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残留物にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン（9.25 g, 94%）を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.65-1.77 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.23-3.92 (m, 5H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0148] 実施例1(3)

N-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-フェニル)-4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

クロロ蟻酸4ーニトロフェニル（242 mg, 1.2 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解し-30 ℃下、実施例1(2)で得られた 4-ヒドロキシ-N-(4-アミノ

フェニル)ピペリジン (211 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (4 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(252 mg, 1.1 mmol)、トリエチルアミン (0.49 ml, 3.5 mmol) を加え、室温にて 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、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 (NH シリカゲル, メタノール : クロロホルム = 0:1～1:50) にて精製することにより、N-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-フェニル)-4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (256 mg, 62%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.60-1.78 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 6H), 3.75-3.90 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 6.08-6.15 (m, 1H), 6.25 (brs, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0149] 実施例2

4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸

実施例2(1)

1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

実施例1(1)に準じ、4-ヒドロキシピペリジンの代わりにイソニペコチン酸エチルエステルを用いることにより、1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(95%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H)

[0150] 実施例2(2)

1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例2(1)で得られた1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを用いることにより、1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (quant.) を赤茶色油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.78-2.13 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.20-3.64 (m, 4H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0151] 実施例2(3)

4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例2(2)で得られた1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル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)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル (80%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.75-2.12 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.67-2.84 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 6H), 3.70-3.93 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.06-6.15 (m 1H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H)

[0152] 実施例2(4)

4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸

実施例2(3)で得られた4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル(234 mg, 0.5 mmol)をテトラヒドロフラン(1.5 ml)、エタノール (1.5 ml)に溶解し２規定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0℃まで冷却した後、反応液に２規定塩酸（1.4 ml, 2.8 mmol）を加え、メタノール：クロロホルム（1:10）の混合溶媒で抽出し、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、減圧下溶媒留去して得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（167 mg, 75%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.79-2.13 (m, 4H), 2.38-2.54 (m, 1H), 2.65-2.87 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 6H), 3.71-3.94 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.28-6.46 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0153] 実施例3

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

実施例3(1)

1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

実施例2(1)で得られた1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル（2.78 g, 10 mmol）をエタノール（10 ml）に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液（5 ml, 20 mmol）を加え、１時間加熱還流した。室温まで冷却後、水（30 ml）、２規定塩酸（10 ml）を加えて析出した固体を濾取することにより1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸（2.47 g, 97%）を黄色固体として得た。

1H-NMR(DMSO-d6) : δ (ppm) 1.49-1.68 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 2H), 2.50-2.66 (m, 1H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 12.28 (br, 1H)

[0154] 実施例3(2)

1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド

実施例3(1)で得られた1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸（10.1

g, 40 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（25 ml）に溶解し、モルホリン（5.2 g, 60 mmol）、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（9.2 g, 48 mmol）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール１水和物（6.7 g, 44mmol）を加え、70 ℃にて一晩加熱攪拌した。室温まで冷却後、水に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1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド（12.1 g, 95%）を黄色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)： δ (ppm) 1.80-2.08 (m, 4H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 2H), 3.46-3.78 (m, 8H), 3.89-4.07 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

[0155] 実施例3(3)

1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例3(2)で得られた1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミドを用いることにより、1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド（90%）を赤紫色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)： δ (ppm) 1.72-1.89 (m, 2H), 1.92-2.15 (m, 2H), 2.45-2.74 (m, 3H), 3.28-3.80 (m, 12H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0156] 実施例3(4)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例3(3)で得られた1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド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-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（82%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3)：δ (ppm) 1.72-2.12 (m, 4H), 2.47-2.78 (m, 3H), 3.43-3

.90 (m, 18H), 3.80 (s, 3H), 6.07-6.16 (m, 1H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.44 (brs, 1H), 6.69-6.78 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0157] 実施例4

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

実施例4(1)

4-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例1(1)に準じ、4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-ヒドロキシメチルピペリジンを用いることにより、4-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (97%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.23-1.48 (m, 3H), 1.70-1.97 (m, 3H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93-4.07 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0158] 実施例4(2)

4-トシルオキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例4(1)で得られた 4-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (47.3 g, 200 mmol) をピリジン (300 ml) に溶解し、氷冷下、塩化 p-トルエンスルホニル (45.8 g, 240 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した。得られた固体を減圧下乾燥することにより4ートシルオキシメチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン(72.7 g, 93%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.20-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0159] 実施例4(3)

4-モルホリノメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例4(2)で得られた 4ートシルオキシメチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン（39.0 g, 100 mmol）をメチルエチルケトン（150 ml）に溶解しヨウ化ナトリウム（45.0 g, 300 mmol）を加え室温にて4日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて不溶物をセライトを用いて濾別した後、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にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより粗ヨード体を得た。得られた粗ヨード体をアセトニトリル（150 ml）に溶解し、炭酸カリウム（19.7 g, 143 mmol）、モルホリン（12.4 ml, 143 mmol）を加え室温にて２日間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出した後、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ーモルホリノメチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン(16.2 g, 2工程53%)を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.17-1.38 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 3H), 2.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32-2.53 (m, 4H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 4H), 3.86-4.05 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0160] 実施例4(4)

4-モルホリノメチル-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例4(3)で得られた4ーモルホリノメチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4ーモルホリノメチルーNー(4ーアミノフェニル)ピペリジン（97%）を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.25-1.73 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.16-2.70 (m, 8H), 3.27-3.85 (m, 8H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H)

[0161] 実施例4(5)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例4(4)で得られた4ーモルホリノメチルーNー(4ーアミノフェニル)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-(4-(4-モルホリノメチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.22-1.46 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.57-2.74 (m, 2H), 3.45-3.93 (m, 14H), 3.80 (s, 3H), 6.08-6.14 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.30-6.41 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H)

[0162] 実施例5

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

実施例5(1)

3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピロリジン

実施例4(2)で得られた 4ートシルオキシメチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン (39.0 g, 100 mmol) をメチルエチルケトン (150 ml) に溶解しヨウ化ナトリウム (45.0 g, 300 mmol) を加え室温にて5日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて不溶物をセライトを用いて濾別した後、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にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより粗ヨード体を得た。得られた粗ヨード体をアセトニトリル (160 ml), 水 (40 ml) に溶解し、炭酸カリウム (24.9

g, 180 mmol)、1,2,4-トリアゾール (9.32 g, 134 mmol) を加え 80 ℃にて6時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後水を加えて、析出した固体を濾取し、乾燥した。得られた固体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、3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピロリジン (16.4 g, 2工程63%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.55-1.80 (m, 1H), 2.00-2.35 (m, 4H), 2.97-3.14 (m, 1H), 3.31-3.64 (m, 3H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H)

[0163] 実施例5(2)

3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピロリジン

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例5(1)で得られた3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピロリジンを用いることにより、3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピロリジン (96%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.65-1.87 (m, 1H), 2.00-2.43 (m, 4H), 2.75-3.70 (m, 6H), 4.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)

[0164] 実施例5(3)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例5(2)で得られた3-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(3-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピロリ

ジン-1-イル)-フェニル)-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。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.62-1.78 (m, 1H), 2.02-2.38 (m, 4H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.22-3.67 (m, 7H), 3.77-3.94 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.07-6.15 (m, 1H), 6.19 (brs, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.70-6.78 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)

[0165] 実施例6

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

実施例6(1)

4-ヒドロキシエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例1(1)に準じ、4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-ヒドロキシエチルピペリジンを用いることにより、4-ヒドロキシエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (100%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.18-1.40 (m, 3H), 1.47-1.92 (m, 5H), 2.85-3.03 (m, 2H), 3.63-3.78 (m, 2H), 3.85-4.02 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0166] 実施例6(2)

4-トシルオキシエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例4(2)に準じ、4-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例6(1)で得られた4-ヒドロキシエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-トシルオキシエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン(93%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.13-1.35 (m, 2H), 1.55-1.84 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.82-3.01 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0167] 実施例6(3)

4-モルホリノエチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例6(2)で得られた 4ートシルオキシエチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン (2.02 g, 5.0 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し炭酸カリウム (1.38 g, 10 mmol), モルホリン (0.65 ml, 7.5 mmol) を加え80 ℃にて15時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルを加え、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 = 1:50～1:20) にて精製することにより、4ーモルホリノエチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン(1.23 g, 77%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.17-1.70 (m, 5H), 1.73-1.88 (m, 2H), 2.29-2.52 (m, 6H), 2.84-3.03 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 4H), 3.85-4.03 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0168] 実施例6(4)

4-モルホリノエチル-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例6(3)で得られた4ーモルホリノエチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4ーモルホリノエチルーNー(4ーアミノフェニル)ピペリジン (83%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.28-1.98 (m, 7H), 2.32-2.73 (m, 8H), 3.20-3.90 (m, 8H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

[0169] 実施例6(5)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例6(4)で得られた4ーモルホリノエチルーNー(4ーアミノフェニル)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-

(4-(4-モルホリノエチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (88%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.30-1.55 (m, 5H), 1.70-1.89 (m, 2H), 2.34-2.75 (m, 8H), 3.47-3.90 (m, 14H), 3.80 (s, 3H), 6.05-6.13 (m, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0170] 実施例7

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

実施例7(1)

4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例6(3)に準じ、モルホリンの代わりに1,2,3-トリアゾールを用いることにより、4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (39%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.25-1.72 (m, 3H), 1.77-2.05 (m, 4H), 2.84-3.05 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 2H), 4.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 2H)

[0171] 実施例7(2)

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

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例7(1)で得られた4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (91%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.23-1.60 (m, 3H), 1.65-2.10 (m, 4H), 2.44-2.73 (m, 2H), 3.10-3.75 (m, 4H), 4.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

[0172] 実施例7(3)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例7(2)で得られた4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (50%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.31-1.53 (m, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.55-2.78 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 6H), 3.73-3.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H)

[0173] 実施例8

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

実施例8(1)

4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例6(3)に準じ、モルホリンの代わりに1,2,4-トリアゾールを用いることにより、4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (78%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.23-1.65 (m, 3H), 1.74-2.03 (m, 4H), 2.82-3.09 (m, 2H), 3.85-4.08 (m, 2H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0174] 実施例8(2)

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

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例8(1)で得られた4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (99%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.20-1.55 (m, 3H), 1.66-1.90 (m, 4H), 2.43-2.64 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.45-4.05 (br, 2H), 4.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)

[0175] 実施例8(3)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例8(2)で得られた4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(4-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (45%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.30-1.98 (m, 7H), 2.53-2.75 (m, 2H), 3.43-3.67 (m, 6H), 3.71-3.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.07-6.15 (m, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.29-6.42 (m, 1H), 6.67-6.74 (m

, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)

[0176] 実施例9

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

実施例9(1)

4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例6(3) に従い、モルホリンの代わりに3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾールを用いて4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (84%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.25-1.90 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.88-4.10 (m, 4H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0177] 実施例9(2)

4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン

実施例1(2) に準じ4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例9(1)で得られた4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いて4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (97%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.28-1.55 (m, 3H), 1.62-1.89 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 2H), 3.10-3.60 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

[0178] 実施例9(3)

4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-(2-(3,5-ジメチル-1,2

,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例9(2)で得られた4-[2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンを用いて4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-(2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(76 %)を白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.30-1.55 (m, 3H), 1.72-1.95 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57-2.75 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 6H), 3.73-3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.06-6.13 (m, 1H), 6.31-6.38 (m, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 2H)

[0179] 実施例10

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

実施例10(1)

4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例6(3)に準じ、モルホリンの代わりにピラゾールを用いることにより、4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン(72%)を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.23-1.67 (m, 3H), 1.76-1.98 (m, 4H), 2.84-3.05 (m, 2H), 3.85-4.03 (m, 2H), 4.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.21-6.34 (m, 1H), 6.79 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.36-7.45 (m 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H)

[0180] 実施例10(2)

4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わり

に実施例10(1)で得られた4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (83%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.25-1.64 (m, 3H), 1.73-1.96 (m, 4H), 2.51-2.70 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 4.10-2.70 (br, 2H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8Hz, 1H)

[0181] 実施例10(3)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例10(2)で得られた4-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(4-(2-(ピラゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (56%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.30-1.52 (m, 3H), 1.70-1.97 (m, 4H), 2.53-2.74 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 6H), 3.71-3.93 (m, 4H), 3.80 (s,3H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.06-6.18 (m, 1H), 6.22-6.40 (m, 3H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H)

[0182] 実施例11

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

実施例11(1)

4-ヒドロキシプロピル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例1(1)に準じ、4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-ヒドロキシプロピルピペリジンを用いることにより、4-ヒドロキシプロピル-N-(4-ニトロフェ

ニル)ピペリジン (46%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.19-1.97 (m, 10H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.57-3.76 (m, 2H), 3.88-4.05 (m, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0183] 実施例11(2)

4-トシルオキシプロピル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例4(2)に準じ、4-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例11(1)で得られた4-ヒドロキシプロピル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-トシルオキシプロピル-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン(97%)を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.15-1.84 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.82-3.03 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0184] 実施例11(3)

4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例11(2)で得られた 4ートシルオキシプロピルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジン (4.19 g, 10.0 mmol) をアセトニトリル (40 ml) に溶解し炭酸カリウム (2.76 g, 20 mmol), 1,2,4-トリアゾール (1.04 g, 15.0 mmol) を加え80 ℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルを加え、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 = 1:100～1:30) にて精製することにより、4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (2.47 g, 78%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.17-1.39 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 1H), 1.70-2

.05 (m, 4H), 2.83-3.05 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0185] 実施例11(4)

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

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例11(3)で得られた4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (95%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.20-1.48 (m, 5H), 1.65-2.07 (m, 4H), 2.43-2.68 (m, 2H), 3.06-3.77 (m, 4H), 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J =8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

[0186] 実施例11(5)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例11(4)で得られた4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-ピペラジンカルボキサミド(67%)を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.20-1.48 (m, 5H), 1.66-2.05 (m, 4H), 2.52-2.74 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.92 (m, 4H), 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.31 (brs, 1H), 6.30-6.44 (m, 1H), 6.67-6.79 (m, 1H), 6.88, (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.1

Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

[0187] 実施例12

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

実施例12(1)

4-[3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

実施例7(1)に準じ、4ートシルオキシエチルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例11(2)で得られた4ートシルオキシプロピルーNー(4ーニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (69%) を黄色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.16-1.40 (m, 4H), 1.48-1.67 (m, 1H), 1.70-2.09 (m, 4H), 2.83-3.05 (m, 2H), 3.85-4.03 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[0188] 実施例12(2)

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

実施例1(2)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの代わりに実施例12(1)で得られた4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-ニトロフェニル)ピペリジンを用いることにより、4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-アミノフェニル)ピペリジン (94%) を赤紫色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.23-1.46 (m, 5H), 1.59-1.87 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.45-2.63 (m, 2H), 3.30-3.52 (m, 4H), 4.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d,

J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.7 Hz, 1H)

[0189] 実施例12(3)

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

実施例1(3)に準じ、4-ヒドロキシ-N-(4-アミノフェニル)ピペリジンの代わりに実施例12(2)で得られた4-[2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]-N-(4-アミノフェニル)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-(4-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(57%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.22-1.48 (m, 5H), 1.68-2.08 (m, 4H), 2.50-2.72 (m, 2H), 3.45-3.66 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.90 (m, 4H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.07-6.14 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.87, (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H)

[0190] 実施例13

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

実施例13(1)

4-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

クロロ蟻酸ー4ーニトロフェニル (7.26g, 36.0 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し-30 ℃下、実施例3(3)で得られた 1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-モルホリンカルボキサミド (8.68 g, 30.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を滴下した。同温にて30分間攪拌した後、Nーベンジルオキシカルボニルピペラジン (7.27 g, 33.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液、トリエチルアミン (14.0 ml, 100 mmol) を加え、室温にて

13時間、更に60 ℃にて４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、希水酸化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（シリカゲル，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-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (9.02g, 56%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.72-1.87 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 2H), 2.47-2.78 (m, 3H), 3.38-3.77 (m, 18H), 5.16 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.44 (m, 5H)

[0191] 実施例13(2)

N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例13(1)で得られた4-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（5.89 g, 11.0 mmol）をテトラヒドロフラン（80 ml）、メタノール（80 ml）懸濁し、10% パラジウム-炭素（1.5 g）を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液を減圧下濃縮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 = 1:50～1:15）にて精製することにより、N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (3.62 g, 82%) を乳白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3) : δ (ppm) 1.73-1.86 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.48-2.76 (m, 3H), 2.83-3.00 (m, 4H), 3.35-3.78 (m, 15H), 6.22 (s, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 2H)

[0192] 実施例13(3)

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

1-エチルピロール-2-カルボン酸（153 mg, 1.1 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（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（253 mg, 1.3 mmol）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール１水和物（185 mg, 1.2mmol）、実施例13(2)で得られた N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（201 mg, 0.5 mmol）を加え、60 ℃にて15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 = 1:50～1:30）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-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（228 mg, 44%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.72-2.10 (m, 4H), 2.48-2.80 (m, 3H), 3.40-3.92 (m, 18H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.08-6.17 (m, 1H), 6.28-6.40 (m, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0193] 実施例14

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

実施例2(4)で得られた4-((((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（440 mg, 1.0 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（3 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（230 mg, 1.2 mmol）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール１水和物（168 mg, 1.1 mmol）、ピペリジン（0

.12 ml, 1.2 mmol）を加え、60 ℃にて６時間加熱撹拌した。反応液を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、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、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 = 1：50～1：20）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-(4-(4-ピペリジン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（226 mg, 45%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)：δ(ppm) 1.58-1.67 (m, 6H), 1.77-2.00 (m, 4H), 2.54-2.74 (m, 3H), 3.34-3.93 (m, 17H), 6.05-6.15 (m, 1H), 6.32-6.50 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0194] 実施例15

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

実施例14に準じ、ピペリジンの代わりに1-メチルピペラ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-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（14%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)：δ(ppm) 1.63-2.15 (m, 4H), 2.30-2.77 (m, 10H), 3.52-3.93 (m, 17H), 6.08-6.15 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

[0195] 実施例16

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

実施例14に準じ、ピペリジンの代わりに2-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-(4-(4-(2-モル

ホリノエチルカルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド（38%）を淡黄色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)：δ(ppm) 1.75-2.03 (m, 4H), 2.14-2.29 (m, 1H), 2.34-2.55 (m, 6H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.49-3.87 (m, 17H), 6.02-6.18 (m, 2H), 6.31-6.40 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.67-6.75 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

[0196] 実施例17

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

実施例14に準じ、ピペリジンの代わりに3-アミノメチルピ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-(4-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)フェニル) -1-ピペラジンカルボキサミド（33%）を乳白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl3)：δ(ppm) 1.76-1.99 (m, 4H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 2H), 3.44-3.88 (m, 13H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.10 (dd, J = 2.7, 3.8 Hz, 1H), 6.25-6.40 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.34 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 1H), 8.45-8.60 (m, 2H)

参考例

[0197] [Method A]

実施例13(3)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。

[0198] [Method B]

実施例13(2)で得られた N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミドをテトラヒドロフラン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。

[0199] 参考例1

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

Method A 収率：53%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.72-2.13 (m, 4H), 2.49-2.80 (m, 3H), 3.46-4.08 (m, 18H), 6.23-6.32 (m, 1H), 6.33 (brs, 1H), 6.50-6.63 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 9.50 (brs, 1H)

[0200] 参考例2

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

Method A 収率：25%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.60-2.15 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.47-2.79 (m, 3H), 3.40-3.82 (m, 18H), 5.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37-6.54 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.63 (brs, 1H)

[0201] 参考例3

4-((1-メチルピロール-3-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：42%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.65-2.12 (m, 4H), 2.47-2.80 (m, 3H), 3.45-3.87 (m, 18H), 3.67 (s, 3H), 6.24-6.32 (m, 1H), 6.47 (brs, 1H), 6.53-6.62 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0202] 参考例4

4-((チオフェン-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：54%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.70-2.10 (m, 4H), 2.45-2.80 (m, 3H), 3.43-3.91 (m, 18H), 6.37 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02-7.13 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 1H)

[0203] 参考例5

4-((チオフェン-3-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：70%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.72-2.10 (m, 4H), 2.48-2.80 (m, 3H), 3.38-3.89 (m, 18H), 6.44 (brs, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H)

[0204] 参考例6

4-((フラン-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：76%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.71-2.10 (m, 4H), 2.48-2.81 (m, 3H), 3.45-4.00 (m, 18H), 6.34-6.46 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H)

[0205] 参考例7

4-((フラン-3-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：58%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.73-2.07 (m, 4H), 2.50-2.84 (m, 3H), 3.47-3.85 (m, 18H), 6.53-6.62 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J

= 8.9 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.85 (brs, 1H)

[0206] 参考例8

4-((イソキサゾール-5-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：56%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.72-2.09 (m, 4H), 2.49-2.78 (m, 3H), 3.48-3.90 (m, 18H), 6.37 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H)

[0207] 参考例9

4-((1-メチルイミダゾール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミ

Method A 収率：27%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.73-2.10 (m, 4H), 2.47-2.80 (m, 3H), 3.47-3.88 (m, 16H), 3.91 (s, 3H), 4.14-4.34 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0208] 参考例10

4-(シクロペンチルカルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：84%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.50-2.11 (m, 12H), 2.47-2.98 (m, 4H), 3.34-3.80 (m, 18H), 6.44 (brs, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

[0209] 参考例11

4-(ベンゾイル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method B 収率：69%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.70-2.10 (m, 4H), 2.47-2.77 (m, 3H), 3.30-3

.95 (m, 18H), 6.49 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 5H)

[0210] 参考例12

4-((1-メチルインドール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

Method A 収率：59%

1H-NMR (CDCl3) : δ (ppm) 1.72-2.10 (m, 4H), 2.47-2.79 (m, 3H), 3.47-3.95 (m, 21H), 6.30 (s, 1H), 6.63 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11-7.43 (m, 5H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

[0211] 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-(6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0212] 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-(5,6-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0213] 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-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0214] 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-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

[0215] 参考例17

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

[0216] 参考例18

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13～18は、国際公開WO2008-122787号公報の方法に準じて合成した。

[0217] 参考例19

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

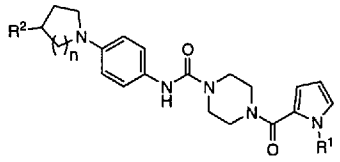
[0218] 試験例１　造血器型酵素（H-PGDS）阻害作用

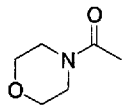
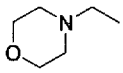
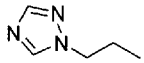
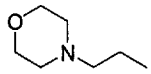
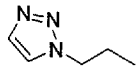
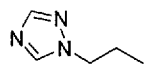
Urade、Y.らの方法（J. Biol. Chem. 262, 3820-3825 (1987)）に準拠して実施した。すなわち、反応液(49μL)；100mM Tris-HCl (pH 8.0)、1mM 還元型グルタチオン、 0.1mg/mLγ－グロブリン、ヒトH-PGDS（適量）及び化合物（終濃度：0.01～100μM）を25℃で5分間プレインキュベーションした。なお、溶媒対照群（Control群）には終濃度1% DMSO溶液を添加した。次いで、[14C]プロスタグランジンH2(終濃度：10μM)1μLを添加することで反応を開始した。反応開始１分後に-20℃の反応停止液（ジエチルエーテル/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（有機溶媒相）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、この結果を第１表に示した。

[0219]

[表1]

第1表

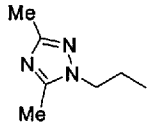
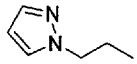
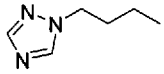
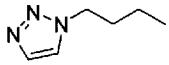
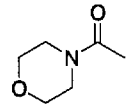
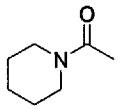
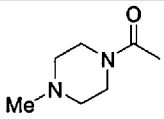
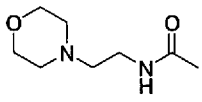
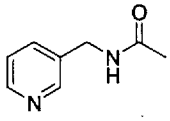


化合物番号	R^1	n	R^2	H-PGDS 阻害率 (%)	IC50 (nM)
1	Me	2		62.2	58
2	Me	2		53.7	86
3	Me	2		54.2	76
4	Me	2		61.5	54
5	Me	1		55.5	67
6	Me	2		68.3	43
7	Me	2		66.7	71
8	Me	2		58.9	62

[0220]

[表2]

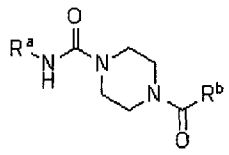
第1表（続き）

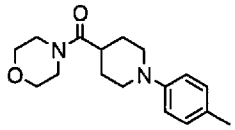
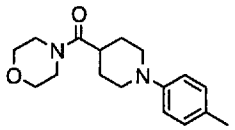
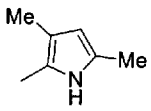
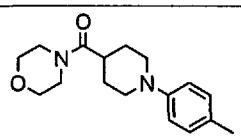
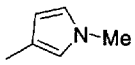
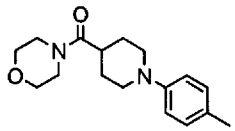
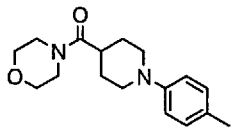
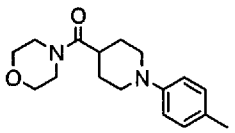
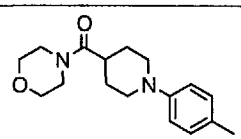
化合物番号	R^1	n	R^2	H-PGDS 阻害率 (%)	IC50 (nM)
9	Me	2		54.8	85
10	Me	2		74.3	40
11	Me	2		71.3	46
12	Me	2		72.7	37
13	Et	2		51.8	91
14	Me	2		73.6	32
15	Me	2		61.3	60
16	Me	2		61.1	59
17	Me	2		61.7	60

[0221]

[表3]

第1表（続き）

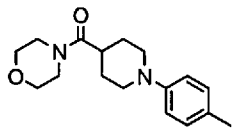
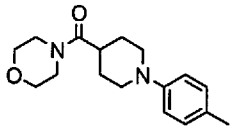
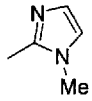
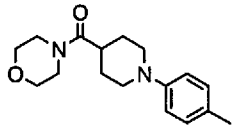
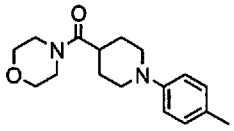
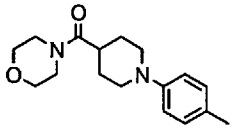
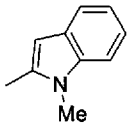
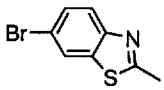
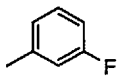
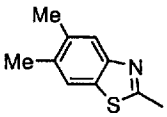
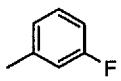
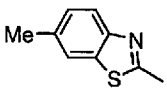
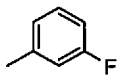


化合物番号	R^a	R^b	H-PGDS 阻害率 (%)	IC50 (nM)
参考例 1			2.4	> 1000
参考例 2			3.9	> 1000
参考例 3			-4.8	> 1000
参考例 4			18.0	340
参考例 5			9.4	732
参考例 6			-2.7	> 1000
参考例 7			-4.2	> 1000

[0222]

[表4]

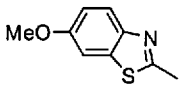
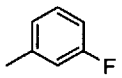
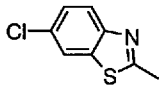
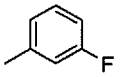
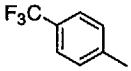
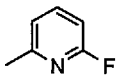
第1表（続き）

化合物番号	R^a	R^b	H-PGDS 阻害率 (%)	IC50 (nM)
参考例 8			-6.6	> 1000
参考例 9			-2.8	> 1000
参考例 10			-2.2	> 1000
参考例 11			15.8	437
参考例 12			-0.4	> 1000
参考例 13			45.1	106
参考例 14			31.6	222
参考例 15			27.9	260

[0223]

[表5]

第１表（続き）

化合物番号	R^a	R^b	H-PGDS 阻害率 (%)	IC50 (nM)
参考例 16			20.9	318
参考例 17			33.8	204
参考例 18			1.8	> 1000

[0224] 参考例１～12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１～12は阻害効果を殆ど示さなかった。

[0225] また参考例13～17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18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。

[0226] これら参考例13～18よりも、本発明化合物は強いH-PGDS阻害効果を示すことが明らかとなった。

[0227] 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。

[0228] 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。対照群の動物へは媒体のみを経口投与した。

[0229] 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。

[0230] 鼻腔洗浄液中PGD2低下率を以下の計算式にて算出し、その結果を第２表に示す。

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

[0231] 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。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19を用いた。

[0232]

[表6]

第２表

化合物	鼻腔洗浄液中 PGD2 濃度の低下率（%）
実施例３	77.5*
参考例 19	77.0*
参考例 13	7.9
参考例 14	3.9
参考例 15	26.6
参考例 16	-27.4
参考例 17	-38.1
参考例 18	31.0

[0233] 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19と同等のPGD2濃度の低下率を示した（共に作用あり）。一方、特許文献３に開示された参考例13～18については、有意なPGD2濃度の低下を示さなかった。

[0234] 試験例３

抗原誘発鼻炎モルモットの好酸球浸潤抑制作用

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。

[0235] 供試化合物（30mg/kg）は、２回の点鼻感作及び鼻炎反応惹起時の計３回、各操作の1時間前に経口投与した。対照群の動物へは媒体のみを経口投与した。

[0236] 鼻炎反応惹起6時間後に、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3分間回収した。回収された液を40μmのセルストレーナーで濾過し、4℃、300×g、10分間遠心した

後、上清を吸引除去した。細胞ペレットに250μLの鼻腔洗浄溶液を加え懸濁した。この細胞懸濁液中の総細胞数（×105 cells）を、自動血球計数装置（F-820、Sysmex社）を用いて測定した。

[0237] 集細胞遠心装置（Cytospin-3、Shandon）を用いて、細胞塗抹標本を作製し、細胞染色液を用いて染色後、顕微鏡観察下（倍率200倍）で単核球数、好酸球数、好中球数を総数が300個になるようにカウントした。各細胞の構成比率を計算し、鼻腔洗浄液中の好酸球を以下の計算式より算出した。

好酸球数（×105 cells）＝

（好酸球のカウント数 ÷ 総数のカウント数（３００）） × 総細胞数

[0238] 鼻腔洗浄液中の好酸球数に関する減少率を好酸球浸潤抑制率と捉え、以下の計算式より算出し、その結果を第３表に示す。

抑制率（%）＝

｛（対照群の好酸球数 － 化合物投与群の好酸球数）÷（対照群の好酸球数 － 正常群の好酸球数）｝ ×100

[0239] 各群16例を確保し、対照群の鼻腔洗浄液中の好酸球数と、各化合物投与群のそれとを比較した。なお有意水準が0.05未満の場合に好酸球浸潤抑制作用有りとして表中(*)で示した。

[0240] [表7]

第３表

化合物	好酸球浸潤抑制率（%）
実施例３	49.9*
参考例 13	34.2
参考例 14	-25.1
参考例 15	-133.3*
参考例 16	-108.0*
参考例 17	16.6

[0241] 第３表の結果、本発明化合物は、有意な好酸球浸潤抑制作用を有することが明らかとなった。一方、特許文献３において、高いGST2阻害活性（Range A）を有する化合物として開示されている参考例13～17は、好酸球浸潤を亢進す

るか、或いは有意な好酸球浸潤抑制作用を示さなかった。

[0242] 試験例４

マウス前肢握力試験

病態群として4週齢雄性C57BL/10-mdx（mdx）マウスを、正常群として4週齢雄性C57BL/10Sn（wild）を試験に供した。入荷後馴化期間を設けて、5週齢時に各個体の前値を測定し、各群に10匹の個体を割り付けた。その翌日より、供試化合物（30mg/kg）を1日1回、4週間連続経口投与した。対照群の動物へは媒体のみを経口投与した。投与開始から4週間後に前肢握力を測定した。評価指標は、小動物握力測定装置（GPM-100M、Melquest社）を用いて測定した5回の前肢握力測定値(kg)の平均値を体重(kg)で除した値を用いた（参考文献：Muscle Nerve. ,35, 43-48 (2007)）。

[0243] 前肢握力の改善作用の発現の有無については、各群9例以上を確保し、まず、対照群の値が正常群の値に比べ有意に低下していることを確認後、対照群の値と化合物群の値を比較した。有意水準が0.05未満の場合に作用有りと判断し、表中(#)及び(*)で示した。その結果を第４表に示す。

[0244] [表8]

第４表

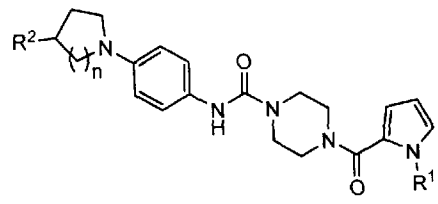
群	前肢握力測定値／体重 (kg/kg)
正常群	5.40±0.20
対照群	4.32±0.17#
実施例３	4.80±0.09*
参考例 13	4.37±0.15
参考例 14	4.26±0.22
参考例 15	4.20±0.20
参考例 16	4.29±0.24
参考例 17	4.48±0.15

[0245] 第４表の結果、対照群では正常群に比較して有意な筋力低下を認めた。本発明化合物は、対照群に対して前肢握力における改善作用を有することが明らかとなった。一方、参考例13～17は、有意な改善作用を認めなかった。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（Ｉ）

[化1]



（Ｉ）

（Ｉ）

[式中、R1は炭素数１～６アルキル基を示し、R2は水酸基、置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基のいずれかを示し、R3、R4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、R3とR4は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、R5 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数１～６アルキル基を示し、nは１又は２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] R1はメチル基、又はエチル基を示し、R2は水酸基、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、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、R3、R4は同一又は相異なって、水素原子、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、R3とR4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、R5 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し、nは１又は２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] R1はメチル基を示し、R2は置換基としてモルホリノ基、ピラゾリル基、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(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、該トリアゾリル基は置換基を１～２個有していてもよく、R3とR4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、R5 は水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、nは２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] R1はメチル基を示し、R2は、置換基として1,2,3-トリアゾリル基、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基、又はモルホリノ基のいずれかを有していてもよい直鎖状の炭素数１～３アルキル基を示すか、-(C=O)-N(R3)(R4)基、又は -(C=O)-OR5 基を示し、R3とR4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R5 は水素原子、又はエチル基を示し、nは２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：

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

・4-(((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸

・4-((1-メチルピロール-2-イル)-カルボニル)-N-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリノメチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(3-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリノエチルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(2-(ピラゾール-1-イル)-エチル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-プロピル)ピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-モルホリン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)-フェニル)-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-(4-(4-ピペリジン-1-イル-カルボニルピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(2-モルホリ

ノエチルカルボニル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-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-(4-(4-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)フェニル) -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及び／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、炎症性疾患、又は筋変性疾患である請求項８に記載の予防剤及び／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を予防及び／又は治療する方法であって、哺乳動物に対して請求項１～５のいずれかに記載の化合物の前記疾患に対する予防又は治療有効量を投与する、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及び／又は治療方法。

[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の予防及び／又は治療剤を製造するための請求項１～５のいずれかに記載の化合物の使用。

[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予防及び／又は治療方法に使用するための請求項１～５のいずれかに記載の化合物。