

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-522295

(P2009-522295A)

(43) 公表日 平成21年6月11日 (2009.6.11)

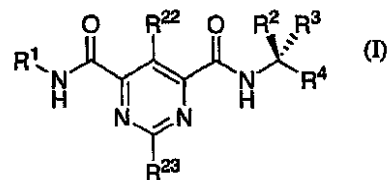
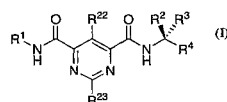
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/28 (2006.01)	C O 7 D 239/28	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C 2 O 6
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 114 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-548755 (P2008-548755)	(71) 出願人	508194205
(86) (22) 出願日	平成18年12月28日 (2006.12.28)		アラントス・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月26日 (2008.8.26)		ホールディング・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/049521		アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
(87) 国際公開番号	W02007/079199		20、サウザンド・オークス、ワン・アム
(87) 国際公開日	平成19年7月12日 (2007.7.12)		ジエン・センター・ドライブ、エム/エス
(31) 優先権主張番号	60/755,539		・28-2-シー
(32) 優先日	平成17年12月30日 (2005.12.30)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は一般的には、メタロプロテアーゼ介在疾患、特には、MMP-13 介在疾患の治療に有用である式 (I) の置換ビスーアミドピリミジン化合物に関連する。

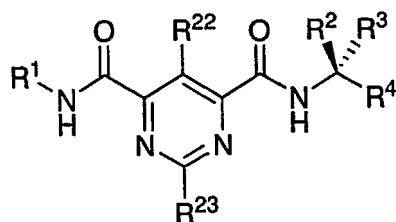


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



一般式 (I)

(式中 :

R¹ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R¹ は場合により 1 回以上置換され、または

R¹ は 1 つの R¹⁶ 基によって場合により置換され、および、1 以上の R⁹ 基によって場合により置換され；

R² は、水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、COOR¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、SO₂R¹⁰および SO₂NR¹⁰R¹¹ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

R³ は水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、COOR¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、SO₂R¹⁰および SO₂NR¹⁰R¹¹ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

R⁴ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択さ

れ、ここで、 R^4 は場合により 1 回以上置換され；

各々の場合の R^5 は水素、アルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $C(O)OR^{10}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

各々の場合の R^9 は R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $COOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ OR^{10} 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NO_2 、 (C_0-C_6) －アルキル－ CN 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}$ － (C_0-C_6) －アルキル－ヘテロアリール、 $C(O)NR^{10}$ － (C_0-C_6) －アルキル－アリール、 $S(O)_2NR^{10}$ － (C_0-C_6) －アルキル－ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10}$ －アルキル、 $S(O)_2$ － (C_0-C_6) －アルキル－アリール、 $S(O)_2$ － (C_0-C_6) －アルキル－ヘテロアリール、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ －アルキル－ $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ －アルキル－ $C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ －アルキル－ $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ $C(O)NR^{10}$ － (C_0-C_6) －アルキル－ $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NR^{10} － $C(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NR^{10} － $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NR^{10} － $C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NR^{10} － $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) －アルキル－ NR^{10} － $S(O)_yR^{11}$ 、 $O-(C_0-C_6)$ －アルキル－アリールおよび $O-(C_0-C_6)$ －アルキル－ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

ここで、各々の R^9 基は場合により置換され、もしくは

各々の R^9 基は 1 以上の R^{14} 基によって場合により置換され；

R^{10} および R^{11} は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは場合により置換され、または R^{10} および R^{11} は、これらが結合する窒素原子と一緒にするとき、炭素原子を含み、 O 、 S もしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を場合により含み、場合により置換される、3 から 8 員環を完成させ；

R^{14} は水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルおよびハロからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

10

20

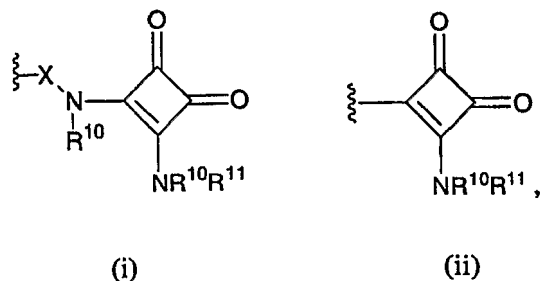
30

40

50

R^{16} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) および (ii) :

【化 2】



10

からなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

20

R^{22} および R^{23} は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 CN 、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ およびフルオロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、およびフルオロアルキルは、場合により 1 回以上置換され；

30

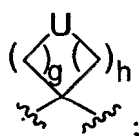
R^{30} はアルキルおよび $(C_0 - C_6)$ -アルキル-アリールからなる群より選択され、ここで、アルキルおよびアリールは場合により置換され；

R^{50} は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、アリール、およびヘテロアリールは場合により置換され；

40

E は結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【化 3】



50

からなる群より選択され；

UはC(R⁵R¹⁰)、NR⁵、O、S、S=OおよびS(=O)₂からなる群より選択され；

W¹はO、NR⁵、S、S=O、S(=O)₂、N(R¹⁰)(C=O)、N(R¹⁰)S(=O)₂およびS(=O)₂N(R¹⁰)からなる群より選択され；

Xは結合および(CR¹⁰R¹¹)_wE(CR¹⁰R¹¹)_wからなる群より選択され；

gおよびhは0から2より独立して選択され；

wは0から4より独立して選択され；

xは0から2より選択され；

yは1および2から選択され；

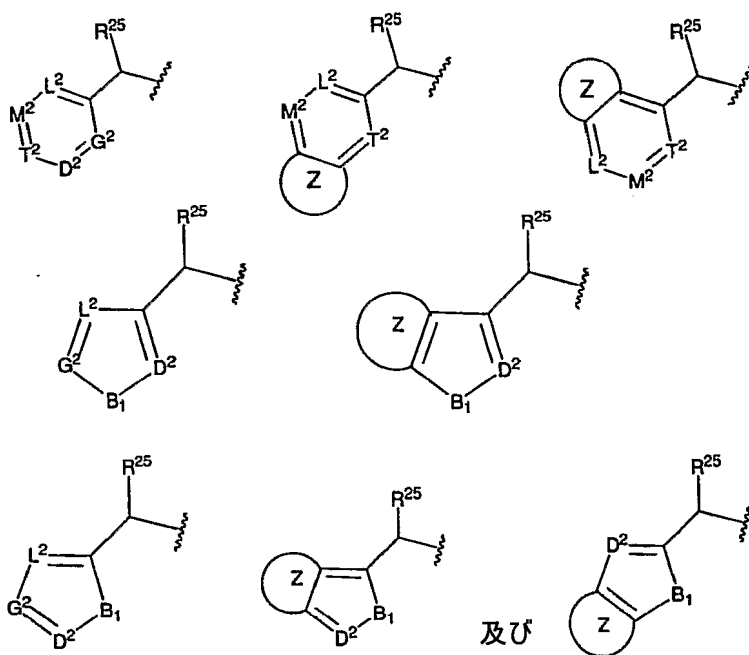
ただし、R²およびR³が両者とも水素であることはない。))

による化合物並びにこれらのN-オキシド、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、製剤、多形、ラセミ混合物および立体異性体。

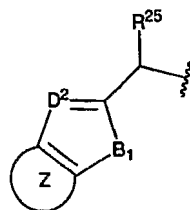
【請求項2】

R¹が、

【化4】



及び



(ここで：

R¹⁸は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹およびNR¹⁰R¹¹からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、場合により1回以上置換され；

R²⁵は水素、アルキル、シクロアルキル、CO₂R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹¹およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

B₁はNR¹⁰、OおよびS(O)_xからなる群より選択され；

D²、G²、L²、M²およびT²はCR¹⁸およびNからなる群より独立して選択され；並びに

Zはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される5から8員環、

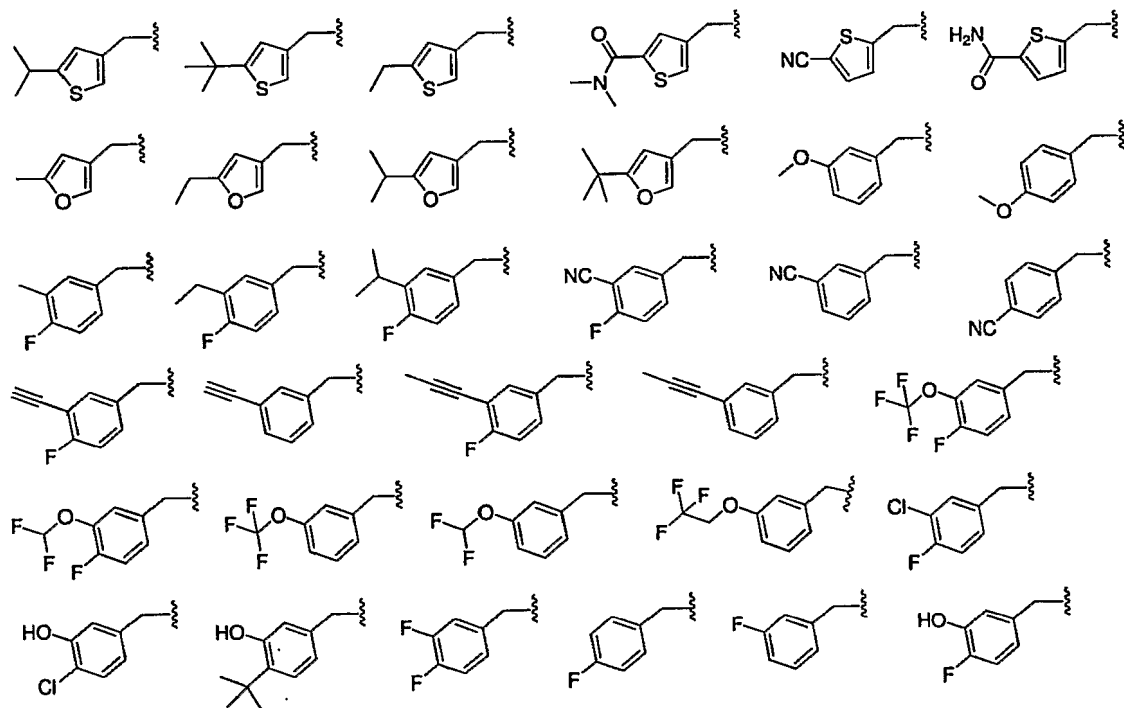
またはアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される5から6員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1回以上置換される。)

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

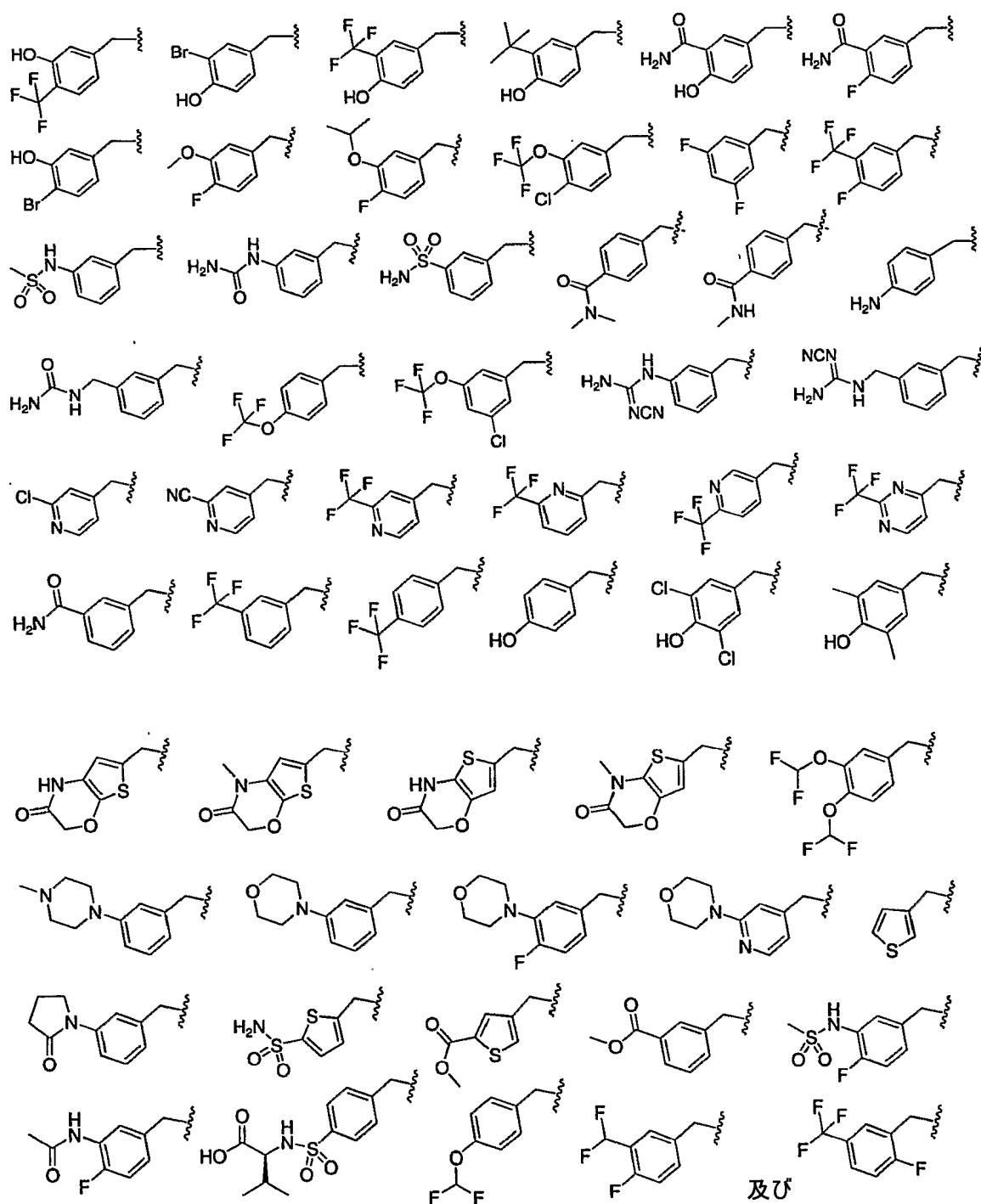
R¹が、

【化5】



10

20



10

20

30

及び

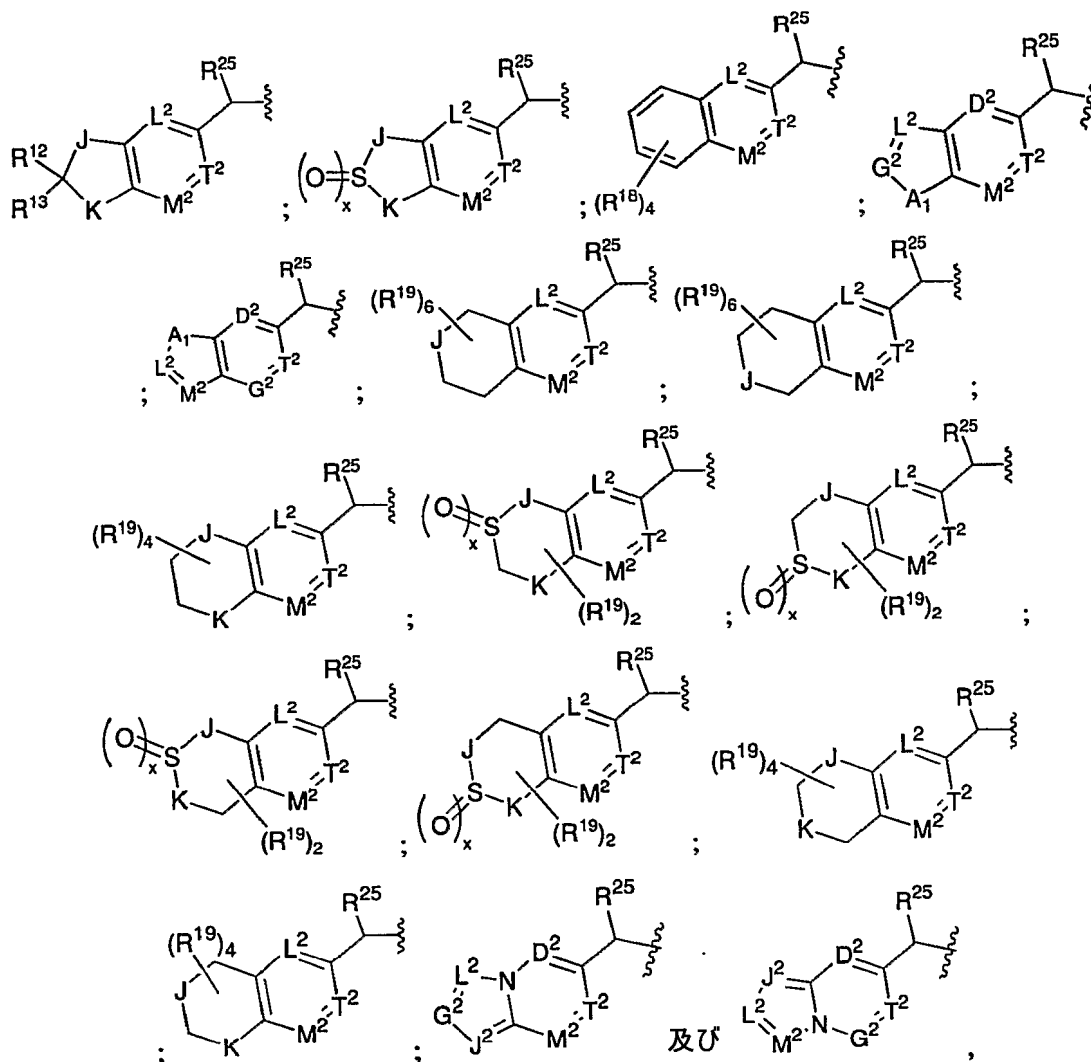
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R が、

40

【化 6】



(ここで：

R^{12} および R^{13} は、水素、アルキルおよびハロからなる群より独立して選択され、ここで、アルキルは、場合により 1 回以上置換され、または、 R^{12} および R^{13} は一緒になって $=O$ 、 $=S$ もしくは $=NR^{10}$ を場合により形成し；

R^{18} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換され；

R^{19} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 OH 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 OR^{10} 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ および $NR^{10}R^{11}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により 1 回以上置換され、または、2 つの R^{19} 基が 1 個の炭素原子と一緒にになって $=O$ 、 $=S$ もしくは $=NR^{10}$ を場合により形成し；

R^{25} は水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ お

10

20

30

40

50

よびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

JおよびKは $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群より独立して選択され；

A_1 は NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群より選択され；並びに

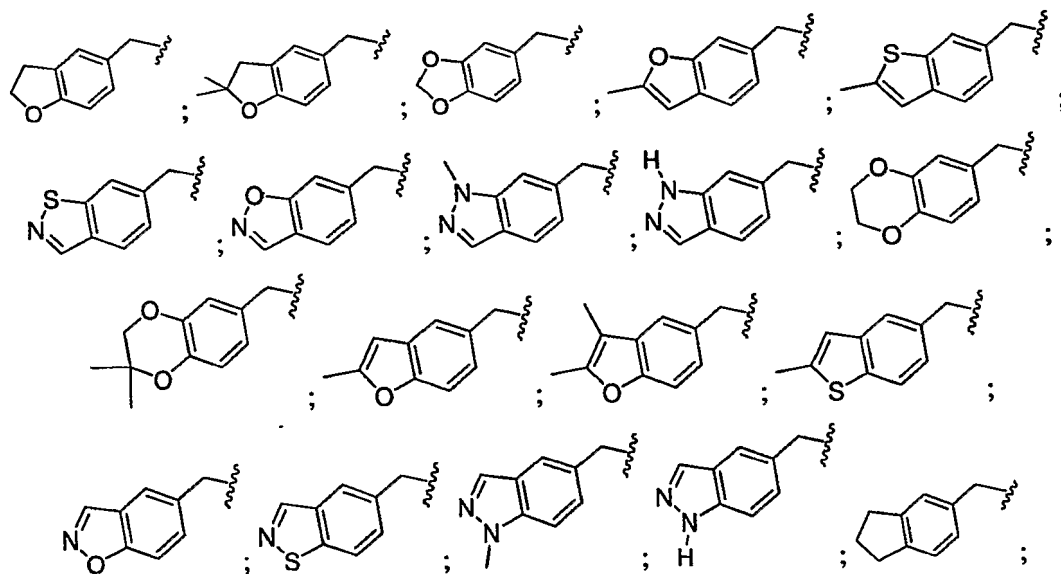
D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は、 CR^{18} およびNからなる群より独立して選択される。）

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

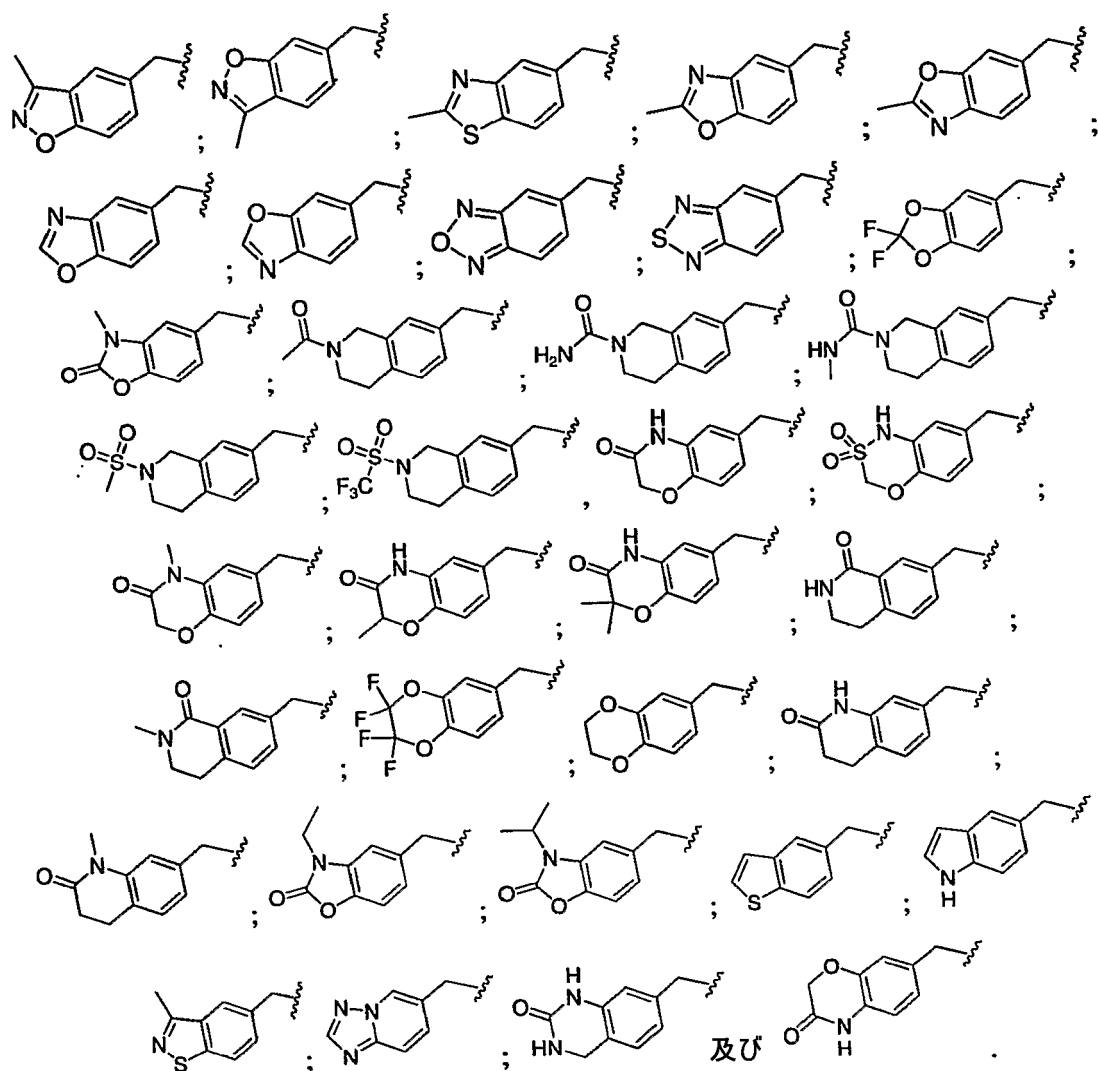
R^1 が、

【化7】



10

20



10

20

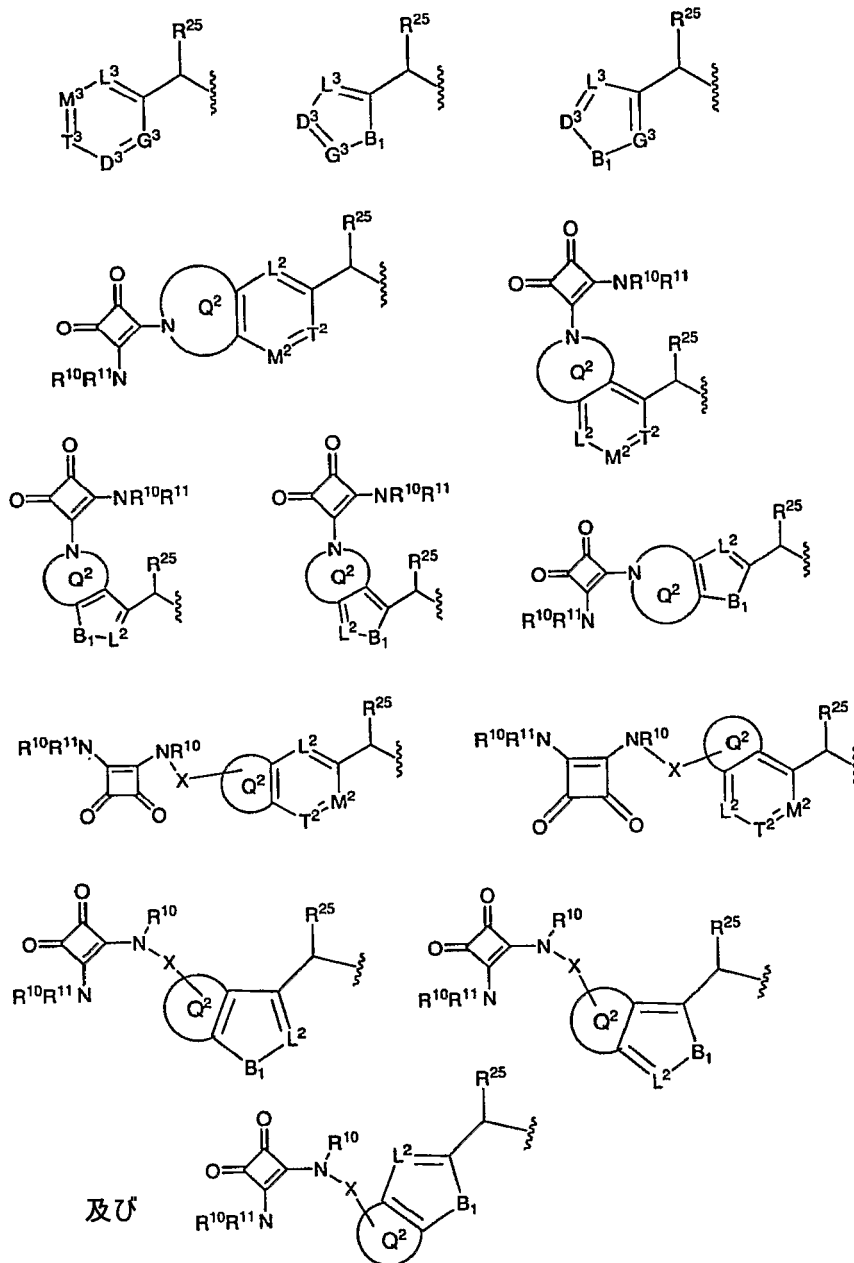
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R¹ が、

【化 8】



10

20

30

及び

(ここで：

R^{1 8} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、CO₂R^{1 0}、OR^{1 0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1 0}CONR^{1 0}R^{1 1}、NR^{1 0}COR^{1 1}、NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、NR^{1 0}SO₂NR^{1 0}R^{1 1}、SO₂NR^{1 0}R^{1 1} および NR^{1 0}R^{1 1} からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され；

40

R^{1 9} は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR^{1 0}R^{1 1}、CO₂R^{1 0}、OR^{1 0}、OCF₃、OCHF₂、NR^{1 0}CONR^{1 0}R^{1 1}、NR^{1 0}COR^{1 1}、NR^{1 0}SO₂R^{1 1}、NR^{1 0}SO₂NR^{1 0}R^{1 1}、SO₂NR^{1 0}R^{1 1} および NR^{1 0}R^{1 1} からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、およびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され、または、2つのR^{1 9}基が1個の炭素原子と

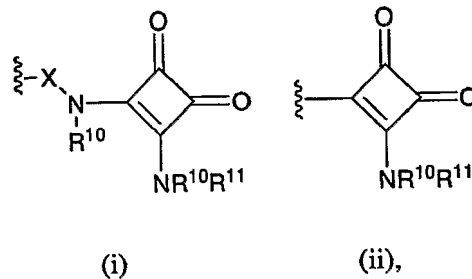
50

一緒になって=O、=Sもしくは=NR¹⁰を場合により形成し；

R²⁵は水素、アルキル、シクロアルキル、CONR¹⁰R¹¹およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

L²、M²、およびT²はCR¹⁸およびNからなる群より独立して選択され；

D³、G³、L³、M³、およびT³は、N、CR¹⁸、(i)、もしくは(ii)、
【化9】



10

から独立して選択され、

ただし、L³、M³、T³、D³、およびG³のうちの1つは(i)もしくは(ii)であり；

B₁は、NR¹⁰、OおよびS(O)_xからなる群より選択され；並びに

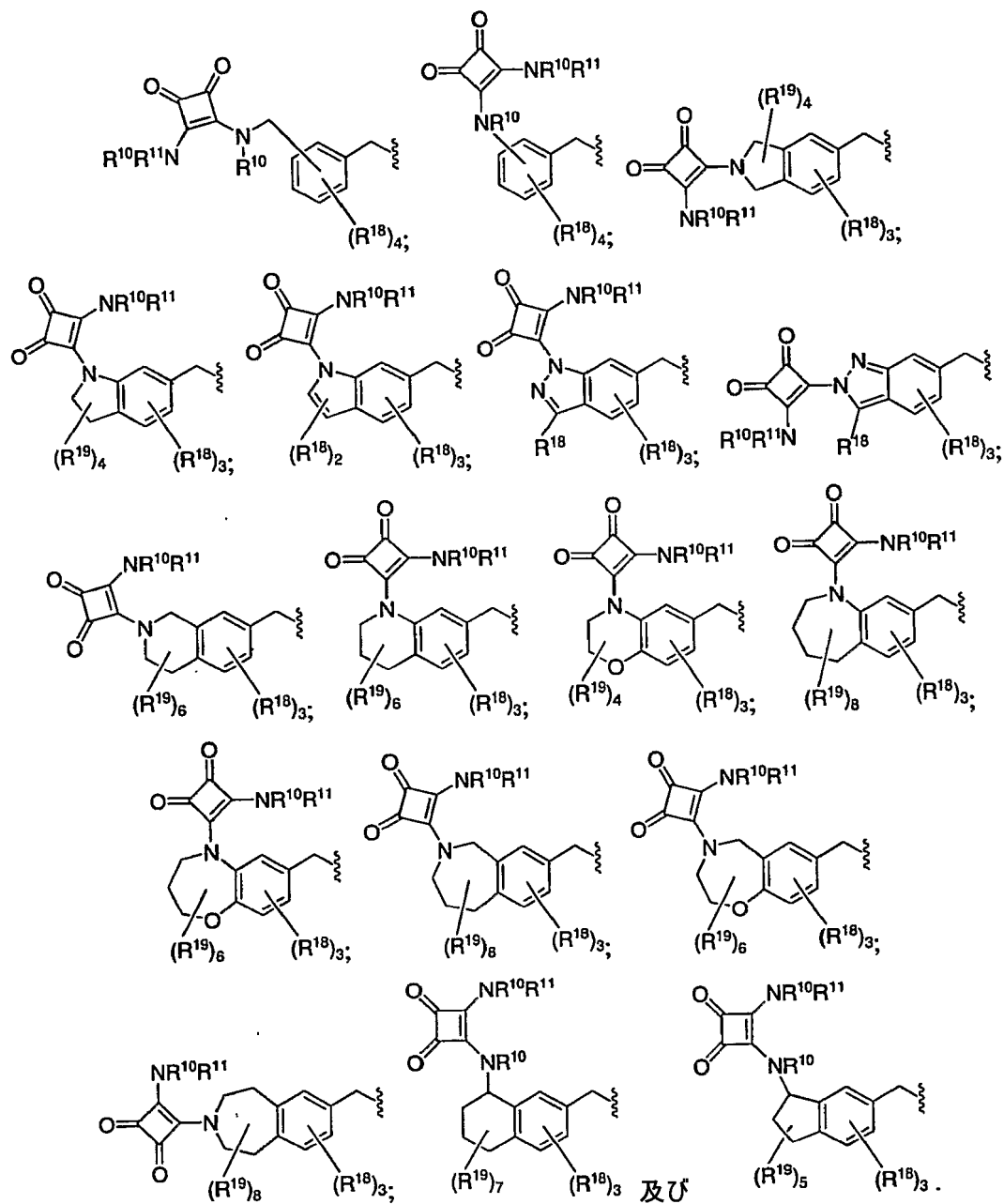
Q²はR¹⁹で場合により1回以上置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される5から8員環である。) からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項7】

R¹が、

【化 1 0】

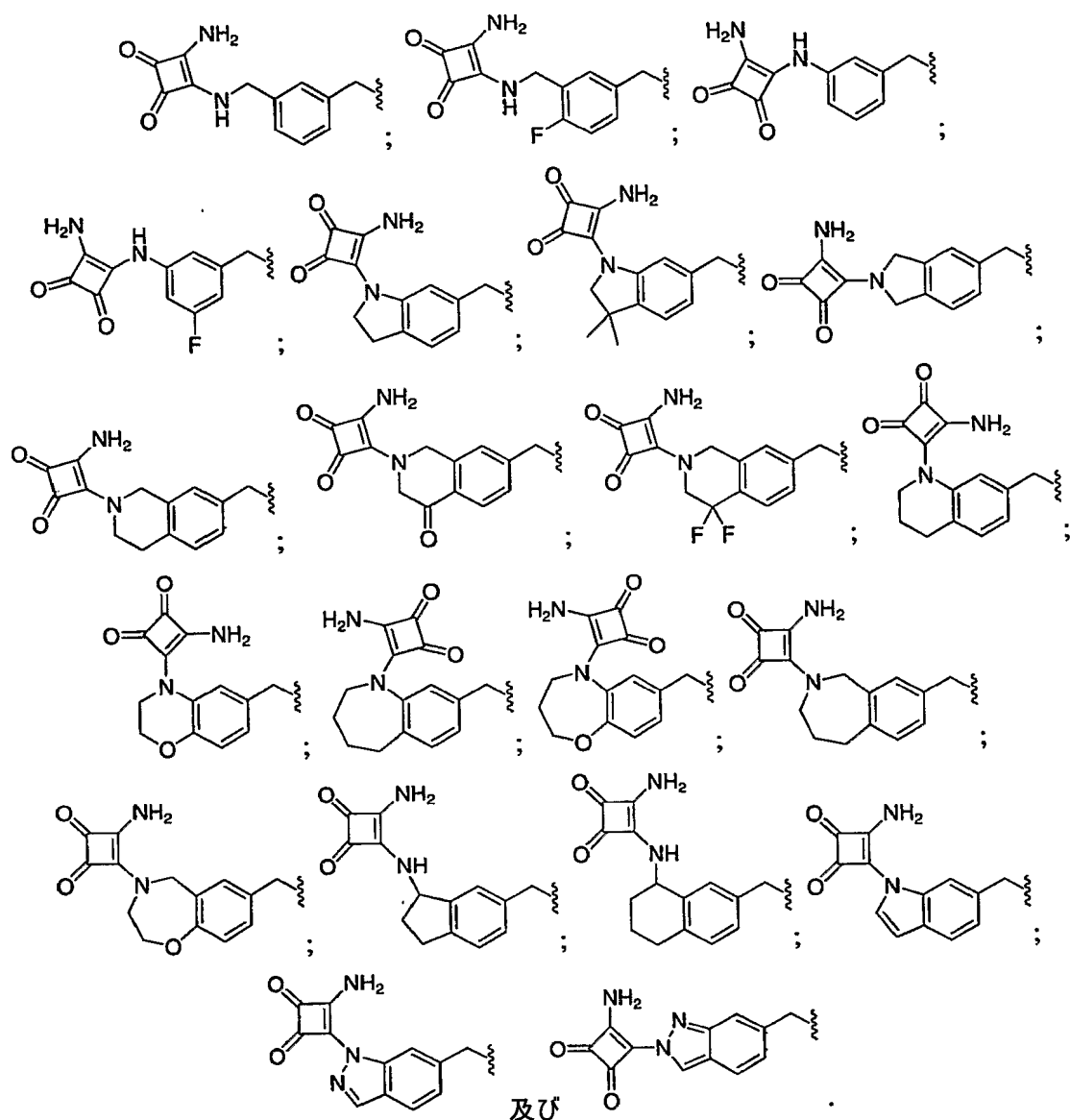


からなる群より選択される、請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

 $\mathbb{R}^1$ が、

【化 1 1】



からなる群より選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R^2 がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルは、場合により 1 回以上置換され；並びに

R^3 が水素である、

請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

R^2 がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキルは、場合により 1 回以上置換され；および

R^3 が水素である、

請求項 1 の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 が場合により 1 回以上置換される、アルキルであり；および

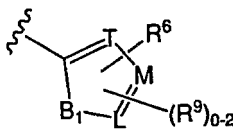
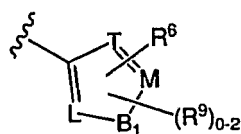
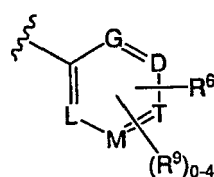
R^3 が水素である、

請求項 1 の化合物。

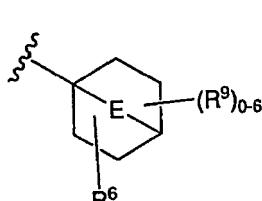
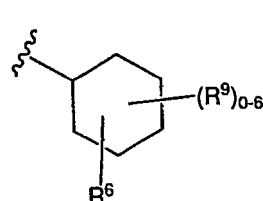
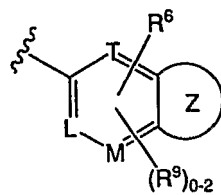
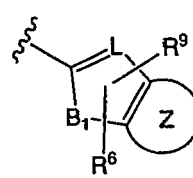
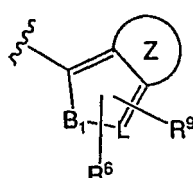
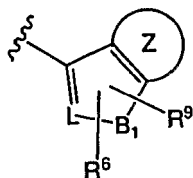
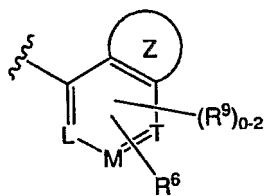
【請求項 1 2】

R^4 が、

【化 1 2】



10



20

(式中、

R^6 は R^9 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- COR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル- CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $P(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^3$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_xR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2NR^{10}$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10}$ -アルキル、 $S(O)_2$ - (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2$ - (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)-NR^{11}-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x$ - (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x$ - (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}$ - (C_0-C_6) -

30

40

50

アルキル-NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰-C(O)R¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰-C(O)OR¹⁰、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰-S(O)_yNR¹⁰R¹¹、(C₀-C₆)-アルキル-NR¹⁰-S(O)_yR¹¹、O-(C₀-C₆)-アルキル-アリーールおよびO-(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロアリーールからなる群より独立して選択され、ここで、各々のR⁶基は、1以上のR¹⁴基によって場合により置換され；

B₁はNR¹⁰、OもしくはS(O)_xから選択され；

L、M、T、DおよびGはCもしくはNから独立して選択され；

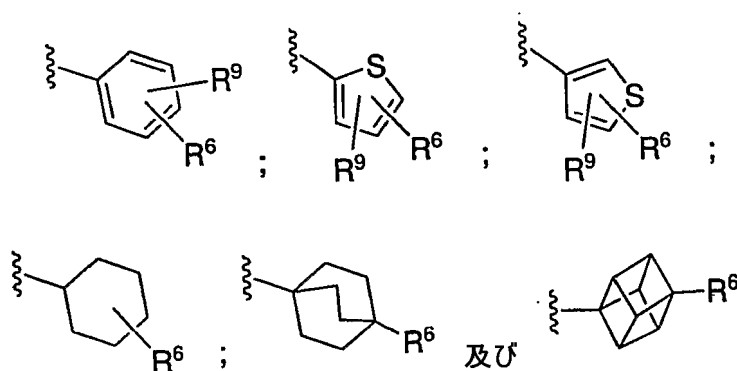
Zはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される5から8員環もしくはアリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択される5から6員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールは、場合により1回以上置換される。)

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R⁴が、

【化13】



(ここで、
R⁶は、

R⁹ は水素、アルキル、ハロ、CF₃、COR¹⁰、OR¹⁰、NR¹⁰R¹¹、NO₂、CNからなる群より選択され、ここで、アルキルは場合により置換され；

R^{5 2} は水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、C(O)NR^{1 0}R^{1 1} およびSO₂NR^{1 0}R^{1 1} からなる群より選択され、ここで、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびハロアルキルは場合により置換される。)

【請求項 14】

R⁶がCOOHもしくはヘテロアリールである、請求項12による化合物。

【請求項 15】

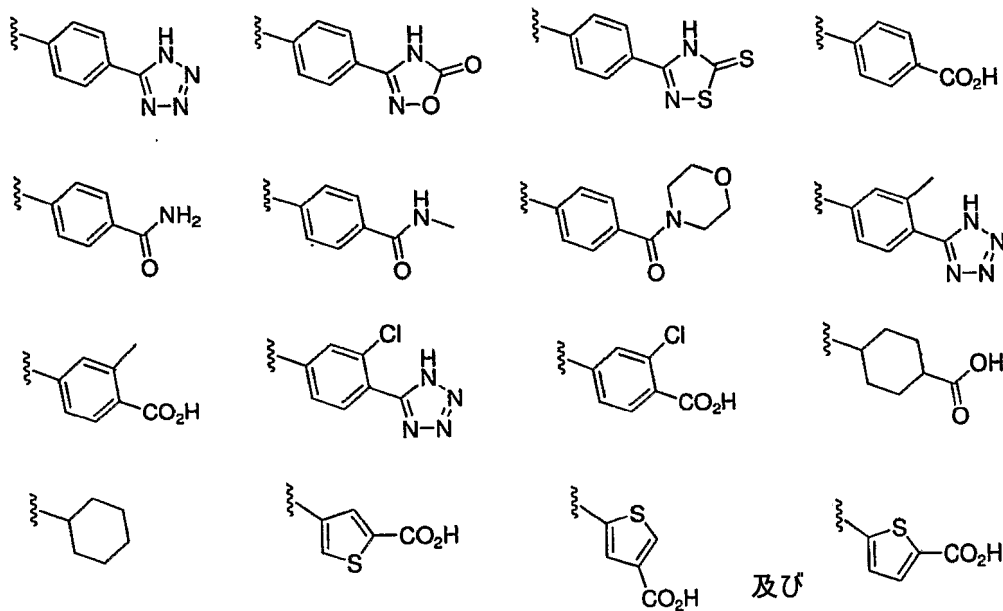
R⁶がCOOH、ジオキソール、イミダゾール、フラン、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2-オキサジン、1, 3-オキサジン、1, 4-オキサジン、オキシラン、オキサゾール、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール、ピペルジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チア

ジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、チアトリアゾール、1, 2-チアジン、1, 3-チアジン、1, 4-チアジン、チアゾール、5-チオキソ-1, 2, 4-ジアゾール、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、およびトリアゾロンからなる群より選択され、R⁶は場合により置換される、請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

R⁴が、

【化15】



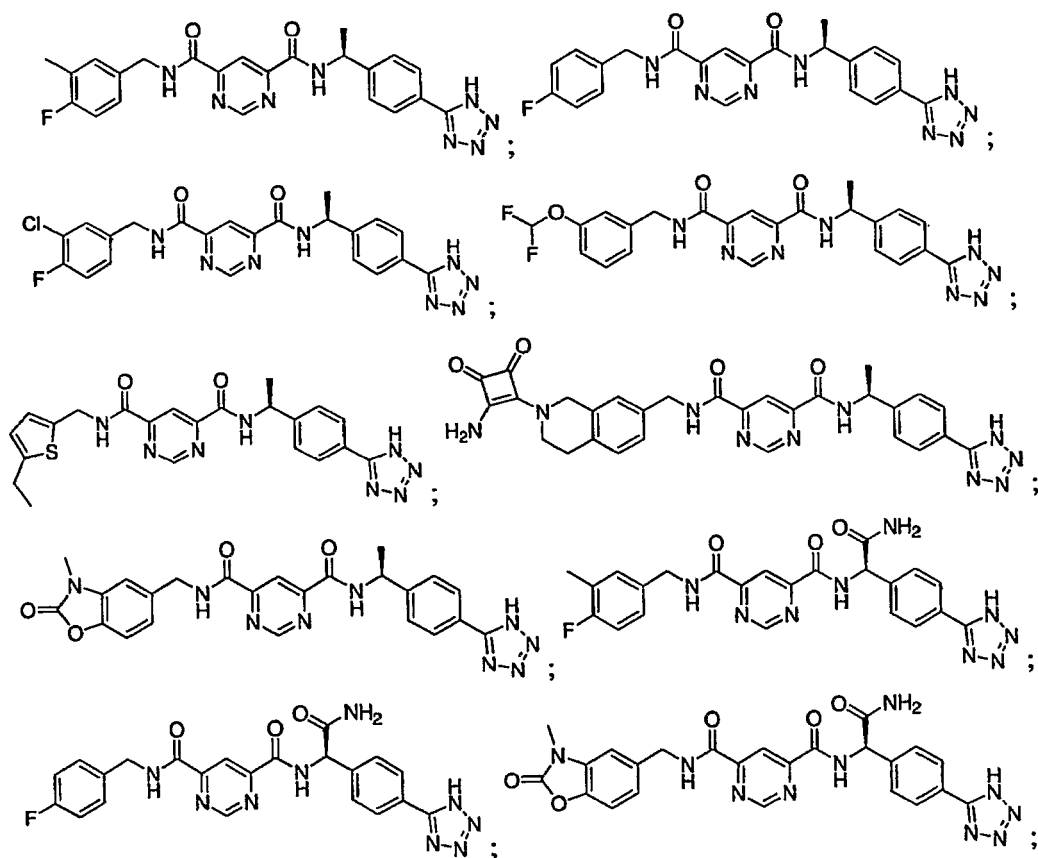
からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

10

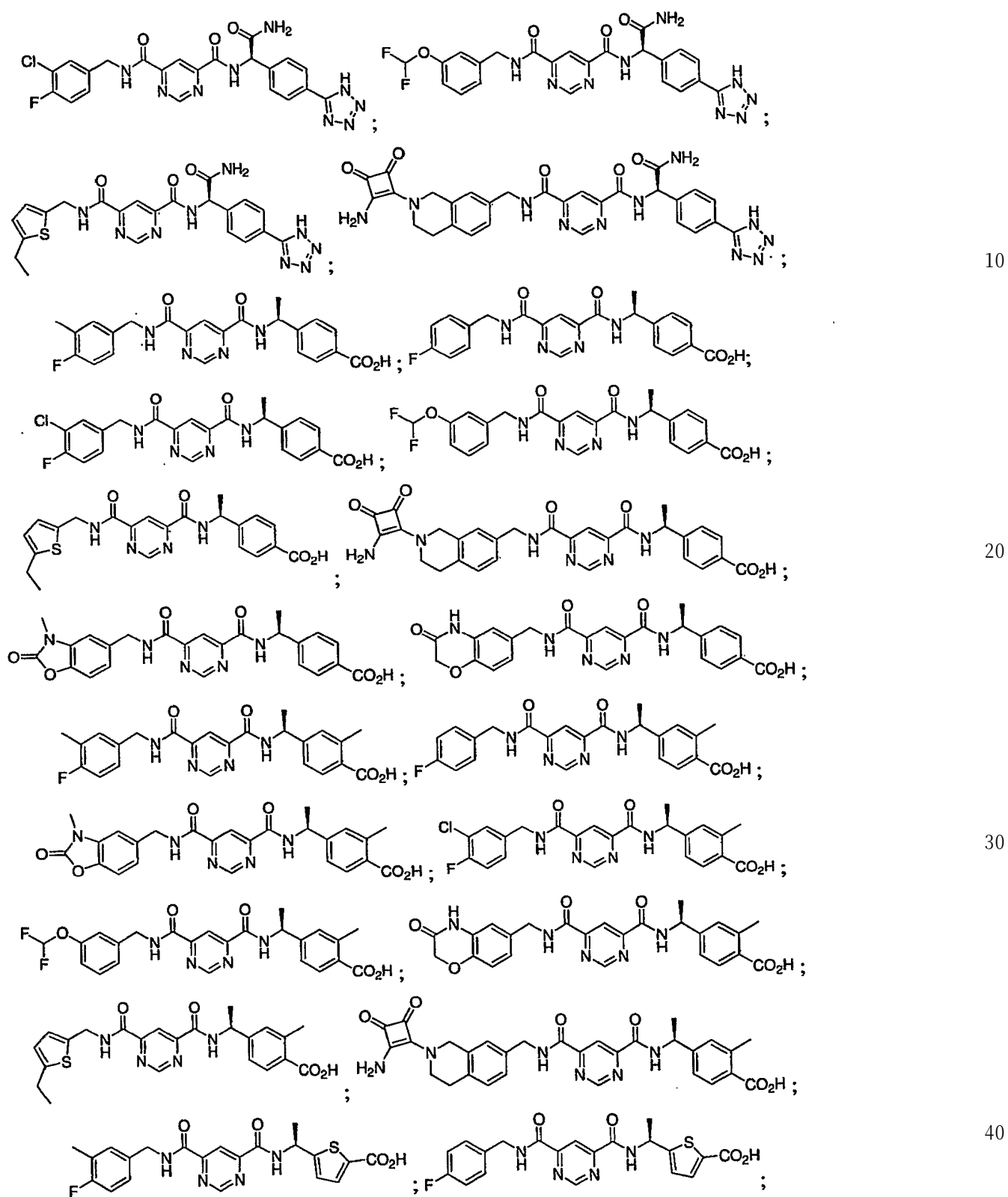
20

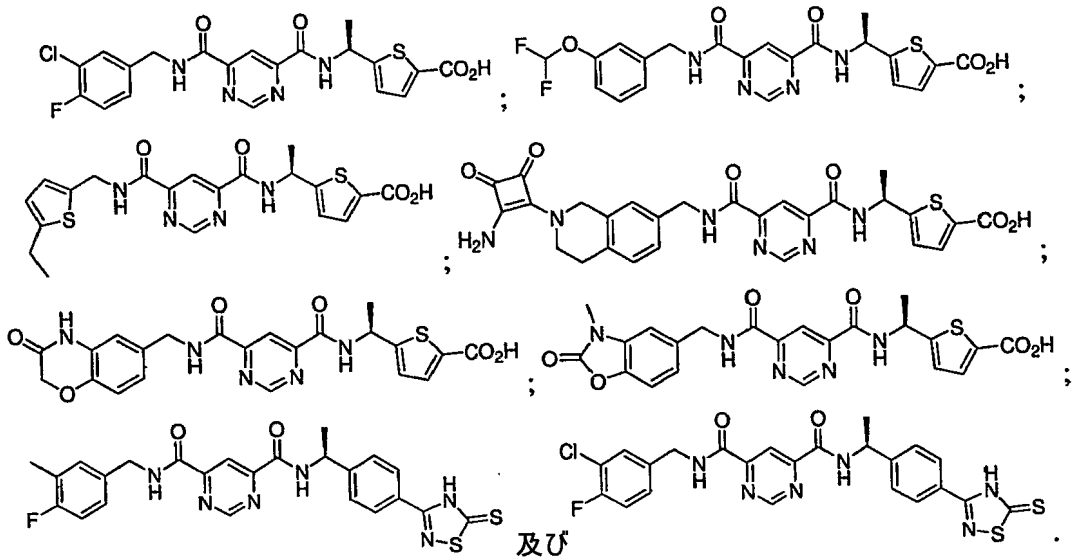
【化 1 6】



10

20

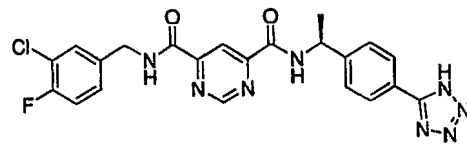




からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

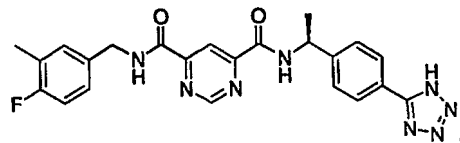
【化 17】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

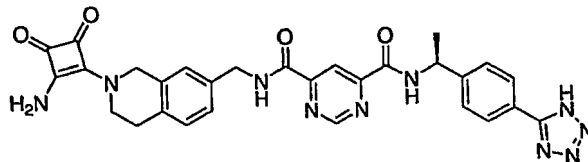
【化 18】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

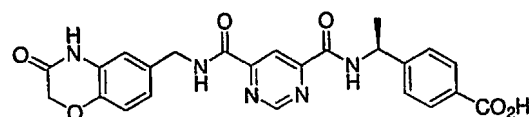
【化 19】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

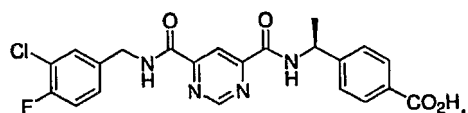
【化 20】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

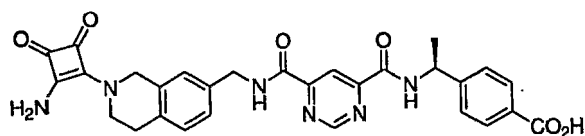
【化 2 1】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

【化 2 2】

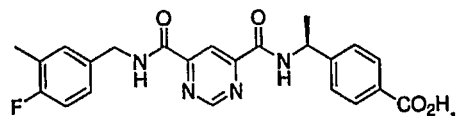


10

もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

【化 2 3】

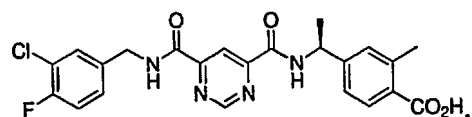


20

もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

【化 2 4】

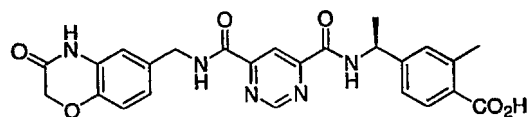


30

もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

【化 2 5】

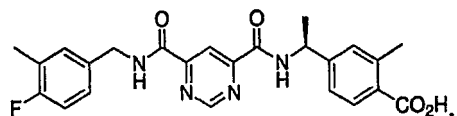


40

もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

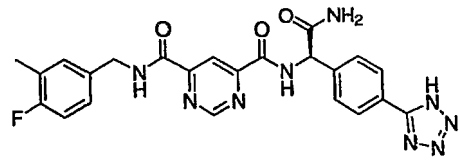
【化 2 6】



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

【化 2 7】

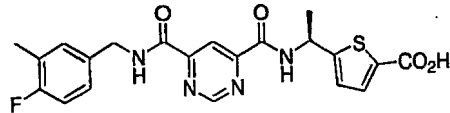


もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

【化 2 8】

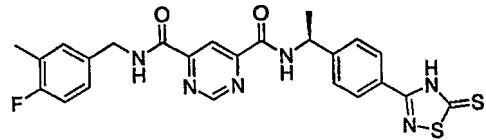
10



もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

【化 2 9】



20

もしくはこの医薬的に許容される塩を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 に記載の化合物の有効量および医薬的に許容される坦体を含む医薬組成物。

【請求項 3 2】

メタロプロテアーゼ酵素の阻害方法であって、請求項 1 から選択される化合物を投与することを含む方法。

【請求項 3 3】

前記メタロプロテアーゼ酵素が MMP-13 酵素から選択される請求項 3 2 の方法。

30

【請求項 3 4】

メタロプロテアーゼ介在疾患の治療方法であって、当該治療を必要とする被検者に請求項 1 の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 3 5】

前記メタロプロテアーゼ介在疾患が MMP-13 介在疾患である請求項 3 4 の方法。

【請求項 3 6】

疾患が、関節リウマチ、変形性関節炎、腹部大動脈瘤、癌、炎症障害、アテローム性動脈硬化、疼痛、炎症性疼痛、骨疼痛、関節疼痛、慢性閉塞性肺疾患および多発性硬化症から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

40

メタロプロテアーゼ酵素が介在する疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 から選択される化合物の使用。

【請求項 3 8】

前記メタロプロテアーゼ酵素が MMP-13 酵素から選択される請求項 3 7 の化合物の使用。

【請求項 3 9】

請求項 1 に記載の化合物の使用であって、薬物、薬剤もしくは治療薬が前記請求項 1 の化合物と組み合わせて用いられ、前記薬物、薬剤もしくは治療薬が、(a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害剤；(d) COX-1 阻害剤；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤；およ

50

び（h）ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬からなる群より選択される使用。

【請求項 40】

前記疾患修飾性抗リウマチ薬が、メトトレキセート、アザチオプトリネルフルノミド、ペニシラミン、金塩、マイコフェノレート、モフェチルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 41】

前記非ステロイド抗炎症薬が、ピロキシカム、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびイブプロフェンからなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 42】

前記 COX-2 選択的阻害剤が、ロフェコキシブ、セレコキシブ、およびバルデコキシブからなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 43】

前記 COX-1 阻害剤がピロキシカムである、請求項 39 の使用。

【請求項 44】

前記免疫抑制剤が、メトトレキセート、シクロスポリン、レフルニミド、タクロリムス、ラパマイシンおよびスルファサラジンからなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 45】

前記ステロイドが、p-メタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、プレドニゾロンおよびデキサメタゾンからなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 46】

前記生物学的応答修飾剤が、抗-TNF 抗体、TNF- α アンタゴニスト、IL-1 アンタゴニスト、抗-CD40、抗-CD28、IL-10 および抗-接着分子からなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 47】

前記他の抗炎症剤もしくは治療薬が、p38 キナーゼ阻害剤、PDE4 阻害剤、TACE 阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、タリドミド、ロイコトリエン阻害剤およびその他の炎症促進性サイトカイン生成の小分子阻害剤からなる群より選択される、請求項 39 の使用。

【請求項 48】

a) 請求項 1 に記載の化合物の有効量；

b) 医薬的に許容される担体；および

c) (a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害剤；(d) COX-1 阻害剤；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤、または(h) 炎症促進性サイトカイン生成の小分子阻害剤からなる群より選択されるメンバー、を含む医薬組成物。

【請求項 49】

前記 COX-2 選択的阻害剤が、ロフェコキシブ、セレコキシブ、およびバルデコキシブからなる群より選択される、請求項 48 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記 COX-1 阻害剤がピロキシカムである、請求項 48 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

MM P-13 酵素が介在する疾患を治療するための医薬の製造における。

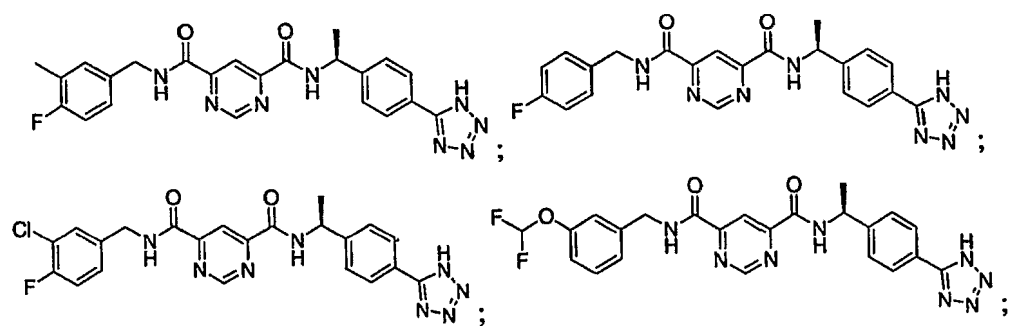
10

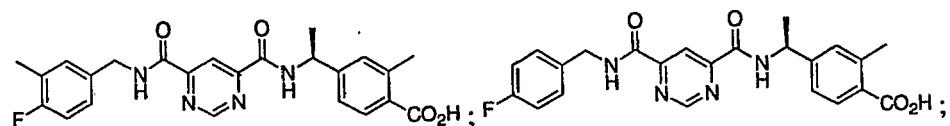
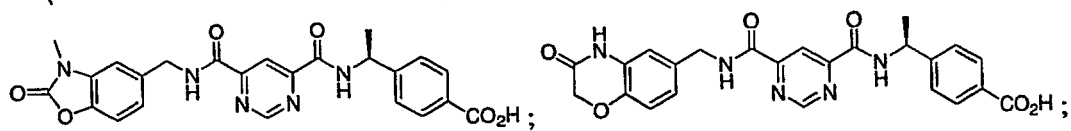
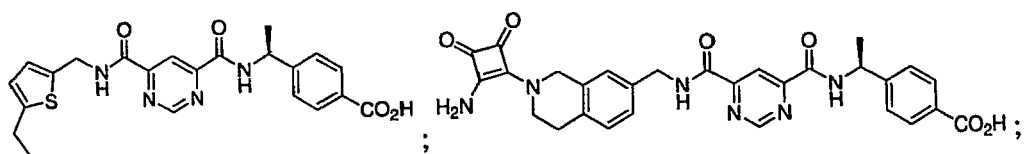
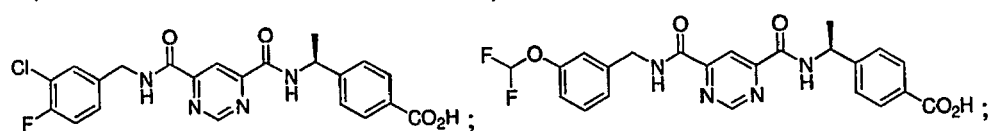
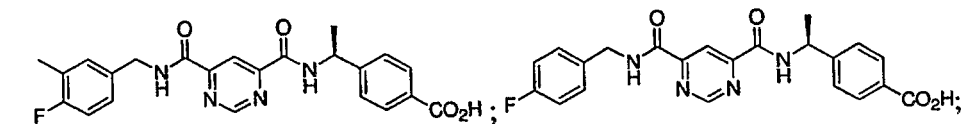
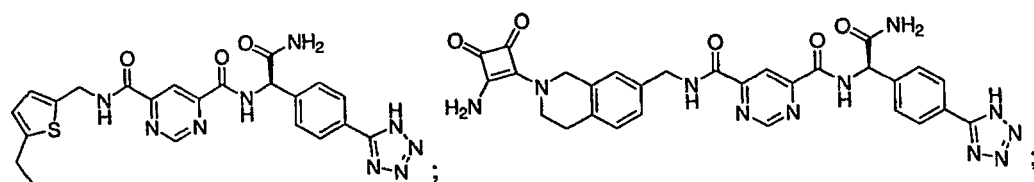
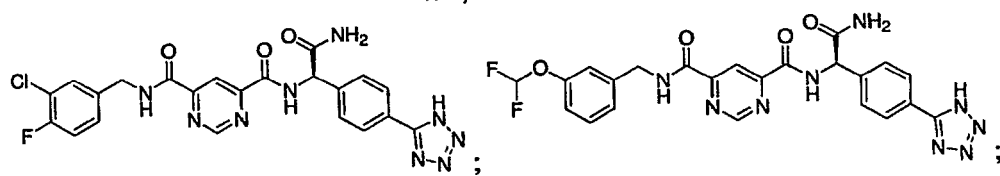
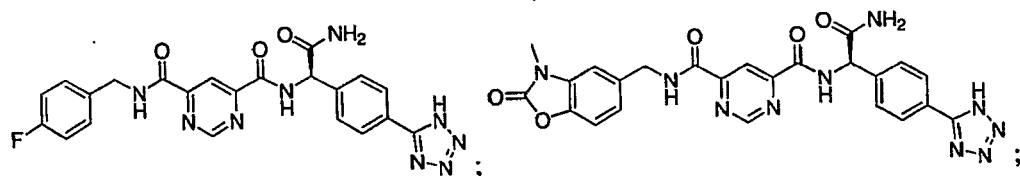
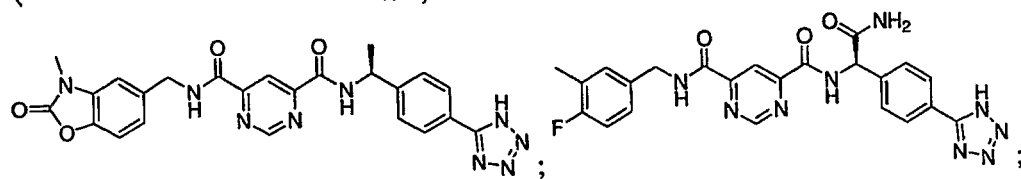
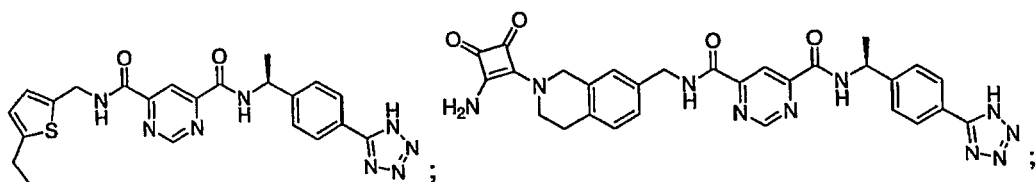
20

30

40

【化 3 0】



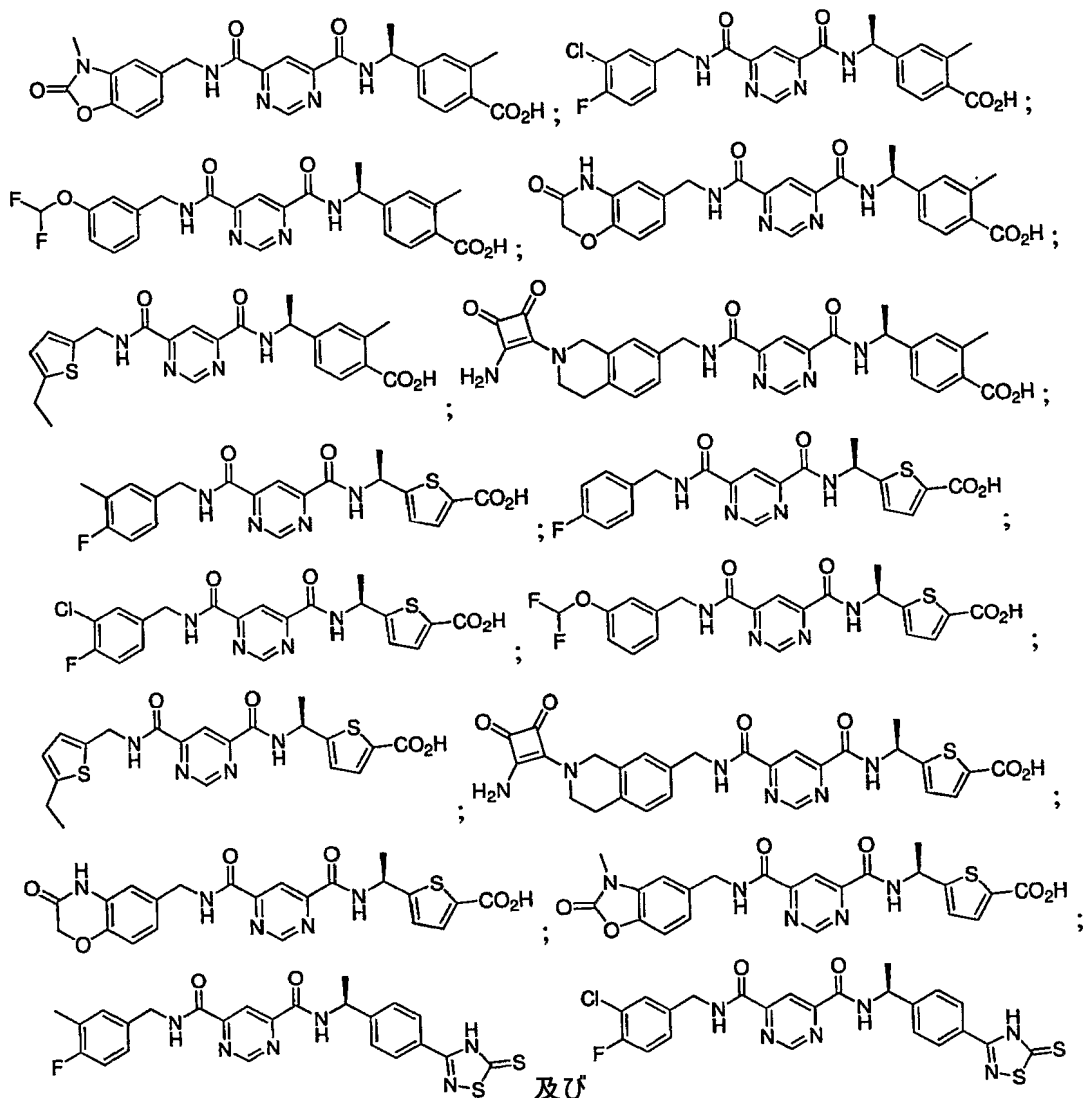


10

20

30

40



10

20

30

からなる群より選択される化合物もしくはこれらの医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の化合物の使用であって、薬物、薬剤もしくは治療薬が前記化合物と組み合わせて用いられ、前記薬物、薬剤もしくは治療薬が、(a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド抗炎症薬；(c) COX-2 選択的阻害剤；(d) COX-1 阻害剤；(e) 免疫抑制剤；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤；および(h) ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬からなる群より選択される使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般には、メタロプロテアーゼ阻害性化合物を含むビスーアミドに関し、より詳細には、置換ビスーアミド MMP-13 阻害性化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) およびアグリカナーゼ (ADAMTS = トロンボスポンジンモチーフを有するジスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ) は、正常な生理学のプロセス、例えば、胚の発生、再生、および組織再構築における結合組織の破壊を介在することが報告されている、組織構造的に関連する亜鉛含有酵素のファミリーである。MMP およびアグリカナーゼの過剰発現もしくは細胞外マトリックスの合成と分解との不均衡は、炎症性、悪性および変性疾患プロセスの要因として示唆されている

40

50

。したがって、MMPおよびアグリカナーゼは、幾つかの炎症性、悪性および変性疾患、例えば、関節リウマチ、変形性関節炎、骨粗鬆症、歯周炎、多発性硬化症、歯肉炎、角膜上皮および胃潰瘍、アテローム性動脈硬化、新生内膜増殖（これは再狭窄および虚血性心不全につながる）並びに腫瘍転移における治療用阻害剤の標的である。

【0003】

ADAMTSは、ヒトにおいては19 ADAMTS遺伝子においてコードされるプロテアーゼの群である。ADAMTSは細胞外多ドメイン酵素であり、この機能にはコラーゲン処理、マトリクスプロテオグリカンの開裂、血管形成の阻害および血液凝固ホメオスタシスが含まれる（Biochem. J. 2005, 386, 15-27; Arthritis Res. Ther. 2005, 7, 160-169; Curr. Med. Chem. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents 2005, 4, 251-264）。

10

【0004】

哺乳動物のMMPファミリーには少なくとも20の酵素が含まれることが報告されている（Chem. Rev. 1999, 99, 2735-2776）。同定されている3つのコラゲナーゼのうちにコラゲナーゼ-3（MMP-13）がある。MMPファミリーの個々のメンバーのドメイン構造の同定に基づき、MMPの触媒性ドメインが2個の亜鉛原子を含むことが決定されている；これらの亜鉛原子のうちの一方が触媒機能を発揮し、この触媒性ドメインの保存アミノ酸配列内に含まれる3つのヒスチジンと配位する。MMP-13は関節リウマチ、変形性関節炎、腹部大動脈瘤、乳カルチノーマ、頭部および首の扁平上皮細胞カルチノーマおよび陰門扁平上皮細胞カルチノーマにおいて過剰発現する。MMP-13の主な基質は原線維コラーゲン（I、II、III型）およびゼラチン、プロテオグリカン、サイトカインおよびECM（細胞外マトリクス）の他の成分である。

20

【0005】

MMPの活性化はプロペプチドの除去を含み、これは不對システイン残基が触媒性亜鉛（II）イオンと錯体を形成することを特徴とする。MMP-3触媒性ドメイン並びにTIMP-1およびMMP-14触媒性ドメイン並びにTIMP-2の間の錯体のX線結晶構造もシステイン残基のチオールによる触媒性亜鉛（II）イオンの結合を明らかにする。

。

【0006】

有効なMMP阻害性化合物の開発における困難には幾つかの要素が含まれ、これには選択的MMP阻害剤対広範なスペクトルのMMP阻害剤の選択およびこのような化合物を経口投与経路を介して生体利用可能とすることが含まれる。

30

【0007】

MMP-3（ストロメリシン-1；トランシン-1）はMMPファミリーの他のメンバーである（Woessner; FASEB J. 1991; 5: 2145-2154）。ヒトMMP-3は、最初に、培養ヒト滑膜細胞から単離された。これは軟骨細胞によっても発現し、OA軟骨および滑膜組織に局在している（Case; Am. J. Pathol. 1989 Dec; 135(6): 1055-64）。

【0008】

MMP-3は基底ケラチン生成細胞により様々な慢性潰瘍において生成される。MMP-3 mRNAおよびタンパク質は、おそらくは表皮の増殖部位を代表する、創傷端に隣接はするものの遠位に位置する基底ケラチン生成細胞において検出された。MMP-3は表皮の治癒を妨げているのかもしれない（Saarialho-Kere, J. Clin. Invest. 1994 Jul; 94(1): 79-88）。

40

【0009】

MMP-3血清タンパク質濃度は、早期および長期関節リウマチの患者（Yamanaka; Arthritis Rheum. 2000 Apr; 43(4): 852-8）並びに変形性関節炎患者（Bramono; Clin Orthop Relat Res. 2004 Nov; (428): 272-85）に加えて、他の炎症性疾患、例えば

50

、全身性エリテマトーデスおよび強直性脊椎炎（Chen, Rheumatology 2006 Apr; 45 (4) : 414-20）において著しく上昇する。

【0010】

MMP-3は、ECMの成分、例えば、アグリカン、フィブロネクチン、ゼラチン、ラミニン、エラスチン、フィブリリン等およびI I I、I V、V、V I I、K X、X型のコラーゲンに対して作用する（Bramono; Clin Orthop Relat Res. 2004 Nov; (428) : 272-85）。I IおよびI X型のコラーゲンに対しては、MMP-3はテロペプチド活性を示す（Sandell, Arthritis Res. 2001; 3 (2) : 107-13; Eyre, Clin Orthop Relat Res. 2004 Oct; (427 Suppl) : S118-22）。MMP-3は他のMMPファミリーのメンバー、例えばMMP-1; MMP-7; MMP-8; MMP-9およびMMP-13を活性化することができる（Close, Ann Rheum Dis 2001 Nov; 60 Suppl 3 : iii62-7）。

10

【0011】

MMP-3は、ECMからのTGF β 1の放出、TNF α の活性化、IL-1 β の不活性化およびIGFの放出により、サイトカインおよびケモカインの調節に参与する（Parks, Nat Rev Immunol. 2004 Aug; 4 (8) : 617-29）。マクロフェート（macrophage）浸潤の調節におけるMMP-3の潜在的な役割は、活性MCP種を拮抗性ペプチドに変換する（converse）酵素の能力に基づく（McQuibban, Blood. 2002 Aug 15; 100 (4) : 1160-7）。

20

【0012】

ビスーアミド官能基をピリミジン環との組み合わせで含む一連のMMP-13阻害性化合物がWO 02/064571、WO 04/041788およびWO 04/060883に開示された。本発明は、請求項1の化合物においてR²置換基を担持するメタロプロテアーゼ阻害剤の特性に驚くべき予期せざる改善を備えるメタロプロテアーゼ阻害剤を開示する。さらに、R³置換基を担持する化合物は活性がより劣るため、特定の置換（R²対R³）が重要である。本発明の選択的R²置換化合物で観察される予期せざる利点には、非置換ピリミジン-4, 6-ジカルボン酸 4-（3-メトキシベンジルアミド）6-〔4-（1H-テトラゾル-5-イル）-ベンジルアミド〕（実施例1040d）で観察される結果を実施例1005で見られる改善と比較することによって明らかのように、ミクロソーム安定性および細胞の生存性における改善が含まれる。これらの新規知見および本発明が開示する特定の構造の修正は、改善された薬学的な価値を有する、メタロプロテアーゼ、特には、MMP-13の阻害剤を導くものと考えられる。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は置換ビスーアミド含有医薬品の新規クラスに関する。特には、本発明は、強力なMMP-13阻害活性を示し、現在公知のMMP阻害剤と比較してMMP-13に対して高度に選択的である置換部分との組み合わせでピリジニルビスーアミド基を含む、メタロプロテアーゼ阻害性化合物の新規クラスを提供する。

40

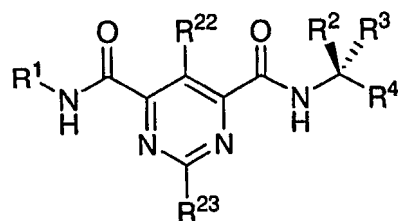
【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、一般式（I）によって表される、置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物の新規クラスを提供する。

【0015】

【化 3 1】



一般式 (I)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{22} 、および R^{23} は以下に記載される通りである)

【0016】

本発明の置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物はメタロプロテアーゼ介在疾患の治療において用いることができる。

【0017】

特には、本発明の置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物は、MMP-13 介在変形性関節炎の治療において用いることができ、過度の細胞外マトリックスの分解および／もしくは再構築を特徴とする他のMMP-13 介在症状、炎症性、悪性および変性疾患、例えば、癌、並びに慢性炎症性疾患、例えば、関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎、アテローム性動脈硬化、腹部大動脈瘤、炎症、多発性硬化症、および慢性閉塞性肺疾患、並びに疼痛、例えば、炎症性疼痛、骨疼痛および関節疼痛に用いることができる。

20

【0018】

本発明は、メタロプロテアーゼ、(特にはMMP-13) 介在疾患を治療もしくは予防するための医薬組成物における活性成分として有用である、置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物をも提供する。本発明では、ここに開示される置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物の1種類以上を含む、経口もしくは非経口投与用の医薬組成物におけるこのような化合物の使用も考慮される。

【0019】

本発明は、さらに、メタロプロテアーゼの阻害方法であって、経口、直腸、局所、静脈内、非経口(筋肉内、静脈内を含むがこれらに限定されるものではない)、眼(眼科的)、経皮、吸入(肺、エアロゾル吸入を含むがこれらに限定されるものではない)、鼻、舌下、皮下もしくは関節内製剤を含むがこれらに限定されるものではない、ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害性化合物を含有する製剤を、医療行為において公知の標準の方法によって投与することによる、メタロプロテアーゼ、特には、MMP-13 から生じるか、もしくはこれらに関連する疾患もしくは症状を、予防的および治療的処置を含めて、治療するための方法を提供する。とは言え、所定の場合における最も適する経路は処置される状態の性質および重症度並びに活性成分の性質に依存する。本発明に由来する化合物は単位投薬形態で簡便に提示され、医薬分野において周知の方法のいずれによっても調製される。

30

40

【0020】

本発明の置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物は、疾患修飾抗リウマチ薬、非ステロイド抗炎症薬、COX-2 選択的阻害剤、COX-1 阻害剤、免疫抑制剤、ステロイド、生物学的応答調節剤(biological response modifier)またはケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬と組み合わせて用いることができる。

【0021】

(発明の詳細)

「アルキル」もしくは「alk」という用語は、単独で、もしくは別の基の一部としてここで用いられる場合、場合により置換される、好ましくは1から10個の炭素を直鎖内

50

に有する、直鎖および分岐鎖飽和炭化水素基、最も好ましくは、低級アルキル基を示す。例示的な非置換のこのような基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、2, 2, 4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、以下の基の1以上が含まれ得る。ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール（例えば、ベンジル基を形成する）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（ -COOH ）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（ $\text{NH}_2\text{-CO-}$ ）、置換カルバモイル（ $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{N-CO-}$ 、式中、 R^{10} もしくは R^{11} は、 R^{10} もしくは R^{11} の少なくとも一方が水素ではないことを除いて、以下に定義される通りである）、アミノ、ヘテロシクロ、モノもしくはジアルキルアミノ、またはチオール（ -SH ）。

10

【0022】

「低級 alk」もしくは「低級アルキル」という用語は、ここで用いられる場合、直鎖内に1から4個の炭素原子を有する、アルキルについて上述されるような場合により置換される基を示す。

【0023】

「アルコキシ」という用語は、酸素連結（ -O- ）を介して結合する上述のアルキル基を示す。

20

【0024】

「アルケニル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、鎖内に少なくとも1つの炭素から炭素二重結合を含み、好ましくは、直鎖内に2から10個の炭素を有する、場合により置換される直鎖もしくは分岐鎖炭化水素基を示す。例示的な非置換のこのような基には、エテニル、プロペニル、イソブテニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、以下の基のうちの1つ以上が含まれ得る。ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（ -COOH ）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（ $\text{NH}_2\text{-CO-}$ ）、置換カルバモイル（ $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{N-CO-}$ （式中、 R^{10} もしくは R^{11} は、 R^{10} もしくは R^{11} の少なくとも一方が水素ではないことを除いて、以下に定義される通りである）、アミノ、ヘテロシクロ、モノもしくはジアルキルアミノ、またはチオール（ -SH ）。

30

【0025】

「アルキニル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、鎖内に少なくとも1つの炭素から炭素三重結合を含み、好ましくは、直鎖内に2から10個の炭素を有する、場合により置換される直鎖もしくは分岐鎖炭化水素基を示す。例示的な非置換のこのような基には、これらに限定されるものではないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等が含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、以下の基のうちの1つ以上が含まれ得る。ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（ -COOH ）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（ $\text{NH}_2\text{-CO-}$ ）、置換カルバモイル（ $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{N-CO-}$ 、式中、 R^{10} もしくは R^{11} は、 R^{10} もしくは R^{11} の少なくとも一方が水素ではないことを除いて、以下に定義される通りである）、アミノ、ヘテロシクロ、モノもしくはジアルキルアミノ、またはチオール（ -SH ）。

40

【0026】

「シクロアルキル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いら

50

れる場合、望ましくは1から3の環および環あたり3から9個の炭素を含む、場合により置換される飽和環状炭化水素環系を示し、これには架橋環系が含まれる。例示的な非置換のこのような基には、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルが含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、1以上の上記アルキル基、もしくはアルキル置換基として上述される1以上の基が含まれる。

【0027】

「ビスクロアルキル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、望ましくは2もしくは3の環および環あたり3から9個の炭素を含む、場合により置換される飽和環状架橋炭化水素環系を示す。例示的な非置換のこのような基には、これらに限定されるものではないが、アダマンチル、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプタンおよびクバンが含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、1以上の上記アルキル基、もしくはアルキル置換基として上述される1以上の基が含まれる。

10

【0028】

「スピロアルキル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、環あたり3から9個の炭素の2つの環が1個の炭素原子を介して架橋する、場合により置換される飽和炭化水素環系を示す。例示的な非置換のこのような基には、これらに限定されるものではないが、スピロ〔3. 5〕ノナン、スピロ〔4. 5〕デカンもしくはスピロ〔2. 5〕オクタンが含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、1以上の上記アルキル基、もしくはアルキル置換基として上述される1以上の基が含まれる。

20

【0029】

「スピロヘテロアルキル」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、環あたり3から9個の炭素の2つの環が1個の炭素原子を介して架橋し、少なくとも1個の炭素原子がN、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子によって置換される、場合により置換される飽和炭化水素環系を示す。窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよい。例示的な非置換のこのような基には、これに限定されるものではないが、1, 3-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンが含まれる、例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、1以上の上記アルキル基、もしくはアルキル置換基として上述される1以上の基が含まれる。

30

【0030】

「ar」もしくは「アリール」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、好ましくは1もしくは2の環および6から12個の環炭素を含む、場合により置換される単素環式芳香族基を示す。例示的な非置換のこのような基には、これらに限定されるものではないが、フェニル、ビフェニル、およびナフチルが含まれる。例示的な置換基には、これらに限定されるものではないが、1以上のニトロ基、上記アルキル基もしくはアルキル置換基として上述される基が含まれる。

【0031】

「複素環」もしくは「複素環系」という用語は、炭素原子並びにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1から4個のヘテロ原子を含む、ヘテロサイクリル、ヘテロシクレニルもしくはヘテロアリール基を示し、これには、上で定義される複素環式環のいずれかが1以上の複素環、アリールもしくはシクロアルキル基に縮合する、あらゆる二環式もしくは三環式基が含まれる。窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよい。複素環式環はペンダント基にあらゆるヘテロ原子もしくは炭素原子で結合することができ、これは安定な構造を生じる。ここで記述される複素環式環は炭素もしくは窒素原子上で置換されていてもよい。

40

【0032】

複素環の例には、これらに限定されるものではないが、1H-インダゾール、2-ピロ

50

リドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペルイミジニル、オキサインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、キサンテニルが含まれる。

【0033】

複素環のさらなる例には、これらに限定されるものではないが、「ヘテロビシクロアルキル」基、例えば、7-オキサ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、7-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、および1-アザ-ビシクロ[2. 2. 2]オクタンが含まれる。

【0034】

「ヘテロシクレニル」は、環系内の炭素原子の1個以上が炭素以外のヘテロ元素（1以上）、例えば、窒素、酸素もしくは硫黄原子であり、少なくとも1つの炭素から炭素二重結合もしくは炭素-窒素二重結合を含む、約3から約10個の原子、望ましくは約4から約8個の原子の非芳香族単環式もしくは多環式炭化水素環系を示す。この環系の環の環サイズには5から6環原子が含まれる。ヘテロシクレニルの前の接頭語としてのアザ、オキサもしくはチアの指定は、それぞれ、少なくとも窒素、酸素もしくは硫黄原子が環原子として存在することを定義する。ヘテロシクレニルは、ここで定義される1以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。ヘテロシクレニルの窒素もしくは硫黄原子も、対応するN-オキシド、S-オキシドもしくはS, S-ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。ここで用いられる「ヘテロシクレニル」には、例としてであって限定としてではなく、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, , 1968)、特には、第1、3、4、6、7および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特には、第13、14、1

10

20

30

40

50

6、19および28巻；並びに“J. Am. Chem. Soc.”，82：5566（1960）に記載されるものが含まれ、これらすべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。例示的な単環式アザヘテロシクレニル基には、これらに限定されるものではないが、1，2，3，4-テトラヒドロピリジン、1，2-ジヒドロピリジル、1，4-ジヒドロピリジル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジン、1，4，5，6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、1，2-ピラゾリニル等が含まれる。例示的なオキソヘテロシクレニル基には、これらに限定されるものではないが、3，4-ジヒドロ-2H-ピラン、ジヒドロフラニルおよびフルオロジヒドロフラニルが含まれる。例示的な多環式オキサヘテロシクレニル基は7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニルである。

10

【0035】

「ヘテロシクリル」もしくは「ヘテロシクロアルキル」は、環系内の炭素原子の1個以上が炭素以外のヘテロ元素（1以上）、例えば、窒素、酸素もしくは硫黄である、約3から約10個の炭素原子、望ましくは、4から8個の炭素原子の非芳香族飽和単環式もしくは多環式環系を示す。この環系の環の環サイズには5から6環原子が含まれる。ヘテロシクリルの前の接頭語としてのアザ、オキサもしくはチアの指定は、それぞれ、少なくとも窒素、酸素もしくは硫黄原子が環原子として存在することを定義する。ヘテロシクリルは、同じであっても異なってもよい、ここで定義される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい。ヘテロシクリルの窒素もしくは硫黄原子も、対応するN-オキシド、S-オキシドもしくはS，S-ジオキシドに場合により酸化されていてもよい。

20

【0036】

ここで用いられる「ヘテロシクリル」には、例としてであって限定としてではなく、Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」（W. A. Benjamin, New York, 1968）、特には、第1、3、4、6、7および9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」（John Wiley & Sons, New York, 1950 to present）、特には、第13、14、16、19および28巻；並びに「J. Am. Chem. Soc.」，82：5566（1960）に記載されるものが含まれる。例示的な単環式ヘテロシクリル間には、これらに限定されるものではないが、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1，3-ジオキサニル、1，4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル等が含まれる。

30

【0037】

「ヘテロアリール」は、環系内の原子の1個以上が炭素以外のヘテロ元素（1以上）、例えば、窒素、酸素もしくは硫黄である、約5から約10個の原子の芳香族単環式もしくは多環式環系を示す。この環系の環の環サイズには5から6個の環原子が含まれる。「ヘテロアリール」は、同じであっても異なってもよい、ここで定義される1以上の置換基によって置換されていてもよい。ヘテロアリールの前の接頭語としてのアザ、オキサもしくはチアは、それぞれ、少なくとも窒素、酸素もしくは硫黄原子が環原子として存在することを定義する。ヘテロアリールの窒素原子は、対応するN-オキシドに場合により酸化されていてもよい。ここで用いられるヘテロアリールには、例としてであって限定としてではないが、Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」（W. A. Benjamin, New York, 1968）、特には、第1、3、4、6、7および9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」（John Wiley & Sons, New York, 1950 to present）、特には、第13、14、16、19および28巻；並びに「J. AM. CHEM. SOC.」，82：5566（1960）に記載されるものが含まれる、例示的なヘテロアリールおよび置換ヘテロアリ

40

50

ール基には、これらに限定されるものではないが、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン、イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドール、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ジオキソリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、モルホリノ、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、テトラジニル、テトラゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、チアトリアゾリル、チアジニル、チアゾリル、チエニル、5-チオキソ-1, 2, 4-ジアゾリル、チオモルホリノ、チオフエニル、チオピラニル、トリアゾリルおよびトリアゾロニルが含まれる。

10

【0038】

「縮合した」という語句は、「縮合した」の前に言及される基が2個の隣接する原子を介して「縮合した」の後に言及される環系に結合し、二環式系を形成することを意味する。例えば、「ヘテロシクロアルキル縮合アリール」には、これらに限定されるものではないが、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン、4H-ベンゾ〔1, 4〕オキサジン-3-オン、3H-ベンゾオキサゾル-2-オンおよび3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-オンが含まれる。

20

【0039】

「アミノ」という用語は、水素原子の一方もしくは両方が場合により置換される炭化水素基によって置換されていてもよい、ラジカル-NH₂を示す。例示的なアミノ基には、これらに限定されるものではないが、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、メチルプロピルアミノおよびエチルジメチルアミノが含まれる。

【0040】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、上述のシクロアルキルが上で定義されるアルキルを介して結合する、シクロアルキル-アルキル基を示す。シクロアルキルアルキル基は低級アルキル部分を含むことができる。例示的なシクロアルキルアルキル基には、これらに限定されるものではないが、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピルおよびシクロヘキシルプロピルが含まれる。

30

【0041】

「アリールアルキル」という用語は、上で定義されるアルキルを介して結合する上述のアリール基を示す。

【0042】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、上で定義されるアルキルを介して結合する上述のヘテロアリール基を示す。

40

【0043】

「ヘテロシクリルアルキル」もしくは「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、上で定義されるアルキルを介して結合する上述のヘテロシクリル基を示す。

【0044】

「ハロゲン」、「ハロ」もしくは「hal」という用語は、単独で、もしくは他の基の一部としてここで用いられる場合、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を示す。

【0045】

「ハロアルキル」という用語は、上で定義されるアルキルを介して結合する上述のハロ基を示す。フルオロアルキルが例示的な基である。

50

【0046】

「アルキルアミノ」という用語は、上で定義されるアルキルを介して結合する上で定義されるアミノ基を示す。

【0047】

「医薬的に許容される塩」という用語は、親化合物がこれらの酸もしくは塩基塩を作製することによって修飾されている、開示される化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例には、これらに限定されるものではないが、塩基性残基、例えば、アミンの無機もしくは有機酸塩；酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリもしくは有機塩；等が含まれる。したがって、例は、これらに限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、コリン、リジン、アルギニンもしくはN-メチル-L-グルタミン塩等であり得る。

10

【0048】

医薬的に許容される塩には、例えば非毒性無機もしくは有機酸から形成される、親化合物の通常非毒性塩もしくは四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような通常非毒性塩には、無機酸、例えば、これらに限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等から誘導されるもの；および有機酸、例えば、これらに限定されるものではないが、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸 2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等から調製される塩が含まれる。

20

【0049】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性もしくは酸性部分を含む親分子から、通常化学的方法によって合成することができる。一般には、このような塩は、これらの化合物の遊離酸もしくは塩基形態を適切な塩基もしくは酸の化学量論的量と水もしくは有機溶媒中で、またはこれらの2種類の混合液中で反応させることによって調製することができる。有機溶媒には、これらに限定されるものではないが、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルが含まれる。適切な塩のリストは Remington's Pharmaceutical Science, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445 に見出され、この開示は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0050】

「医薬的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答または合理的な利益／危険比に見合う他の問題もしくは厄介事なしに、ヒトおよび動物の組織と接触させての使用に適する化合物、材料、組成物および／もしくは投薬形態を示す。

【0051】

「医薬的に許容される担体」という語句は、生物学的活性剤を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するのに当分野において一般に許容される媒体を示す。このような担体は、一般に、決定および説明することが当分野における通常の技術を有する者の権限内にある要素の幾つかに従って配合される。これらには、限定されることなしに、以下が含まれる。配合される活性剤のタイプおよび性質；この薬剤含有組成物を投与しようとする被検者；この組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療上の徴候。医薬的に許容される担体には、水性および非水性液体媒体の両者に加えて、様々な固体および半固体投薬形態が含まれる。このような担体は活性剤に加えて異なる成分および添加物の幾つかを含むことができ、このような追加成分は当分野における通常の技術を有する者に周知の様々な理由、例えば、活性剤の安定化のために処方に含まれる。医薬的に許容される担体の非限定的な例は、ヒアルロン酸およびこれらの塩、並びに微小球（これらに限定されるものではないが、ポリ(D, L)-ラクチド-co-グリコール酸コポリマー(PLGA)、ポリ(L-乳酸)(PLA)、ポリ(カプロラクトン)(PCL)およびウシ血清アルブミン(BS

40

50

A) が含まれる) である。適切な医薬的に許容される坦体の説明およびこれらの選択に関わる要素は、様々な容易に入手可能な資源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見出され、この内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0052】

錠剤と共に用いるのに特に適する医薬的に許容される坦体には、不活性希釈剤、例えば、セルロース、炭酸カルシウムもしくはナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはナトリウム；崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム、架橋ポピドン、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸；結合剤、例えば、ポピドン、デンプン、ゼラチンもしくはアラビアゴム；並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクが含まれる。錠剤はコートされてなくてもよく、もしくは、消化管内での崩壊および吸収を遅延させ、これにより長期にわたる持続作用をもたらす、微量封入を含む公知技術によってコートされていてもよい。例えば、時間遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリルもしくはジステアリン酸グリセリルまたはワックスを用いることができる。

10

【0053】

経口用途の処方は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、セルロース、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている、ハードゼラチンカプセルとして、または、活性成分が非水性もしくは油媒体、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合されている、ソフトゼラチンカプセルとして提示することもできる。

20

【0054】

本発明の組成物は、本発明の化合物を、懸濁液の製造に適する少なくとも1種類の医薬的に許容される賦形剤と混合された状態で含む懸濁液として処方することもできる。さらに別の実施形態においては、本発明の医薬組成物を、適切な賦形剤を添加することにより、懸濁液の調製に適する分散性粉末もしくは顆粒として処方することができる。

【0055】

懸濁液と共に用いるのに適する坦体には、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴム、分散もしくは湿潤剤、例えば、天然ホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）；並びに濃厚化剤、例えば、カルボマー、蜜蝋、ハードパラフィンもしくはセチルアルコールが含まれる。懸濁液は1種類以上の保存剤、例えば、酢酸、メチルおよび／もしくはn-プロピル p-ヒドロキシベンゾエート；1種類以上の着色剤；1種類以上の香味料；1種類以上の甘味料、例えば、スクロースもしくはサッカリンを含んでいてもよい。

30

40

【0056】

シクロデキストリンを水溶性賦活剤として添加することができる。好ましいシクロデキストリンには、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、丸トシルおよびマルトトリオシル誘導体が含まれる。用いられる溶解性賦活剤の量は組成物中の本発明の化合物の量に依存する。

【0057】

「処方」という用語は、活性成分（1種類以上）および坦体を構成する不活性成分（1種類以上）を含む生成物に加えて、成分のあらゆる2種類以上の組み合わせ、錯体化もしくは凝集から、または成分の1種類上の解離から、または成分の1種類以上の反応もしくは相互作用の他のタイプから、直接もしくは間接的に生じる、あらゆる生成物を示す。し

50

たがって、本発明の医薬処方本発明の化合物および医薬坦体を混合することによって製造されるあらゆる組成物を包含する。

【0058】

「N-オキシド」という用語は、窒素原子（例えば、ピリジル基）を含む本発明の化合物を過酸化水素もしくは過酸、例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸と、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン中、約-10-80℃、望ましくは、約0℃の温度で反応させることにより、公知方法で得ることができる化合物を示す。

【0059】

「多形」という用語は、特別な結晶配置にある化合物の形態を示す。特定の多形は強化された熱力学的安定性を示すことがあり、他の多形形態よりも医薬処方への組み込みに適し得る。

10

【0060】

本発明の化合物は1以上のキラル中心および／もしくは二重結合を含むことができ、したがって、立体異性体、例えば、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体もしくはジアステレオマーとして存在することができる。本発明によると、ここに示される化学構造、したがって、本発明の化合物は、対応する鏡像異性体および立体異性体のすべて、すなわち、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋、鏡像異性的に純粋もしくはジアステレオマー的に純粋）並びに鏡像異性体および立体異性体混合物の両者を包含する。

【0061】

「ラセミ混合物」という用語は、分子中のすべてのキラル中心に対して一方の鏡像異性体約50%および対応する鏡像異性体約50%である混合物を示す。したがって、本発明は、式(I)から(VI)の化合物のすべての鏡像異性的に純粋なもの、鏡像異性的に富むものおよびラセミ混合物を包含する。

20

【0062】

本発明の鏡像異性および立体異性混合物は周知の方法によってこれらの構成鏡像異性体もしくは立体異性体に分離することができる。例には、これらに限定されるものではないが、キラル塩の形成およびキラルもしくは高速液体クロマトグラフィー「HPLC」の使用並びにキラル塩の形成および結晶化が含まれる。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972); *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.) および *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, N. Y.) を参照のこと。鏡像異性体および立体異性体は、立体異性的もしくは鏡像異性的に純粋な中間体、試薬および触媒から、周知の非対称合成法によって得ることもできる。

30

40

【0063】

「置換される」は、指示される原子の標準原子価を超えることがなく、この置換が安定な化合物を生じるという条件で、「置換される」を用いる表現で指示される原子上の1個以上の水素が指示される基（1以上）からの選択で置き換えられることを示そうとするものである。置換基がケト（すなわち、=O）基である場合、原子上の2個の水素が置き換

50

えられる。

【0064】

本発明の化合物の部分が非置換であると定義されない限り、この化合物の部分は置換されていてもよい。上に示されるあらゆる置換に加えて、本発明の化合物の部分は、以下から独立して選択される1以上の基で場合により置換されていてもよい：

$C_1 - C_4$ アルキル；

$C_2 - C_4$ アルケニル；

$C_2 - C_4$ アルキニル；

CF_3 ；

ハロ；

OH；

$O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

OCH_2F ；

$OCHF_2$ ；

OCF_3 ；

$OC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(OHC_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$OC(S)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$OC(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

SH；

$S - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$S(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$SC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$SC(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

NH_2 ；

$N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O) - CF_3$ ；

$N(CH_3)C(O) - CF_3$ ；

$N(H)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O)NH_2$ ；

$N(H)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(CH_3)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)S(O)_2NH_2$ ；

$N(H)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(CH_3)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ ；

$N(H)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(CH_3)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

$N(H)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ；

10

20

30

40

50

$\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;
 NO_2 ;
 CO_2H ;
 $\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 $\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NH})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NCH}_3)-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NOH})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{C}(\text{NOCH}_3)-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 CN ;
 CHO ;
 CH_2OH ;
 $\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 CH_2NH_2 ;
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$;
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$;
 アリール ;
 ヘテロアリール ;
 シクロアルキル ; および
 ヘテロシクリル。

10

20

30

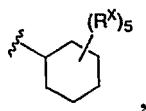
40

【0065】

幾つかの場合において、環置換基は環の中心から伸びる結合によって環に接続されるものと示すことができる。環上に存在するこのような置換基の数は数字によって下付き文字で示される。さらに、置換基はあらゆる利用可能な環原子上に存在することができ、利用可能な環原子はこの環置換基が置換することができる水素を担持するあらゆる環原子である。説明のため、変数 R^x が、

【0066】

【化32】



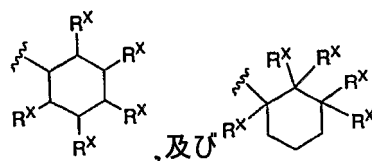
と定義される場合、これは5つの R^x 置換基を担持するシクロヘキシル環を示す。 R^x 置換基はあらゆる利用可能な環原子に結合することができる。例えば、これによって包含さ

50

れる立体配置のうちにあるものは、

【0067】

【化33】



のような立体配置である。

【0068】

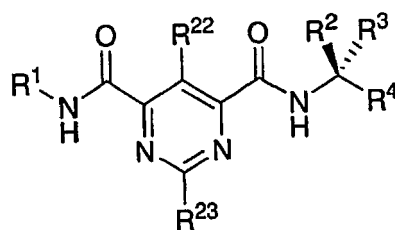
これらの立体配置は実例であり、いかなる意味においても本発明の範囲の限定を意味するものではない。

【0069】

本発明の幾つかの実施形態において、置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物は下記一般式 (I) によって表され、

【0070】

【化34】



一般式 (I)

【0071】

式中：

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R^1 は場合により1回以上置換され、または

R^1 は1つの R^{16} 基によって場合により置換され、および、1以上の R^9 基によって場合により置換され；

R^2 は水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^3 は水素、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} およ

10

20

30

40

50

び $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^4 はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、 R^4 は、場合により1回以上置換され；

各々の場合の R^5 は水素、アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アリール、アリールアルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ および $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、アリールおよびアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

各々の場合の R^9 は R^{10} 、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CHF_2 、 CF_3 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 COOR^{10} 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- COR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル-CN、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{S}(\text{O})_y\text{OR}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{P}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{S}(\text{O})_y\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{N}-\text{NO}_2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(=\text{N}-\text{NO}_2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-アリール、 $\text{SCO}_2\text{NR}^{10}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-アリール、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-アリール、 $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}-\text{CN}$ 、 $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_x-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_x-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}-\text{S}(\text{O})_y\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $\text{NR}^{10}-\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-アリールおよび $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -アルキル-ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

ここで、各々の R^9 は場合により置換され、もしくは

各々の R^9 基は1以上の R^{14} 基によって場合により置換され；

R^{10} および R^{11} は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘ

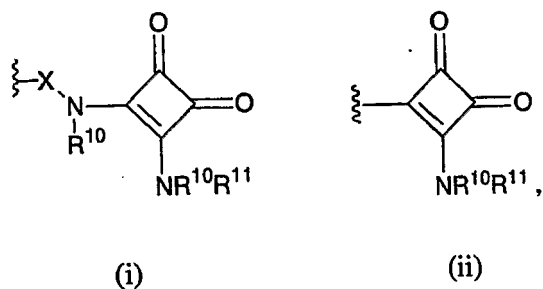
テロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアミノアルキルは場合により置換され、または R^{10} および R^{11} は、これらが結合する窒素原子一緒になるとき、炭素原子を含み、O、Sもしくは NR^{50} から選択されるヘテロ原子を場合により含み、場合により置換される、3から8員環を完成させ；

R^{14} は水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルおよびハロからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^{16} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、(i) および (ii)：

【0072】

【化35】



からなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^{22} および R^{23} は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、CN、 SR^{10} 、 SSR^{10} 、 PO_3R^{10} 、 $NR^{10}NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}N=CR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ およびフルオロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは、場合により1回以上置換され；

R^{30} はアルキルおよび $(C_0 - C_6)$ - アルキル-アリールからなる群より選択され、ここで、アルキルおよびアリールは場合により置換され；

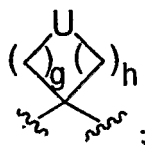
R^{50} は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、アリールおよびヘテロアリールは場合により置換され；

E は結合、 $CR^{10}R^{11}$ 、O、 NR^3 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $(C=O)N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2N(R^{10})$ 、 $C=N-OR^{11}$ 、 $-C(R^{10}R^{11})C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-CH_2-W^1-$ および

【0073】

【化36】

10



からなる群より選択され；

U は $C(R^5R^{10})$ 、 NR^5 、O、S、 $S=O$ および $S(=O)_2$ からなる群より選択され；

W^1 は O、 NR^5 、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(R^{10})(C=O)$ 、 $N(R^{10})S(=O)_2$ および $S(=O)_2N(R^{10})$ からなる群より選択され；

X は結合および $(CR^{10}R^{11})_w E (CR^{10}R^{11})_w$ からなる群より選択され；

g および h は 0 - 2 から独立して選択され；

w は 0 - 4 から独立して選択され；

x は 0 から 2 から選択され；

y は 1 および 2 から選択され；

ただし、 R^2 および R^3 が両者とも水素であることはない。

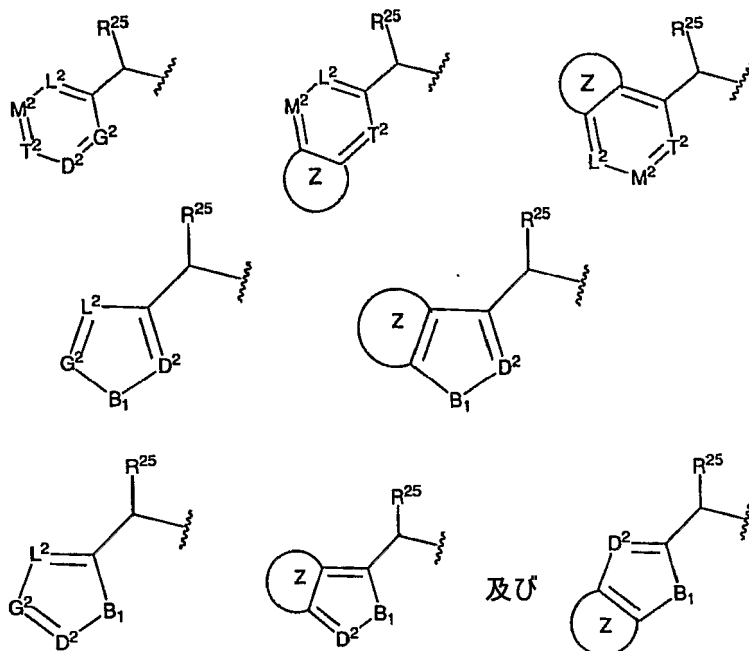
【0074】

本発明の幾つかの実施形態において、 R^1 は以下であり得：

30

【0075】

【化37】



40

50

【0076】

式中：

$R^{1\ 8}$ は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、 $C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $CO_2R^{1\ 0}$ 、 $OR^{1\ 0}$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NR^{1\ 0}CONR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}COR^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}SO_2R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 0}SO_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $SO_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ および $NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、場合により1回以上置換され；

$R^{2\ 5}$ は水素、アルキル、シクロアルキル、 $CO_2R^{1\ 0}$ 、 $C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

B_1 は $NR^{1\ 0}$ 、O および $S(O)_2$ からなる群より選択され；

D^2 、 G^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は $CR^{1\ 8}$ および N からなる群より独立して選択され；並びに

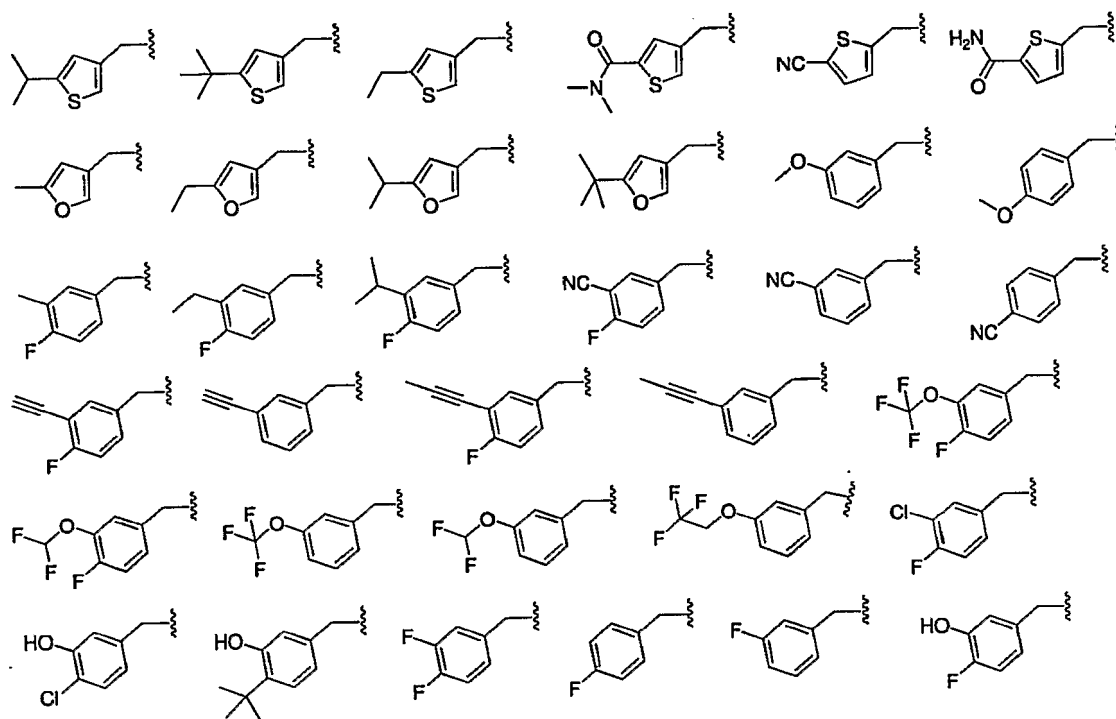
Z はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される5から8員環、またはアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される5から6員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1回以上置換される。

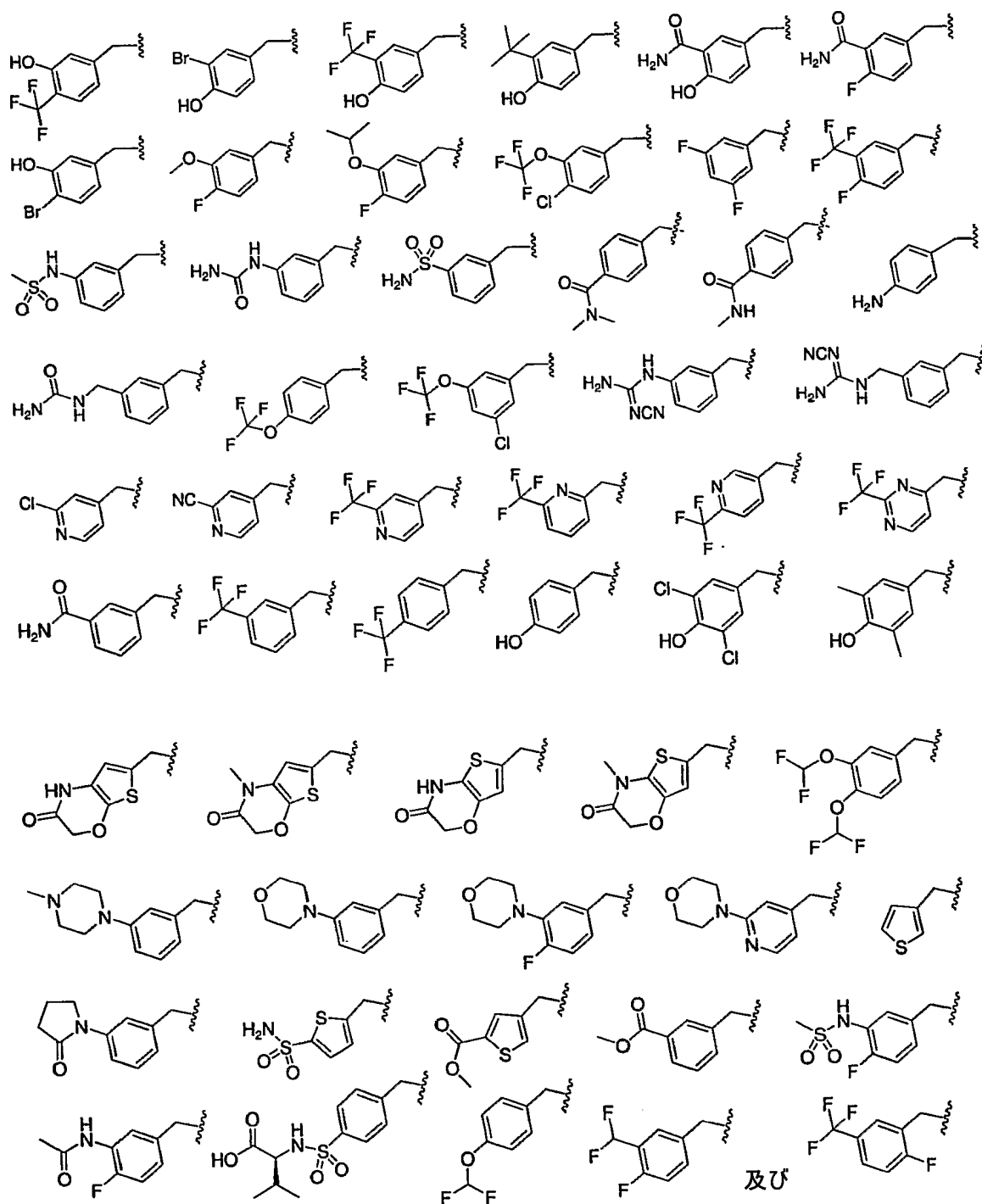
【0077】

より具体的には、 R^1 はこれらに限定されるものではないが、以下であり得る。

【0078】

【化38】





10

20

30

40

【0079】

または、本発明の幾つかの実施形態においては、 R^1 は二環式環系を含み得る。このような実施形態においては、 R^1 は以下であり得、

【0080】

10



30

式中：

40

50

R^{25} は水素、アルキル、シクロアルキル、 CO_2R^{10} 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

JおよびKは $CR^{10}R^{18}$ 、 NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群より独立して選択され；

A_1 は NR^{10} 、Oおよび $S(O)_x$ からなる群より選択され；並びに

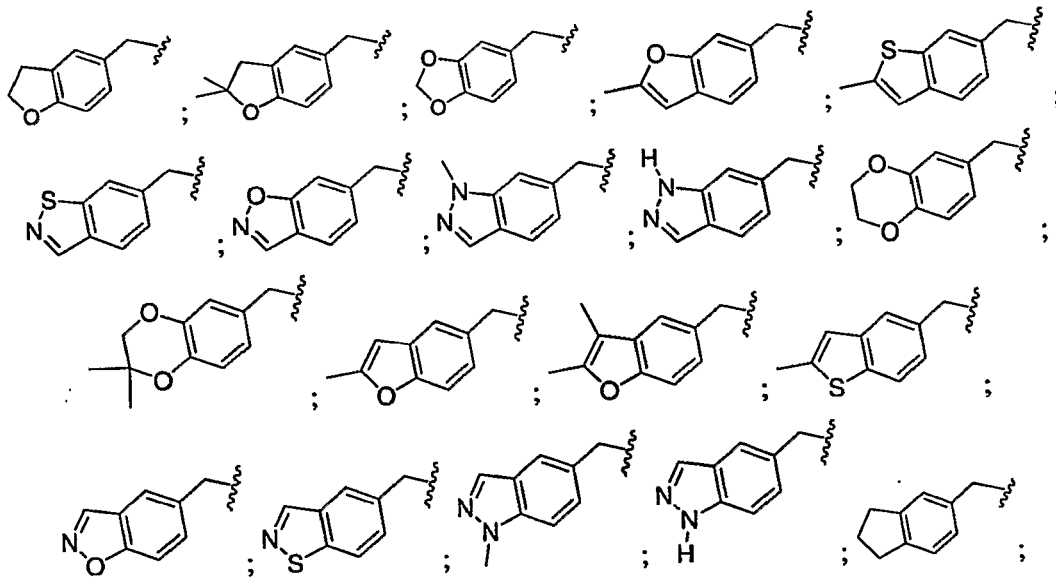
D^2 、 G^2 、 J^2 、 L^2 、 M^2 および T^2 は、 CR^{18} およびNからなる群より独立して選択される。

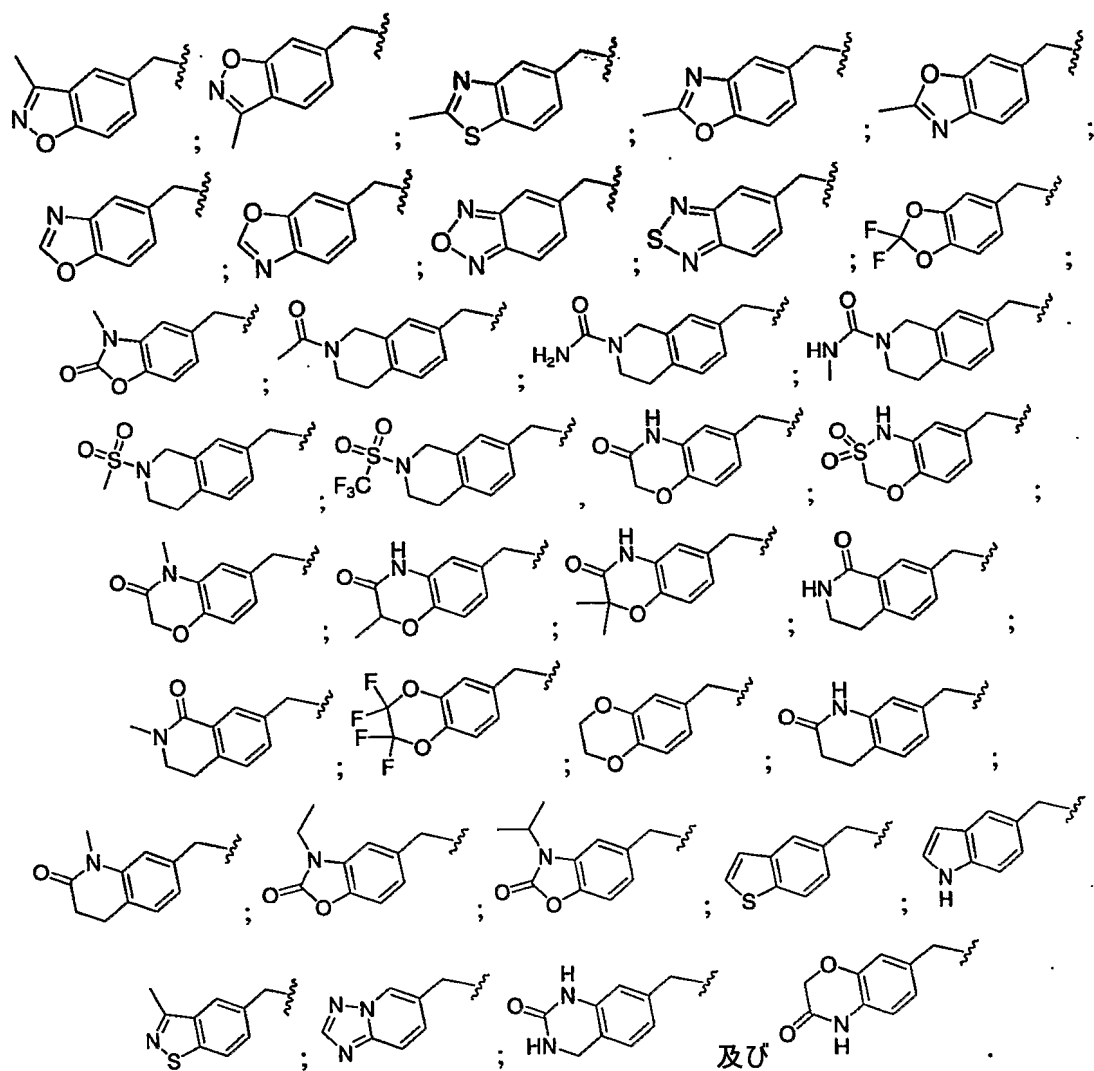
【0082】

より具体的には、 R^1 はこれらに限定されるものではないが、以下であり得る。

【0083】

【化40】





10

20

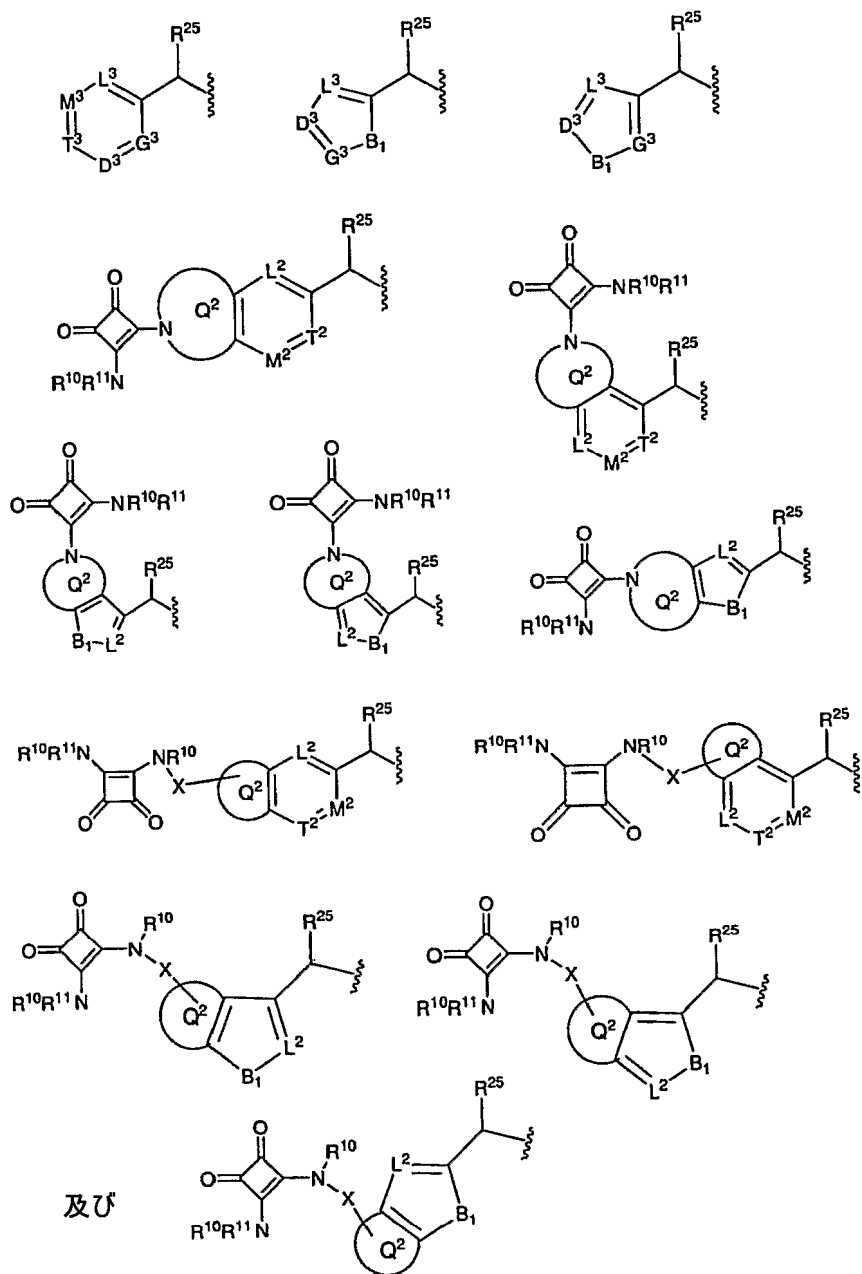
【0084】

30

本発明の幾つかの実施形態において、 R^1 は以下であり得：

【0085】

【化 4 1】



10

20

30

【0086】

式中：

R¹⁸ は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹ および NR¹⁰R¹¹ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され；

R¹⁹ は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、OH、ハロ、CN、C(O)NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、OR¹⁰、OCF₃、OCHF₂、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰SO₂R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹ および NR¹⁰R¹¹ からなる群より独立して選択され、ここで、アルキル、ハロア

40

50

ルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1回以上置換され、または、2つの R^{19} 基が1個の炭素原子で一緒になって $=O$ 、 $=S$ もしくは $=NR^{10}$ を場合により形成し；

R^{25} は水素、アルキル、シクロアルキル、 $CONR^{10}R^{11}$ およびハロアルキルからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルは、場合により1回以上置換され；

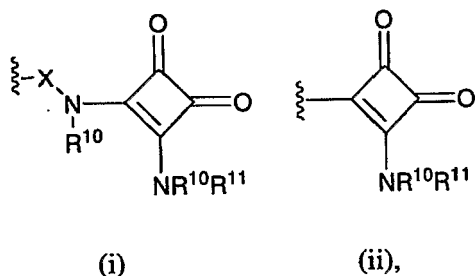
L^2 、 M^2 および T^2 は CR^{18} およびNからなる群より独立して選択され；

D^3 、 G^3 、 L^3 、 M^3 および T^3 は、N、 CR^{18} 、(i)もしくは(ii)、

【0087】

【化42】

10



から独立して選択され、

ただし、 L^3 、 M^3 、 T^3 、 D^3 および G^3 のうちの1つは(i)もしくは(ii)であり；

20

B_1 は NR^{10} 、Oおよび $S(O)_2$ からなる群より選択され；並びに

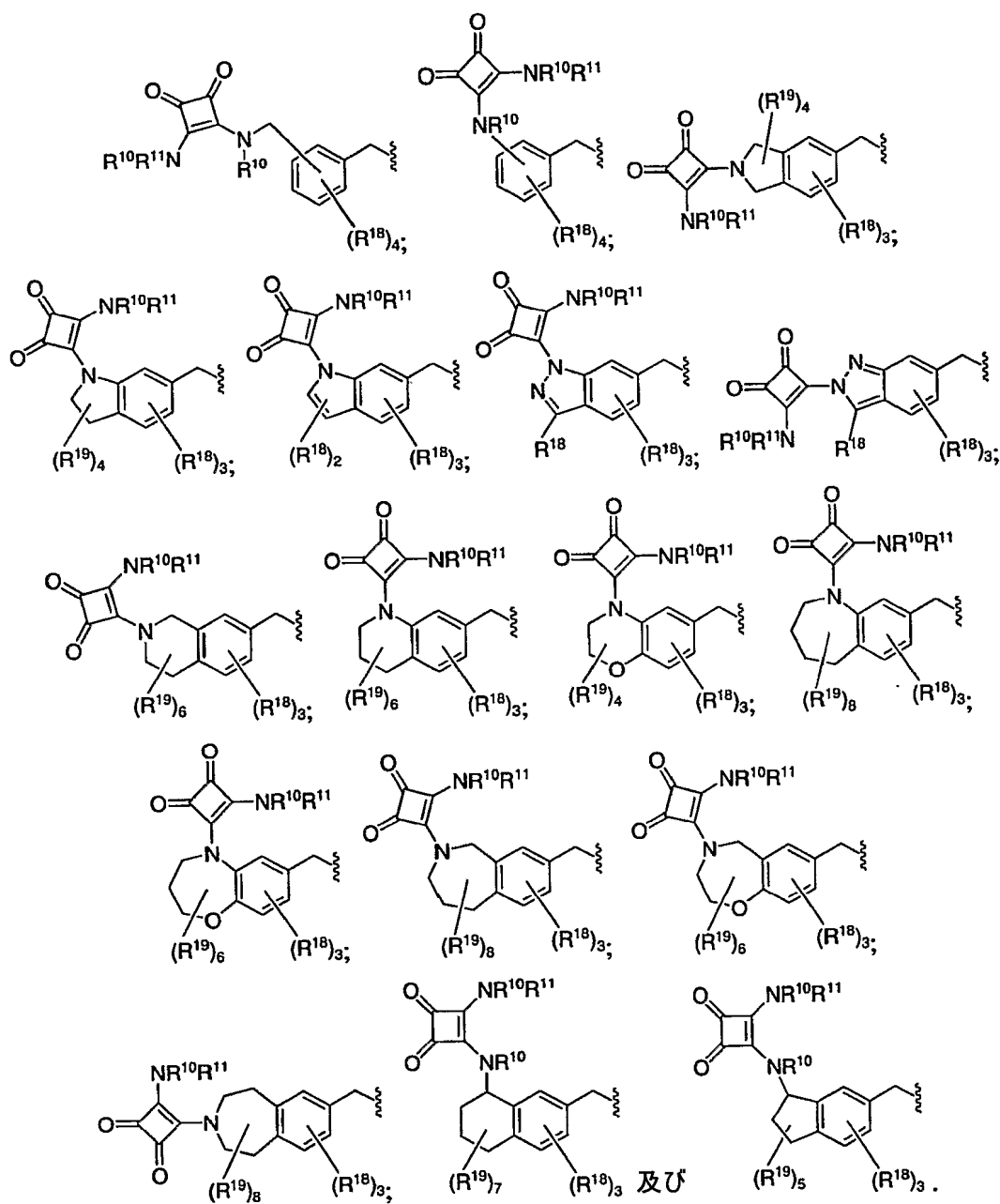
Q^2 は R^{19} で場合により1回以上置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される5から8員環である。

【0088】

より具体的には、 R^1 はこれらに限定されるものではないが、以下であり得る。

【0089】

【化 4 3】

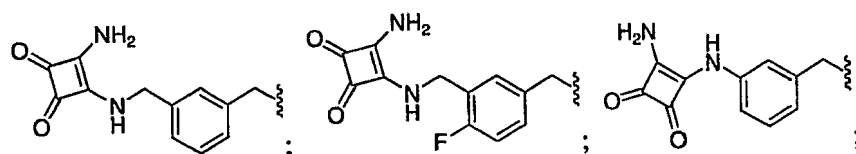


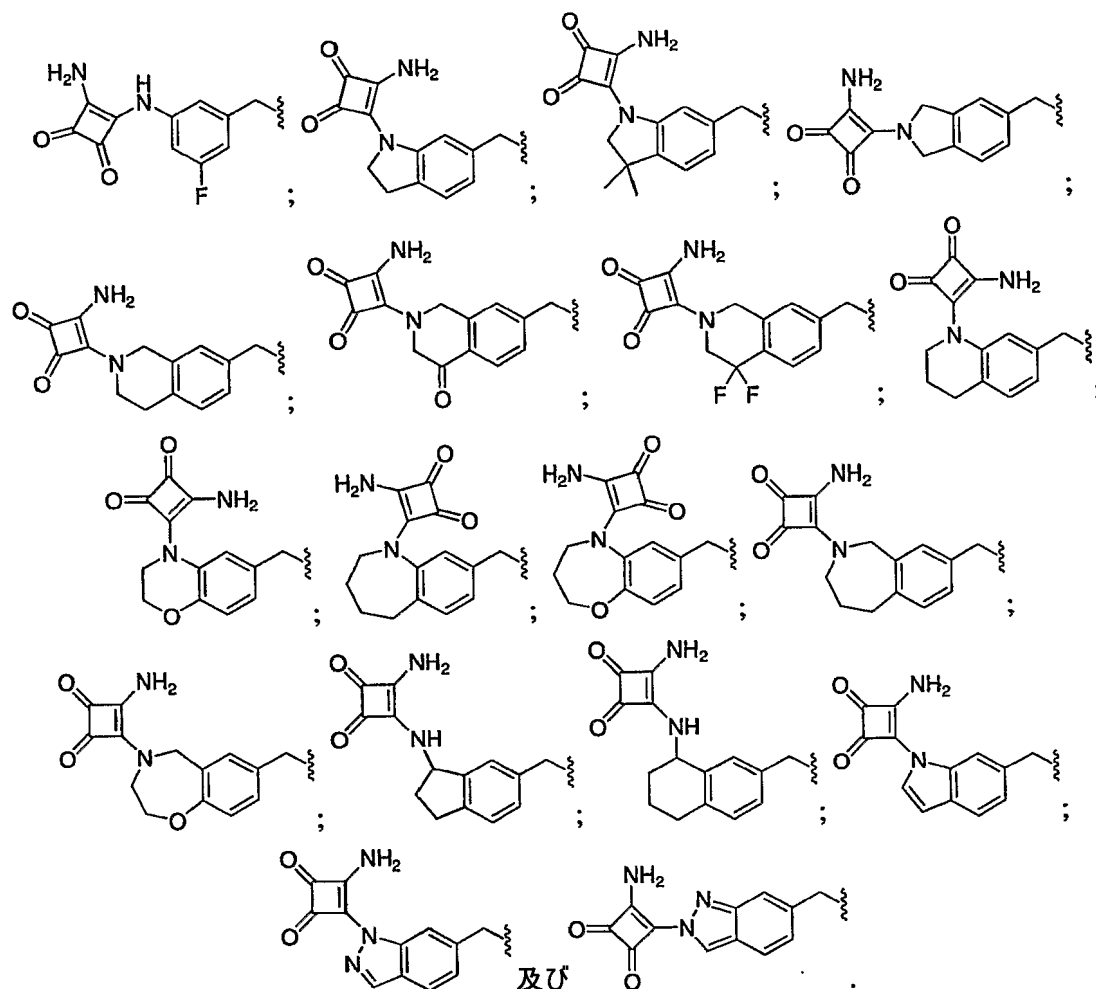
【0090】

より具体的には、 R^1 はこれらに限定されるものではないが、以下であり得る。

【0091】

【化 4 4】





10

20

【0092】

本発明の幾つかの実施形態において、

30

R^2 はアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SO_2R^{10} および $SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルは、場合により1回以上置換され；並びに

R^3 は水素である。

【0093】

より具体的には、これらに限定されるものではないが、

40

R^2 はアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ からなる群より選択され、ここで、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキルは、場合により1回以上置換され；および

R^3 は水素である。

【0094】

さらにより具体的には、これらに限定されるものではないが、

R^2 は場合により1回以上置換される、アルキルであり；および

R^3 は水素である。

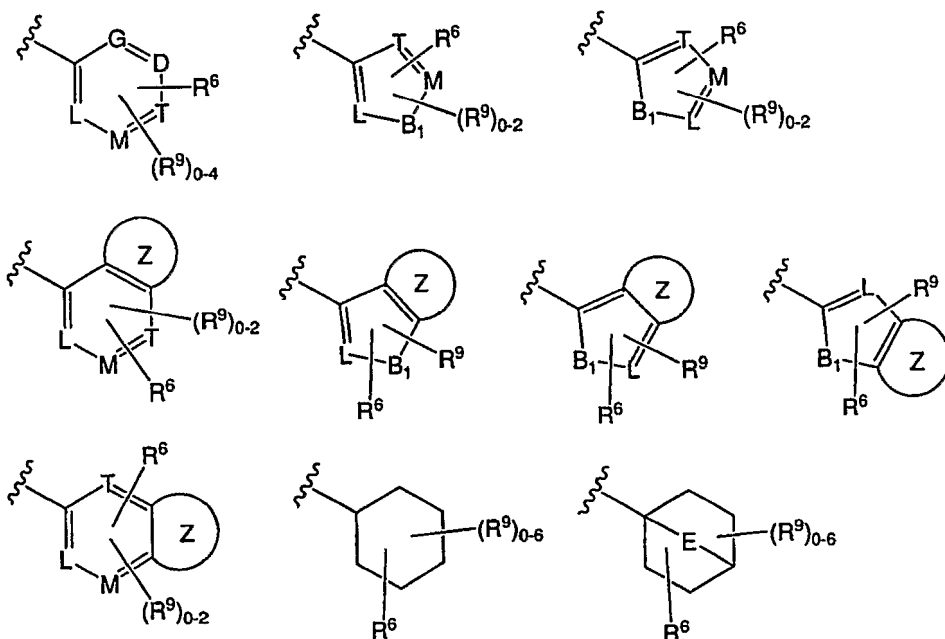
【0095】

本発明の幾つかの実施形態において、 R^4 は以下であり得：

50

【0096】

【化45】



10

20

【0097】

式中、

R^6 は R^9 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビス
 シクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリ
 ール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{10}$ 、 $CH(CH_3)CO_2H$ 、 (C_0-C_6) -
 アルキル- COR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- OR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキ
 ル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NO_2 、 (C_0-C_6) -アルキル-
 CN 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yOR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- P
 $(O)_2OH$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)_yNR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -
 アルキル- $NR^{10}CONR^{11}SO_2R^{30}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $S(O)$
 xR^{10} 、 (C_0-C_6) -アルキル- $OC(O)R^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル-
 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、
 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -
 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル-
 $C(=N-CN)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、
 (C_0-C_6) -アルキル- $C(=N-NO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、
 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、
 $C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、 $C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)$ -
 (C_0-C_6) -アルキル-アリール、 $S(O)_2NR^{10}-(C_0-C_6)$ -アルキル-アリール
 $S(O)_2NR^{10}-(C_0-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、 $S(O)_2NR^{10}$ -
 (C_0-C_6) -アルキル、 $S(O)_2-(C_0-C_6)$ -アルキル-アリール、 $S(O)_2-(C_0$
 (C_0-C_6) -アルキル-ヘテロアリール、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)-NR^{11}$
 $-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_x-(C_0$
 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)OR^{10}$ 、 $S(O)_x-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)$
 $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $C(O)NR^{10}-(C_0-C_6)$ -
 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)R^{10}$ 、
 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-C(O)OR^{10}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- NR
 $R^{10}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_y$
 $NR^{10}R^{11}$ 、 (C_0-C_6) -アルキル- $NR^{10}-S(O)_yR^{11}$ 、 $O-(C_0$

30

40

50

—C₆)—アルキル—アリールおよびO—(C₀—C₆)—アルキル—ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、各々のR⁶基は、1以上のR¹⁻⁴基によって場合により置換され；

B₁はNR¹⁻⁰、OもしくはS(O)_xから選択され；

L、M、T、DおよびQはCもしくはNから独立して選択され；

Zはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される5から8員環もしくはアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される5から6員環であり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1回以上置換される。

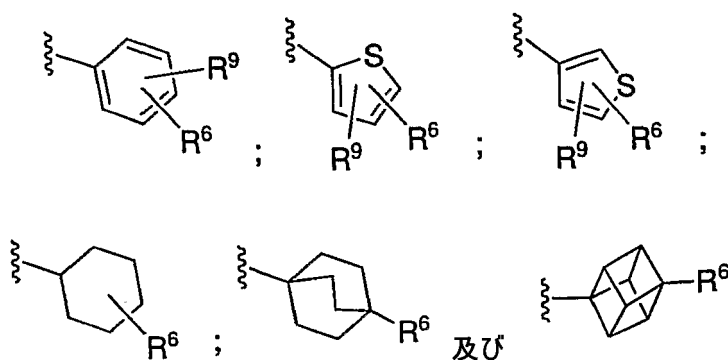
【0098】

10

より具体的には、このような実施形態において、R⁴は、これらに限定されるものではないが、以下であり得：

【0099】

【化46】



20

【0100】

式中、

R⁶は以下からなる群より選択され

【0101】

[illegible]

R⁹ は水素、アルキル、ハロ、CF₃、COR¹⁰、OR¹⁰、NR¹⁰R¹¹、NO₂、CNからなる群より選択され、ここで、アルキルは場合により置換され；

30

40

50

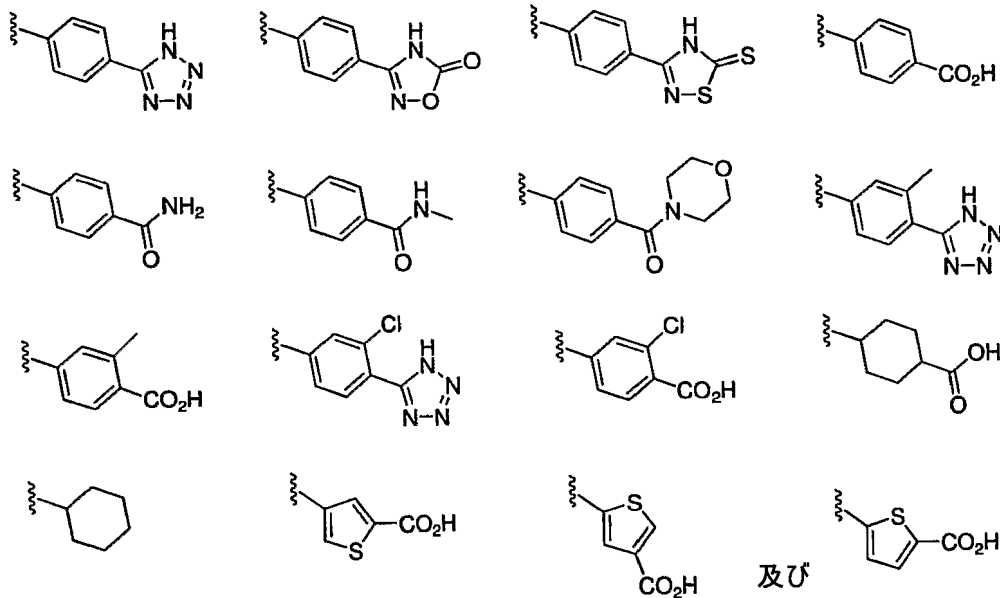
アジン、1, 4-チアジン、チアゾール、5-チオキソ-1, 2, 4-ジアゾール、チオモルホリン、チオフエン、チオピラン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾールもしくはトリアズロンであり得、これらは場合により置換される。

【0104】

より具体的には、このような実施形態において、 R^4 は、これらに限定されるものではないが、以下であり得る。

【0105】

【化48】



【0106】

より具体的には、式 (I) の化合物は、これらに限定されるものではないが、以下から選択することができる。

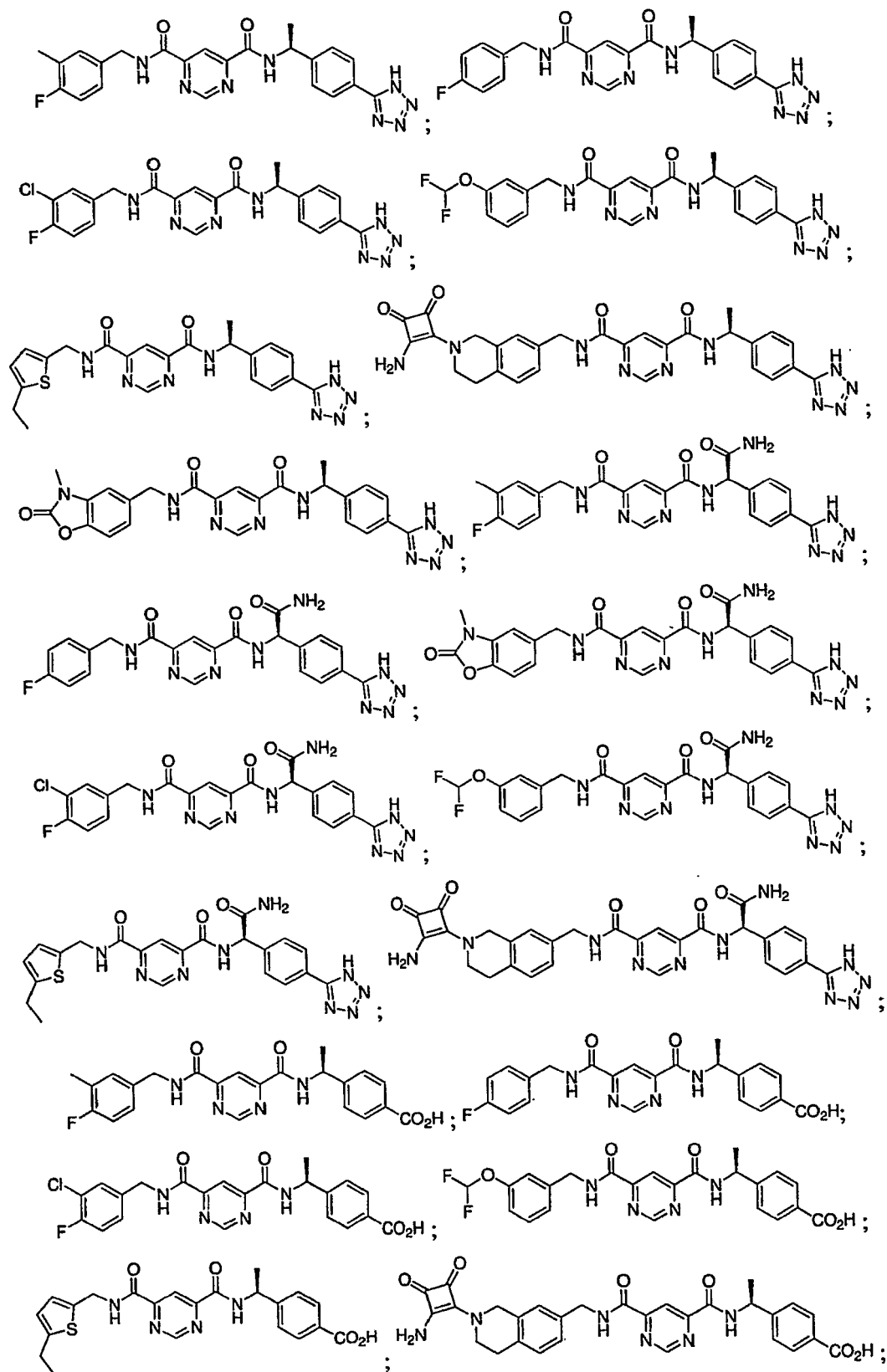
【0107】

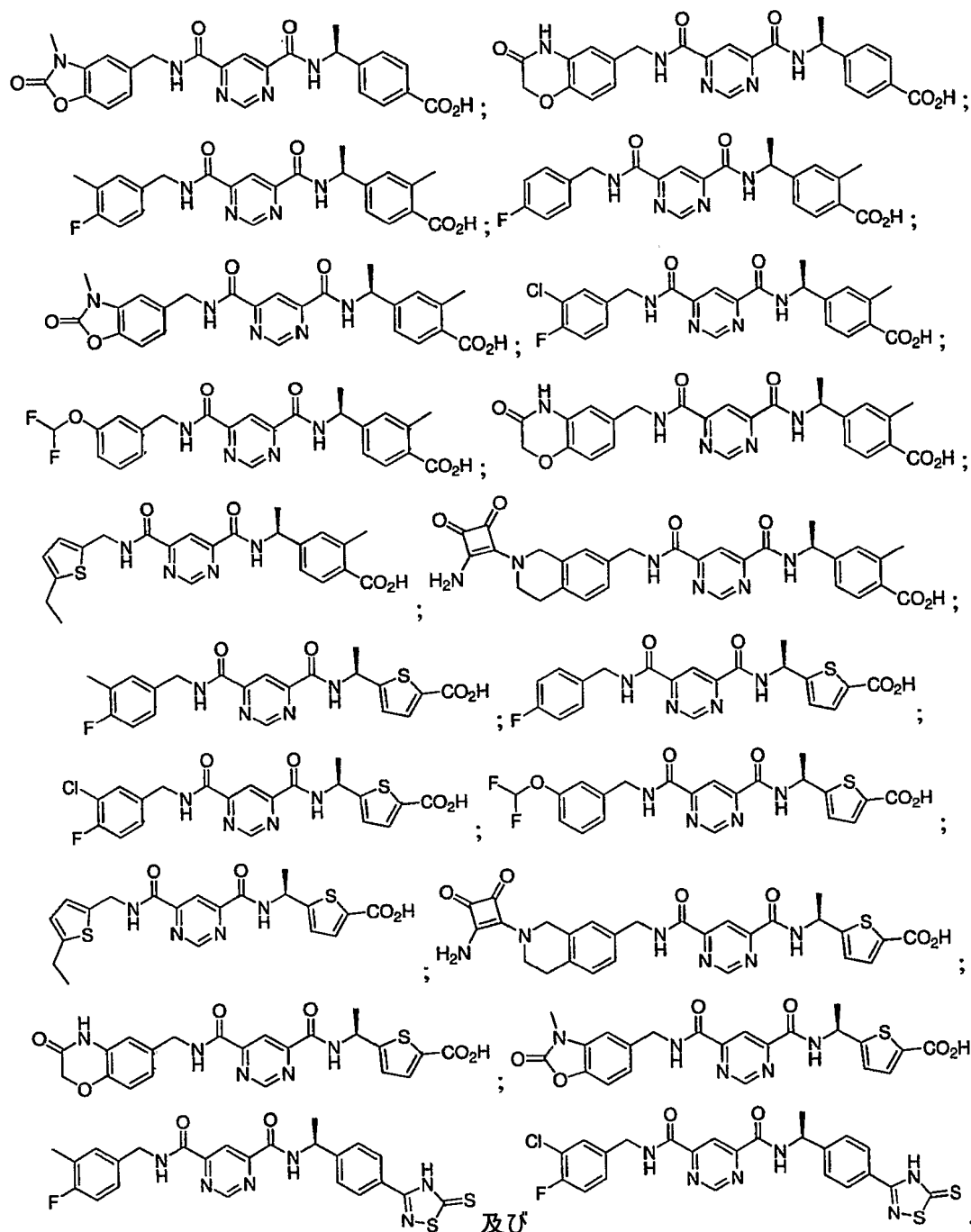
10

20

30

【化 4 9】





10

20

30

40

50

【0108】

上述の式において用いられる置換基変数は、さらに、2005年12月30日出願の「多環式ビスアミドMMP阻害剤 (Multicyclic Bis-Amide MMP Inhibitors)」と題する譲受人の同時係属米国特許出願 (Express Mail Label No. EV706432935US) に示されるように定義することができ、この定義は参照により本明細書に組み込まれる。

【0109】

上述の式によって表される本発明の化合物には、すべてのジアステレオマーおよび鏡像異性体に加えて、ラセミ混合物が含まれることが意図される。ラセミ混合物はキラル塩分解もしくはキラルカラムHPLCクロマトグラフィーによって分離することができる。

【0110】

本発明は上述の本発明の置換ビスアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物のいずれかを含む医薬組成物をも指向する。これらによると、本発明の幾つかの実施形態は、本発明

の置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物の有効量および医薬的に許容される担体を含み得る医薬組成物を提供する。

【0111】

本発明は、メタロプロテアーゼ、特に、MMP-13を阻害する方法およびメタロプロテアーゼ酵素、特に、MMP-13酵素が介在する疾患もしくは症状を治療する方法をも指向する。このような方法は、上で定義される本発明の置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物、例えば、式(I)の化合物もしくはこれらの医薬的に許容される塩を投与することを含む。メタロプロテアーゼ介在酵素—特にMMP-13酵素—が介在する疾患もしくは症状の例には、これらに限定されるものではないが、関節リウマチ、変形性関節症、腹部大動脈瘤、癌（例えば、これらに限定されるものではないが、メラノーマ、胃癌もしくは非小細胞肺癌）、炎症、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、慢性閉鎖性肺疾患、眼病（例えば、これらに限定されるものではないが、眼の炎症、未熟児網膜症、湿潤型が好ましい黄斑変性症（macular degeneration with the wet type preferred）および角膜新血管形成）、神経性疾患、精神医学的疾患、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管性疾患、加齢、認知症、心筋症、腎尿細管障害、糖尿病、精神病、運動障害、色素異常、聴覚障害、炎症性および線維性症候群、腸症候群（intestinal bowel syndrome）、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、腫瘍学、歯周病、ウイルス感染、脳卒中、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、再灌流傷害、トラウマ、化学物質曝露もしくは組織に対する酸化的損傷、創傷治癒、痔核、皮膚の美化、疼痛、炎症性疼痛、骨疼痛および関節疼痛、座瘡、急性アルコール性肝炎、急性炎症、急性膵炎、急性呼吸困難症候群、成人呼吸器疾患、気流閉塞（air flow obstruction）、気道応答性亢進、アルコール性肝疾患、同種移植拒絶、血管形成、血管原性眼病、関節炎、喘息、アトピー性皮膚炎、気管支拡張症、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、熱傷療法、心臓および腎臓の細灌流傷害、腹腔疾患、脳および心臓虚血、CNS腫瘍、CNS血管炎、風邪、挫傷、肺性心、咳、クローン病、慢性気管支炎、慢性炎症、慢性膵炎、慢性副鼻腔炎、結晶誘発性関節炎、嚢胞性線維症、遅延型過敏性反応、十二指腸潰瘍、呼吸困難、早期移植拒絶、肺気腫、脳炎、内毒素ショック、食道炎、胃潰瘍、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、痛風、移植片対宿主反応、グラム陰性敗血症、顆粒球性エーリキア症、肝炎ウイルス、ヘルペス、ヘルペスウイルス、HIV、過炭酸症、

ハイパーインフレーション（hyperinflation）、高酸素症誘発性炎症、低酸素症、過敏症、尿酸素血症、炎症性腸疾患、間質性肺炎、虚血性再灌流傷害、カポジ肉腫関連ウイルス、狼瘡、マラリア、髄膜炎、多臓器機能不全、壊死性小腸大腸炎、骨粗鬆症、歯周炎、持続的携帯型腹膜透析（CAPD）に関連する腹膜炎、早産、多発性筋炎、術後外傷、掻痒症、乾癬、乾癬性関節炎、肺線維症（pulmonary fibrosis）、肺性高血圧（pulmonary hypertension）、腎再灌流傷害、呼吸器ウイルス、再狭窄（restenosis）、右心室肥大、サルコイドーシス、肺血性ショック、小気道疾患、捻挫、緊張、くも膜下出血、術的肺体積減少、血栓症、毒素ショック症候群、移植片再灌流傷害、外傷性脳傷害、潰瘍性大腸炎、血管炎、換気—灌流不一致（ventilation-perfusion mismatching）および喘鳴が含まれる。

【0112】

本発明の幾つかの実施形態においては、上で定義される置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物を、メタロプロテアーゼ酵素、特に、MMP-13酵素が介在する疾患を治療するための医薬の製造において用いる。

【0113】

幾つかの実施形態においては、上で定義される置換ビスーアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物を薬物、薬剤もしくは治療薬、例えば、これらに限定されるものではないが、（a）疾患修飾性抗リウマチ薬；（b）非ステロイド抗炎症薬；（c）COX-2選択的阻害剤；（d）COX-1阻害剤；（e）免疫抑制剤；（f）ステロイド；（g）生物学

的応答修飾剤；または（h）ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬と組み合わせて用いることができる。

【0114】

疾患修飾性抗リウマチ薬の例には、これらに限定されるものではないが、メトトレキセート、アザチオプトリネルフルノミド、ペニシラミン、金塩、マイコフェノレート、モフェチルおよびシクロホスファミドが含まれる。

【0115】

非ステロイド抗炎症薬の例には、これらに限定されるものではないが、ピロキシカム、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびイブプロフェンが含まれる。

【0116】

COX-2 選択的阻害剤の例には、これらに限定されるものではないが、ロフェコキシブ、セレコキシブおよびバルデコキシブが含まれる。

【0117】

COX-1 阻害剤の例には、これに限定されるものではないが、ピロキシカムが含まれる。

【0118】

免疫抑制剤の例には、これらに限定されるものではないが、メトトレキセート、シクロスポリン、レフルニミド、タクロリムス、ラパマイシンおよびスルファサラジンが含まれる。

【0119】

ステロイドの例には、これらに限定されるものではないが、p-メタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、プレドニゾロンおよびデキサメタゾンが含まれる。

【0120】

生物学的応答修飾剤の例には、これらに限定されるものではないが、抗-TNF 抗体、TNF- α アンタゴニスト、IL-1 アンタゴニスト、抗-CD40、抗-CD28、IL-10 および抗-接着分子が含まれる。

【0121】

抗炎症剤もしくは治療薬の例には、これらに限定されるものではないが、p38 キナーゼ阻害剤、PDE4 阻害剤、TACE 阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、タリドミド、ロイコトリエン阻害剤および炎症促進性サイトカイン生成の小分子阻害剤が含まれる。

【0122】

本発明の他の実施形態によると、医薬組成物は、本発明の化合物の有効量、医薬的に許容される坦体および以下から選択される薬物、薬剤もしくは治療薬を含むことができる。

（a）疾患修飾性抗リウマチ薬；（b）非ステロイド抗炎症薬；（c）COX-2 選択的阻害剤；（d）COX-1 阻害剤；（e）免疫抑制剤；（f）ステロイド；（g）生物学的応答修飾剤、または（h）ケモカイン介在疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬。

【0123】

本発明の幾つかの実施形態において、式（I）の化合物はスキーム1に示される一般法によって合成される。

【0124】

10

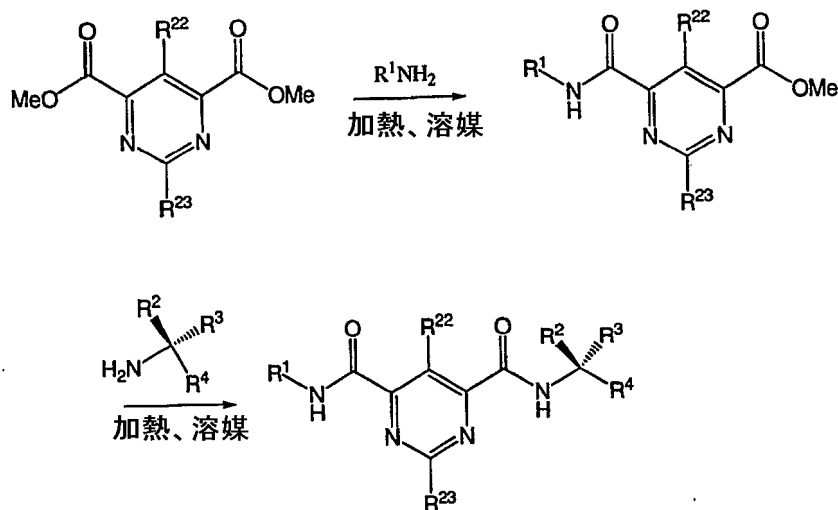
20

30

40

【化50】

スキーム1



10

【0125】

ジメチルピリミジン-4,6-ジカルボキシレート ($R^{22} = R^{23} = H$) を適切な溶媒中で R^1NH_2 の僅かにモル過剰で処理し、加熱して、精製後に望ましい付加物を得る。この化合物を適切な溶媒中で $NH_2CR^2R^3R^4$ の僅かにモル過剰でさらに処理し、加熱して、精製後に最終的な望ましい付加物を得る。もしくは、最終付加物は、当業者により、匹敵するカップリング反応によって得ることもできる。

20

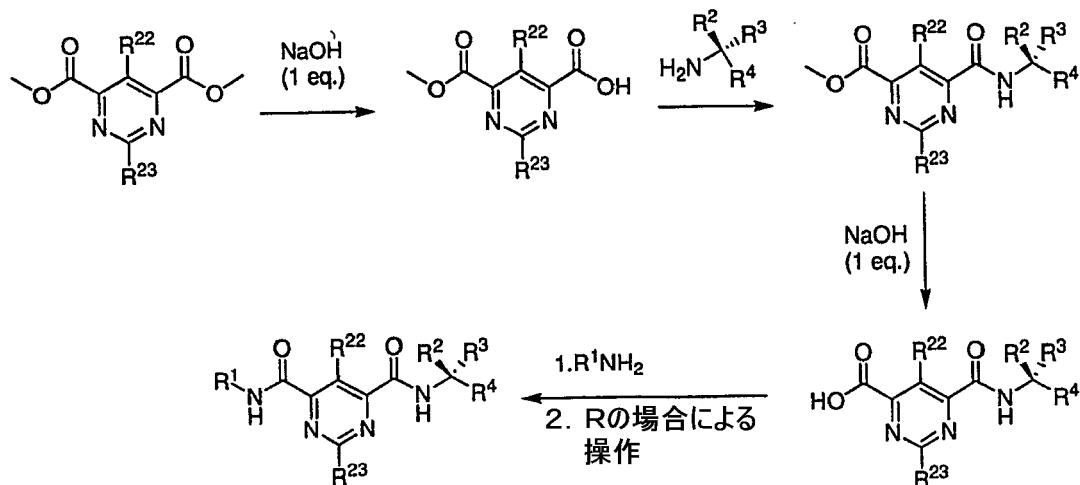
【0126】

幾つかの実施形態においては、式 I の化合物をスキーム 2 に示される一般法によって合成する。

【0127】

【化51】

スキーム2



30

40

【0128】

ジメチルピリミジン-4,6-ジカルボキシレート誘導体を 1 当量の水酸化ナトリウムで処理し、モノメチルピリミジン-4,6-ジカルボキシレート誘導体を得る。活性化の後、適切な溶媒中での $NH_2CR^2R^3R^4$ の酸カップリング (例えば、HOBT / EDCI、HOAt / HATU、PyBrop もしくは エチルクロロホルメート) で、精製後

50

に望ましい付加物を得る。この化合物を1当量の水酸化ナトリウムでさらに処理した後、活性酸（例えば、HOBt／EDCI、HOAt／HATU、PyBropもしくはエチルクロロホルメート）によって R^1NH_2 とカップリングさせてピリミジン-4,6-ビスアミドを得る。必要であれば、R基をさらに操作することができる（例えば、RにおけるCOOMe基のケン化）。

【0129】

本発明のビスアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物のMMP-13阻害活性は当分野において公知のあらゆる適切なアッセイを用いて測定することができる。MMP-13阻害活性の標準インビトロアッセイは実施例999に記載され、ミクロソーム安定性アッセイの説明は実施例999aに記載される。

10

【0130】

本発明のビスアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物は、約1 nMから約20 μ M、典型的には、約8 nMから約2 μ Mの範囲のMMP-13阻害活性（ IC_{50} MMP-13）を有する。本発明のビスアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物は、望ましくは、約1 nMから約20 nMの範囲のMMP阻害活性を有する。表1は、約1 μ M未満、特に、約1 nMから300 nM、より特定のには、約1 nMから50 nMのMMP-13活性を有する本発明のビスアミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物の典型例を列举する。

【0131】

【表1】

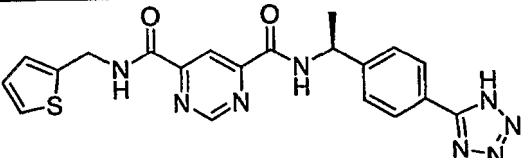
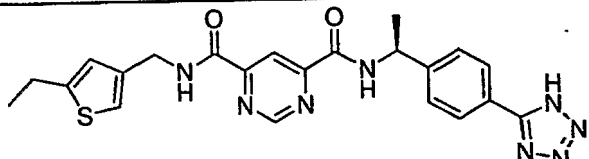
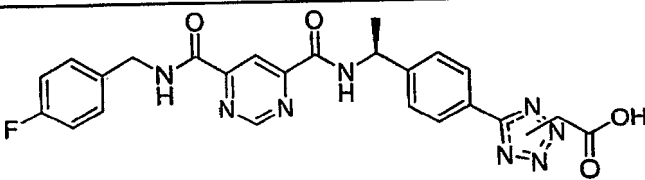
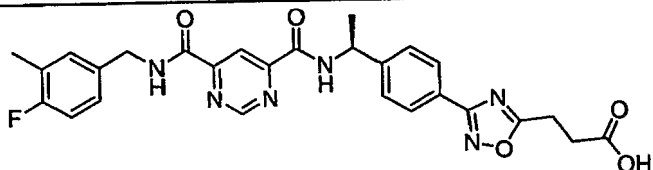
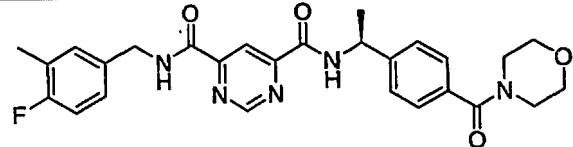
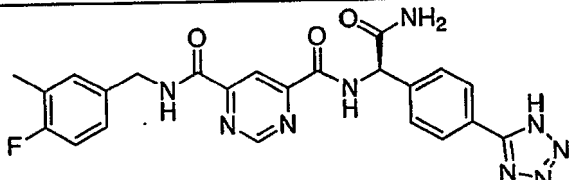
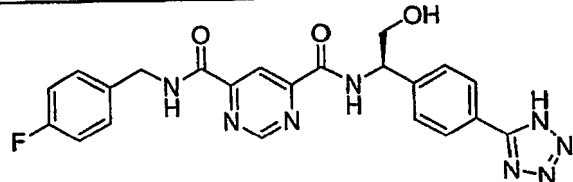
20

表1

式Iの化合物のMMP-13活性の要約

実施例番号	構造	IC_{50} (nM)
1000		< 200
1007		< 10

30

実施例番号	構造	IC ₅₀ (nM)
1007d		< 1000
1007o		< 200
1014		< 1000
1021		< 200
1028e		< 200
1002		< 10
1004		< 200

10

20

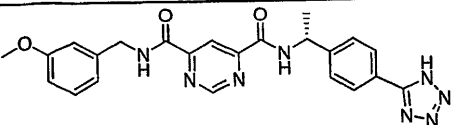
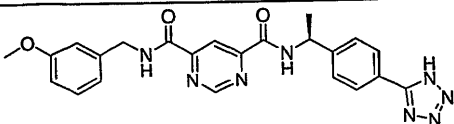
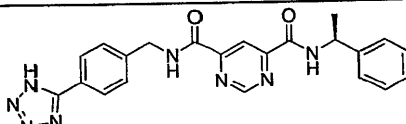
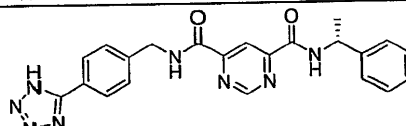
30

【 0 1 3 2 】

【表 2】

表2

式Iの化合物のMMP-13活性対置換基の配置
(R2もしくはR3)の比較

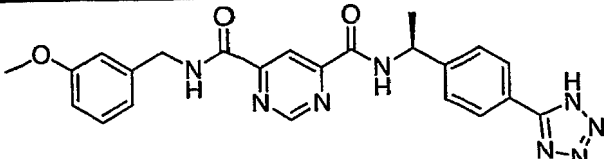
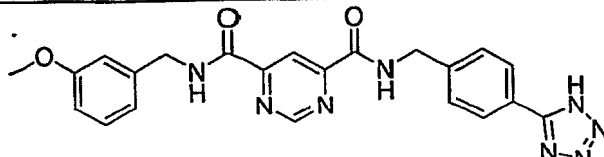
実施例番号	メチル置換 基の位置 (R2もしくは R3)	構造	IC ₅₀ (nM)
1006	R ³		> 100
1005	R ²		< 10
1040b	R ²		< 10
1040a	R ³		> 100

【 0 1 3 3 】

【表 3】

表3

式Iの化合物のR2置換対非置換のマイクロソーム安定性の比較

実施例番号	構造	ラット(%)	ヒト(%)
1006		70	93
1040d		38	75

実施例番号	構造	ラット(%)	ヒト(%)
1040b		96	96
1007c		90	100
1040e		58	98

10

【0134】

本発明のビス-アミドメタロプロテアーゼ阻害性化合物の合成およびこれらの生物学的活性アッセイを以下の実施例において説明するが、これらはいかなる意味においても限定しようとするものではない。

20

【実施例】

【0135】

実施例および方法

すべての試薬および溶媒は商業的源から入手し、さらに精製することなく用いた。プロトン (^1H) スペクトルは、重水素化溶媒中、400 MHz NMRスペクトロメータで記録した。フラッシュクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル、グレード60、70-230メッシュを用い、特定の例に指示される適切な有機溶媒を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、UV検出を用い、シリカゲルプレートで行った。

30

【0136】

調製例1-205は本発明の化合物の調製において有用な中間化合物に向けられる。

【0137】

アミン NH_2R^1 もしくは $\text{NH}_2\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ が商業的に入手可能ではない場合、以下の項に記述されるものに類似する方法でこれらを合成することができる。

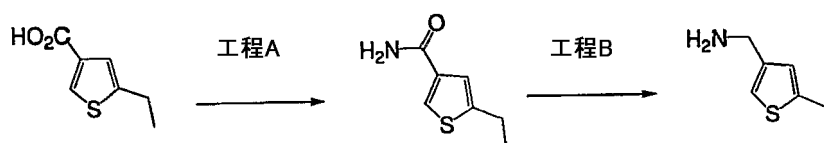
【0138】

調製例1

【0139】

【化52】

40



【0140】

工程A

0℃の乾燥塩化メチレン (50 mL) 中の商業的に入手可能な5-エチルチオフェン-3-カルボン酸 (3.0 g) に塩化オキサリル (2.3 mL)、次いでDMF (0.4 mL) を添加し、この混合物を0℃で1時間、次いで室温で3時間攪拌した。次に、この

50

反応物を濃縮して油とした。次いで、この油を塩化メチレン（3 mL）に溶解した後、約−40℃で濃アンモニア（30 mL）に徐々に添加した。この反応混合物を約−30℃で1時間攪拌した後、室温まで徐々に暖めた（約10時間）。反応混合物の揮発性成分を減圧下で除去し、中間体（2.0 g；68%）を黄褐色固体として得た。 $[MH]^+ = 156$ 。

【0141】

工程 B

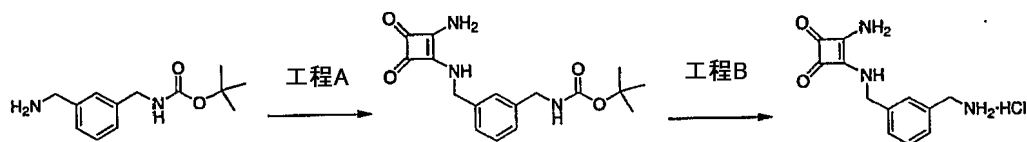
乾燥塩化メチル（30 mL）中の上記工程 A からの中間体（1.0 g）および水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム（4.9 g）を激しく攪拌して24時間加熱（55–62℃）した後、濃縮して油とした。この冷却（0℃）油に1N塩酸（15 mL）を1時間にわたって徐々に添加した。次に、この水性混合物を100℃で1時間加熱して室温に冷却し、ジエチルエーテル（100 mL）で洗浄し、濃KOH水溶液で約pH10に塩基性化した。次いで、水相をジエチルエーテル（100 mL）で抽出して有機相を分離し、乾燥（ $MgSO_4$ ）させて濾過し、濃縮して標題の化合物（0.25 g；27%）を油として得た。 $[MH]^+ = 142$ 。

【0142】

調製例 2

【0143】

【化53】



【0144】

工程 A

エタノール（40 mL）中の3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン（1.3 mL）の溶液に商業的に入手可能な1-(N-ボコーアミノメチル)-3-(アミノメチル)ベンゼン（1.39 g）を添加した。2時間後、アンモニア（28%水溶液、40 mL）を添加し、この混合物をさらに2時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。残留物をメタノール（20 mL）中でスラリー化し、濾過して中間体（1.6 g；82%）を得た。

【0145】

工程 B

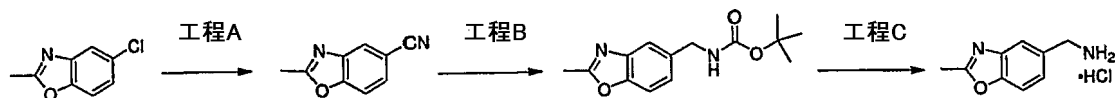
塩化水素（ジオキサン中の4M溶液）中の上記工程 A からの中間体（400 mg）の溶液を14時間攪拌し、蒸発および乾燥させて標題の化合物（317 mg；98%）をオフホワイトの固体として得た。 $[M-C1]^+ = 232$ 。

【0146】

調製例 3

【0147】

【化54】



【0148】

工程 A

商業的に入手可能な5-クロロ-2-メチルベンゾオキサゾール（1.5 g）、シアン

化カリウム (612 mg)、ジピペリジノメタン (720 μ L)、二酢酸パラジウム (80 mg) および 1, 5-ビス-(ジフェニルホスフィノ) ペンタン (315 mg) を乾燥トルエン (20 mL) に溶解して脱気し、密封圧力管内、アルゴンの下、160℃で攪拌した。24時間後、この混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc、9:1から7:3) によって精製して、中間体 (372 mg; 26%) を無色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.63 (s, 3H)、7.48–7.58 (s, 2H)、7.90 (s, 1H)。

【0149】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (372 mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.02 g) および塩化ニッケル (II) 6水和物 (56 mg) を乾燥メタノール (25 mL) に溶解し、0℃に冷却した。次に、水素化ホウ素ナトリウム (400 mg) を少しずつ添加し、氷浴を取り外した。この混合物を14時間激しく攪拌した後、ジエチレントリアミン (300 μ L) を添加し、混合物を濃縮乾燥させた。この残留物を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/EtOAc、7:3から6:4) によって精製して、中間体 (413 mg) を無宿油として得た。

【0150】

工程 C

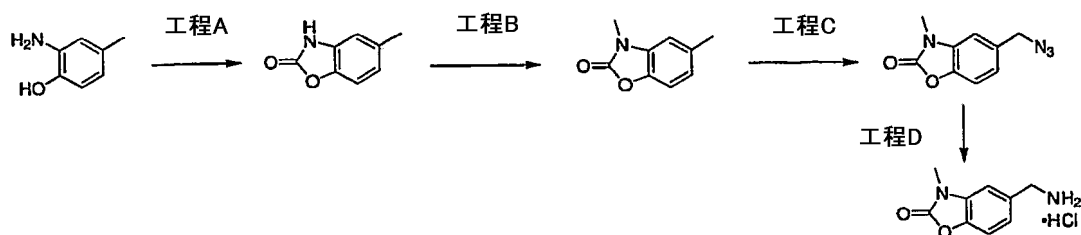
塩化水素 (ジオキサン中の4M溶液) 中の上記工程 B からの中間体 (413 mg) の溶液を2時間攪拌してジエチルエーテルで希釈し、沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題の化合物 (341 mg; 2工程にわたって73%) を無色固体として得た。[M-C1] = 163。

【0151】

調製例 4

【0152】

【化55】



【0153】

工程 A

商業的に入手可能な2-ヒドロキシ-5-メチルアニリン (5.2 g) および N, N'-カルボニルジイミダゾール (6.85 g) を乾燥 THF (60 mL) 中で6時間還流し、室温に冷却して氷に注ぎ、6N塩酸で pH 4 に調整した。沈殿を濾別して乾燥させ、トルエンから再結晶化して、中間体 (4.09 g; 65%) を灰色の固体として得た。

【0154】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (1.5 g)、炭酸カリウム (1.7 g) およびヨウ化メチル (6 mL) を乾燥 DMF (15 mL) に溶解し、50℃で2時間攪拌した。この混合物を濃縮乾燥させ、1N塩酸で pH 4 に酸性化した。沈殿を濾別して乾燥させ、中間体 (1.48 g; 90%) をオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.40 (s, 3H)、3.38 (s, 3H)、6.77 (s, 1H)、6.90 (d, 1

H)、7.05 (s, 1H)。

【0155】

工程C

上記工程Bからの中間体(1.1g)、N-ブロモスクシンイミド(1.45g)および α 、 α' -アゾイソブチロニトリル(150mg)を四塩化炭素(50mL)に懸濁させてアルゴンで脱気し、加熱還流した。1時間後、この混合物を冷却し、濾過して蒸発させ、乾燥DMF(20mL)に溶解した。次に、ナトリウムアジド(1g)を添加し、この混合物を3時間激しく攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/EtOAc、8:2から7:3)によって精製して、中間体(963mg; 70%)を無色の針として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ = 3.36 (s, 3H)、4.25 (s, 2H)、6.88 (s, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.07 (s, 1H)。

10

【0156】

工程D

THF(30mL)中の上記工程Cからの中間体(963mg)およびトリフェニルホスフィン(1.36g)を14時間攪拌した後、水を添加し、この混合物をさらに2時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、トルエンと共に2回同時蒸発させ、乾燥ジオキサンで希釈した。塩化水素(ジオキサン中の4M溶液、1.5mL)を添加した後、沈殿を濾別し、乾燥させて中間体(529mg; 52%)を無色固体として得た。[M-C1]⁺ = 179。

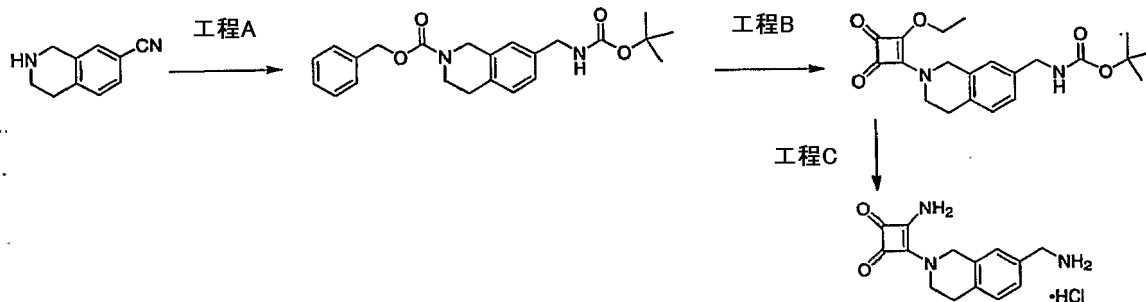
20

【0157】

調製例5

【0158】

【化56】



30

【0159】

工程A

THF/水中の7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.75g)、炭酸カリウム(3.6g)およびベンジルククロホルメート(2.7mL)の溶液を一晩攪拌した後、減圧下で蒸発させた。この残留物を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で連続的に洗浄し、乾燥(MgSO₄)させて濃縮した。この残留物をメタノール(100mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(7.6g)および塩化ニッケル(II)6水和物(400mg)を添加した。この溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム(2.6g)を少しずつ添加した。この混合物を室温に到達させ、一晩激しく攪拌した後、ジエチレントリアミン(2mL)を添加し、混合物を濃縮乾燥させた。この残留物を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール、1:0から98:2)によって精製して、中間体(1.81g; 26%)を無色油として得た。[MH]⁺ = 397。

40

【0160】

50

工程 B

エタノール（50 mL）中の上記工程 A からの中間体（1.81 g）の溶液にパラジウム付着木炭（10 wt %、200 mg）を添加した後、常圧下で一晩水素化した。触媒を濾別し、溶媒を蒸発させて 20 mL とした。次に、3, 4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン（0.68 mL）およびトリエチルアミン（0.5 mL）を添加し、この混合物を 4 時間還流した。この溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン/EtOAc、6:4 から 1:1）によって精製して、中間体（1.46 g; 83%）を徐々に結晶化する無色油として得た。

【0161】

工程 C

10

エタノール（20 mL）中の上記工程 B からの中間体（1.46 g）の溶液にアンモニア（28% 水溶液、100 mL）を添加し、この混合物を 3 時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。この残留物を水中でスラリー化して濾過し、真空中で乾燥させた。この残留物に塩化水素（ジオキサン中の 4 M 溶液、20 mL）を添加し、14 時間攪拌して蒸発させ、ジエチルエーテル中に懸濁させ、濾過して乾燥させ、標題の化合物（1.08 g; 92%）をオフホワイトの固体として得た。[M-C1]⁺ = 258。

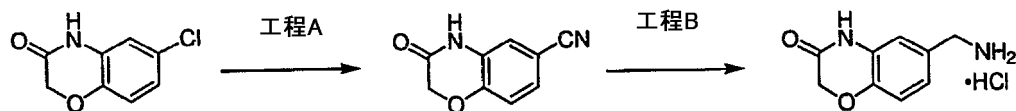
【0162】

調製例 6

【0163】

【化 57】

20



【0164】

工程 A

無水 N-メチルピロリドン（15 mL）中の商業的に入手可能な 6-クロロ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン（3.2 g）および CuCN（2.9 g）の溶液を圧力管内、250 °C で一晩攪拌した後、減圧下で蒸発させた。この残留物を酢酸エチルで希釈して濾過し、残留する液体を 10% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で連続的に洗浄し、乾燥（MgSO₄）させて濃縮した。トルエン/酢酸エチルからの結晶化で、中間体（720 mg; 24%）が黄褐色固体として得られた。[MH]⁺ = 1751。

30

【0165】

工程 B

40

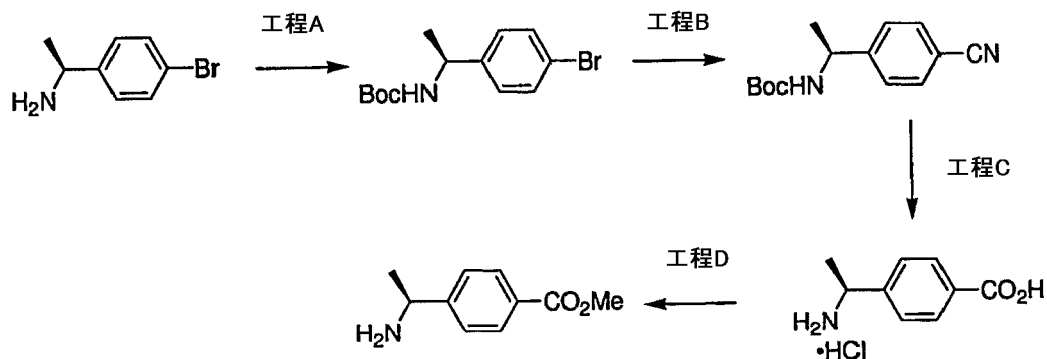
上記工程 A からの中間体（377 mg）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.3 g）および塩化ニッケル（II）6 水和物（50 mg）を乾燥メタノール（30 mL）に溶解し、0 °C に冷却した。次に、水素化ホウ素ナトリウム（500 mg）を少しずつ添加し、氷浴を取り外した。この混合物を 6 時間激しく攪拌した後、ジエチレントリアミン（300 μL）を添加し、混合物を濃縮乾燥させた。この残留物を酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ジクロロメタン/メタノール、98:2）によって精製して中間体を得、これを塩化水素（ジオキサン中の 4 M 溶液; 12 mL）中で 2 時間攪拌して蒸発させ、標題の化合物（214 mg; 41%）を無色固体として得た。[M-C1]⁺ = 179。

【0166】

調製例 100

【0167】

【化 5 8】



10

【0168】

工程 A

商業的に入手可能な (S) - (-) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミン (2 . 0 g) を乾燥テトラヒドロフラン (5 0 m L) に溶解して 0 ° C に冷却し、この冷却溶液にジクロロメタン (3 m L) に溶解したジ- t - ブチルジカーボネート (2 . 0 g) 、次いで Et₃N (2 . 8 m L) を添加した。この溶液を室温に温めた。3 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、ジクロロメタン (1 0 0 m L) に再溶解した。この溶液を 1 N HCl (2 × 5 0 m L) および飽和 NaHCO₃ (5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体 (2 . 5 g ; 9 2 %) を無色固体として得た。¹H-NMR δ (CDCl₃) 1 . 3 5 (br s , 1 2 H) 、 4 . 7 2 (br s , 2 H) 、 7 . 1 7 (d , 2 H) 、 7 . 4 3 (d , 2 H) 。

20

【0169】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (4 . 0 g) 、 ZnCN₂ (3 . 0 g) および Pd [PPh₃]₄ (1 . 5 g) を窒素の下で合わせ、無水ジメチルホルムアミド (2 5 m L) を添加した。この黄色混合物を 1 0 0 ° C に 1 8 時間加熱した後、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % ヘキサン / ジクロロメタン) によって精製して、標題の化合物 (2 . 0 g ; 6 0 %) を油として得た。¹H-NMR δ (CDCl₃) 0 . 8 9 - 1 . 6 2 (br m , 1 2 H) 、 4 . 8 1 (br s , 2 H) 、 7 . 4 2 (d , 2 H) 、 7 . 6 5 (d , 2 H) 。 [MH]⁺ = 2 4 7 。

30

【0170】

工程 C

上記工程 B からの中間体 (2 . 0 g) を 6 N HCl (5 0 m L) に懸濁させ、1 0 0 - 1 0 5 ° C に 2 0 時間加熱したところ、溶液が均一になった。溶媒を減圧下で除去し、中間体 (1 . 8 g ; 定量的) を無色固体として得た。

【0171】

工程 D

上記工程 C からの中間体 (1 . 0 g) を、無水 HCl 気体を飽和させた無水 MeOH (1 5 0 m L) に溶解した。次に、この反応混合物を 2 0 時間加熱還流した。室温に冷却した後、溶媒を減圧下で除去して固体を得た。この固体を CH₂Cl₂ に取り、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機物質を分離し、MgSO₄ で乾燥させて濾過し、濃縮して標題の化合物 (0 . 3 1 g ; 3 5 %) を油として得たところ、これは徐々に結晶化して明褐色固体となった。[MH]⁺ = 1 8 0 。

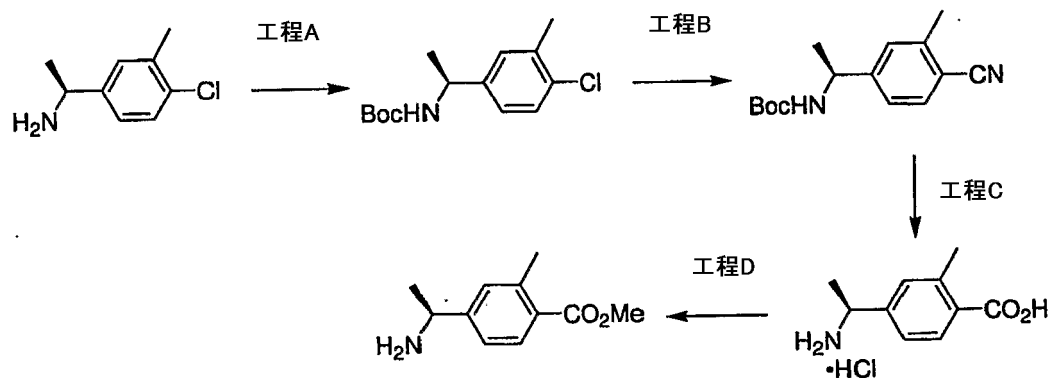
40

【0172】

調製例 101

【0173】

【化 5 9】



10

【0174】

工程 A

商業的に入手可能な (S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチロフェニル) エチルアミン (1.5 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解して 0 °C に冷却し、この冷却溶液に CH₂Cl₂ (1.0 mL) に溶解したジ-tert-ブチルジカーボネート (1.5 mmol)、次いで Et₃N (2.8 mL) を添加した。この溶液を室温に温めた。3 時間攪拌した後、この混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ (100 mL) に再溶解した。この溶液を 1 N HCl (2 × 50 mL) および飽和 NaHCO₃ (50 mL) で洗浄した。CH₂Cl₂ 層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮し、標題の化合物を得た。

20

【0175】

工程 B

この Boc 保護アミン生成物 (1 mmol) に ZnCN₂ (2 mmol)、Pd[PPh₃]₄ (0.1 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (6 mL) を添加し、この黄色混合物を 100 °C に 18 時間加熱した後、フラッシュクロマトグラフィー (20 % ヘキサン / CH₂Cl₂) によって精製した場合、所望のシアノ含有化合物が得られる。

【0176】

工程 C

このシアノ含有化合物 (0.5 mmol) を 6 N HCl (10 mL) に懸濁させ、溶液が均一になるまで 100 - 105 °C に 20 時間加熱した後、溶媒を減圧下で除去した場合、アミノ酸が塩酸塩として得られる。

30

【0177】

工程 D

このアミノ酸の塩酸塩 (0.5 mmol) を無水 MeOH (50 mL) に溶解した後、無水 HCl 気体で飽和させ、20 時間加熱還流した場合、4 - (1(S) - アミノ - エチル) - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステルが得られる。

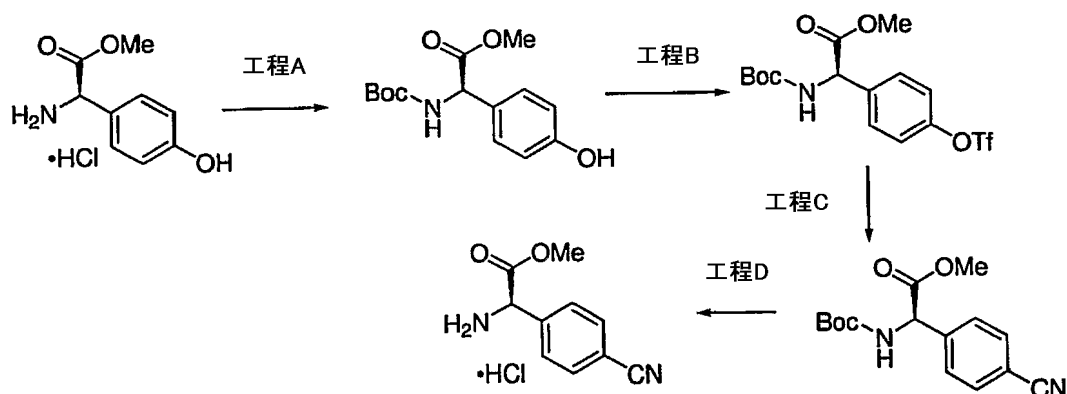
【0178】

調製例 102

40

【0179】

【化 60】



10

【0180】

工程 A

商業的に入手可能な (R)-メチル 2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセテート塩酸塩 (3.57 g)、*t*-ブチルジカーボネート (4.735 g) およびトリエチルアミン (6.87 mL) を THF (40 mL) に添加し、室温で攪拌した。15 時間後、この混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題の化合物 (2.77 g; 95%) を無色固体として得た、[MNa]⁺ = 304。

20

【0181】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (1.557 g) およびピリジン (1.12 mL) を CH₂Cl₂ (50 mL) に添加した。この溶液を -78℃ に冷却した後、無水トリフレート (1.03 mL) を滴下によりこの溶液に添加した。この反応混合物を、室温まで徐々に暖めながら、12 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題の化合物 (2.29 g; 100%) を得た。[MNa]⁺ = 436。

30

【0182】

工程 C

DMF (25 mL) 中の上記工程 B からの中間体 (4.025 g) の溶液に Pd₂(dba)₃ (72 mg) および dppf (174 mg) を添加した。この混合物を 110℃ まで加熱し、シアン化亜鉛 (1.372 g) を添加した。1 日間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題の化合物 (2.206 g; 78%) を得た。[MNa]⁺ = 313。

【0183】

工程 D

上記工程 C からの中間体 (1.375 g) を HCl 溶液 (ジオキサン中 4 N、3 mL) に添加した。12 時間後、ヘキサン (30 mL) を添加し、無色の固体を濾過によって集めて標題の化合物 (1.047 g; 97%) を得た。[MH]⁺ = 191。

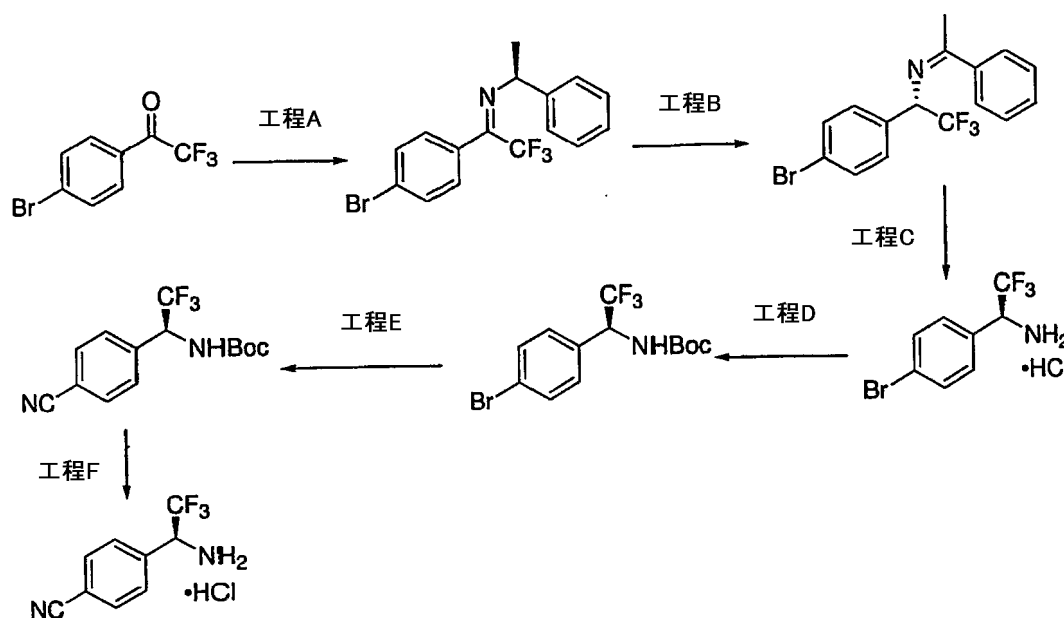
40

【0184】

調製例 103

【0185】

【化 6 1】



10

20

【0186】

工程 A

トルエン（20 mL）中の商業的に入手可能な 4-ブロモトリフルオロアセトフェノン（2 g）および（S）-フェニルエチルアミン（0.98 g）の混合物にトルエン（4 mL）中の塩化チタン（0.5 mL）を添加し、室温で 1 時間攪拌した。生じる塩を濾過し、濾液を濃縮した。この粗製混合物を短いシリカゲルカラムに流し、標題の化合物（1.8 g）を得た。

【0187】

工程 B

上記工程 A からの中間体に DBU（0.35 mL）を添加した。この溶液を 4 時間攪拌した。この混合物を短いシリカゲルカラムに直接乗せ、ヘキサンですすいで標題の化合物（1.7 g）を得た。

30

【0188】

工程 C

上記工程 B からの中間体にジエチルエーテル中の塩化水素（10 mL、2 N）を添加した。この反応物を 1 時間攪拌し、生じる沈殿を濾過によって集め、ジエチルエーテル（5 mL）ですすいで標題の化合物（0.88 g）を得た。

【0189】

工程 D

ジクロロメタン（10 mL）中の上記工程 C からの中間体（0.88 g）に 0℃でジ-tert-ブチルカーボネートおよびトリエチルアミンを添加した。この反応物を 3 時間攪拌した。この溶液を塩酸（3 mL、1 N）、飽和食塩水（2 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過し、揮発性成分を減圧下で除去して標題の化合物を得た。

40

【0190】

工程 E

無水ジメチルホルムアミド（5 mL）中の上記工程 D からの中間体、シアン化亜鉛（706 mg）、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（330 mg）を 100℃に一晩加熱した。この反応混合物を濃縮乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た。

【0191】

50

工程 F

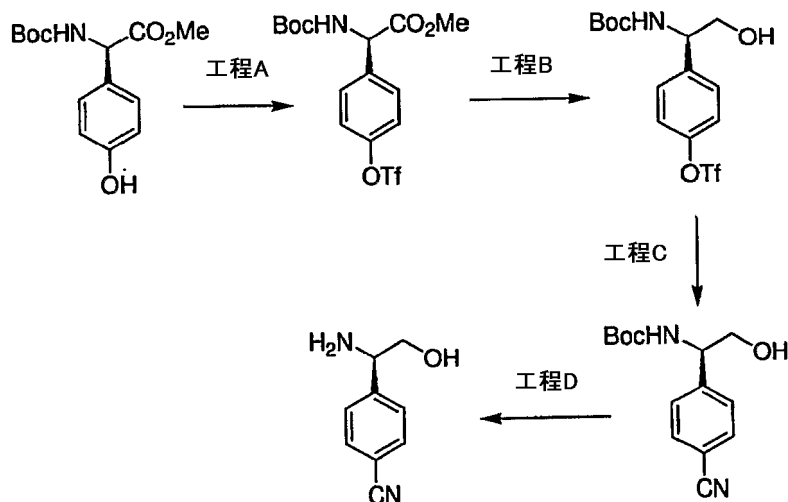
上記工程 E からの中間にジエチルエーテル中の塩化水素（10 mL、2 N）を添加した。この反応物を 1 時間攪拌し、生じる沈殿を濾過によって集め、ジエチルエーテル（5 mL）ですすいで標題の化合物（0.85 g；75%）を得た。

【0192】

調製例 104

【0193】

【化 62】



10

20

【0194】

工程 A

0℃で、無水トリフリック酸（0.6 mL）をジクロロメタン（10 mL）中の N-Boc-4-ヒドロキシフェニルグリシン（0.92 g）およびピリジン（0.43 mL）に添加した。この反応物を同じ温度で 2 時間保持し、塩酸（3 mL、1 N）を添加した。有機層を分離して食塩水（2 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して標題の化合物を得た。

30

【0195】

工程 B

0℃で、メタノール（10 mL）中の上記工程 A からの中間に水素化ホウ素ナトリウム粉末（500 mg）を少しずつ添加した。この反応物を 30 分間攪拌し、塩酸（3 mL、1 N）を添加して反応を停止させた。この溶液を濃縮してメタノールを除去した。混合物を酢酸エチル（3×5 mL）で抽出した後、合わせた有機層を食塩水（3 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して標題の化合物を得た（578 mg；2 工程で 46%）。

【0196】

工程 C

無水 N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の上記工程 B からの中間体、シアン化亜鉛（353 mg）、パラジウムジベンゾアセトン（28 mg）、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェレセン（65 mg）の混合物を 100℃に 3 時間加熱した。この反応混合物を濃縮乾燥させ、シリカゲル クロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た。

40

【0197】

工程 D

上記工程 C からの中間に無水塩酸（5 mL、ジオキサン中 4 N）を添加し、この反応物を室温で 1 時間攪拌した。形成した無色固体を集め、ジエチルエーテルですすいで標題の化合物（246 mg；2 工程で定量的）を得た。

50

【0198】

調製例200

【0199】

【化63】



10

【0200】

工程A

乾燥メタノール（50 mL）中の水酸化ナトリウム（1.00 g）の溶液に商業的に入手可能なピリジン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル（4.91 g）を添加した。生じる懸濁液を室温で1時間攪拌した。次に、ジオキサン中の塩酸の4 M溶液（6.25 mL）を添加し、室温での攪拌を10分間継続した。この混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ジクロロメタン／メタノール）によって精製して標題の化合物（3.48 g；76%）を得た。 $[MH]^+ = 183$ 。

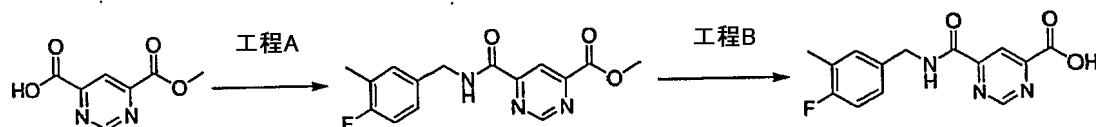
【0201】

調製例201

20

【0202】

【化64】



【0203】

工程A

乾燥THF（250 mL）中の調製例200からの標題化合物（2.29 g）およびN-メチルモルホリン（3.32 mL）の溶液にエチルクロロホルメート（1.19 mL）を -30°C で添加した。この温度で1時間後、4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン（1.75 g）を添加し、生じる混合物を、温度を -30°C から 10°C に上昇させながら、16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、シリカに吸収させた。カラムクロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン／酢酸エチル）による精製で標題の化合物（2.39 g；62%）を無色固体として得た。 $\{MH\}^+ = 304$ 。

30

【0204】

工程B

テトラヒドロフラン（50 mL）および水（50 mL）中の上記工程Aの標題化合物の溶液に水酸化リチウム（496 mg）を室温で添加した。室温で2時間後、この混合物を1 M塩酸でpH 2に酸性化した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を乾燥（ MgSO_4 ）させ、濃縮して標題の化合物（2.23 g；97%）を無色固体として得た。 $[MH]^+ = 290$ 。

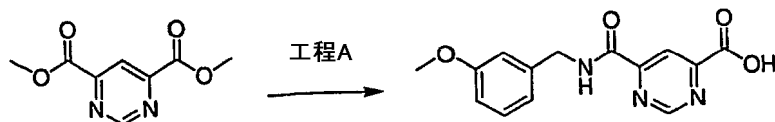
40

【0205】

調製例202

【0206】

【化 6 5】



【0207】

工程 A

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の商業的に入手可能なピリミジン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル (1.96 g) および商業的に入手可能な 3-メトキシベンジルアミン (1.38 mL) の溶液を予熱した油浴 (約 80 °C) に入れた。この温度で 18 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、フラッシュ濾過した (シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル)。得られた物質を乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁させ、水 (15 mL) 中の水酸化リチウム (642 mg) の溶液で処理した。生じる混合物を室温で 16.5 時間攪拌し、水 (35 mL) で希釈してジクロロメタン (3 × 50 mL) で洗浄し、塩酸の 1 M 水溶液 (20 mL) を添加することによって酸性化した。形成した沈殿を吸引によって単離して水 (2 × 50 mL) で洗浄し、水 (200 mL) に再度懸濁/溶解し、5 分間超音波処理した。残留する沈殿を吸引によって単離し、減圧下で乾燥させて標題の化合物 (700 mg; 24%) を得た。[MH]⁺ = 288。

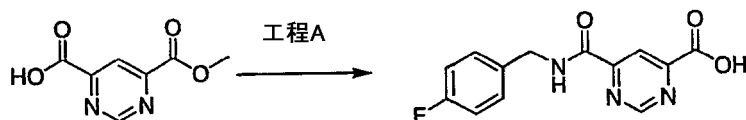
10

【0208】

調製例 203

【0209】

【化 6 6】



20

【0210】

4-フルオロベンジルアミンをアミンとして用いることを除き、調製例 201 に記載されるものに類似する手順に従って標題の化合物を調製した。[MH]⁺ = 276。

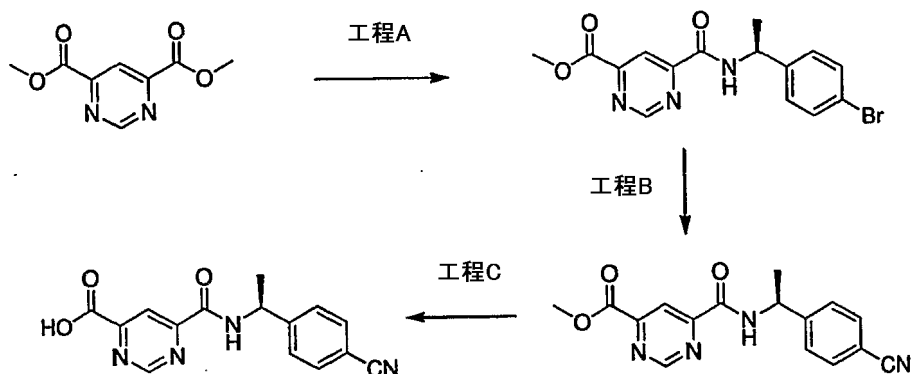
30

【0211】

調製例 204

【0212】

【化 6 7】



40

【0213】

工程 A

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の商業的に入手可能なピリミジン-

50

4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル (7.14 g) および商業的に入手可能な (S)-1-(4-プロモフェニル)エチルアミン (5.06 g) の溶液を 70 °C に 3 日間加熱した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl、水および食塩水で洗浄した。フラッシュ濾過 (シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル 7:3) による精製で中間体 (5.65 g; 61%) を無色油として得た。[MH]⁺ = 364/366。

【0214】

工程 B

無水ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の上記工程 A からの中間体 (5.65 g)、シアン化亜鉛 (1.37 g)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (451 mg) をアルゴンの下で脱気し、80 °C に一晩加熱した。この反応混合物を濃縮乾燥させ、酢酸エチルで希釈し、1 N HCl、水および食塩水で洗浄した。フラッシュ濾過 (シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル 6:4 から 4:6) による精製で中間体 (3.99 g; 82%) が無色結晶として得られた。[MH]⁺ = 311。

【0215】

工程 C

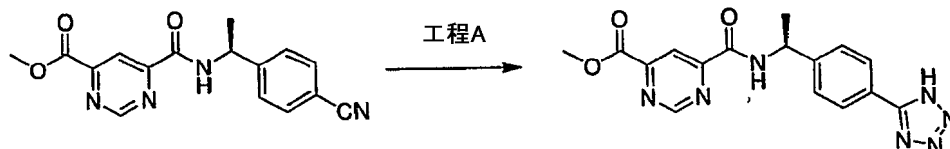
テトラヒドロフラン (50 mL) 中の上記工程 B の標題化合物 (2.77 g) の溶液に LiOH・H₂O (560 mg) を室温で添加した。室温で 2 時間後、この混合物を 1 M 塩酸で pH 3 に酸性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮して標題の化合物 (2.75 g; 定量的) をオフホワイトの固体として得た。[MH]⁺ = 297。

【0216】

調製例 205

【0217】

【化68】



【0218】

工程 A

乾燥トルエン (2 mL) 中の調製例 204、工程 B からの標題化合物 (308 mg) の溶液に TMSN₃ (200 μL) および酸化ジブチルスズ (30 mg) を添加した。この混合物を 100 °C まで加熱し、一晩攪拌した。室温に冷却した後、濾過および高真空での乾燥で標題の化合物 (256 mg; 73%) を得た。[MH]⁺ = 354。

【0219】

(実施例 999)

MMP-13 阻害を決定するためのアッセイ

MMP-13 活性の典型的なアッセイは、50 mM Tris、pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 0.05% Brij-35 を含むアッセイバッファ中で行う。試験化合物の異なる濃度をアッセイバッファ中に 50 μL アリコートで調製する。MMP-13 酵素の 40 nM 原液 10 μL をこの化合物溶液に添加する。アッセイバッファ中の酵素および化合物の混合物を完全に混合し、室温で 20 分間インキュベートする。インキュベーションが完了したら直ちに、MMP-13 蛍光発生基体 (Calbiochem Cat. No. 444235) の 12.5 μM 原液 40 μL を添加することによってアッセイを開始する。蛍光の時間依存性の増加を、325 nm 励起および 393 nm 放射で、自動プレートマルチリーダーによって測定する。初期反応速度から IC₅₀ 値を算出する。式 I の非常に強力な化合物の阻害活性を表 1 にまとめる。選択性アッセイは同様の方法で MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-12、MMP-1

10

20

30

40

50

4 および T A C E を用いて行った。

【0220】

(実施例999a)

マイクロソーム安定性のアッセイ

マイクロソーム安定性試験には、化合物およびヒトもしくはラットマイクロソーム (0.3 mg/mL、BD bioscience) の 1 μM 濃度をインビトロアッセイにおいて用いる。化合物のマイクロソーム分解への適正なエネルギー供給を確かなものとするため、NADP、グルコース6-ホスフェートおよびグルコース6-ホスフェートデヒドロゲナーゼを含んでなるエネルギー再生系をサンプルに添加し、懸濁液をロータリーシェーカー内、37℃で60分間インキュベートする。インキュベーション時間の後、アセトニトリル含有内部標準を添加し、タンパク質の沈殿により代謝を停止させる。遠心工程の後、上清をLC-MS/MSによって分析し、残留する化合物のパーセンテージを解析する。

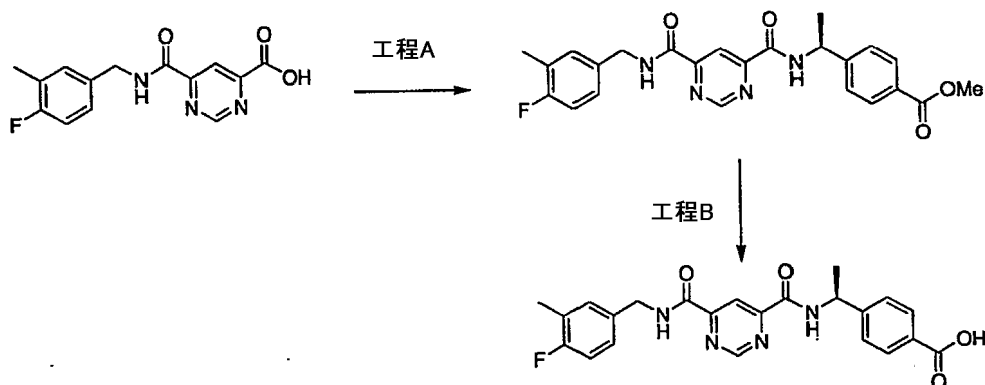
10

【0221】

(実施例1000)

【0222】

【化69】



20

【0223】

工程A

乾燥THF (6 mL) 中の調製例201からの標題化合物 (0.5 g) およびN-メチルモルホリン (0.21 mL) の溶液にイソブチルクロロホルメート (0.25 mL) を-30℃で添加する。この温度で1時間後、調製例100からの標題化合物 (0.31 g) を添加し、生じる混合物を、温度を-30℃から10℃まで上昇させながら、16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、シリカに吸収させた。カラムクロマトグラフィー (シリカ、塩化メチレン/ジエチルエーテル) による精製で、標題の化合物 (0.45 g; 57%) が明黄色フォームとして得られた。[MH]⁺ = 451。

30

【0224】

工程B

テトラヒドロフラン (3 mL) ちゅうの上記工程Aからの中間体 (0.4 g) の溶液に1 M水酸化リチウム溶液 3 mLを室温で添加し、12時間攪拌した。この混合物を1 N塩酸でpH 2に酸性化した。固体を濾過し、水、次いでエーテルで洗浄した後、乾燥させて標題の化合物 (0.3 g; 78%) を無色固体として得た。{MH}⁺ = 437。

40

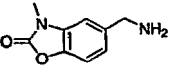
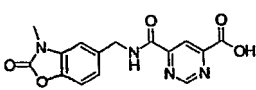
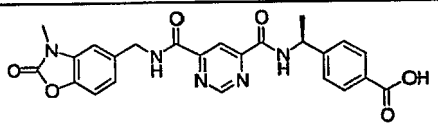
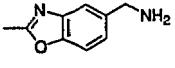
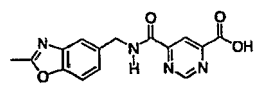
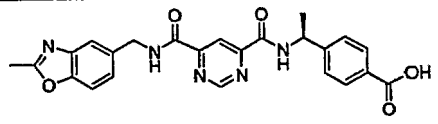
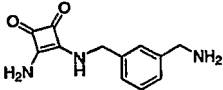
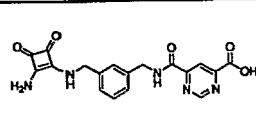
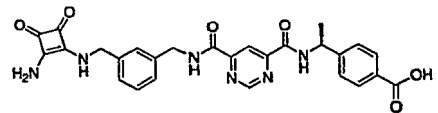
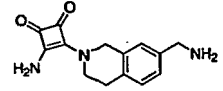
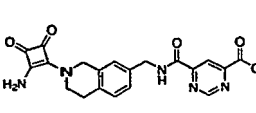
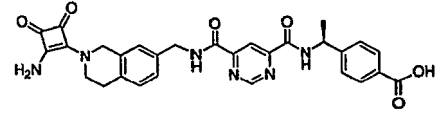
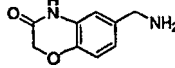
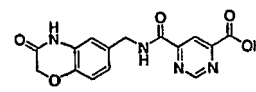
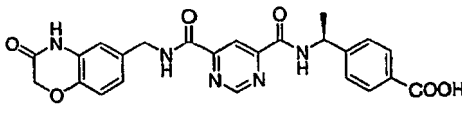
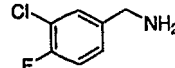
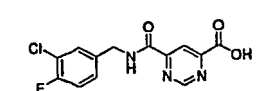
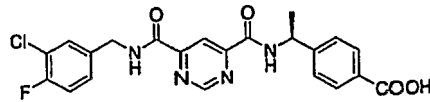
【0225】

(実施例1000aから1000f)

調製例202に記載されるものに類似する手順に従い、ピリミジン核単位およびアミンAを用いて生じる酸Bを得た後、調製例100からのアミンを実施例1000に記載されるようにカップリングさせた場合、下記表に示される化合物が得られる。

【0226】

【表 4】

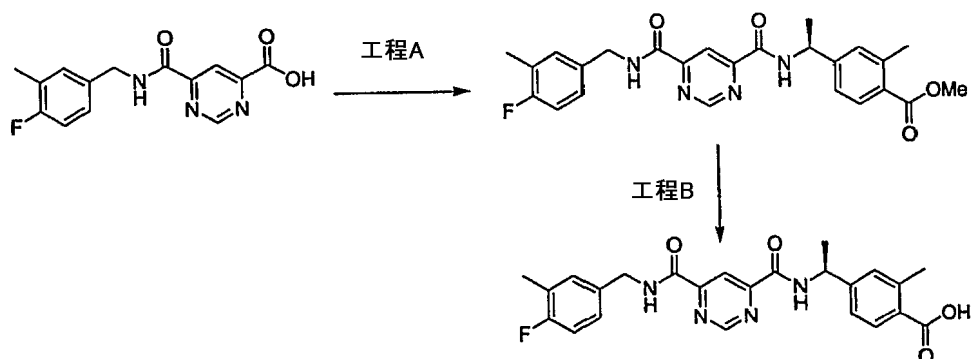
実施例番号	アミンA	ピリミジン酸B	化合物例
1000a			
1000b			
1000c			
1000d			
1000e			
1000f			

【 0 2 2 7 】

(実 施 例 1 0 0 1)

【 0 2 2 8 】

【 化 7 0 】



【 0 2 2 9 】

工 程 A

乾燥TFH(6mL)中の調製例201からの標題化合物(0.5g)およびN-メチルモルホリン(0.21mL)の溶液にイソブチルクロロホルメート(0.25mL)を-30℃で添加し、この温度で1時間後に(S)-4-(1-アミノ-エチル)-2-メチル-安息香酸メチルエステル(調製例101)を添加し、生じる混合物を、温度を-30℃から10℃に上昇させながら、16時間攪拌し、この混合物を濃縮し、生じる粗製物質をカラムクロマトグラフィーによって精製した場合、標題の化合物が得られる。

【0230】

工程 B

テトラヒドロフラン（2 mL）中の上記工程 A からの中間体（0.25 g）の溶液に 1 M 水酸化リチウムの僅かに過剰を室温で添加して 12 時間攪拌し、この混合物を 1 N 塩酸で pH 2 に酸性化し、固体を濾過し、この固体を水で洗浄した場合、ジエチルエーテルでのさらなる洗浄の後、標題の化合物が得られる。

【0231】

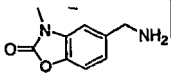
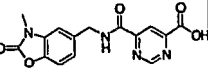
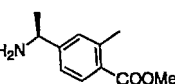
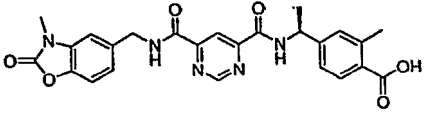
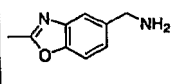
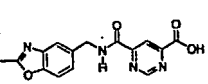
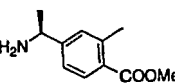
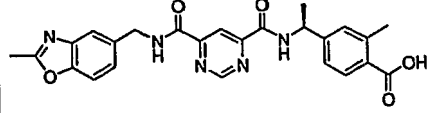
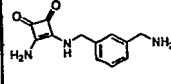
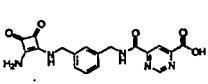
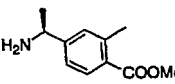
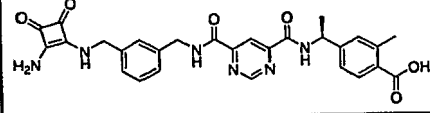
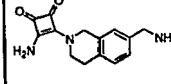
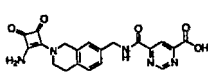
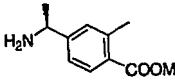
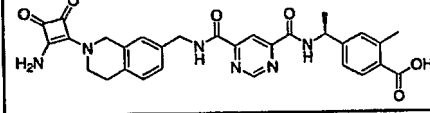
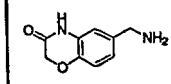
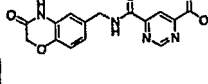
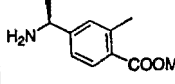
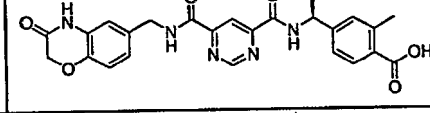
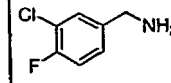
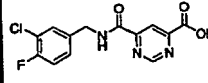
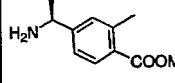
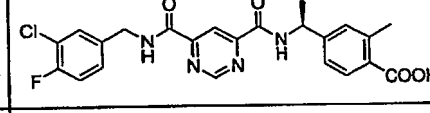
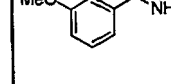
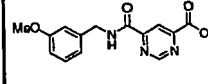
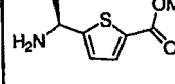
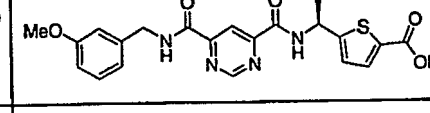
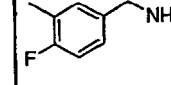
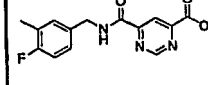
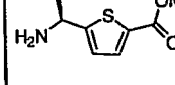
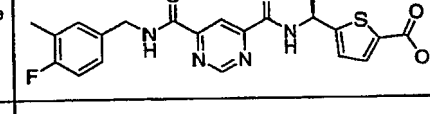
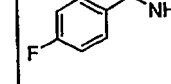
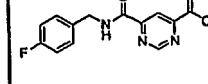
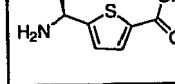
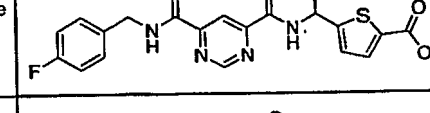
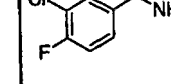
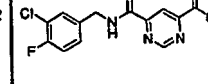
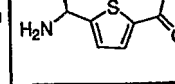
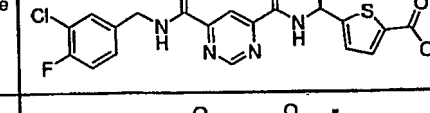
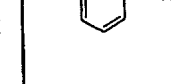
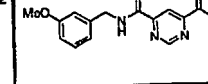
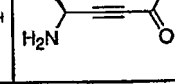
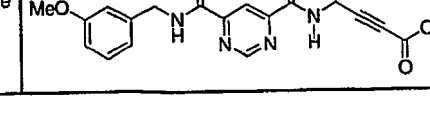
（実施例 1001 a から 1001 n）

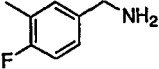
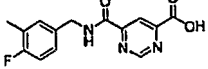
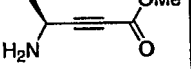
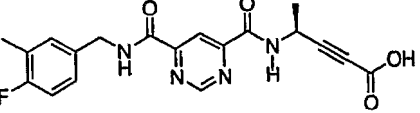
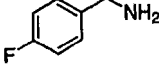
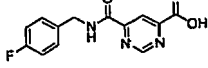
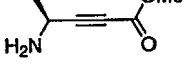
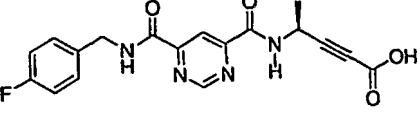
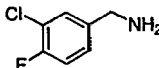
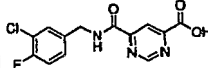
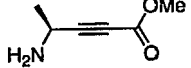
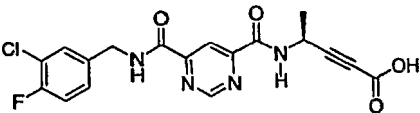
調製例 202 に記載されるものに類似する手順に従い、ピリミジン核単位およびアミン A を用いて生じる酸 B を得た後、アミン C を実施例 1001 に記載されるようにカップリングさせた場合、下記表に示される化合物が得られる。

10

【0232】

【表 5】

実施例番号	アミンA	酸B	アミンC	化合物例
1001a				
1001b				
1001c				
1001d				
1001e				
1001f				
1001g				
1001h				
1001i				
1001j				
1001k				

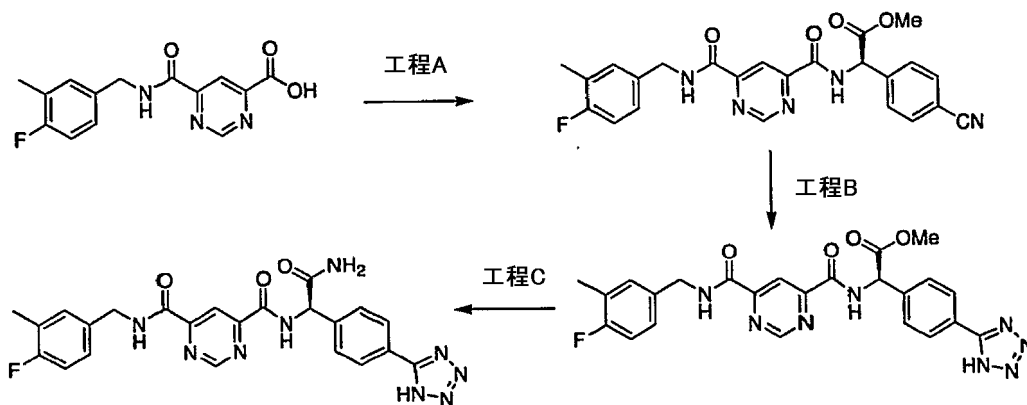
実施例番号	アミンA	酸B	アミンC	化合物例
1001l				
1001m				
1001n				

【0233】

(実施例1002)

【0234】

【化71】



【0235】

工程A

THF (30 mL) 中の調製例201からの標題化合物 (300 mg) の溶液に調製例102からの標題化合物 (258 mg)、EDCI (298 mg)、HOBT (154 mg) および K_2CO_3 (665 mg) を添加した。この溶液を12時間攪拌し、EtOAcで希釈した。この混合物を $NaHCO_3$ 水溶液、 NH_4Cl 水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、標題の化合物 (469.6 mg; 98%) を無色固体として得た。[MH]⁺ = 462.5。

【0236】

工程B

ジオキサン (2 mL) 中の上記工程Aからの中間体 (104 mg) の溶液に $TMSN_3$ (129 mg) および酸化ジブチルスズ (11 mg) を添加した、この混合物を80℃まで加熱し、12時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 /MeOH) によって精製して標題の化合物 (109 mg; 99%) を得た。[MH]⁺ = 505.5。

【0237】

工程C

上記工程Bからの中間体 (13.3 mg) をMeOH中のアンモニア (7N) に添加し

た。この溶液を12時間攪拌し、濃縮減量 (concentrated down) して
 標題の化合物 (13.0 mg) を得た。[MH]⁺ = 490.3。

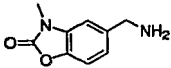
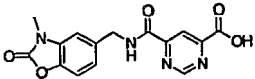
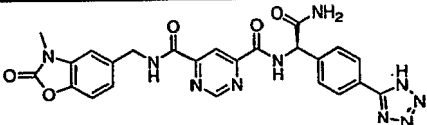
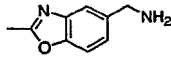
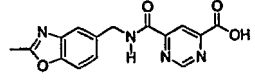
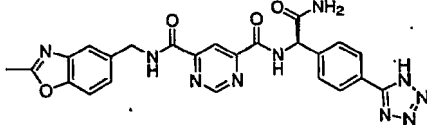
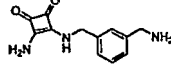
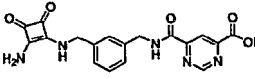
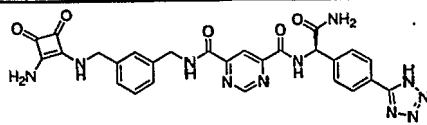
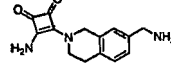
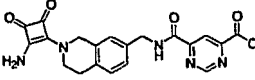
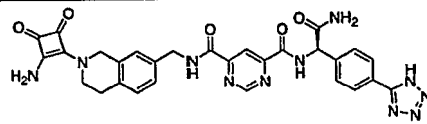
【0238】

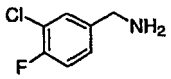
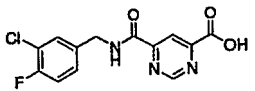
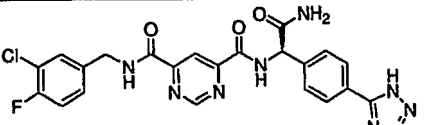
(実施例1002aから1002e)

調製例202に記載されるものに類似する手順に従い、ピリミジン核単位およびアミン
 Aを用いて生じる酸Bを得た後、調製例102からのアミンを実施例1002に記載され
 るようにカップリングさせた場合、下記表に示される化合物が得られる。

【0239】

【表6】

実施例番号	アミンA	ピリミジン酸B	化合物例
1002a			
1002b			
1002c			
1002d			

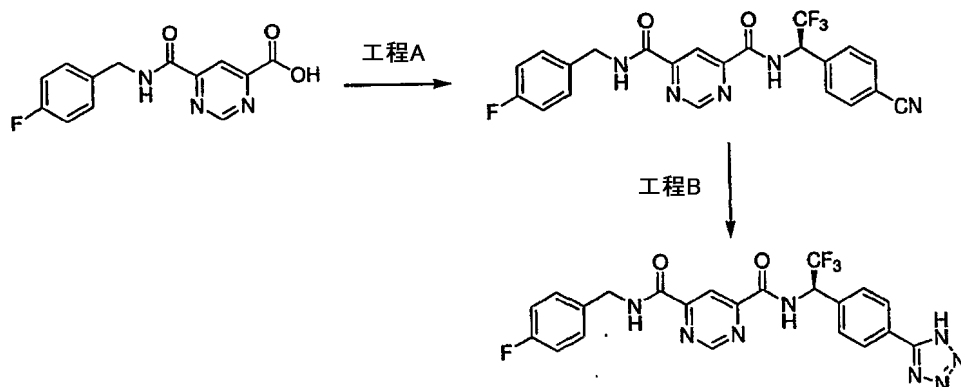
1002e			
-------	---	---	--

【0240】

(実施例1003)

【0241】

【化72】



【0242】

工程 A

THF (5 mL) 中の調製例 202 からの標題化合物 (323 mg)、調製例 103 からの標題化合物 (237 mg)、トリエチルアミン (0.35 mL) に PyBop (550 mg) を室温で添加した。この反応混合物を 1 時間攪拌した後、濃縮乾燥させた。この固体を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、生じる溶液を塩酸 (5 mL、1 M)、飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) および食塩水 (5 mL) で洗浄した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。この粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、中間体 (300 mg; 65%) を得た。[MH]⁺ = 458。

【0243】

工程 B

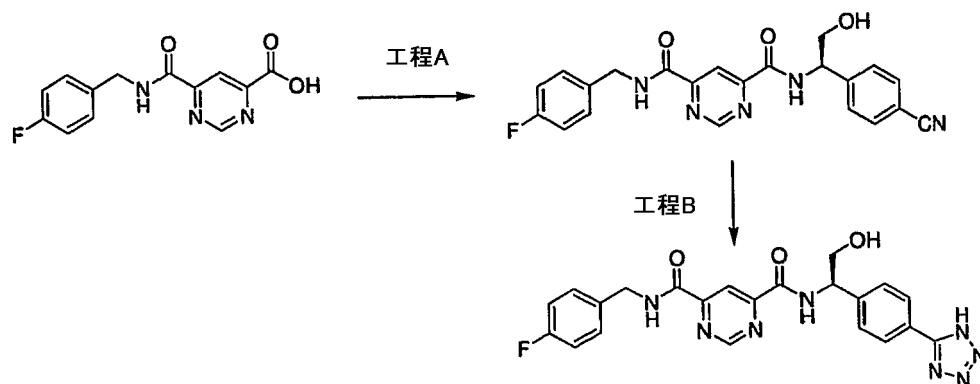
トルエン (10 mL) 中の上記工程 A からの中間体 (57 mg) およびアジドトリメチルシラン (34 μL) に酸化ジブチルスズ (3.1 mg) を添加した。この懸濁液を一晩加熱還流した後、濃縮乾燥させた。この生成物をジクロロメタン (2 × 1 mL) で洗浄し、標題の化合物 (30 mg; 48%) を得た。[MH]⁺ = 501。

【0244】

(実施例 1004)

【0245】

【化 73】



【0246】

工程 A

THF (3 mL) 中の調製例 202 からの標題化合物 (95 mg) および 4-メチルモルホリン (40 μL) にイソブチルクロロホルメート (47 μL) を -30 °C で添加した。この反応物を 0.5 時間で -10 °C に暖めた後、-30 °C に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の調製例 104 からの標題化合物および 4-メチルモルホリン (40 μL) の溶液を滴下により添加した。この混合物を一晩攪拌し、室温に暖めた。この溶液を濃縮乾燥させてシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50:1 から 10:1) によって精製し、中間体 (85 mg; 59%) を得た。[MH]⁺ = 420。

【0247】

工程 B

トルエン (2 mL) 中の上記工程 A からの中間体 (68.5 mg) およびアジドトリメチルシラン (90 μL) の混合物に酸化ジブチルスズ (8.1 mg) を添加した。この懸濁液を一晩加熱還流した後、濃縮乾燥させた。この生成物をジクロロメタン (2 × 1 mL) で洗浄し、標題の化合物 (52 mg; 69%) を得た。[MH]⁺ = 463。

【0248】

(実施例 1005)

10

20

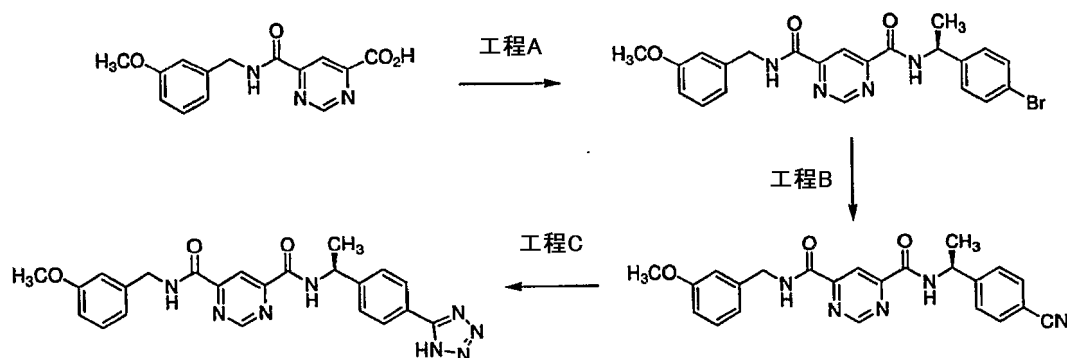
30

40

50

【0249】

【化74】



10

【0250】

工程 A

調製例 203 からの標題化合物 (100 mg) を無水 THF (0.5 mL) および無水 DMF (0.5 mL) の混合液に窒素の下で溶解し、反応容器を -20°C に冷却する。この冷却溶液に N, N-メチルモルホリン (38 μL)、次いでイソブチルクロロホルメート (46 μL) を添加し、この冷却混合物をさらに 1 時間攪拌した後、直ちに THF (1 mL) 中の商業的に入手可能な (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (56 mg) の溶液を添加した。この混合物を -20°C で 2 時間攪拌し、室温まで徐々に暖めて 8 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、この粗製物質をクロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン/メタノール 97:3) して中間体 (137 mg; 95%) を得た。 ^1H NMR δ (CDCl₃) 1.60 (d, 3H)、3.70 (s, 3H)、4.50 (d, 2H)、5.30 (m, 1H)、6.70–6.90 (m, 4H)、7.60 (d, 2H)、8.00 (d, 2H)、8.40 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、9.50 (d, 1H)、9.60 (t, 1H)。

20

【0251】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (146 mg) をシアン化 Zn (II) (70 mg) および Pd(PPh₃)₄ (35 mg) と窒素の下で合わせ、この混合物に乾燥 DMF (2 mL) を添加した。次に、この混合物を 100°C に 10 時間加熱した。室温に冷却した後、揮発性物質を高真空下で除去し、残った残留物をクロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン/メタノール 97:3) して中間体 (114 mg; 90%) を得た。 ^1H NMR δ (CDCl₃) 1.65 (d, 3H)、3.60 (s, 3H)、4.50 (d, 2H)、5.35 (m, 1H)、6.75–6.95 (m, 4H)、7.65 (d, 2H)、8.10 (d, 2H)、8.45 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、9.50 (d, 1H)、9.60 (t, 1H)。

30

【0252】

工程 C

上記工程 B からの中間体 (137 mg) および Bu₂SnO (10 mg) を無水トルエン (3 mL) に懸濁させた後、直ちに TMSN₃ (88 μL) を添加した。次に、この混合物を 110°C に 10 時間加熱した。室温に冷却した後、トルエンを高真空下で除去し、残った残留物をクロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン/メタノール 80:20) して標題の化合物 (95 mg; 63%) を無色固体として得た。 ^1H NMR δ (CDCl₃) 1.60 (d, 3H)、3.70 (s, 3H)、4.45 (d, 2H)、5.30 (m, 1H)、6.80 (d, 1H)、6.90 (m, 2H)、7.20 (t, 1H)、7.60 (d, 2H)、8.00 (d, 2H)、8.40 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)、9.50 (d, 1H)、9.60 (t, 1H)。

40

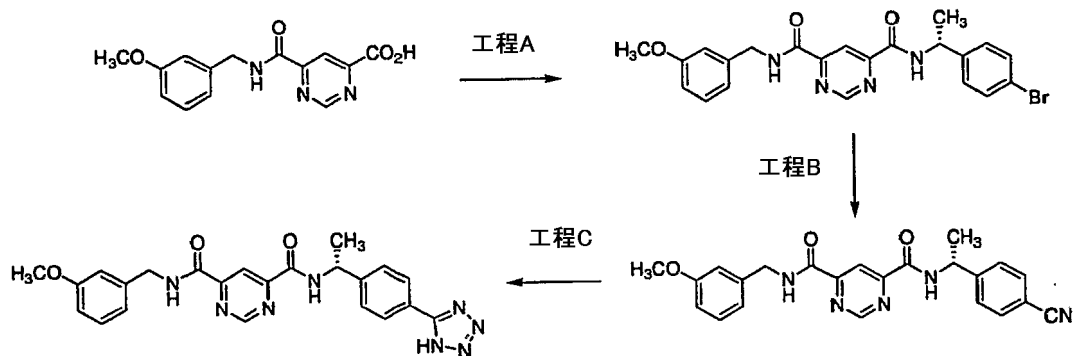
【0253】

50

(実施例 1006)

【0254】

【化75】



10

【0255】

鏡像異性体 (R) - 1 - (4-プロモフェニル) エチルアミンをアミンとして用いることを除き、実施例 1005 に記載される手順に従って標題の化合物を調製した。

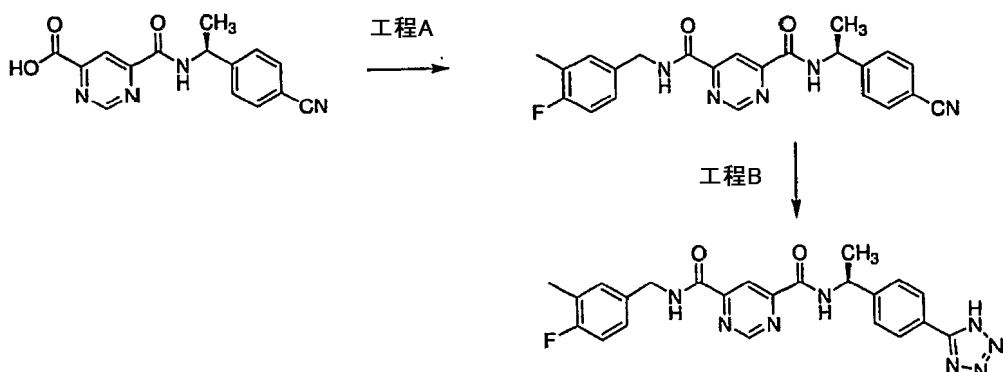
【0256】

実施例 1007

【0257】

【化76】

20



30

【0258】

工程 A

調製例 204 からの標題化合物 (990 mg) を無水 CH_2Cl_2 (10 mL) および無水 THF (10 mL) の混合液にアルゴンの下で溶解した。この溶液にイソブチルクロロホルメート (484 μL) を添加した。5 時間後、N-メチルモルホリン (900 μL)、次いで 4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン (1 g) を添加した。この混合物を一晩攪拌して減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈した。生じる溶液を塩酸 (1 M)、飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 6:4 から 1:1) で中間体 (1.18 g; 84%) が得られた。[MH]⁺ = 418。

40

【0259】

工程 B

上記工程 A からの中間体 (219 mg) および Bu_2SnO (10 mg) を無水トルエン (3 mL) に懸濁させた後、直ちに TMSn_3 (150 μL) を添加した。次に、この混合物を 110 °C に一晩加熱した。室温に冷却した後、トルエンを高真空下で除去し、残った残留物をクロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン/メタノール 80:20) して標題の化合物 (198 mg; 82%) を無色固体として得た。[MH]⁺ = 461。

50

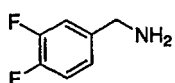
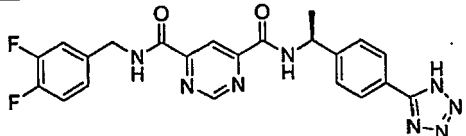
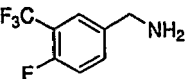
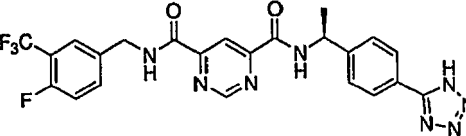
【 0 2 6 0 】

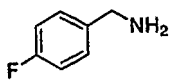
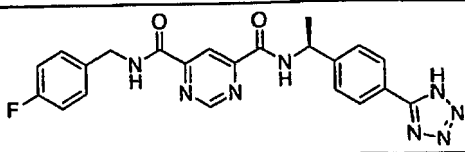
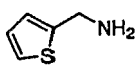
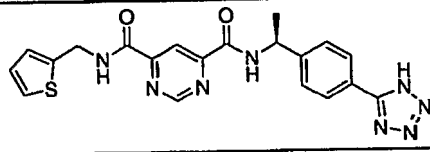
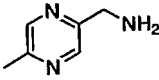
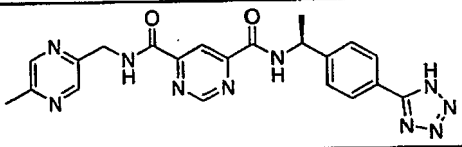
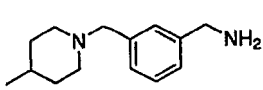
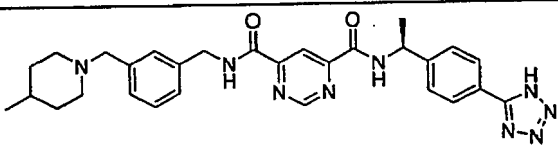
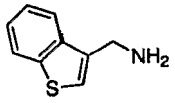
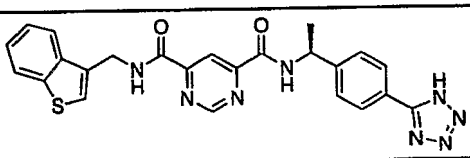
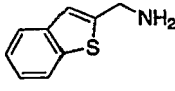
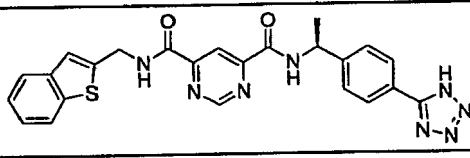
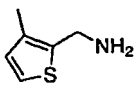
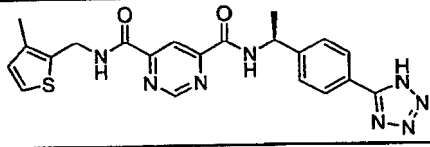
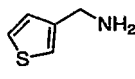
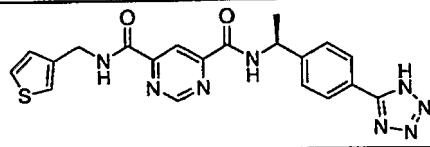
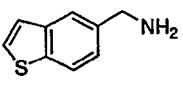
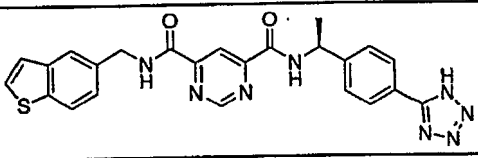
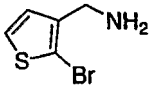
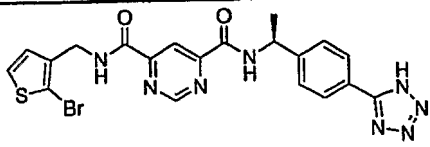
(実施例 1 0 0 7 a - 1 0 0 7 φ)

調製例 2 0 4 からの酸および下記表に示されるアミンを用いることを除き、実施例 1 0 0 7 に記載される手順に従って標題の化合物を調製した。

【 0 2 6 1 】

【表 7】

実施例番号	アミン	生成物	MS
1007a			$[MH]^+ = 465$
1007b			$[MH]^+ = 515$

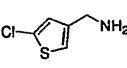
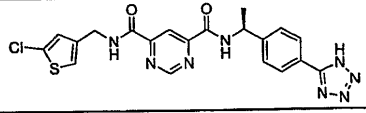
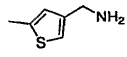
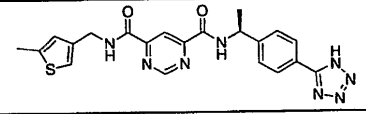
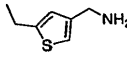
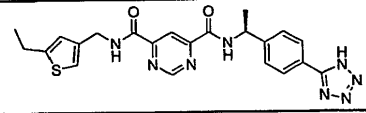
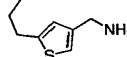
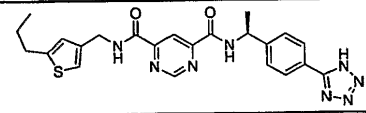
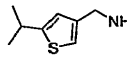
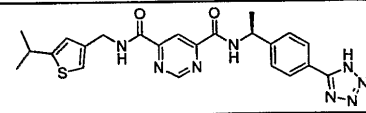
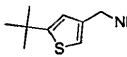
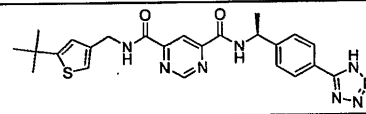
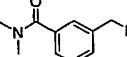
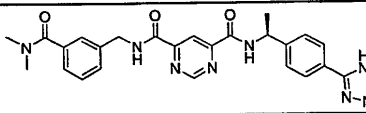
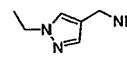
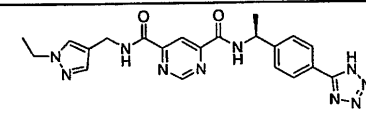
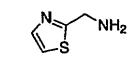
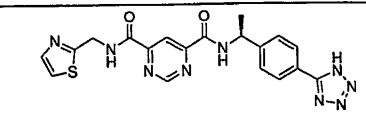
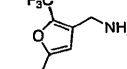
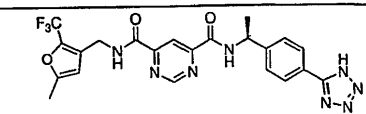
実施例番号	アミン	生成物	MS
1007c			$[MH]^+ = 447$
1007d			$[MH]^+ = 435$
1007e			$[MH]^+ = 445$
1007f			$[MH]^+ = 540$
1007g			$[MH]^+ = 485$
1007h			$[MH]^+ = 485$
1007i			$[MH]^+ = 449$
1007j			$[MH]^+ = 435$
1007k			$[MH]^+ = 485$
1007l			$[MH]^+ = 513/515$

10

20

30

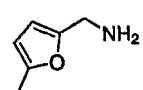
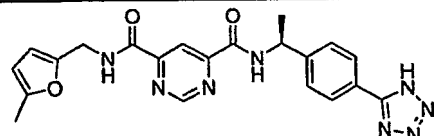
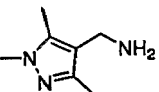
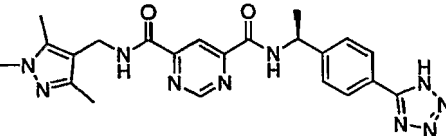
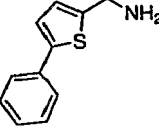
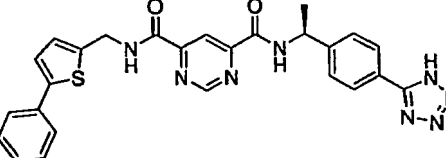
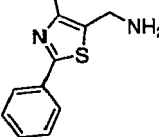
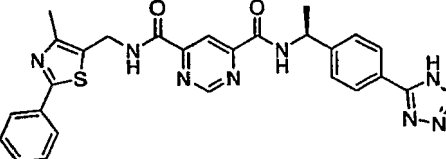
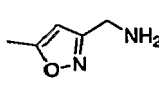
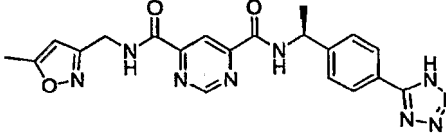
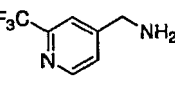
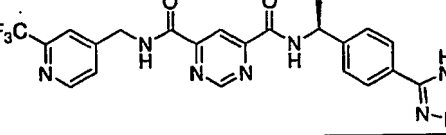
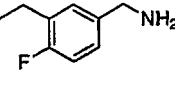
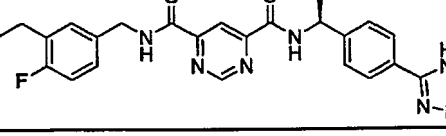
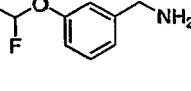
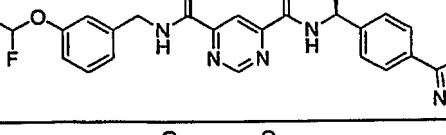
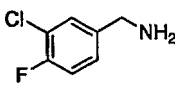
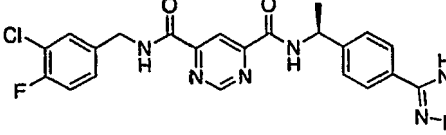
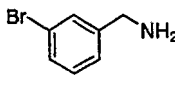
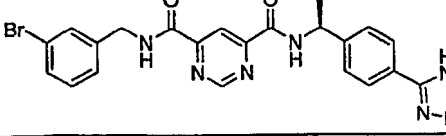
40

実施例番号	アミン	生成物	MS
1007m			$[MH]^+ = 469$
1007n			$[MH]^+ = 449$
1007o			$[MH]^+ = 463$
1007p			$[MH]^+ = 477$
1007q			$[MH]^+ = 477$
1007r			$[MH]^+ = 491$
1007s			$[MH]^+ = 500$
1007t			$[MH]^+ = 447$
1007u			$[MH]^+ = 436$
1007v			$[MH]^+ = 501$

10

20

30

実施例番号	アミン	生成物	MS
1007w			$[MH]^+ = 433$
1007x			$[MH]^+ = 461$
1007y			$[MH]^+ = 511$
1007z			$[MH]^+ = 526$
1007α			$[MH]^+ = 434$
1007β			$[MH]^+ = 498$
1007χ			$[MH]^+ = 475$
1007δ			$[MH]^+ = 495$
1007ε			$[MH]^+ = 481$
1007φ			$[MH]^+ = 507/509$

10

20

30

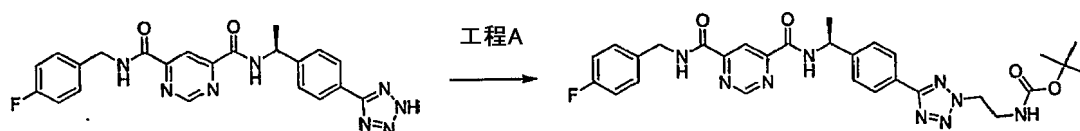
40

【 0 2 6 2 】

(実施例 1 0 0 8)

【 0 2 6 3 】

【化 77】



【0264】

工程 A

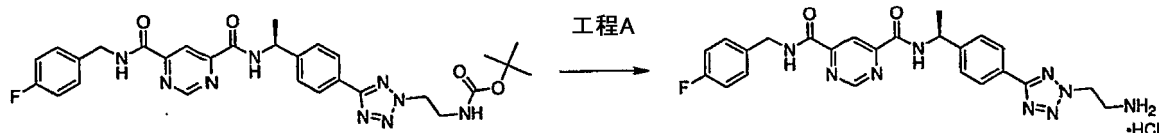
乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (9 mL) 中の炭酸カリウム (415 mg) の懸濁液に実施例 1007c からの中間体 (133 mg) および (2-ブロモエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (134 mg) を連続的に添加した。生じる混合物を室温で 112 時間攪拌したが、27、47 および 97 時間後に (2-ブロモエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (134 mg) の割当分をさらに添加することによって中断した。溶媒を減圧下で、すべての無機塩はフラッシュ濾過 (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって除去し、残った残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル) によって精製して標題の化合物 (125 mg、71%) および対応する N1-異性体 (15 mg; 8%) を得た。[MH]⁺ = 590。

【0265】

(実施例 1009)

【0266】

【化 78】



【0267】

工程 A

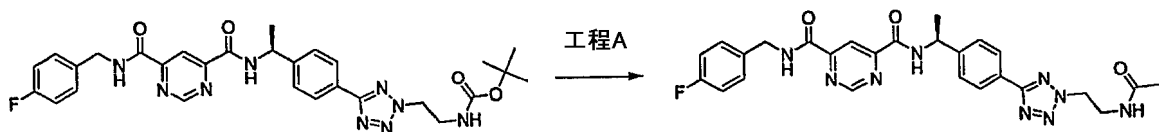
実施例 1008 からの標題化合物 (163 mg) をジオキサン中の塩酸の 4 M 溶液 (600 μL) に懸濁させた。生じる反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で濃縮し、標題の化合物を塩酸塩として得た (14.5 mg; >99%)。[M-C1]⁺ = 490。

【0268】

(実施例 1010)

【0269】

【化 79】



【0270】

工程 A

実施例 1008 からの標題化合物 (163 mg) をジオキサン中の塩酸の 4 M 溶液 (6

10

20

30

40

50

00 μL) に懸濁させた。生じる反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った固体残留物を乾燥ピリジン (500 μL) に溶解し、乾燥ジクロロメタン (600 μL) 中の塩化アセチルの100 mM溶液の溶液を添加し、この反応混合物をシェーカ上に22時間、約900 rpmで置いた。この混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製して標題の化合物 (11.7 mg; 78%) を得た。[MH]⁺ = 532。

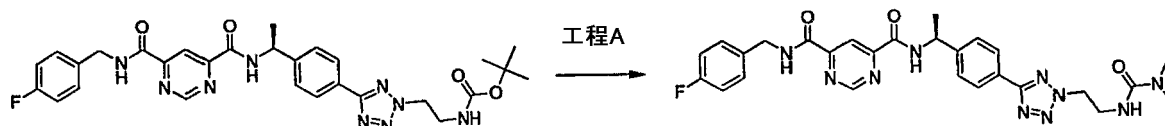
【0271】

(実施例1011)

【0272】

【化80】

10



【0273】

工程 A

実施例1008からの標題化合物 (163 mg) をジオキサン中の塩酸の4 M溶液 (600 μL) に懸濁させた。生じる反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った固体残留物を乾燥ピリジン (500 μL) に溶解し、乾燥ジクロロメタン (600 μL) 中の塩化ジメチルカルバモイルの100 mM溶液の溶液を添加し、この反応混合物をシェーカ上に22時間、約900 rpmで置いた。この混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製して標題の化合物 (12.2 mg; 78%) を得た。[MH]⁺ = 561。

20

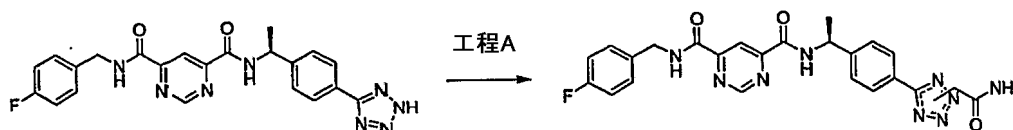
【0274】

(実施例1012)

【0275】

【化81】

30



【0276】

工程 A

乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の炭酸カリウム (69.1 mg) の懸濁液に実施例1007cからの標題化合物 (22.3 mg) および2-ブロモアセトアミド (14.1 mg) を連続的に添加した。生じる混合物を室温で19時間攪拌し、ガラスウールを通して濾過して減圧下で濃縮した。残留する残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製し、標題の化合物 (17.4 mg; 69%) をN2, N1-異性体の約90:10混合物として得た。[MH]⁺ = 504。

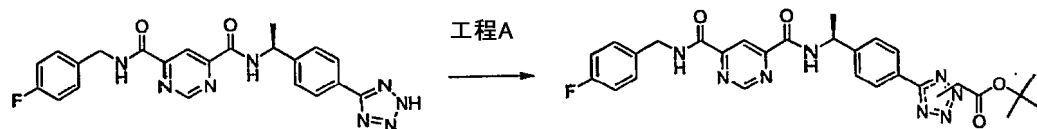
40

【0277】

(実施例1013)

【0278】

【化 8 2】



【0 2 7 9】

工程 A

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の炭酸カリウム (69.1 mg) の懸濁液に実施例 1007c からの標題化合物 (22.3 mg) およびブromo酢酸 tert-ブチルエステル (16.7 μL) を連続的に添加した。生じる混合物を室温で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留する残渣をフラッシュ濾過 (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製し、標題の化合物 (22.3 mg; 79%) を N2, N1-異性体の約 93:7 混合物として得た。[MH]⁺ = 561。

10

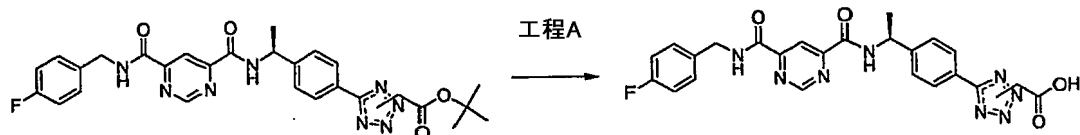
【0 2 8 0】

(実施例 1014)

【0 2 8 1】

【化 8 3】

20



【0 2 8 2】

工程 A

乾燥ジクロロメタン (400 μL) 中の実施例 1013 からの標題化合物 (14.7 mg) の懸濁液にトリフルオロ酢酸 (100 μL) を添加した。生じる反応混合物を室温で 5 時間浸透させた後、減圧下で濃縮した。残留する残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製し、約 1 当量のトリフルオロ酢酸を含有する標題の化合物 (14.5 mg; 89%, N2, N1-異性体の混合物) を得た。[MH]⁺ = 505。

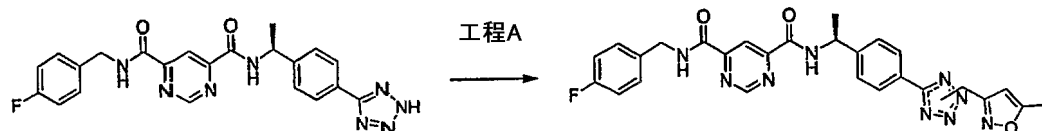
30

【0 2 8 3】

(実施例 1015)

【0 2 8 4】

【化 8 4】



40

【0 2 8 5】

工程 A

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の炭酸カリウム (69.1 mg) の懸濁液に実施例 1007c からの標題化合物 (22.3 mg) および 3-ブromoメチル-5-メチル-イソオキサゾール (18.1 mg) を連続的に添加した。生じる混合物を室温で 17 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留する残渣をフラッシュ濾過 (シリカ、ジクロロメタン/メタノール) によって精製し、標題の化合物 (21.7 mg; 80%)

50

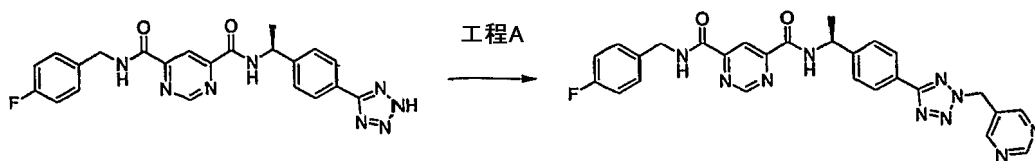
)をN2, N1-異性体の約90:10混合物として得た。[MH]⁺ = 542。

【0286】

(実施例1016)

【0287】

【化85】



10

【0288】

工程A

テトラクロロメタン(20 mL)中の商業的に入手可能な5-メチル-ピリミジンの溶液にN-ブロモスクシンイミド(392 mg)および過酸化ジベンゾイル(24 mg)を連続的に添加した。生じる懸濁液を暗所で23時間加熱還流し、-20℃に冷却して濾過および濾過し、減圧下、25℃で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。得られた物質を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中の実施例1007cからの標題化合物(22.3 mg)および炭酸カリウム(69.1 mg)の懸濁液に添加した。生じる混合物を室温で20時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール)によって精製し、標題の化合物(19 mg; 67%)を、約20 mol%のスクシンイミドを含有する、単一の異性体として得た。[MH]⁺ = 539。

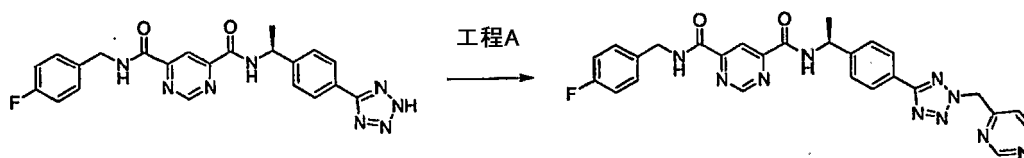
20

【0289】

(実施例1017)

【0290】

【化86】



30

【0291】

工程A

テトラクロロメタン(20 mL)中の商業的に入手可能な4-メチル-ピリミジンの溶液にN-ブロモスクシンイミド(392 mg)および過酸化ジベンゾイル(24 mg)を連続的に添加した。生じる懸濁液を暗所で23時間加熱還流し、-20℃に冷却して濾過および濾過し、減圧下、25℃で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、シクロヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。得られた物質を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)中の実施例1007cからの標題化合物(22.3 mg)および炭酸カリウム(69.1 mg)の懸濁液に添加した。生じる混合物を室温で22時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール)によって精製し、標題の化合物(15 mg; 56%)を単一の異性体として得た。[MH]⁺ = 539。

40

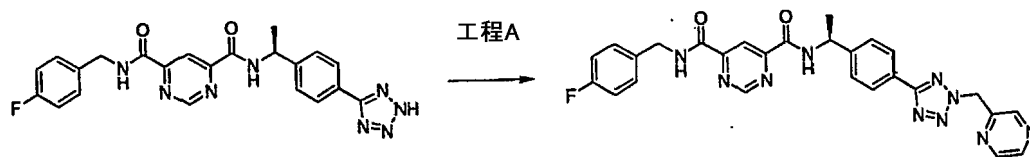
50

【0292】

(実施例1018)

【0293】

【化87】



10

【0294】

工程A

乾燥時クロロメタン（20 mL）中のトリフェニルホスフィンポリスチレン（3 g m、1 mmol / g m）の懸濁液に臭素（154 μ L）を徐々に添加した。生じる混合物を室温で10分間攪拌し、乾燥ジクロロメタン（10 mL）中の商業的に入手可能なピラジン-2-イル-メタノール（114 mg）の溶液を添加し、室温での攪拌を21.5時間継続した。この混合物を濾過し、減圧下、20℃で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。得られた物質を乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）に溶解し、乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）中の実施例1007cからの標題化合物（22.3 mg）および炭酸カリウム（69.1 mg）の懸濁液に添加した。生じる混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ジクロロメタン／メタノール）によって精製し、標題の化合物（6.8 mg；25%）を単一の異性体として得た。[MH]⁺ = 539。

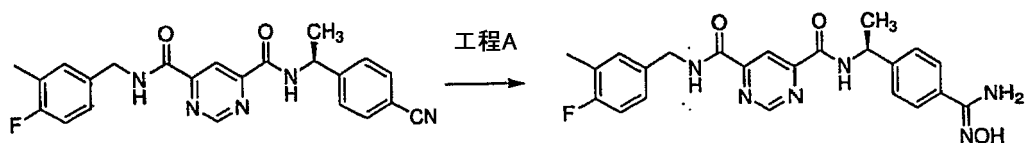
20

【0295】

(実施例1019)

【0296】

【化88】



30

【0297】

工程A

エタノール（60 mL）および水（10 mL）中の実施例1007、工程Aからの中間体（742 mg）、NH₂OH・HCl（2 g）およびNaHCO₃（2 g）の溶液を一晩還流した。この混合物を減圧下で濃縮して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 2：8から0：1）で標題の化合物（711 mg；89%）が無色フォームとして得られた。[MH]⁺ = 451。

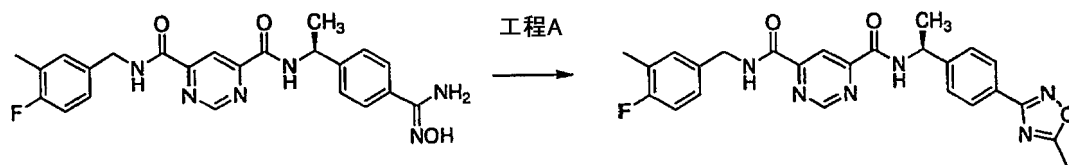
40

【0298】

(実施例1020)

【0299】

【化 8 9】



【0300】

工程 A

無水酢酸（2 mL）中の実施例 1019 からの標題化合物（62 mg）の溶液を 100 °C に一晩加熱した。この混合物を減圧下で濃縮して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 1：1）で標題の化合物（41 mg；62%）が無色固体として得られた。[MH]⁺ = 475。

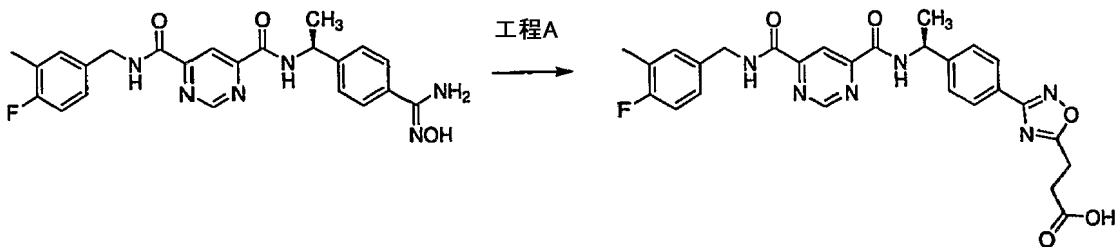
10

【0301】

（実施例 1021）

【0302】

【化 9 0】



20

【0303】

工程 A

実施例 1019 からの標題化合物（80.6 mg）および無水コハク酸（27 mg）の溶液をキシレン（4 mL）中で一晩加熱還流した。この混合物をシリカに吸収させ、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 2：8 から 0：1）によって精製して、標題化合物（36.3 mg；38%）が無色固体として得た。[MH]⁺ = 533。

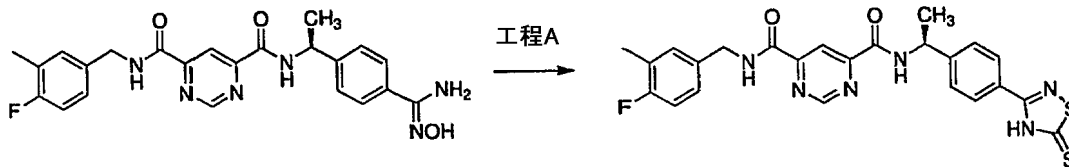
30

【0304】

（実施例 1022）

【0305】

【化 9 1】



40

【0306】

工程 A

実施例 1019 からの標題化合物（76.6 mg）および KOH（41 mg）の溶液をエタノール（0.5 mL）および二硫化炭素（3 mL）中で一晩加熱還流した。この混合物を減圧下で濃縮して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を 10% クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル 4：6 から 3：7）で標題の化合物（84 mg；97%）が明黄色固体として得られた。[MH]

50

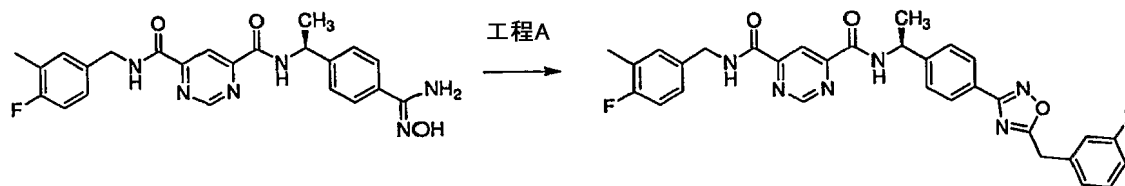
] $^+ = 509$ 。

【0307】

(実施例1023)

【0308】

【化92】



10

【0309】

工程 A

3-フルオロフェニル酢酸 (111 mg) およびカルボニルジイミダゾール (120 mg) を 80 °C で 1.5 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、実施例 1019 からの標題化合物 (60 mg) および KHCO_3 (200 mg) を添加した。この混合物を一晩還流し、減圧下で濃縮して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を 10 % クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 : 4) で標題の化合物 (80.8 mg ; 定量的) が徐々に結晶化する無色の油として得られた。[MH] $^+ = 569$ 。

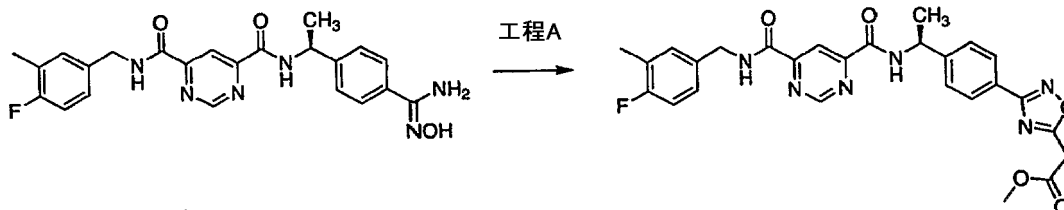
20

【0310】

(実施例1024)

【0311】

【化93】



30

【0312】

工程 A

実施例 1019 からの標題化合物 (95 mg) およびメチル-3-クロロ-3-オキソプロピオネート (290 μL) の溶液を乾燥ピリジン (3 mL) 中、50 °C で 3 日間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を 10 % クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 から 4 : 6) で標題の化合物 (61.5 mg ; 55 %) が黄色非晶質塊として得られた。[MH] $^+ = 533$ 。

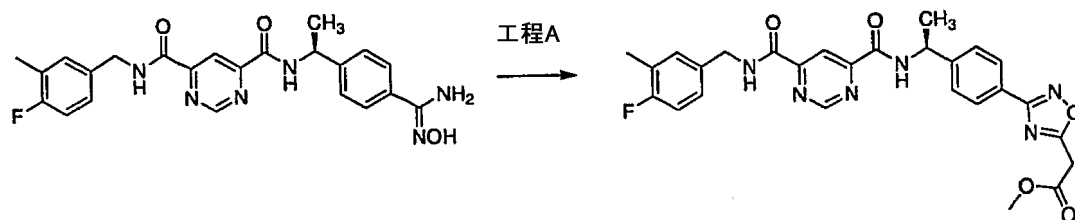
40

【0313】

(実施例1025)

【0314】

【化 9 4】



【0315】

工程 A

10

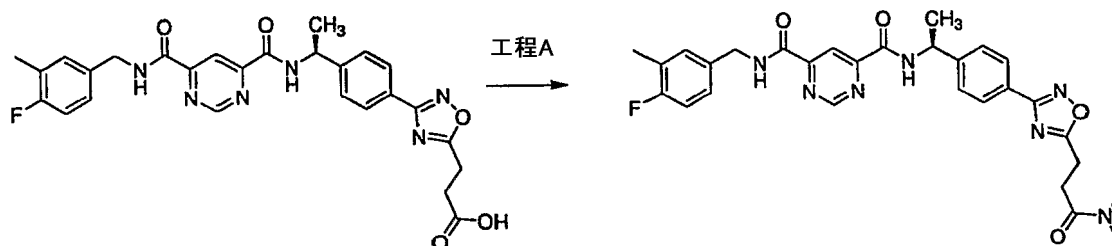
実施例 1024 からの標題化合物 (30 mg) の溶液を圧力管内、アンモニア中 (メタノール中 6 N)、60℃で一晩加熱した。この混合物を濃縮し、調製用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 9:1) で標題の化合物 (15.1 mg; 52%) が無色固体として得られた。[MH]⁺ = 518。

【0316】

(実施例 1026)

【0317】

【化 9 5】



20

【0318】

工程 A

30

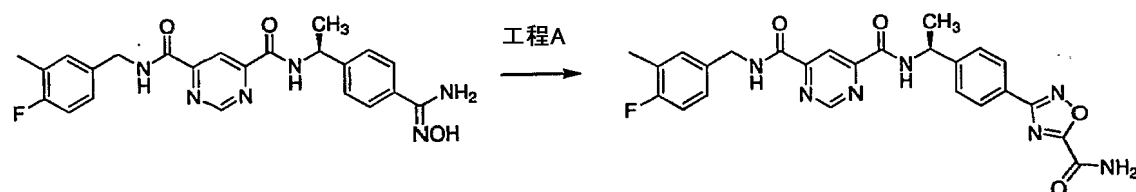
DMF (2 mL) 中の実施例 1021 からの標題化合物 (52 mg) および Py Bro P (100 mg) の溶液にジメチルアミン (THF 中 2 M; 0.5 mL) を添加した。この混合物を一晩攪拌して酢酸エチルで希釈し、生じる溶液を 10% クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 95:5) で標題の化合物 (46.1 mg; 84%) が無色結晶として得られた。[MH]⁺ = 560。

【0319】

(実施例 1027)

【0320】

【化 9 6】



40

【0321】

工程 A

実施例 1019 からの標題化合物 (82 mg)、ジメチルアミノピリジン 触媒量およびメチルクロロオキソアセテート (25 μL) の溶液を乾燥ピリジン (2 mL) 中で一晩攪拌した。この混合物をシリカに吸収させ、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/アセトン 95:5) によって精製してエステルを得、これをアンモニア (ジオキ

50

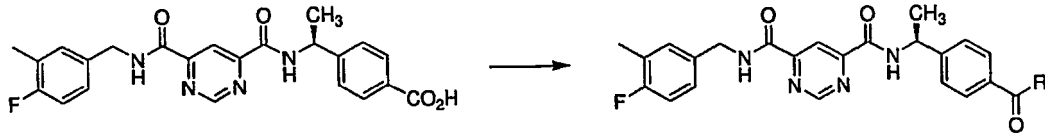
サン中 0.5 M ; 10 mL) で希釈し、密封管内で 60 °C に一晩加熱した。調製用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 95 : 5) で標題の化合物 (37.8 mg ; 41 %) が無色固体として得られた。[MH]⁺ = 504。

【0322】

(実施例 1028)

【0323】

【化97】



10

【0324】

実施例 1000 からの標題化合物および下記表によるアミンを、室温、乾燥 THF 中で、PyBop とカップリングさせた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で下記表に示される標題化合物が得られた。

【0325】

【表 8】

実施例番号	アミン	生成物	MS
1028a			[MH] ⁺ = 464
1028b			[MH] ⁺ = 492
1028c			[MH] ⁺ = 533
1028d			[MH] ⁺ = 533
1028e			[MH] ⁺ = 506

20

30

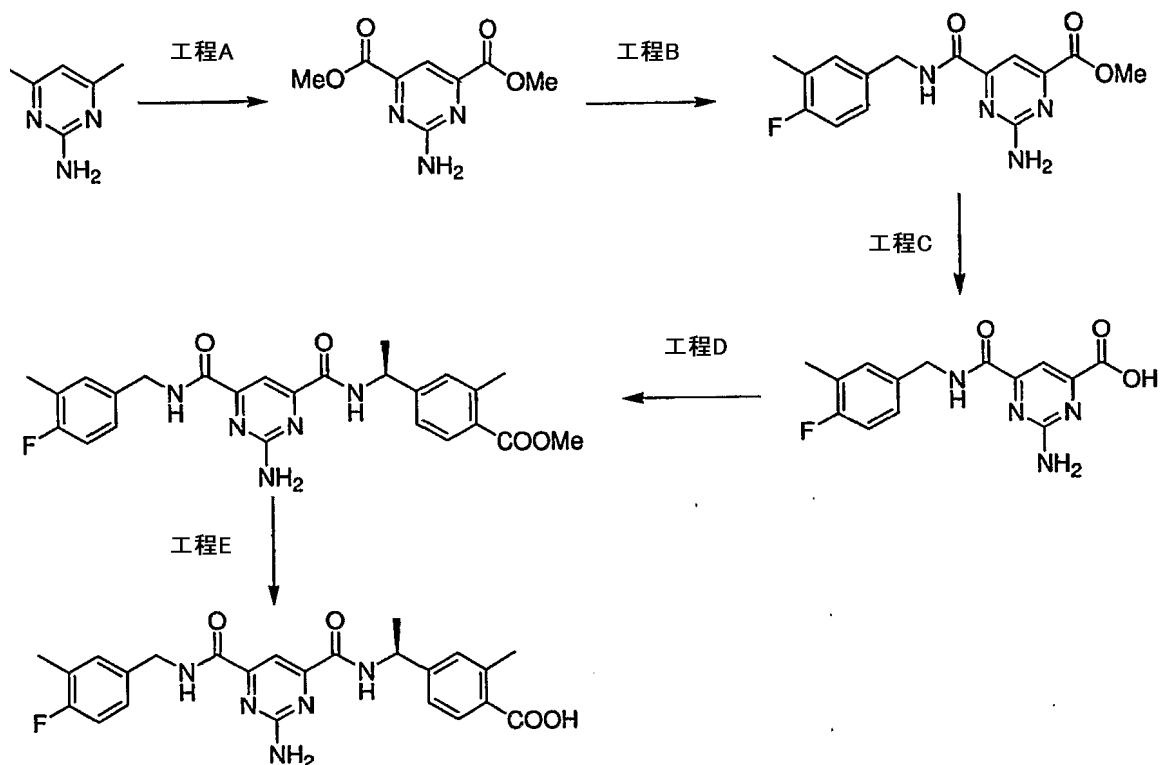
40

【0326】

(実施例 1029)

【0327】

【化 9 8】



10

20

【0328】

工程 A

水 (400 mL) 中の商業的に入手可能な 4, 6-ジメチルピリミジン-2-イルアミン (6.0 g) に水酸化ナトリウムの溶液 (水 5 mL 中に 1.3 g) を添加し、80℃で10分間加熱した。次に、過マンガン酸カリウム (15 g) を添加し、85℃から90℃で1時間加熱した。過マンガン酸カリウム (15 g) を再度添加し、混合物をさらに2時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過した後、pH 約 2 に酸性化した。この混合物を元の体積の 20% まで濃縮し、固体を濾過して乾燥させた。この固体をメタノール (200 mL) に溶解して乾燥塩化水素気体で飽和させ、混合物を 24 時間加熱還流した。この混合物を濃縮して油とした後、ジクロロメタンに取り、有機相を飽和 NaHCO₃ で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させて濾過し、濃縮して固体を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカ、10% メタノール/ジクロロメタン) によって精製して中間体 (0.41 g) を得た。[MH]⁺ = 212。

30

【0329】

工程 B

N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の上記工程 A からの中間体 (0.24 g) の溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン (0.15 g) を添加し、この混合物を 80℃で15時間攪拌して濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10% メタノール/ジクロロメタン) によって精製して、中間体 (0.15 g; 28%) を無色フォームとして得た。[MH]⁺ = 319。

40

【0330】

工程 C

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の上記工程 B からの中間体 (0.15 g) の溶液に 1 N 水酸化カリウム溶液 (2 mL) を添加し、24 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10% メタノール/ジクロロメタン) によって精製して中間体 (60 mg; 42%) を得た。[MH]⁺ = 305。

50

【0331】

工程 D

N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の上記工程 C の中間体 (20 mg) の溶液に N-メチルモルホリン (15 μ L) を添加し、この混合物を窒素の下で冷却 (-40°C) した後、イソブチルクロロホルメート (10 μ L) を添加し、次いでこの混合物を -40°C から -20°C で 1.5 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解した調製例 100 からの標題化合物 (13 mg) を添加し、次いでこの混合物を -40°C から -20°C で 1 時間攪拌した後、室温まで徐々に暖め、次いで水 (1-2 滴) を添加した後、濃縮し、次に調製用薄層クロマトグラフィー (シリカ、10%メタノール/ CH_2Cl_2) によって精製した場合、生じるメチルエステルが得られる。

10

【0332】

工程 E

上記工程 D からの中間体をテトラヒドロフランに溶解した後、1 N 水酸化カリウム溶液の僅かに過剰、次いで水を添加し、次にこの混合物を室温で 15 時間攪拌した後に濃縮し、次いで生じる固体を調製用薄層クロマトグラフィー (シリカ、10%メタノール/ジクロロメタン) によって精製した場合、標題の化合物が得られる。

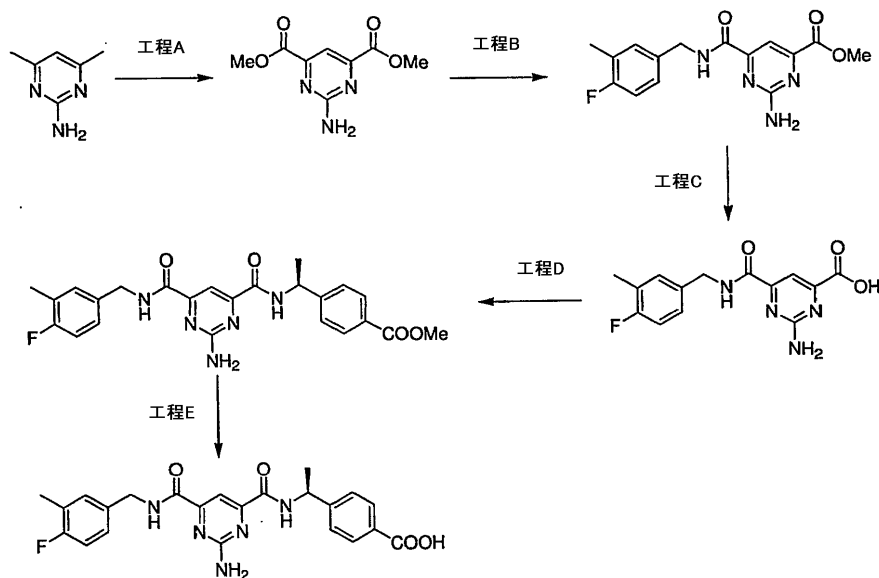
【0333】

(実施例 1030)

【0334】

【化 99】

20



30

【0335】

工程 A

水 (400 mL) 中の商業的に入手可能な 4, 6-ジメチルピリミジン-2-イルアミン (6.0 g) に水酸化ナトリウムの溶液 (水 5 mL 中に 1.3 g) を添加し、 80°C で 10 分間加熱した。次に、過マンガン酸カリウム (15 g) を添加し、 85°C から 90°C で 1 時間加熱した。過マンガン酸カリウム (15 g) を再度添加し、混合物をさらに 2 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過した後、pH 約 2 に酸性化した。この混合物を元の体積の 20% まで濃縮し、固体を濾過して乾燥させた。固体をメタノール (200 mL) に溶解して乾燥塩化水素気体で飽和させ、混合物を 24 時間加熱還流した。この混合物を濃縮して油とした後、ジクロロメタンに取り、有機相を飽和 NaHCO_3 で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥させて濾過し、濃縮して固体を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカ、10%メタノール/ジクロロメ

40

50

タン)によって精製して中間体(0.41g)を得た。[MH]⁺ = 212。

【0336】

工程B

N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の上記工程Aからの中間体(0.24g)の溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の4-フルオロ-3-メチルベンジルアミン(0.15g)を添加し、この混合物を80℃で15時間攪拌して濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(シリカ、10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、中間体(0.15g; 28%)を無色フォームとして得た。[MH]⁺ = 319。

【0337】

工程C

テトラヒドロフラン(2mL)中の上記工程Bの中間体(0.15g)の溶液に1N水酸化カリウム溶液(2mL)を添加し、24時間攪拌した。この混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して中間体(60mg; 42%)を得た。[MH]⁺ = 305。

【0338】

工程D

N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中の上記工程Cの中間体(20mg)の溶液にN-メチルモルホリン(15μL)を添加し、この混合物を冷却(-40℃)した後、イソブチルクロロホルメート(10μL)を添加し、次いで-40℃から-20℃で1.5時間攪拌した後、テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解した調製例100からの標題化合物(13mg)を添加し、次いで-40℃から-20℃で1時間攪拌した後、水(1-2滴)を添加し、次いで1時間攪拌した後に濃縮し、次に調製用薄層クロマトグラフィー(シリカ、10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製した場合、生じるメチルエステルが得られる。

【0339】

工程E

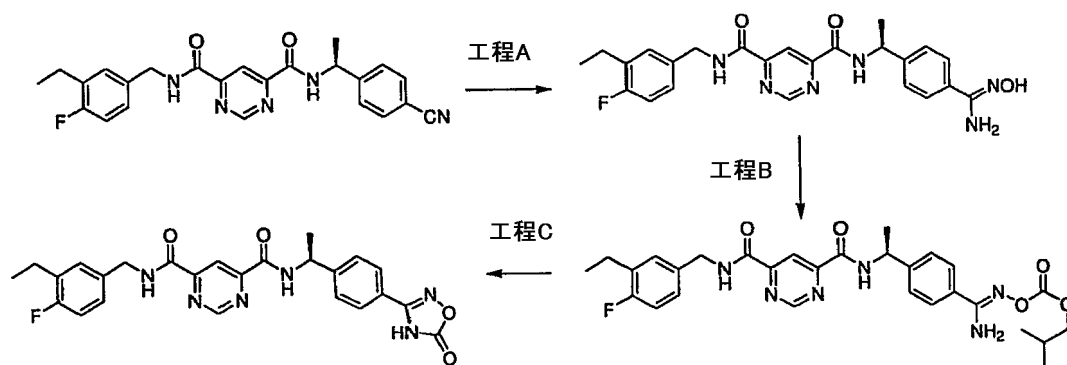
上記工程Dからの中間体をテトラヒドロフランに溶解し、1N水酸化カリウム溶液の僅かに過剰および水を添加し、次にこの混合物を室温で15時間攪拌した後に混合物を濃縮し、次いで生じる固体に1N塩酸を添加した後に濃縮し、次いで調製用薄層クロマトグラフィー(シリカ、10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製した場合、標題の化合物が得られる。

【0340】

(実施例1031)

【0341】

【化100】



【0342】

工程A

調製例1007χからの中間体(41.8mg)をヒドロキシルアミン(塩酸塩 60

10

20

30

40

50

mg、エタノール中の粉碎水酸化カリウムで中和）と共にエタノール（3 mL）中で一晚還流した。この反応混合物を濃縮乾燥させて中間体を無色固体として得、これをさらに精製することなく次工程において用いた。

【0343】

工程 B

上記工程 A からの中間体をジメチルホルムアミド（1 mL）に溶解し、氷浴において 0℃に冷却した。ピリジン（9 μL）を添加し、次いでイソブチルクロロホルメート（13.7 μL）を添加した。この反応物を同じ温度で 30 分間保持し、濃縮乾燥させて中間体を褐色油として得た。

【0344】

工程 C

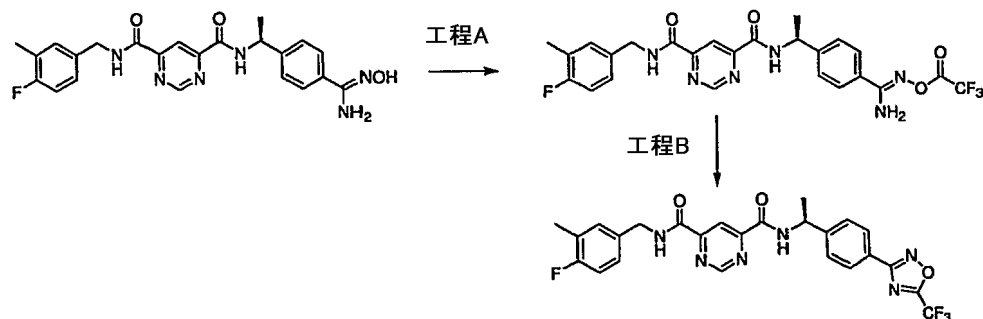
上記工程 B からの中間体にクロロベンゼン（3 mL）を添加し、3 時間還流した。この反応混合物を濃縮乾燥させた。この粗製物質をカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物（3 工程にわたって 28 mg；60%）をオフホワイトの固体として得た。[MH]⁺ = 491。

【0345】

（実施例 1032）

【0346】

【化 101】



【0347】

工程 A

実施例 1019 からの標題化合物（67.5 mg）をテトラヒドロフラン（2 mL）に溶解し、氷浴において 0℃に冷却した。ピリジン（15 μL）を添加し、次いで無水トリフルオロ酢酸（24 μL）を添加した。この反応物を 2 時間保持し、濃縮乾燥させて中間体を得、これをさらに精製することなく用いた。

【0348】

工程 B

上記工程 A からの中間体にクロロベンゼンを添加し、一晚還流した。この反応混合物を濃縮乾燥させた。この粗製物質をカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物（50 mg）を得た。[MH]⁺ = 529。

【0349】

（実施例 1033）

【0350】

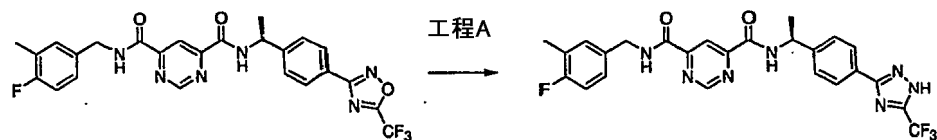
10

20

30

40

【化 1 0 2】



【 0 3 5 1】

工程 A

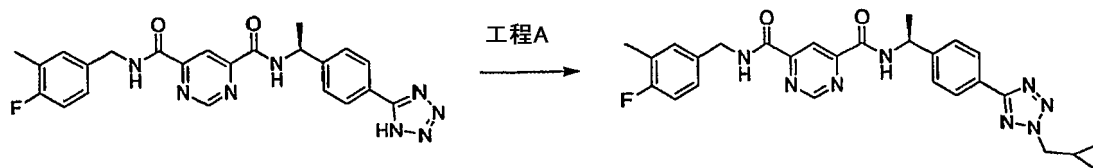
メタノール中の実施例 1 0 3 2 からの標題化合物 (38 mg) にヒドラジン (0.1 mL) を添加した。この反応混合物を rt で 2 日間攪拌した後、濃縮乾燥させた。この粗製物質をカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物 (10 mg) を得た。[MH]⁺ = 528。

【 0 3 5 2】

(実施例 1 0 3 4)

【 0 3 5 3】

【化 1 0 3】



【 0 3 5 4】

工程 A

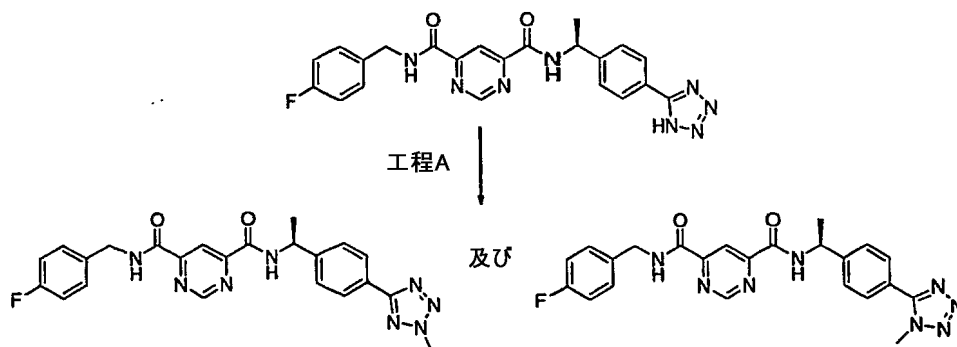
実施例 1 0 0 7 からの標題化合物 (99 mg)、臭化シクロプロピルメチル (25 μL) および K₂CO₃ (45 mg) を DMF (1.5 mL) 中で合わせ、室温で 12 時間攪拌した。次に、この混合物を高真空下で濃縮し、残った残留物をクロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン/メタノール 98:2) して標題の化合物 (50 mg; 55%) を無色固体として得た。[MH]⁺ = 416。

【 0 3 5 5】

(実施例 1 0 3 5)

【 0 3 5 6】

【化 1 0 4】



【 0 3 5 7】

工程 A

実施例 1 0 0 7 c からの標題化合物 (120 mg)、ヨウ化メチル (20 μL) および

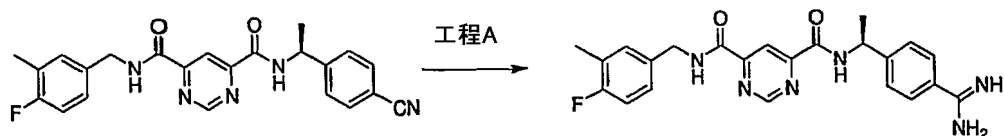
K_2CO_3 (55 mg) を DMF (5 mL) 中で合わせ、室温で 12 時間攪拌した。次に、この混合物を高真空下で濃縮し、残った残留物をクロマトグラフィー処理（ジクロロメタン／メタノール 98：2）して、2-メチル異性体（22 mg；18%）および 1-メチル異性体（8 mg；6%）を、それぞれ、無色固体として得た。[MH]⁺ = 461。

【0358】

（実施例 1036）

【0359】

【化105】



10

【0360】

工程 A

実施例 1007 からの標題化合物（150 mg）を無水メタノール（10 mL）に溶解し、0℃に冷却した。この攪拌溶液に無水 HCl 気体を 3 分間泡立てた後、直ちに反応容器を密封し冷凍庫内に 12 時間入れた。次に、この反応物を室温に暖め、減圧下で濃縮した後、直ちに生じる残留物をアンモニア（メタノール中 7 M；10 mL）に溶解し、室温でさらに 12 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をクロマトグラフィー処理（ジクロロメタン／メタノール 80：20）して、標題の化合物（60 mg；39%）を無色固体として得た。[MH]⁺ = 435。

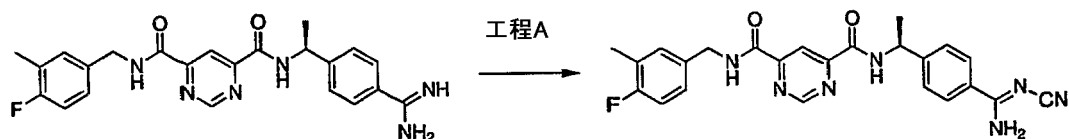
20

【0361】

（実施例 1037）

【0362】

【化106】



30

【0363】

工程 A

実施例 1036 からの標題化合物（36 mg）を無水ジクロロメタン（1 mL）に溶解し、攪拌しながら CNBr（11 mg）およびジイソプロピルエチルアミン（16 μL）と合わせた。LC-MS は反応が 6 時間後に約 10% しか進行していないことを示し、このため CNBr のさらなる量（50 mg）を添加した。この混合物を 12 時間攪拌して減圧下で濃縮し、クロマトグラフィー処理（ジクロロメタン）して標題の化合物（23 mg；60%）を無色固体として得た。[MH]⁺ = 460。

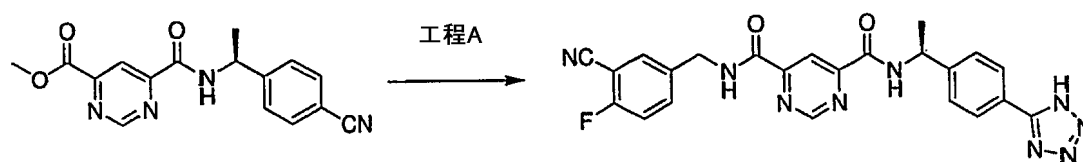
40

【0364】

（実施例 1038）

【0365】

【化 1 0 7】



【 0 3 6 6】

工程 A

10

調製例 205 からの標題化合物 (200 mg) を室温で DMF (2 mL) に溶解した。5-アミノメチル-2-フルオロベンズニトリル (254 mg) を添加し、この反応物を 80℃ で 24 時間攪拌した。TLC (10% MeOH / CH₂Cl₂) により出発物質は観察されず、反応物を冷却し、真空中で溶媒を除去して褐色固体を得た。これをシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタン / MeOH 4 : 1) によって精製し、標題の化合物 (40 mg ; 15%) を無色固体として得た。[MH]⁺ = 472。

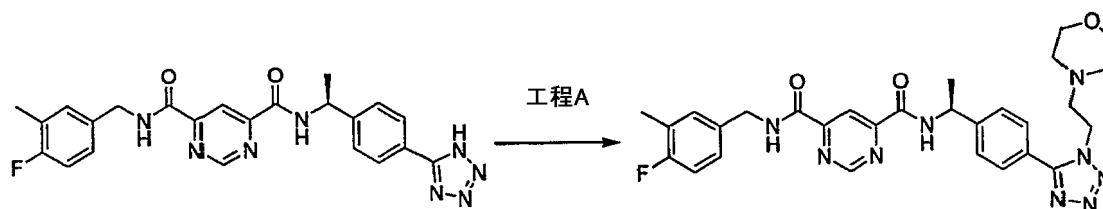
【 0 3 6 7】

(実施例 1039)

【 0 3 6 8】

【化 1 0 8】

20



【 0 3 6 9】

工程 A

30

実施例 1007 からの標題化合物 (50 mg) を乾燥 THF (3 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (43 mg) を添加した。この後、この反応物を窒素でフラッシュし、2-モルホリン-4-イル-エタノール (21 mg) をシリンジによって添加した。次に、この反応物を 0℃ に冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート (28 mg) を滴下により添加した。この反応物を、室温まで暖めながら、24 時間攪拌した。TLC 分析は、この反応物がもはや出発物質を含まないことを示した。溶媒を反応物から蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物 (30 mg) を無色固体として得た。[MH]⁺ = 574。

【 0 3 7 0】

実施例 1039a - 1039b

下記表に示されるアルコールを用いることを除き、実施例 1039 に記載される手順に従って標題の化合物を調製した。

40

【 0 3 7 1】

【表 9】

実施例番号	アルコール	生成物	MS
1039a			$[MH]^+ = 532$
1039b			$[MH]^+ = 547$

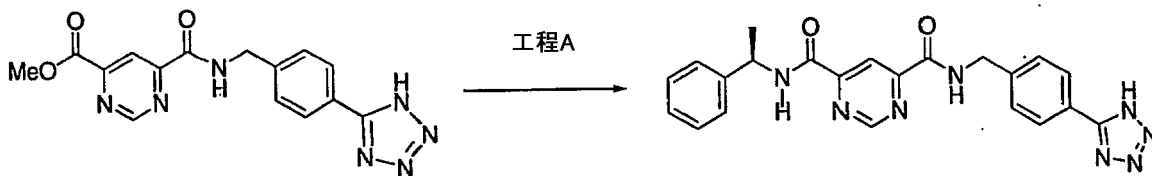
10

【0372】

(実施例1040a)

【0373】

【化109】



20

【0374】

工程A

攪拌棒を収容するガラスバイアルに6-〔4-（1H-テトラゾル-5-イル）-ベンジルカルバモイル〕-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルおよび（R）-1-フェニル-エチルアミン 65 mg（0.19 mmol）並びにジメチルホルムアミド 1 ml を添加し、混合物を80℃、閉鎖雰囲気下で12時間加熱した。次に、反応混合物の揮発性成分を減圧下で除去し、生じる残留物をエーテルと共に摩砕して粗製アミドを得た。この粗製生成物を調製用薄層クロマトグラフィーによって精製し、標的ジアミドを得た。 $[MH]^+ = 429$ 。

30

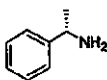
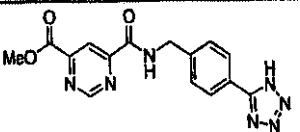
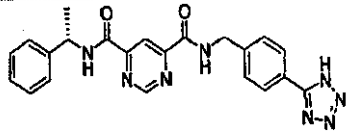
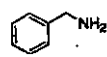
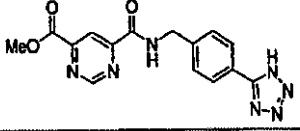
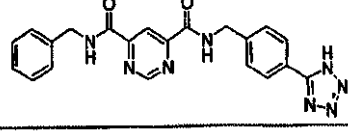
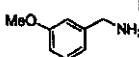
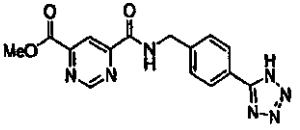
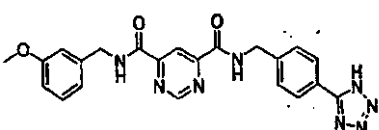
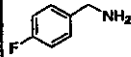
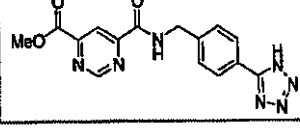
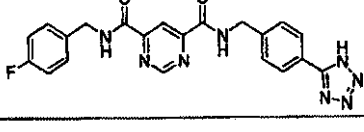
【0375】

調製例1040b-e

下記表に列挙されるアミンを用いることを除き、実施例1040aに記載される手順に従って標題の化合物を調製した。

【0376】

【表 10】

実施例番号	アミン	エステル	生成物	MS
1040b				$[MH]^+ = 429$
1040c				$[MH]^+ = 415$
1040d				$[MH]^+ = 445$
1040e				$[MH]^+ = 433$

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/049521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/28 C07D403/12 C07D409/12 C07D417/12 A61P19/00 A61K31/506		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/060883 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application page 17, line 16 - line 23; claims; examples 51,56	1,2,6, 9-11, 31-50
X	EP 0 418 797 A2 (HOECHST AG [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27) claims 1,7,11; example 11	1,9-11, 31,34-38
A	WO 2004/014366 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BUNKER AMY MAE [US]; MORRIS MARK ANTHONY [US];) 19 February 2004 (2004-02-19) page 6, line 9; claims; example K3	1-52
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 June 2007		27/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/049521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ENGEL C K ET AL: "Structural Basis for the Highly Selective Inhibition of MMP-13" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 12, no. 2, February 2005 (2005-02), pages 181-189, XP004762118 ISSN: 1074-5521 figure 1; table 1	1-52
P,A	WO 2006/083454 A (ALANTOS PHARMACEUTICALS INC [US]; POWERS TIMOTHY [US]; STEENECK CHRIST) 10 August 2006 (2006-08-10) page 3, line 13 - line 15; claims; examples; tables	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/049521

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004060883	A	22-07-2004	AU 2003293951 A1 BR 0317834 A CA 2512183 A1 DE 10300017 A1 EP 1587803 A1 JP 2006515595 T MX PA05006401 A	29-07-2004 29-11-2005 22-07-2004 15-07-2004 26-10-2005 01-06-2006 19-08-2005
EP 0418797	A2	27-03-1991	AT 110369 T AU 633142 B2 AU 6269890 A AU 635326 B2 AU 6269990 A CA 2025799 A1 CZ 9004583 A3 DD 295835 A5 DE 3931432 A1 DK 418797 T3 ES 2062239 T3 HU 55002 A2 HU 210822 B3 IE 903403 A1 IL 95740 A JP 3240776 A LV 10441 A NO 904114 A PL 286972 A1 PT 95375 A SU 1836359 A3 US 5130317 A ZA 9007535 A	15-09-1994 21-01-1993 11-04-1991 18-03-1993 11-04-1991 22-03-1991 18-01-1995 14-11-1991 04-04-1991 02-01-1995 16-12-1994 29-04-1991 28-08-1995 10-04-1991 31-07-1994 28-10-1991 20-02-1995 22-03-1991 21-10-1991 22-05-1991 23-08-1993 14-07-1992 26-06-1991
WO 2004014366	A	19-02-2004	AU 2003250496 A1 BR 0313464 A CA 2494067 A1 CN 1674892 A EP 1536784 A1 HR 20050137 A2 IS 7644 A JP 3889761 B2 JP 2006500352 T JP 2006298942 A KR 20050042158 A MA 27380 A1 MX PA05001340 A NO 322624 B1 NZ 538078 A TW 256890 B ZA 200501136 A	25-02-2004 05-07-2005 19-02-2004 28-09-2005 08-06-2005 31-10-2005 12-01-2005 07-03-2007 05-01-2006 02-11-2006 04-05-2005 01-06-2005 18-10-2005 06-11-2006 29-09-2006 21-06-2006 26-04-2006
WO 2006083454	A	10-08-2006	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/63 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/63	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 K 31/706	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 スチヨライキ, アービング

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01890、ウインチエスター、ミステイツク・バリー・パ

- ークウエイ・２２５
- (72)発明者 パワーズ, テイモシー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５、ボストン、コモンウェルス・アベニュー・２８
８、ナンバー・４
- (72)発明者 ゲーゲー, クリスチャン
ドイツ国、６９２５６・マオアー、エルゼンツシュトラッセ・７
- (72)発明者 ブルーム, ハラルト
ドイツ国、５９７５７・アルンスベルクネーハイム、ドライハオゼネール・ベーク・２
- (72)発明者 ドツド, ロリー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２４７２、ウォータータウン、メイン・ストリート・５４
１
- (72)発明者 デン, ホンボー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０１７７２、サウスボロー、ウツドラント・ロード・１７８
- (72)発明者 ウー, シンユワン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２４６０、ニュートン、ワシントン・ストリート・９３５
、ナンバー・１４
- (72)発明者 シュテナーネット, クリストフ
ドイツ国、６９２２１・ドツセンハイム、シユールシュトラッセ・８
- Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC47 CC54 CC61 CC67 CC92 DD15 DD29
EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA08 ZA45 ZA59 ZA96 ZB11 ZB15
ZB26 ZC20 ZC75
4C086 AA01 AA03 BA06 BA17 BC15 BC36 BC42 BC62 BC67 BC74
BC79 BC86 BC90 CB07 CB22 DA20 DA35 EA04 GA03 GA07
GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA08 ZA45 ZA59
ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA03 DA23 DA25 JA26 NA05 NA14 ZA08 ZA45 ZA59
ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC75