

(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2008-534534

(P2008-534534A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 217/26</b> (2006.01)	C07D 217/26	4C034
<b>A61K 31/472</b> (2006.01)	A61K 31/472	4C086
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00	111
<b>A61P 9/10</b> (2006.01)	A61P 9/10	103
<b>A61P 9/00</b> (2006.01)	A61P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-503400 (P2008-503400)	(71) 出願人	399050909 サノフィー・アベンティス フランス 75013 パリ、アヴニュ・ドゥ ・フランス 174番
(86) (22) 出願日	平成18年3月17日 (2006.3.17)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月9日 (2007.11.9)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/002440	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02006/102998	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(87) 國際公開日	平成18年10月5日 (2006.10.5)		
(31) 優先権主張番号	102005015040.3		
(32) 優先日	平成17年3月31日 (2005.3.31)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

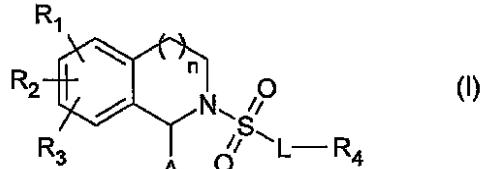
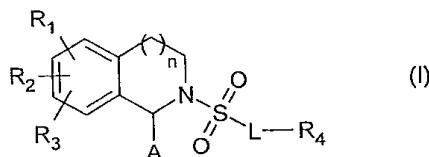
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MMP阻害剤としての置換テトラヒドロイソキノリン、関連する製造法及び医薬としての使用

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)

## 【化1】



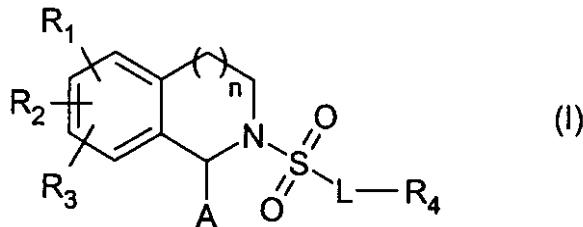
(式中、置換基、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>の内、少なくとも1つは、溶解性を増強するX-Q-Y基を表す)の化合物に関し、更に、マトリックスメタロプロテアーゼが増加した活性を示す疾患を予防及び/又は治療するための医薬としての、該化合物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

の化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、O(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、OC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、OC(O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、OC(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、OC(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、C(O)O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub>又はX - Q - Y基であり；ここで

Xは、共有結合、O、S、NR<sub>7</sub>、C(O)NR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>であり；Qは、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン、CH = CH、又は、C - Cであり；

Yは、OR<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、C(O)OR<sub>8</sub>、S(O)<sub>2</sub>OR<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、1、2、3又は4個のN原子及び/又はO原子を有する、5員環又は6員環の飽和ヘテロ環状アルキル基であり、ここで、N原子は、H若しくは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルで置換され、又はYは、1、2、3又は4個のN原子を有する5員環若しくは6員環のヘテロアリール基であり；

ここで、1、2又は3個の、好ましくは1個の基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>は、X - Q - Yで記載され、

Aは、C(O)OR<sub>10</sub>、C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、C(O)NR<sub>10</sub>OH又はCH<sub>2</sub>SHであり；

nは、0、1又は2であり；

Lは、O、NH、N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、共有結合又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレンにより定義され；

R<sub>4</sub>は、フェニル又は(C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub>)ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は(C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基は無置換、又はT - Z基で置換され；ここで

Tは、共有結合、O、S、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン、N(R<sub>12</sub>)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R<sub>10</sub>)、N(R<sub>12</sub>) - C(O)又はN(R<sub>12</sub>) - C(O) - N(R<sub>13</sub>)により定義され；

Zは、フェニル、(C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub>)ヘテロアリール又は(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルのグループから選択され、ここで、フェニル、(C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub>)ヘテロアリール又は(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルは無置換、又は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - C(O) - O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル

40

50

、  $O(C_1 - C_6)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $O(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $O(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $O(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルキニル、  $O(C_2 - C_6)$  アルキニル又は  $NR_{14}R_{15}$  のグループから、互いに独立に選択された1、2又は3個の置換基で置換され；ここで

$R_{14}$  及び  $R_{15}$  は、  $H$ 、  $(C_1 - C_6)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルキニル、  $C(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、  $C(O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキル、  $C(O)NH(C_1 - C_6)$  アルキル、  $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、  $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、 又は、  $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルキニルにより、互いに独立に定義され；

又は、  $R_4$  は、  $F$ 、  $C1$ 、  $Br$ 、  $I$ 、  $CN$ 、  $OH$ 、  $NO_2$ 、  $(C_1 - C_6)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $(C_2 - C_6)$  アルキニル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $- (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $O(C_1 - C_6)$  アルキル、  $O(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $O(C_2 - C_6)$  アルキニル、  $O(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $O(C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $O(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $O(C_1 - C_6)$  アルキル又は  $NR_{16}R_{17}$  基のグループから、互いに独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換され；ここで

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、  $H$ 、  $(C_1 - C_6)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルケニル、  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $- (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $(C_2 - C_6)$  アルキニル、  $C(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、  $C(O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキル、  $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルケニル、  $C(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、  $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、  $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルキニル、  $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、 若しくは、  $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルキニルにより、互いに独立に定義され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、5員環又は6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、更に、0、1又は2個の環原子はO及び/又はNであり、そしてN原子はH若しくは  $(C_1 - C_6)$  アルキルで置換され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、5員環又は6員環ヘテロアリール基を形成し、ここで、更に、0、1又は2個の環原子はO及び/又はNであり；

$R_5$ 、  $R_6$ 、  $R_7$ 、  $R_8$ 、  $R_9$ 、  $R_{10}$ 、 及び、  $R_{11}$  は、互いに独立に、  $H$  又は  $(C_1 - C_6)$

10

20

30

40

50

アルキルであり；そして

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、互いに独立に、H又は( $C_1 - C_4$ )アルキルであり；

ここで、場合により、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_1 - C_6$ )アルキレン、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )アルキレン、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキレン又は( $C_2 - C_6$ )アルキニル基における1つ又はそれ以上のH原子は、F原子で互いに独立に置換されても良い。

【請求項2】

nが1である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

Lが共有結合又は( $C_1 - C_4$ )アルキレン基である、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物。 10

【請求項4】

nが1であり、且つ、Lが共有結合又は( $C_1 - C_4$ )アルキレン基である、請求項1~3のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

$R_4$ がフェニル又は( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリールは、1、2又は3個の置換基で置換され、且つ、これらの置換基の内の1つはT-Z基である、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

AがC(O)OR<sub>10</sub>、C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>又はC(O)NR<sub>10</sub>OHである、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。 20

【請求項7】

$R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、OH、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、O( $C_1 - C_6$ )アルキル、O( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、OC(O)-( $C_1 - C_6$ )アルキル、OC(O)-( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、C(O)O- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、C(O)O- ( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub>又はX-Q-Y基であり；ここで

Xは、共有結合、O又はNR<sub>7</sub>であり；

Qは、( $C_1 - C_4$ )アルキレンであり；

Yは、OR<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、C(O)OR<sub>8</sub>、S(O)<sub>2</sub>OR<sub>8</sub>、S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、1個又は2個のN原子及び/又はO原子を有する5員環若しくは6員環の飽和ヘテロ環基であり、ここで、N原子は、H又は( $C_1 - C_6$ )-アルキルで置換され、又はYは、1、2又は3個のN原子を有する5員環若しくは6員環の芳香族ヘテロ環基であり； 30

ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 又は $R_3$ の内、1又は2個の基はX-Q-Yで記載され；

Aは、C(O)OR<sub>10</sub>、C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>又はC(O)NR<sub>10</sub>OHであり；

nは、1であり；

Lは、共有結合又は( $C_1 - C_4$ )アルキレンにより定義され；

$R_4$ は、フェニル又は( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリール基は無置換、又はT-Z基で置換され；ここで

Tは、共有結合、O、NH又はN( $C_1 - C_4$ )アルキルにより定義され；

Zは、フェニル、( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリール又は( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキルのグループから選択され、ここで、フェニル、( $C_5 - C_{14}$ )ヘテロアリール又は( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキルは、無置換、又は、F、Cl、Br、CN、OH、( $C_1 - C_6$ )アルキル、SO<sub>2</sub>( $C_1 - C_6$ )アルキル、O- ( $C_1 - C_4$ )アルキレン-O- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、O- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、O( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_2 - C_6$ )アルキニル、O( $C_2 - C_6$ )アルキニル又はNR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>のグループから、互いに独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換され；

ここで、 $R_{14}$ 及び $R_{15}$ は、H、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_2 - C_6$ )アルキニル、C(O)- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、C(O)-O- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、C(O)-NH- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、C(O)- ( $C_3 - C_8$ )シクロア 40

50

ルキル、 $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルキニル、 $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルキニル又は $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルキニルにより、互いに独立に定義され；

又は、 $R_4$ は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $O(C_1 - C_6)$  アルキル、 $O(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $O(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキレン-O- $(C_1 - C_6)$  アルキル又は $NR_{16}R_{17}$  基のグループから互いに独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換され；ここで

$R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $C(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - NH - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、 $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、若しくは、 $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルキニルにより、互いに独立に定義され；

又は、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロヘテロシクロアルキル基を形成し、そしてN原子は、H又は $(C_1 - C_6)$  アルキルで置換され；又は

$R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロアリール基を形成し；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{11}$ は、互いに独立に、H又は $(C_1 - C_6)$  アルキルである、

請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

$R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、シクロプロピル、 $O(C_1 - C_6)$  アルキル、アセチル、プロピオニル、 $C(O)O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $NR_5R_6$ 又はX-Q-Y基であり；ここで、

Xは、Oであり；

Qは、 $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり；そして

Yは、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $NR_8R_9$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 - C_4)$  アルキル、 $SO_3H$ 、 $S(O)_2O(C_1 - C_4)$  アルキル、 $SO_2NR_8R_9$ 、1個又は2個のN原子及び/又はO原子を有する5員環又は6員環の飽和ヘテロ環であり、ここで、N原子はH若しくは $(C_1 - C_4)$  - アルキルで置換され、又はYは、1個又は2個のN原子を有する5員環若しくは6員環芳香族ヘテロ環であり；

ここで、1個又は2個の $R_1$ 、 $R_2$ 又は $R_3$ 基は、X-Q-Y基で記載され；

Aは、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 又は $C(O)NHOH$ であり；

nは、1であり；

Lは、共有結合であり；

$R_4$ は、フェニル又は $(C_5 - C_{10})$  ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は $(C_5 - C_{10})$  ヘテロアリール基は、無置換、又はT-Z基で置換され；ここで、

Tは、共有結合又はOにより定義され；

Zは、フェニル又は $(C_5 - C_{10})$  ヘテロアリールのグループから選択され、ここで、フェニル又は $(C_5 - C_{14})$  ヘテロアリールは、無置換、又はF、Cl、Br、CN、OH、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキレン-O- $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $O(C_2 - C_6)$  アルキニルのグループから、互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；

又は、 $R_4$ は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_2 - C_4)$  アルキニル、 $O(C_1 - C_4)$  アルキル、 $O(C_2 - C_4)$  アルキニル、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキレン-O- $(C_1 - C_4)$  アルキル又は $NR_{16}R_{17}$  基のグループから互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；ここで、

$R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C($

10

20

30

40

50

$O$ ) -  $O$  - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $C(O) - NH - (C_1 - C_6)$  アルキルにより、互いに独立に定義され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、更に、0、1 又は 2 個の環原子が O 及び / 又は N である 5 員環又は 6 員環ヘテロヘテロシクロアルキル基を形成し、そして N 原子は、H 又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルで置換され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、更に、0、1 又は 2 個の環原子が O 及び / 又は N である 5 員環又は 6 員環ヘテロアリール基を形成し；

$R_5$  及び  $R_6$  は、互いに独立に H 又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり；

$R_8$  及び  $R_9$  は、互いに独立に H 又は ( $C_1 - C_4$ ) アルキルである、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物。

10

【請求項 9】

$R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、OH、( $C_1 - C_4$ ) アルキル、 $O(C_1 - C_6)$  アルキル又は X - Q - Y 基であり；ここで

X は、O であり；

Q は、( $C_1 - C_4$ ) アルキレンであり；そして

Y は、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $NR_8R_9$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 - C_4)$  アルキル、 $SO_3H$ 、 $S(O)_2O(C_1 - C_4)$  アルキル、又は、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル若しくは N - メチルピペラジニルのシリーズから選択されるヘテロ環であり；

ここで、1 つ又は 2 つの基、 $R_1$ 、 $R_2$  又は  $R_3$  は、X - Q - Y 基で記載され；

A は、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$  又は  $C(O)NHOH$  であり；

n は、1 であり；、

L は、共有結合であり；

$R_4$  は、フェニルであり、ここで、フェニル基は、無置換、又は T - Z 基で置換され；ここで

T は、共有結合又は O により定義され；

Z は、フェニル基から選択され、ここで、フェニルは、無置換、又は F、Cl、Br、CN、OH、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキレン - O - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $O - (C_1 - C_6)$  アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 $O(C_2 - C_6)$  アルキニルのグループから互いに独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換され；

又は、 $R_4$  は、F、Cl、Br、CN、OH、( $C_1 - C_4$ ) アルキル、( $C_2 - C_4$ ) アルキニル、 $O(C_1 - C_4)$  アルキル、 $O(C_2 - C_4)$  アルキニル、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキレン - O - ( $C_1 - C_4$ ) アルキル若しくは  $NR_{16}R_{17}$  基のグループから互いに独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換され；ここで

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $C(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - NH - (C_1 - C_6)$  アルキルにより、互いに独立に定義され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、更に、0、1 又は 2 個の環原子が O 及び / 又は N である 5 員環又は 6 員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、そして、N 原子は、H 又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルで置換され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、更に、0、1 又は 2 個の環原子が O 及び / 又は N である 5 員環又は 6 員環ヘテロアリール基を形成し；

$R_8$  及び  $R_9$  は、互いに独立に、H 又は ( $C_1 - C_4$ ) アルキルである、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

30

【請求項 10】

$R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、( $C_1 - C_4$ ) アルキル又は X - Q - Y 基であり；ここで

X は、O であり；

Q は、( $C_2 - C_3$ ) アルキレンであり；そして

Y は、 $O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $NR_8R_9$ 、又はピペリジニル、モルホリニル、ピロ

40

50

リジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル若しくはN-メチルピペラジニルのシリーズから選択されるヘテロ環であり；

ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 又は $R_3$ は、 $X - Q - Y$ 基で記載され；

A は、 $\text{COOH}$  又は  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2\text{OH}$  であり；

$n$  は、1 であり；

「は、共有結合であり；

R<sub>4</sub>はフェニルであり、ここで、フェニル基は、無置換若しくはT-Z基で置換され、

ここで

T は、O であり；そして

Z は、フェニル基であり、ここで、それは、無置換若しくは、H、F、Cl、CN、O 10  
 H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、好ましくはF若しくはO(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから、互いに独立に選択される1個若しくは2個の置換基で置換され；

又は、ここで、フェニル基は、1個若しくは2個の( $C_1 - C_4$ )アルキル基で置換され

$R_8$  及び  $R_9$  は、互いに独立に、H 又は ( $C_1 - C_4$ ) アルキルである、

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

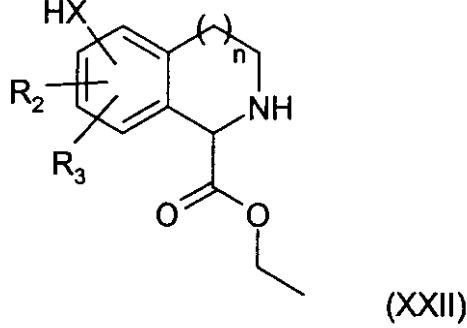
【請求項 11】

### 【請求項】

$R_1 \sim R_9$ 、 $R_{12} \sim R_{17}$ 、H、L、X、Q、I、T及びZが請求項1に示された意味を有する、式(I)の化合物を製造する方法であって、

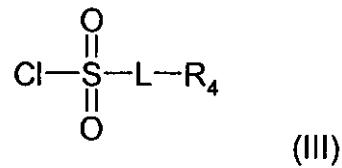
上程 1 において、式 ( X X 1 1 ) :  
【化 3】

## 【化 2】



のテトラヒドロイソキノリンを、スルホニルクロリド（III）：

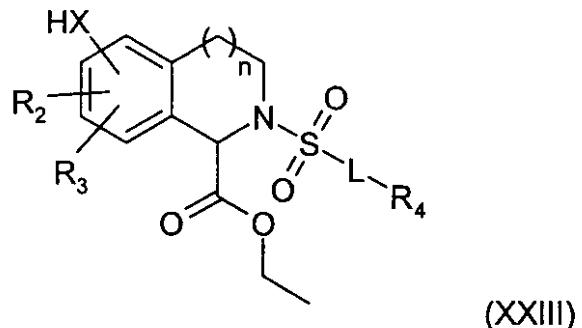
【化 3】



と反応させて、スルホンアミド（X<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>）：

40

【化4】

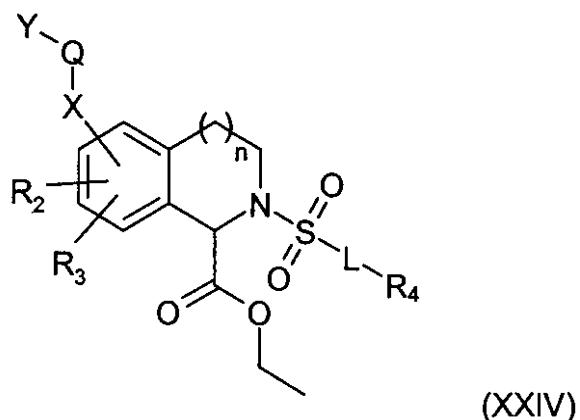


10

を生成し；

工程2において、化合物(XXII)を、アゾジカルボン酸ジアルキル及びトリフェニルホスフィン及び化合物HO-Q-Y(V)と反応させ、化合物(XXIV)：

【化5】



20

を得；

工程3において、化合物(XXIV)におけるエステル基を、塩基を用いて加水分解し、AがC(=O)OR<sub>10</sub>であり、そしてR<sub>10</sub>がHである式(I)の化合物を生成し；

そして、場合により、工程4において、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルクロリドとの酸性エster化反応により、AがC(=O)OR<sub>10</sub>であり、そしてR<sub>10</sub>が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである式(I)の化合物を製造し；

又は、場合により、工程5において、C<sub>1</sub>-COOEtと反応させ、次いでR<sub>10</sub>HNO-TMSを加えて、AがC(=O)NR<sub>10</sub>OHである式(I)の化合物を製造し；

又は、場合により、工程6において、カルボン酸を、最初に水素化物で還元し、次の工程において、これにより製造されたアルコール中間体に脱離基を提供し、これを次に(SH<sup>-</sup>)と反応させて、対応するチオールを得て、AがCH<sub>2</sub>SHである式(I)の化合物を製造し；

又は、工程7において、カルボン酸を、塩基の存在下でアミン(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NH<sub>2</sub>と反応させて、AがC(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>である式(I)の化合物を製造する；ことを含む、上記方法。

【請求項12】

nが1である、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

医薬を製造するための、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項14】

心筋梗塞及び粥状硬化症後の心臓の組織修復のための、及び不安定狭心症、心不全、狭窄症、敗血症性ショック、炎症、癌、腫瘍転移、悪液質、食欲不振、潰瘍形成、骨関節症のような変性関節障害、脊椎症、関節外傷に続く又は半月板傷害、膝蓋骨傷害若しくは韌

40

50

帶剥離後の長期關節固定に続く軟骨分解の治療のための、膠原病、歯周障害、創傷治癒障害及び運動系の慢性障害（例えば炎症性、免疫又は代謝に関連した急性及び慢性關節性皮疹、關節症、筋肉痛及び骨代謝の障害）のような結合組織障害の治療ための、並びに心筋梗塞及び脳梗塞の予防のための、医薬を製造するための請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

請求項1～10のいずれか1項に記載の式（I）の少なくとも1つの化合物及び／又は生理的に許容される塩の有効含量を、薬学的に適当で生理的に許容される担体、添加物及び／又は他の有効成分及び賦形剤と共に有する薬剤。

【請求項16】

式（I）の少なくとも1つの化合物を、薬学的に適当で生理的に許容される担体、及び必要な場合、更に適当な有効成分、添加物及び賦形剤と共に、適切な剤形に変換することを含む、請求項15に記載の薬剤を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

変形性關節症及びリウマチのような疾患においては、特に、コラゲナーゼによるコラーゲンのタンパク質分解に起因する關節の破壊がある。コラゲナーゼは、メタロプロテイナーゼ（MMP）又はマトリクス・メタロプロテイナーゼ（MMP又はMMP類）のスーパー・ファミリーに属している。MMP類は、細胞外マトリックスの生分解に関与するZn依存性酵素の群を形成している（D. Yip et al., *Investigational New Drugs* 1999, 17, 387-399; Michaelides et al., *Current Pharmaceutical Design* 1999, 5, 787-819）。これらMMP類は、特に、重要なマトリックス構成物質を代表する、纖維状及び非纖維状コラーゲン、及びプロテオグリカンを分解することができる。MMP類は、創傷治癒、腫瘍浸潤、転移移動及び血管形成、多発性硬化症及び心不全の進行に関与している（Michaelides et al., *ibid*, page 788）。特に、それらは、骨關節症、変形性關節症であろうと關節リウマチであろうと、關節症及び關節炎における關節マトリックスの分解において重要な部分を演じている。

【0002】

MMP類の活性は、炎症細胞の浸潤、平滑筋細胞遊走、及び増殖及び血管形成のような動脈硬化性ブラーク形成に関与する多くの過程に更に必須である（S.J. George, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000, 9 (5), 993-1007）。更に、MMPによるマトリックスの分解は、ブラークの不安定化、或いは、もっと云えば破裂の原因となり、粥状硬化症、不安定狭心症、心筋梗塞又は脳卒中の徵候及び症状に至る可能性がある（E. J. M. Creemers et al., *Circulation Res.* 2001, 89, 201-210）。総合的に考えると、全部のMMPファミリーが、血管の細胞外マトリックスの全ての成分を分解することができ、それ故、それらの活性は、正常血管における調節機構に高度に支配されている。ブラーク形成及びブラークの不安定化の間のMMP活性の上昇は、サイトカイン及び増殖因子刺激遺伝子転写の増加、チモーゲン活性化の増加及びMMP-TIMP（メタロプロテイナーゼの組織阻害剤）比のアンバランスに起因している。MMP阻害又はMMP-TIMPバランスの修復は、それ故に、粥状硬化性障害の治療に役立つ。更に、粥状硬化症の他に、他の心臓血管障害も、又、例えば、再狭窄、拡張型心筋症及び既に挙げた心筋梗塞のように、MMP活性の上昇に、少なくとも部分的に起因している。合成MMP阻害剤の投与によって、例えば、粥状硬化症障害の形成、内膜新生、左室リモデリング、ポンプ効率不全又は梗塞の治癒に関して、明らかに改善されることを、これら障害の実験動物モデルで示すことが可能になっている。MMP阻害剤での種々の前臨床試験における詳細な組織分析で、コラーゲン損傷の減少、細胞外マトリックスリモデリングの改善、及び心筋及び血管の構造及び機能の改善が示された。これらの過程、特に、マトリックスリモデリング過程及びMMP制御線維形成は、心疾患（梗塞）の進行に重要な成分とされている（Drugs 2001, 61, 1239-1252）。

## 【0003】

MMP 類は、コラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、エラスチン又はゼラチンのようなマトリックスタンパク質を分解し、そして MMP 類は、その上更に、多くの他のタンパク質及び酵素を生理的条件下で処理（即ち、活性化又は不活化）し、その結果、それらは全身において、特に結合組織及び骨において重要になっている。

## 【0004】

置換テトラヒドロイソキノリンは、MMP 類の阻害剤として、例えば国際特許出願第 9 718194 号、中国特許出願第 1380288A 号、国際特許出願第 03016248 号及びドイツ特許出願第 102004031850.6 号、並びに Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 47-50 及び Current Medicinal Chemistry 2001, 8, 425-474 に記載されている。10

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

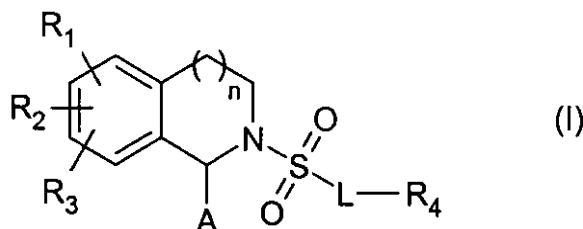
## 【0005】

本発明の化合物は、改善された溶解性によって、及び血漿タンパク質への結合がより低い傾向及びより高い活性によって、特に血清をベースにしたアッセイ系において、通常区別される。本発明の化合物の親油性を減少させる、少なくとも 1 つの溶解性を増加する基 X - Q - Y の取り込みを通して、改善された性質が本発明により達成された。

## 【0006】

それ故、本発明は、式 (I) :

## 【化 1】



ここで、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、互いに独立に、H、F、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>、Br、I、NO<sub>2</sub>、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、O(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、OC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、OC(O) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、OC(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、O(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、OC(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O)O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、C(O)O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、C(O)O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub> 又は X - Q - Y 基であり；ここで

X は、共有結合、O、S、NR<sub>7</sub>、C(O)NR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub> 又は SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub> であり；

Q は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン、CH = CH、又は C = C であり；

Y は、OR<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、C(O)OR<sub>8</sub>、S(O)<sub>2</sub>OR<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、1、2、3 又は 4 個の N 原子及び / 又は O 原子を有する、5員環又は 6 員環の飽和ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、N 原子は、H 若しくは (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換され、又は Y は、1、2、3 又は 4 個の N 原子を有する 5 員環若しくは 6 員環のヘテロアリール基であり；

ここで、1、2 又は 3 個の、好ましくは 1 個の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 又は R<sub>3</sub> は、X - Q - Y で記載

30

40

50

50

され、

A は、 C ( O ) O R<sub>10</sub>、 C ( O ) N R<sub>10</sub> R<sub>11</sub>、 C ( O ) N R<sub>10</sub> O H 又は C H<sub>2</sub> S H で  
あり；

n は、 0、 1 又は 2 であり；

L は、 O、 N H、 N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 共有結合又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレンにより定義され；

【 0 0 0 7 】

R<sub>4</sub> は、 フェニル又は ( C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub> ) ヘテロアリールであり、 ここで、 フェニル又は ( C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub> ) ヘテロアリール基は無置換、 又は T - Z 基で置換され； ここで

T は、 共有結合、 O、 S、 O ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン、 N ( R<sub>12</sub> )、 C ( O )、 C ( O ) O、 O C ( O )、 C ( O ) N ( R<sub>10</sub> )、 N ( R<sub>12</sub> ) - C ( O ) 又は N ( R<sub>12</sub> ) - C ( O ) - N ( R<sub>13</sub> ) により定義され；

Z は、 フェニル、 ( C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub> ) ヘテロアリール又は ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルキルのグループから選択され、 ここで、 フェニル、 ( C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub> ) ヘテロアリール又は ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルキルは無置換、 又は、 F、 Cl、 Br、 I、 CN、 OH、 NO<sub>2</sub>、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 SO<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 O ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( O ) - O ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 O ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 O ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 O ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 O ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 O - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 O ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル又は NR<sub>14</sub> R<sub>15</sub> のグループから、 互いに独立に選択された 1、 2 又は 3 個の置換基で置換され； ここで

R<sub>14</sub> 及び R<sub>15</sub> は、 H、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 C ( O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 C ( O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 C ( O ) - NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 C ( O ) - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 C ( O ) - NH - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 C ( O ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 C ( O ) - O - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 C ( O ) - NH - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 C ( O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 C ( O ) - NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 C ( O ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 C ( O ) - O - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 C ( O ) - NH - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 C ( O ) - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 C ( O ) - O - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 又は、 C ( O ) - NH - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニルにより、 互いに独立に定義され；

又は、 R<sub>4</sub> は、 F、 Cl、 Br、 I、 CN、 OH、 NO<sub>2</sub>、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 O ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 O ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 O ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 O ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 O - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル又は NR<sub>16</sub> R<sub>17</sub> のグループから、 互いに独立に選択される 1、 2 又は 3 個の置換基で置換され； ここで

【 0 0 0 8 】

R<sub>16</sub> 及び R<sub>17</sub> は、 H、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、 - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキレン - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、 C ( O ) - ( C

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$ ) アルキル、 $C(O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - NH - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルケニル、 $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルケニル、 $C(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $C(O) - O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $C(O) - NH - (C_3 - C_8)$  シクロアルキレン -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $C(O) - (C_2 - C_6)$  アルキニル、 $C(O) - O - (C_2 - C_6)$  アルキニル、若しくは、 $C(O) - NH - (C_2 - C_6)$  アルキニルにより、互いに独立に定義され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、5 員環又は6 員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、更に、0、1 又は2 個の環原子は O 及び / 又は N であり、そして N 原子は H 若しくは  $(C_1 - C_6)$  アルキルで置換され；又は

$R_{16}$  及び  $R_{17}$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになって、5 員環又は6 員環ヘテロアリール基を形成し、ここで、更に、0、1 又は2 個の環原子は O 及び / 又は N であり；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、及び、 $R_{11}$  は、互いに独立に、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり；そして

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、互いに独立に、H 又は  $(C_1 - C_4)$  アルキルであり；

ここで、場合により、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキレン、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキレン又は  $(C_2 - C_6)$  アルキニル基における 1 つ又はそれ以上の H 原子は、F 原子で互いに独立に置換されてもよい；

の化合物、又は薬理学的に許容されるその塩に関する。

#### 【0009】

本発明は、好ましくは、上記で定義された式 (I) の化合物であって、n が 1 である化合物に関する。本発明は、更に、上記で定義された式 (I) の化合物であって、L が共有結合又は  $(C_1 - C_4)$  アルキレン基、特に、共有結合である化合物に関する。本発明は、特に好ましくは、上記で定義された式 (I) の化合物であって、n が 1 であり、L が共有結合又は  $(C_1 - C_4)$  アルキレン基、特に、共有結合である化合物に関する。

#### 【0010】

上記で定義された式 (I) の化合物であって、 $R_4$  が、フェニル又は  $(C_5 - C_{14})$  ヘテロアリールであり、好ましくは、フェニル又は  $(C_5 - C_{10})$  ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は  $(C_5 - C_{14})$  - 若しくは  $(C_5 - C_{10})$  - ヘテロアリールは、1、2 又は 3 個の置換基で置換され、そして、これらの置換基の 1 つが T - Z 基である化合物が更に好ましい。

#### 【0011】

上記で定義された式 (I) の化合物であって、A が、 $C(O)ORR_{10}$ 、 $C(O)NR_{10}R_{11}$  又は  $C(O)NRR_{10}OH$  である化合物が更に好ましい。

#### 【0012】

本発明の更なる態様は、式 (I) の化合物であって、ここで、

$R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、互いに独立に、H、F、C1、Br、CN、OH、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $O(C_1 - C_6)$  アルキル、 $O(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $OC(O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $OC(O) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $C(O)O - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)NR_5R_6$ 、 $NR_5R_6$ 、 $NR_5C(O)R_6$  又は X - Q - Y 基であり；ここで

X は、共有結合、O 又は  $NR_7$  であり；

Q は、 $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり；

Y は、 $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $C(O)OR_8$ 、 $S(O)_2OR_8$ 、 $S(O)_2NR_8R_9$ 、1 個

10

20

30

40

50

又は2個のN原子及び/又はO原子を有する5員環若しくは6員環の飽和ヘテロ環基であり、ここで、N原子は、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルで置換され、又はYは、1、2又は3個のN原子を有する5員環若しくは6員環の芳香族ヘテロ環基であり；

ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>の内、1又は2個の基はX-Q-Yで記載され；

Aは、C(O)OR<sub>10</sub>、C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>又はC(O)NR<sub>10</sub>OHであり；

nは、1であり；

Lは、共有結合又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレンにより定義され；

R<sub>4</sub>は、フェニル又は(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)ヘテロアリール基は無置換、又はT-Z基で置換され；ここで

Tは、共有結合、O、NH又はN(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルにより定義され；

10

Zは、フェニル、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)ヘテロアリール又は(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルのグループから選択され、ここで、フェニル、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)ヘテロアリール又は(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルは、無置換、又は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、O(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル又はNR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>のグループから、互いに独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換され；

ここで、R<sub>14</sub>及びR<sub>15</sub>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル又はC(O)-NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニルにより、互いに独立に定義され；

20

又は、R<sub>4</sub>は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、O(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又はNR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>基のグループから互いに独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換され；ここで

R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C(O)-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、C(O)-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、若しくは、C(O)-NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニルにより、互いに独立に定義され；

30

又は、R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロヘテロシクロアルキル基を形成し、そしてN原子は、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルで置換され；又は

R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロアリール基を形成し；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は、互いに独立に、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである；

40

化合物、又は薬理学的に許容されるその塩である。

### 【0013】

本発明の更なる態様は、式(I)の化合物であって、ここで、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、シクロプロピル、O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アセチル、プロピオニル、C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>又はX-Q-Y基であり；ここで、

Xは、Oであり；

Qは、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレンであり；そして

Yは、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、COOH、C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アル

50

キル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、1個又は2個のN原子及び/又はO原子を有する5員環又は6員環の飽和ヘテロ環基であり、ここで、N原子はH若しくは $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -アルキルで置換され、又はYは、1個又は2個のN原子を有する5員環若しくは6員環芳香族ヘテロ環基であり；

ここで、1個又は2個の $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 又は $\text{R}_3$ 基は、 $\text{X} - \text{Q} - \text{Y}$ 基で記載され；

Aは、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ であり；

nは、1であり；

Lは、共有結合であり；

$\text{R}_4$ は、フェニル又は $(\text{C}_5 - \text{C}_{10})$ ヘテロアリールであり、ここで、フェニル又は $(\text{C}_5 - \text{C}_{10})$ ヘテロアリール基は、無置換、又はT-Z基で置換され；ここで、

Tは、共有結合又はOにより定義され；

Zは、フェニル又は $(\text{C}_5 - \text{C}_{10})$ ヘテロアリールのグループから選択され、ここで、フェニル又は $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ ヘテロアリールは、無置換、又はF、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキレン-O- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニル、O( $\text{C}_2 - \text{C}_6$ )アルキニルのグループから、互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；

又は、 $\text{R}_4$ は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルキニル、O( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ )アルキル、O( $\text{C}_2 - \text{C}_4$ )アルキニル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキレン-O- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル又は $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 基のグループから互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；ここで、

$\text{R}_{16}$ 及び $\text{R}_{17}$ は、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O}) - \text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルにより、互いに独立に定義され；又は

$\text{R}_{16}$ 及び $\text{R}_{17}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロアリール基を形成し；

$\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ は、互いに独立にH又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり；

$\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ は、互いに独立にH又は $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである；化合物、又は薬理学的に許容されるその塩である。

#### 【0014】

本発明の更なる好ましい態様は、式(I)の化合物であって、ここで、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、O( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ )アルキル又はX-Q-Y基であり；ここで

Xは、Oであり；

Qは、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキレンであり；そして

Yは、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、又は、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル若しくはN-メチルピペラジニルシリーズから選択されるヘテロ環基であり；

ここで、1つ又は2つの基、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 又は $\text{R}_3$ は、X-Q-Y基で記載され；

Aは、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ であり；

nは、1であり；、

Lは、共有結合であり；

$\text{R}_4$ は、フェニルであり、ここで、フェニル基は、無置換、又はT-Z基で置換され；ここで

Tは、共有結合又はOにより定義され；

Zは、フェニル基から選択され、ここで、フェニルは、無置換、又はF、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキレン-O- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、O- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニル、O( $\text{C}_2 - \text{C}_6$ )アルキニルのグループから互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；

又は、 $\text{R}_4$ は、F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ ア

10

20

30

40

50

ルキニル、O (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、O (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル若しくはNR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>基のグループから互いに独立に選択される1個又は2個の置換基で置換され；ここで

R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O) - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルにより、互いに独立に定義され；又は

R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、そして、N原子は、H又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換され；又は

R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、更に、0、1又は2個の環原子がO及び/又はNである5員環又は6員環ヘテロアリール基を形成し；

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、互いに独立に、H又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルである；化合物、又は薬理学的に許容されるその塩である。

### 【0015】

本発明の更なる好ましい態様は、式(I)の化合物であって、ここで、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、互いに独立に、H、F、Cl、Br、CN、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル又はX - Q - Y基であり；ここで

Xは、Oであり；

Qは、(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレンであり；そして

Yは、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、又はピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル若しくはN - メチルピペラジニルシリーズから選択されるヘテロ環基であり；

ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又はR<sub>3</sub>は、X - Q - Y基で記載され；

Aは、COOH又はC(O)NH OHであり；

nは、1であり；

Lは、共有結合であり；

R<sub>4</sub>はフェニルであり、ここで、フェニル基は、無置換若しくはT - Z基で置換され；ここで

Tは、Oであり；そして

Zは、フェニル基であり、ここで、それは、無置換若しくは、H、F、Cl、CN、O H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、O (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、好ましくはO (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから、互いに独立に選択される1個若しくは2個の置換基で置換され；

又は、1個若しくは2個の(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン基で置換され；

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、互いに独立に、H又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルである；化合物、又は薬理学的に許容されるその塩である。

### 【0016】

式(I)の化合物が、1つ又はそれ以上の不斉中心を含む場合、それらは、互いに独立に、S及びR配位の両者を取り得る。化合物は、光学的に純粋な異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、又はあらゆる比率でのそれらの混合物であってもよい。

### 【0017】

用語(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルは、その炭素鎖が、直鎖状又は分枝鎖状であり、1 ~ 6個の炭素原子を有する炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - プチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2,3 -ジメチルブチル又はネオヘキシルを意味する。(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン基としては、それらに対応して、例えば、メチレン、エチレン、n - プロピレン、イソプロピレン、n - ブチレン、イソブチレン、第三級ブチレン、ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、ヘキシレン、2,3 -ジメチルブチレン又はネオヘキシレンがある。用語(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルは、その炭素鎖が、直鎖状又は分枝鎖状であり、1 ~ 4個の炭素原子を有する炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、イソブチル、n - ブチル又は第三級ブチルを意味する。(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン基としては、

10

20

30

40

50

それらに対応して、例えば、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、第三級ブチレンがある。 $(C_1 - C_6)$ アルキル又はアルキレン基で、1つ又はそれ以上のH原子がF原子で置換されたものは、例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチレン又はトリフルオロエチレンがある。 $O(C_1 - C_6)$ アルキル基としては、例えば、メトキシ、エトキシがある。 $O(C_1 - C_6)$ アルキル基で、1つ又はそれ以上のH原子がF原子で置換されたものとしては、例えば、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロエトキシがある。

## 【0018】

用語 $(C_2 - C_6)$ アルケニルは、その炭素鎖が2~6個の炭素原子を含む炭化水素基を意味し、鎖長に依存して直鎖状又は分枝鎖状であり、1、2又は3個の二重結合を有し、例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、イソブテニル又はブテニルがある。

$(C_2 - C_6)$ アルケニレン基としては、それらに対応して、例えば、エテニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、イソブテニレン又はブテニレンがある。二重結合上の置換基は、原理的に可能性がある場合は、E又はZ配位に配列することができる。

二重結合は、内部でも、末端でも両方存在し得る。

## 【0019】

用語 $(C_2 - C_6)$ アルキニルは、その炭素鎖が2~6個の炭素原子を含む炭化水素基を意味し、鎖長に依存して直鎖状又は分枝鎖状であり、1~3個の、好ましくは1個又は2個の三重結合を有し、例えば、エチニル、n-プロピニル、イソプロピニル、イソブチニル、ブチニル、ペンチニル若しくはペンチニルの異性体、又は、ヘキシニル若しくはヘキシニルの異性体がある。 $(C_2 - C_6)$ アルキニル基としては、それに対応して、例えば、エチニレン、プロピニレン、イソプロピニレン、イソブチニレン、ブチニレン、ペンチニレンがある。

## 【0020】

用語 $(C_3 - C_8)$ -シクロアルキルは、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、シクロヘプチル又はシクロオクチル等の3-、4-、5-、6-、7-又は8-員環の单環基から誘導される基を意味する。 $(C_1 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基は、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン基を経由して結合された末端が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基である基、例えば、シクロプロピルメチルである。

## 【0021】

用語 $(C_3 - C_8)$ -ヘテロシクロアルキルは、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、シクロヘプチル又はシクロオクチル等の、3-、4-、5-、6-、7-又は8-員環の单環基から誘導される基であって、1つ又はそれ以上の環原子が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子である、例えば、1、2、3又は4個の窒素原子、1又2個の酸素原子、1又は2個の硫黄原子又は種々のヘテロ原子、例えば、酸素原子及び窒素原子の組合せである基を意味する。 $(C_3 - C_8)$ -ヘテロシクロアルキル基は、全ての位置において、例えば、1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位又は8位において結合することができる。結合は、C原子又はN原子を経由して可能である。 $(C_3 - C_8)$ -ヘテロシクロアルキル基としては、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピラニル、ジオキサン二ル、モルホリニルがある。 $(C_5 - C_6)$ -ヘテロシクロアルキル基としては、特に、1、2、3又は4個の、N及びO又はO原子を有する $(C_5 - C_6)$ -ヘテロシクロアルキル基で、N原子が、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルで置換されたものが好ましい。モルホリニルが特に好ましい。

## 【0022】

$(C_5 - C_{14})$ -ヘテロアリール基は、芳香族の单環、二環又は三環の $(C_5 - C_{14})$ 環化合物であり、ここで、1つ又はそれ以上の環原子が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子である、例えば、1、2、3又は4個の窒素原子、1又は2個の酸素原子、1又は2個の硫黄原子又は種々のヘテロ原子の組合せである環化合物である。 $(C_5 - C_{10})$ -ヘテロアリール基は、芳香族の单環、二環又は三環の $(C_5 - C_{10})$ 環化合物であり、ここで、1個又はそれ以上の環原子が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子である、例えば、1、2

10

20

30

40

50

、3又は4個の窒素原子、1又は2個の酸素原子、1又は2個の硫黄原子又は種々のヘテロ原子の組合せである環化合物である。ヘテロアリール基は、全ての位置で、例えば、1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、又は8位において結合することができる。(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) - 及び、(C<sub>5</sub> - C<sub>14</sub>) ヘテロアリール基の実例としては、2 - 又は3 - チエニル、2 - 又は3 - フリル、1 - 、2 - 又は3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - 又は5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 又は5 - ピラゾリル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - 又は - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - 又は - 5 - イル、1 - 又は5 - テトラゾリル、2 - 、4 - 、又は、5 - オキサゾリル、3 - 、4 - 又は5 - イソオキサゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - 又は - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - 又は - 5 - イル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル又は - 5 - イル、2 - 、4 - 又は5 - チアゾリル、3 - 、4 - 又は5 - イソチアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - 又は - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - 又は - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - 又は - 5 - イル、2 - 、3 - 又は4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - 又は6 - ピリミジニル、3 - 又は4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - インドリル、1 - 、2 - 、4 - 又は5 - ベンゾイミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 又は7 - インダゾリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - キノリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - イソキノリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - キナゾリニル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - シンノリル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - キノキサリニル、1 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は8 - フタラジニルがある。又、対応するこれらの化合物のN - オキシド体、例えば、1 - オキシ - 2 - 、3 - 又は4 - ピリジルも含まれる。

## 【0023】

特に好ましいヘテロアリール基としては、1、2、3又は4個のN原子を有する5員環又は6員環のヘテロアリール基、例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル及びピリミジニルがある。更に、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル及びインドリルの縮合環が好ましい。ピラゾリル、インドリル及びピリジルは、特に好ましい。

## 【0024】

式(I)の薬理学的に許容される塩は、Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985))に記載の有機及び無機塩を意味する。物理的及び化学的安定性、並びに溶解性により、酸性基に対しては、とりわけ、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩が好ましく；塩基性基に対しては、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、メチルスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸の塩、又は、カルボン酸類若しくはスルホン酸類の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びアミノ酸塩、天然の塩基又はカルボン酸塩類が好ましい。式(I)の化合物から、立体異性体を含む塩の生成を可能とする生理的に許容される塩の製造は、それ自体公知の方法で起こる。式(I)の化合物は、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、アルコラート及びアンモニア等の塩基性試剤、又は有機塩基、例えば、トリメチル - 又はトリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタモール、又は、その他アミノ酸類、例えば、リシン、オルニチン若しくはアルギニン等と、アルカリ金属、アルカリ土類金属、又は任意に置換されたアンモニウムと安定な塩を生成する。式(I)の化合物が、塩基性基を有する場合、安定な酸付加塩は、又、強酸により製造することが可能である。この目的のためには、塩酸、臭化水素酸、硫酸、半硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、4 - ブロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルアミドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グリセロリン酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、パルミチン酸又はトリフルオロ酢酸等の無機及び有機酸の両者が好適である。

10

20

30

40

50

[ 0 0 2 5 ]

本発明は、更に、以下に記載する式(Ⅰ)の化食物製造のための方法に関する。

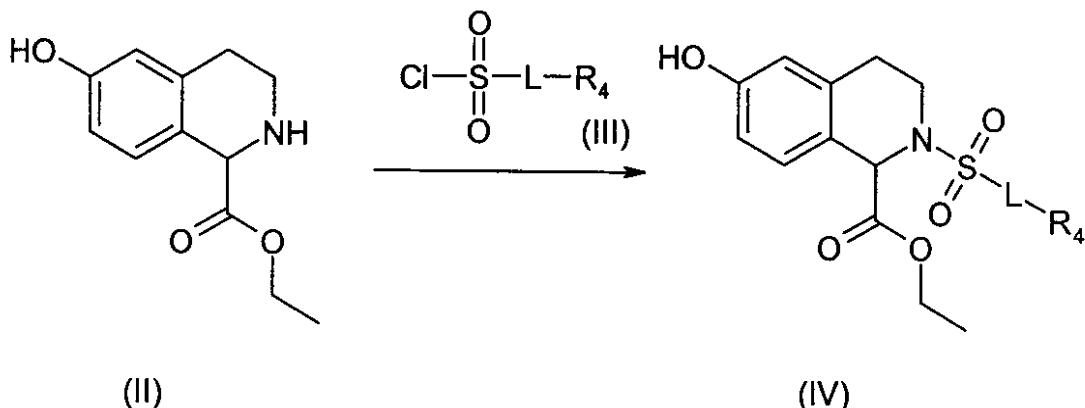
[ 0 0 2 6 ]

X - Q - Y型の側鎖は、テトラヒドロイソキノリン構造の5位又は6位に導入することが好ましい。発明の方法を、5位又は6位に置換された式(I)の化合物であって、Xが酸素、そして、AがCOOH又はC(O)NHOHである化合物を例にして、以下に説明する。

【 0 0 2 7 】

下記の式 (VII) の 6 - 位に置換された化合物の場合、購入可能な 6 - ヒドロキシテトラヒドロイソキノリンカルボン酸エチル (II) を出発物質として用い、先ず、スルホニルクロリド (III) と反応させ、対応するスルホンアミド (IV) を得る。

【化 2】

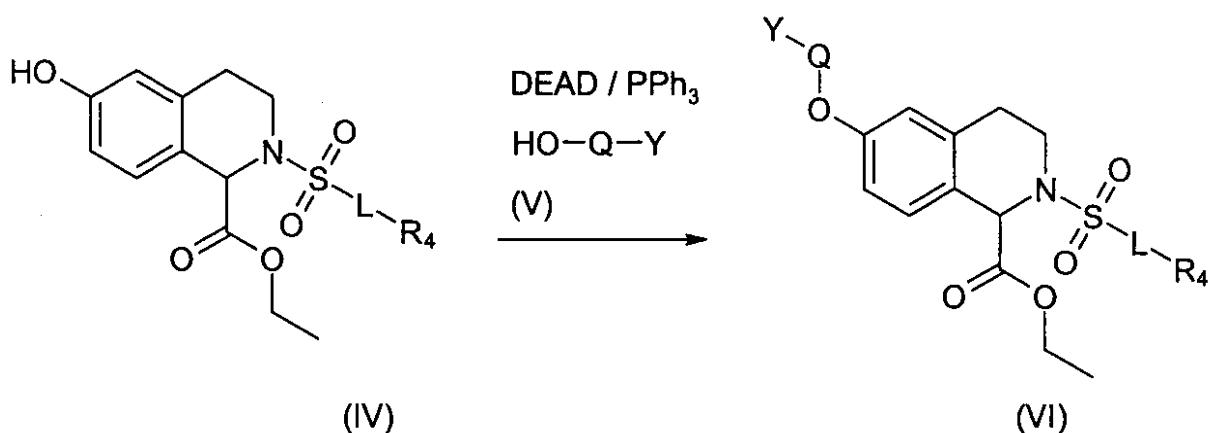


20

【 0 0 2 8 】

6 位における側鎖は、例えば、スルホンアミド (IV) を、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィン及び適切なアルコール (V) と反応させ、6 位に親水性側鎖を有する所望のエーテル (VI) を得る様に組み立てられる。アゾジカルボン酸ジエチルの代わりに、他のアゾジカルボン酸ジアルキルを使用することも可能である。又、通常のトリフェニルホスフィンの代わりに、ポリマーに結合した同族体も適当である。

【化 3】

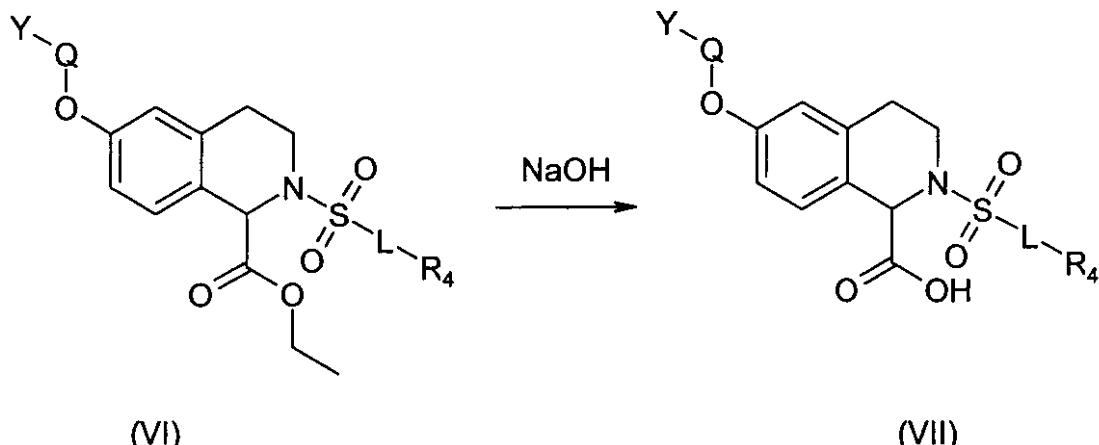


40

〔 0 0 2 9 〕

エステル官能基を引き続いで加水分解して、カルボン酸（VII）が生成する。

【化 4】

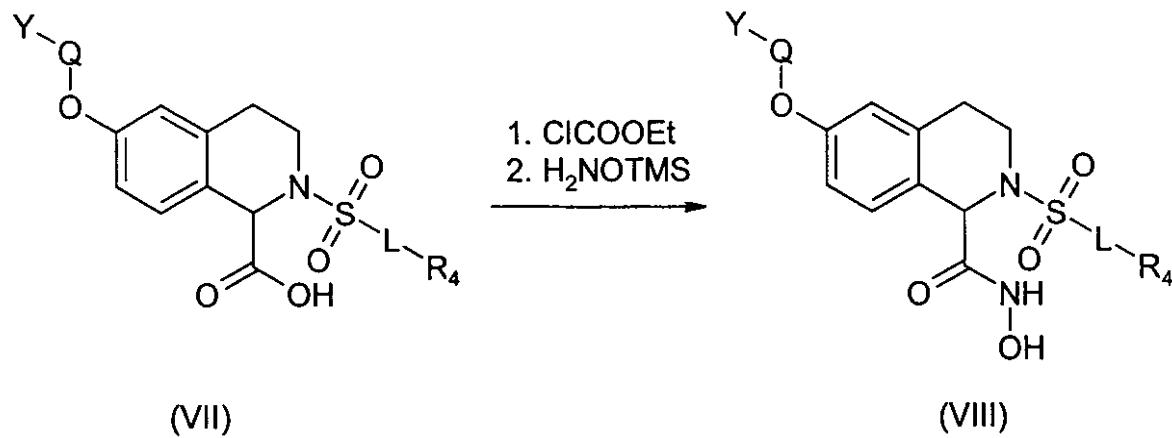


10

[ 0 0 3 0 ]

これらは、当業者に公知の方法により、ヒドロキサム酸同族体（VIII）に転換することが可能である。

【化 5】



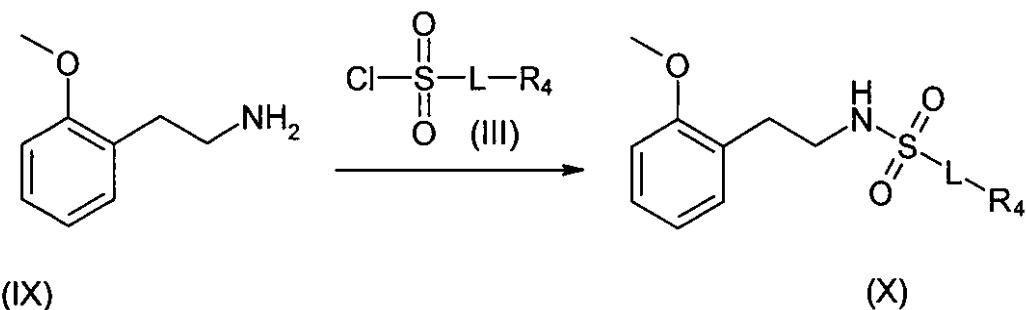
20

30

【 0 0 3 1 】

式 (XVI) の 5 位置換化合物の同族体の場合、市販のオルト-メトキシフェニルエチルアミン (IX) を出発物質として用い、第一工程において、最初にスルホニルクロリド (III) と反応させて、所望の R<sub>4</sub> 基を導入し、スルホンアミド (X) を得る。

【化 6 】

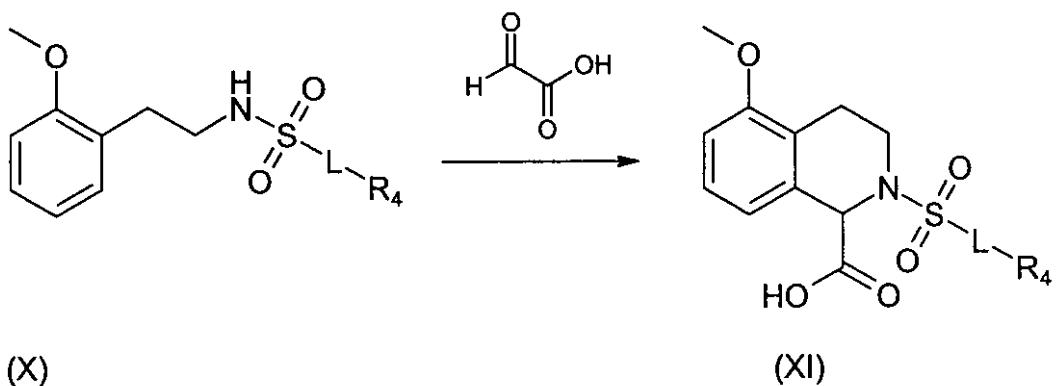


40

【 0 0 3 2 】

これらは、グリオキサールを用いた、Pictet-Spengler環化反応により、対応するテトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(XI)へ転換することができる。

## 【化7】



10

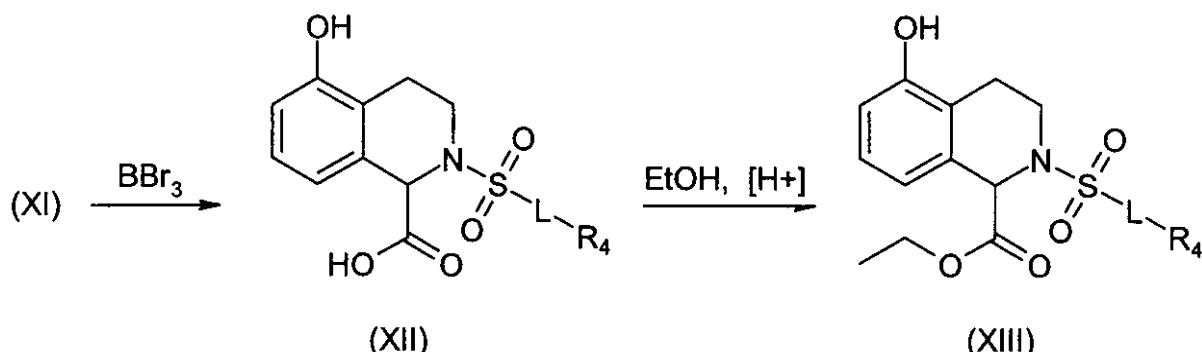
(X)

(XI)

## 【0033】

その後の三臭化ホウ素によるエーテル切断により、遊離のフェノール（XII）が生成し、これは、通常の方法によりエステル同族体（XIII）へ転換することが可能である。

## 【化8】



20

(XII)

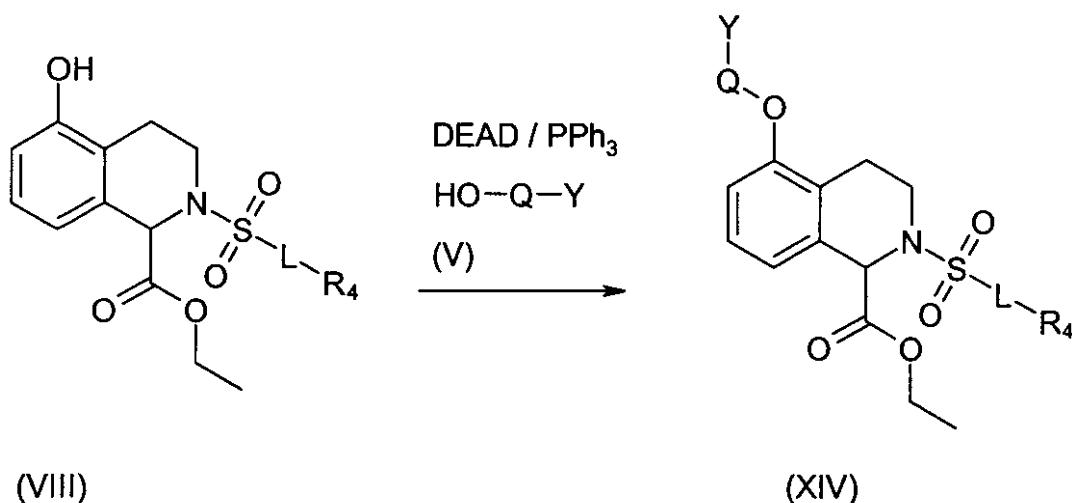
(XIII)

## 【0034】

化合物（XIII）は、化合物（IV）で記載したMitsunobu反応と類似の方法により、順々に対応するエーテル（XIV）へ転換し、この化合物は、テトラヒドロイソキノリンの単位の5位に親水性の側鎖を有している。

30

## 【化9】



40

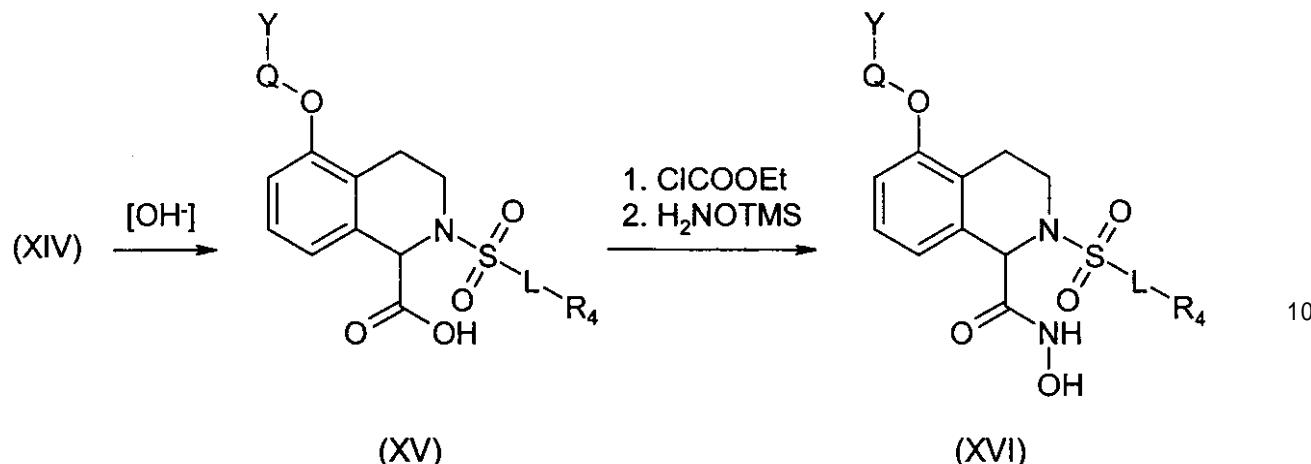
(VIII)

(XIV)

## 【0035】

6位置換の誘導体と類似の手法により、加水分解を行なった後、遊離カルボン酸（XV）を生成し、この化合物は、次いで、ヒドロキサム酸同族体（XVI）へ転換できる。

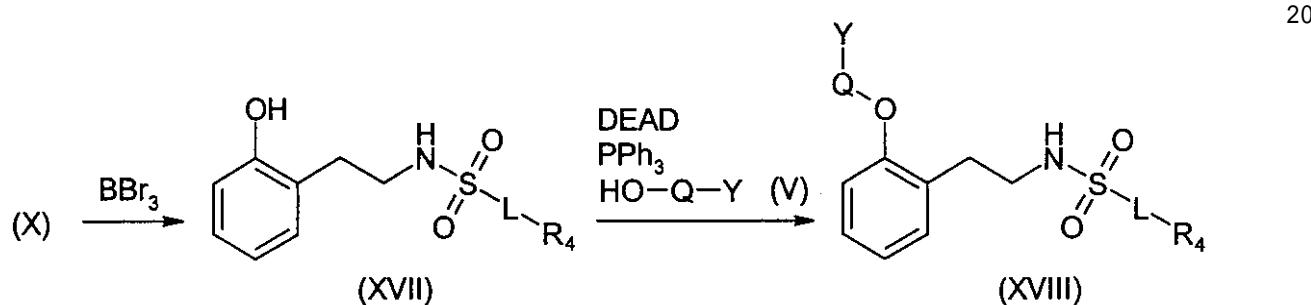
## 【化10】



## 【0036】

この代替手段として、中間体化合物Xを三臭化ホウ素により切断し、対応するフェノール(XVII)を得ることができ、それをMitsunobu反応に直接用いて、アルコールVを導入することができる。

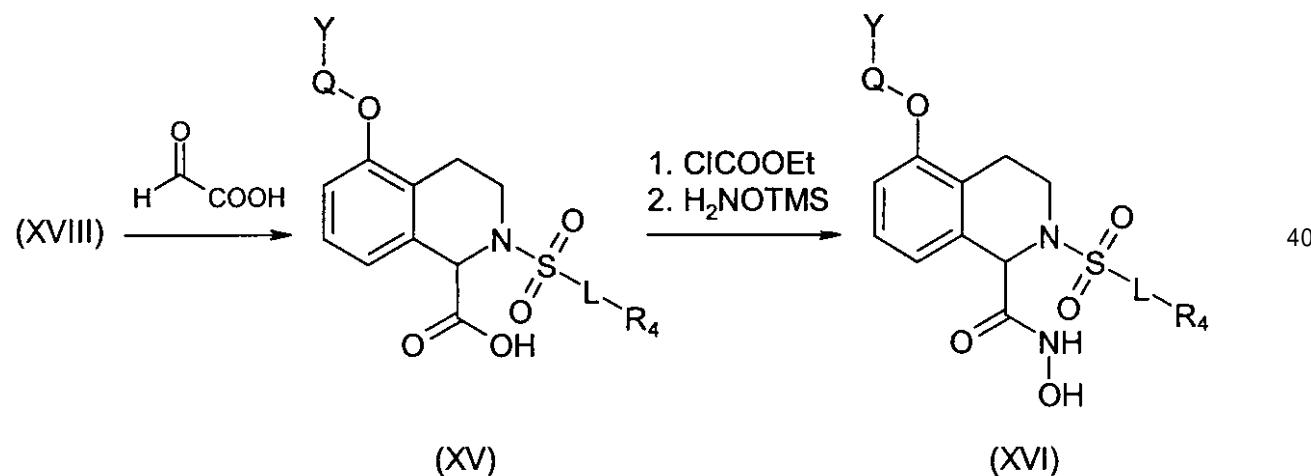
## 【化11】



## 【0037】

Pictet-Spengler反応におけるグリオキサールとの更なる反応で、テトラヒドロイソキノリンカルボン酸(XV)を生成し、この化合物を、既に記載した合成法と類似の方法により、対応するヒドロキサム酸(XVI)へ転換することができる。

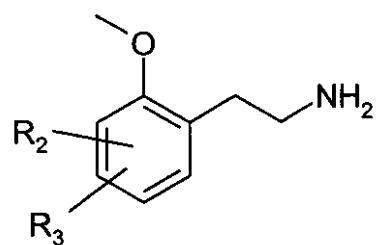
## 【化12】



## 【0038】

この合成と同様にして、出発物質として多置換されたフェニルエチルアミン(XIX) :

## 【化13】



(XIX)

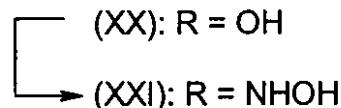
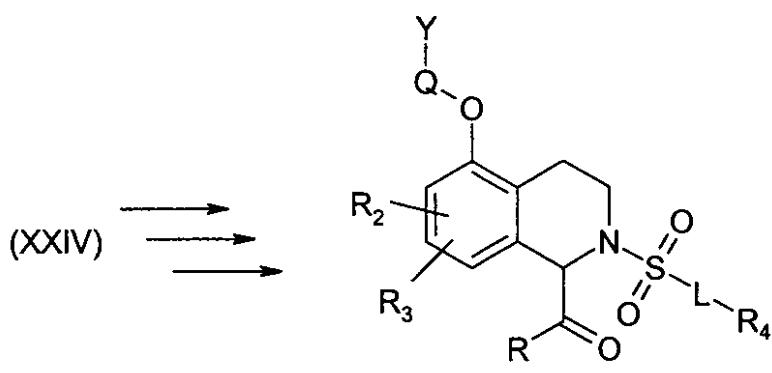
10

を用いて、テトラヒドロイソキノリンの単位に更に置換基を有する化合物を製造することも、又、可能である。

## 【0039】

これらは、(IX)と同様の合成ルートで、所望のカルボン酸(XX)又はヒドロキサム酸(XXI)へ転換することができる。

## 【化14】



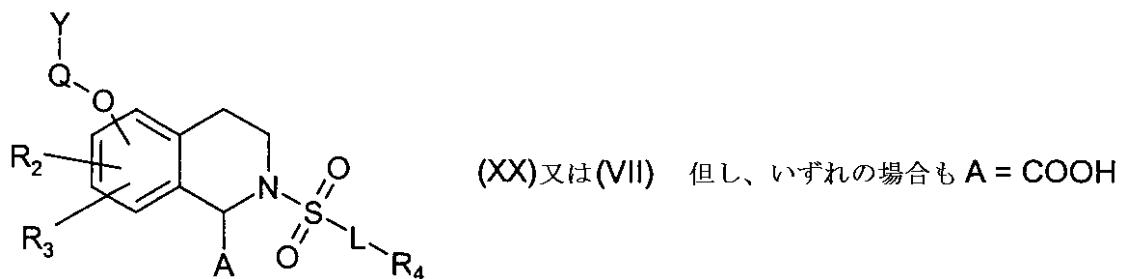
20

30

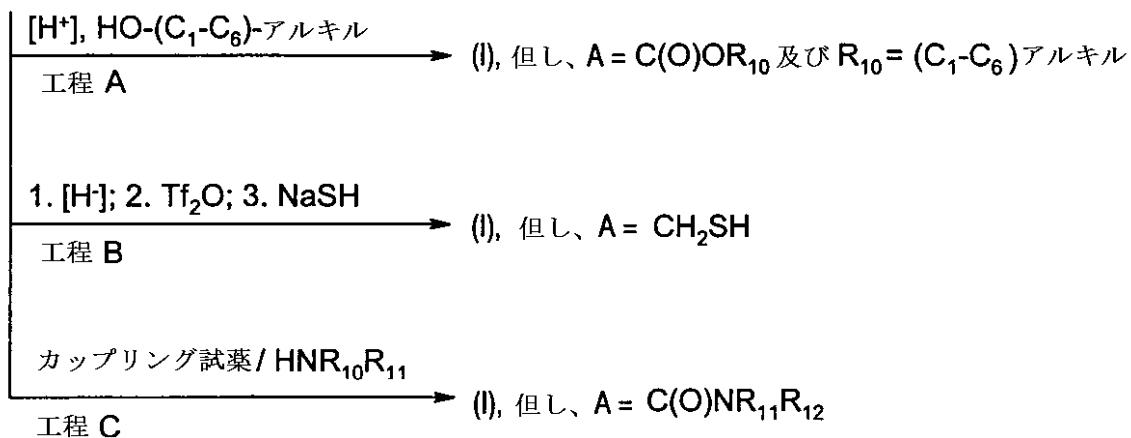
## 【0040】

それぞれ5-及び6-位に置換したテトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(XX)及び(VII)に対して示された合成から始めて、以下の一般合成スキーム：

## 【化15】



10



20

で示すような対応するエステル、チオール又はアミド等のような誘導体を製造することができる。

## 【0041】

カルボン酸 (XX) 及び (VII) の、 $(C_1 - C_6)$  - アルキルアルコールとの酸触媒による、当業者に公知のエステル化反応 (工程 A) により、A が  $C(O)O(C_1 - C_6)$  アルキルである式 (I) の化合物を得る。

## 【0042】

例えば、 $LiAlH_4$  による還元と、それに続くアルコールの、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( $Tf_2O$ ) による脱離基への転換、及び、例えば、 $NaSH$  (工程 B) による求核的置換反応により、A が  $CH_2SH$  である式 (I) の化合物を得る。

## 【0043】

カルボン酸 (XX) 又は (VII) が、又、アミン  $HN R_{10} R_{11}$  の存在下で、当業者に公知のアミドカップリング法により、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドの介在により、A が  $C(O)NR_{10}R_{11}$  である式 (I) の化合物に転換することができる。

## 【0044】

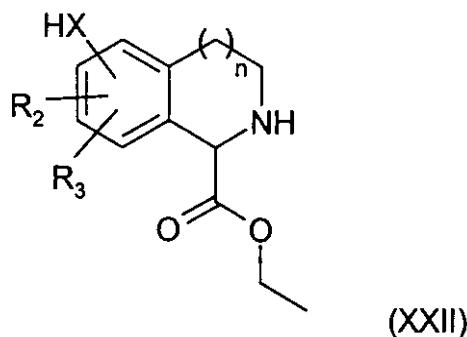
それ故、本発明は、更に、式 (I) の化合物の製造方法であって、

工程 1 において、式 (XXII) :

30

40

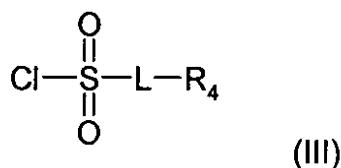
【化16】



10

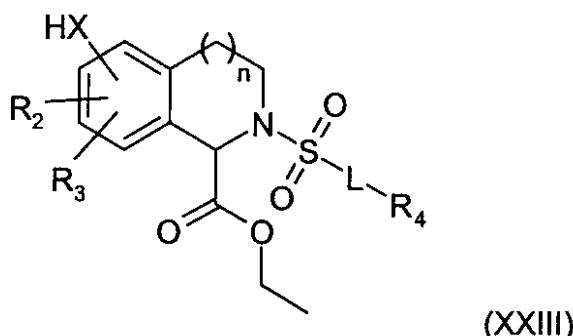
のテトラヒドロイソキノリンをスルホニルクロリド(III)：

【化17】



と反応させ、スルホンアミド(XXIII)：

【化18】



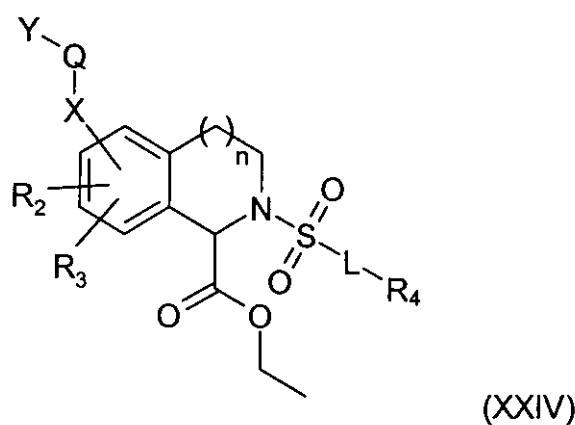
20

30

を生成し；

工程2において、化合物(XXIII)を、アゾジカルボン酸ジアルキル及びトリフェニルホスフィン及び化合物HO-Q-Y(V)と反応させ、式(XXIV)：

【化19】



40

の化合物を得；

工程3において、化合物(XXIV)のエステル基を、塩基を用いて加水分解し、AがC(O)OR10であり、R10がHである式(I)の化合物を生成し；

そして、場合により、工程4において、(C1-C6)アルキルクロリドとの反応による

50

酸性エステル化反応により、AがC(O)OR<sub>10</sub>であり、R<sub>10</sub>が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである式(I)の化合物を製造し；

又は、場合により、工程5において、C1-COOEtを反応させ、次いで、R<sub>10</sub>HN  
OTMSを加えて、AがC(O)N R<sub>10</sub>O Hである式(I)の化合物を製造し；

又は、場合により、工程6において、カルボン酸を初めに水素化物で還元し、次の工程で、これにより生成したアルコール中間体に脱離基を提供し、それを次にチオレート(SH<sup>-</sup>)と反応させて、対応するチオールを得ることにより、AがCH<sub>2</sub>SHである式(I)の化合物を製造し；

又は、場合により、工程7において、塩基の存在下でカルボン酸をアミン(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NH<sub>2</sub>と反応させて、AがC(O)N R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>である式(I)の化合物を製造する；

ことを含む方法に関する。

【0045】

本発明の製造方法において、nが1である式(I)の化合物を製造することが好ましい。

【0046】

一般式(I)の本発明の化合物で、X-Q-Y型の側鎖を有する化合物が、同様の無置換の化合物に比べて、水性媒体において、非常に良好な溶解性を示すことは、現在、分かっている。その上、タンパク質の結合性が置換基X-Q-Yの導入により低下する。血清ベースでのアッセイシステムにおけるヒドロキサム酸の活性が、それにより著しく改良されることが可能である。AがCOOH(カルボン酸)である式(I)の化合物の場合、驚くべきことに、活性が著しく増加することが分かっている。このことは、血清ベースでのアッセイシステムにおいて得に示され、この場合、本明細書に記載された側鎖(X-Q-Y)のないカルボン酸置換化合物は、今まで、全く活性を有さない。

【0047】

10

20

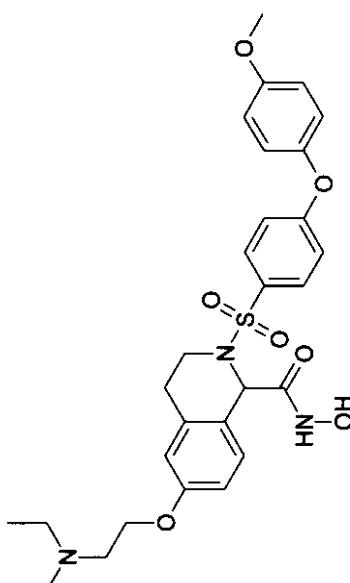
【表1】

No.	実施例 化合物	構 造	MMP-9* [μM]	溶解性** [μM]	結合タンパク質 (ヒト)、[%]	X-Q-Y
1	(比較 化合物)		2.5	<1	99.8	(X-Q-Y)側鎖のな い比較例化合物
2	3		0.2	23	3-(4-(4-(4-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)sulfonyl)phenyl)propan-1-ol	
						3-(4-メチル ピペラジン-1- イル)プロポキシ

表1：ヒドロキサム酸誘導体

【表2】

【表3】

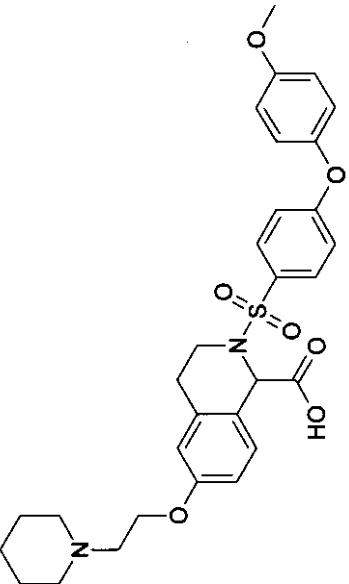
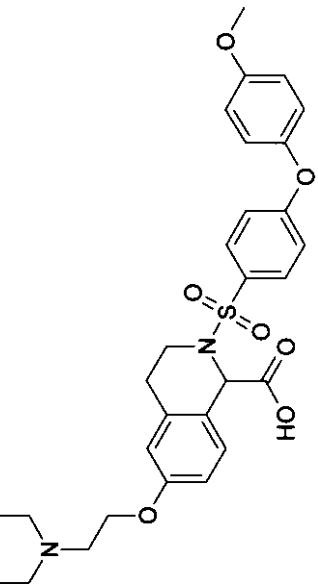
(表1 続き)	4	15		0.2	107	98.8	2-ジエチルアミノエトキシン

\* 血清ベースのアッセイ； \*\* CLND (化学ルミネッセンス式窒素検出器) を用いて測定した溶解度

【表4】

No.	実施例化合物	構造	MMP-活性 [μM]	X-Q-Y
1	(比較例化合物)		>100	(X-Q-Y)側鎖のない比較例化合物
2			8.7	2-ビペリジン-1-イル-エトキシ

【表5】

<p>2-ペリジン-1-イル-エトキシ</p> <p>7.5</p>	<p>2-ジエチルアミノ-エトキシ</p> <p>6.6</p>
	
<p>3</p>	<p>4</p> <p>* 血清ベースのアッセイ</p>

(表2 続き)

【0052】

本発明は、更に、少なくとも1つの式(I)の化合物、及び/又は、式(I)の化合物の生理的に許容される塩、及び/又は、式(I)の化合物の任意の立体異性体を、薬学的

10

20

30

40

50

に好適な、そして生理的に許容される担体、添加物及び／又はその他の有効成分及び賦形剤と共に含む医薬に関する。

【0053】

薬理学的性質の故に、本発明の化合物は、メタロプロテイナーゼの活性の増強が関与する過程での全ての疾患の選択的予防及び／又は治療に好適である。これらは、本明細書の導入部に記載した適応症を包含する。本発明は、特に、心筋梗塞及び粥状硬化症後の心臓の組織修復のような心臓血管障害の治療のための、及び不安定狭心症、心不全、狭窄症、敗血症性ショック、炎症、癌、腫瘍転移、悪液質、食欲不振、潰瘍形成、骨関節症のような変性関節障害、脊椎症、関節外傷に続く又は半月板傷害、膝蓋骨傷害若しくは靭帯剥離後の長期関節固定に続く軟骨分解の治療のための、膠原病、歯周障害、創傷治癒障害及び運動系の慢性障害、例えば炎症性、免疫又は代謝に関連した急性及び慢性関節性皮疹、関節症、筋肉痛及び骨代謝の障害のような運動系の慢性障害のような結合組織障害の治療ための、並びに心筋梗塞及び脳梗塞の予防のための、式(I)の化合物の使用に関する。

10

【0054】

本発明の薬剤は、経口、吸入、直腸若しくは経皮投与によって、又は皮下、関節内、腹腔内若しくは静脈内注射によって、投与することができる。経口投与が好ましい。

【0055】

本発明は、又、式(I)の少なくとも1つの化合物を、薬学的に適当で生理的に許容される担体、及び、必要に応じて、更に適当な有効成分、添加物及び賦形剤と共に、適当な剤形に変換することを含む医薬を製造する方法に関する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0056】

適当な固形剤又は医薬製剤の例としては、顆粒、粉末、被覆錠、錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、経口液剤、懸濁液、エマルジョン、点滴薬又は注射溶液、及び有効成分の遅延放出性製品であり、その製法には、崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨潤剤、潤滑剤又は滑沢剤、着香料、甘味料及び可溶化剤のような通常の生理的に許容される賦形剤又は担体が使用される。頻用され、そして例示することができる賦形剤としては、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、乳糖、マンニトール及びその他の糖類、タルク、ミルクタンパク質、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、魚肝油、ヒマワリ油、ラッカセイ油又はゴマ油のような動物油及び植物油、ポリエチレングリコール及び、例えば、滅菌水及び一価アルコール又はグリセリンのような多価アルコールのような溶媒である。

30

【0057】

医薬品は、好ましくは、各単位が式Iの本発明の化合物の特定の投与量を有効成分として含む、投与単位に製造され、投与される。錠剤、カプセル剤、被覆錠剤又は坐剤のような固形投与単位の場合においては、この投与量は、約1,000mgであるが、好ましくは約50から300mgまでであり、アンプル形態の注射溶液の場合においては、約300mgであるが、好ましくは約10から100mgまでである。

【0058】

体重約70kgの患者の治療に指示される1日投与量は、式(I)の化合物の活性に依存して、約2mgから1000mg、好ましくは約50mgから500mgの有効成分である。しかしながら、ある場合には、より高い又はより低い1日投与量も又適切である。1日投与量は、単回投与単位、或いは複数のより少ない投与単位とした形態での1日1回投与、及び一定間隔で分割された投与量での1日1回を超える投与の両者で投与してもよい。

40

【0059】

本発明の医薬は、一般的に経口又は非経口で投与されるが、しかし原理的には直腸投与も可能である。適当な固形又は液体の医薬製剤の例としては、顆粒、粉末剤、錠剤、被覆錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、エマルジョン、懸濁液、エーロゾル剤、アンプル形態での点滴薬又は注射溶液、及び有効成分の遅延放出性製品であり、その

50

製法には、崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨潤剤、潤滑剤又は滑沢剤、着香料、甘味料又は可溶化剤のような、担体及び添加物及び／又は酸が標準的に使用される。

【0060】

通常の薬理的に適当な担体又は賦形剤の例としては、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、乳糖、マンニトール及びその他の糖類、タルク、ミルクタンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導体、動物油又は植物油、ポリエチレングリコール、及び、例えば、滅菌水、アルコール又はグリセリン及び多価アルコールのような溶媒である。

【0061】

経口投与用の投与単位は、必要に応じて、例えば、有効成分を適当なポリマー、ワックスその他に微粒子の形態で被覆する又は包埋する等によって、長期間にわたって送達を遅延させる、或いは延長するために、マイクロカプセル化してもよい。

10

【0062】

医薬品は、好ましくは、各単位が本発明のスピロベンゾフランラクタム誘導体の1つ又はそれ以上の化合物の特定の投与量を有効成分として含む、投与単位に製造され、投与される。錠剤、カプセル及び坐剤のような固形投与単位の場合においては、この投与量は、1日当たり、約500mgであるが、好ましくは約0.1から200mgまでであり、そして、アンプル形態の注射溶液の場合においては、約200mgであるが、好ましくは約0.5から100mgまでである。

20

【0063】

投与されるべき1日投与量は、哺乳類の体重、年齢、性別及び状態によって決まる。しかしながら、ある場合には、より高い又はより低い1日投与量も又適切である。1日投与量は、単回投与単位、或いは複数のより少ない投与単位とした形態での1日1回投与、及び一定間隔で分割された投与量での1日1回を超える投与の両者で投与してもよい。

20

【0064】

本発明の薬剤は、1つ又はそれ以上の通常の担体又は賦形剤と共に、1つ又はそれ以上の式(I)の本発明の化合物を、適当な剤形に変換することによって製造される。

30

【0065】

本発明を、更に、以下の実施例において説明する。パーセントのデータは質量%、液体の場合の混合比は、他に指示のない限り容積%に関する。

30

【0066】

実験の部

使用される略号のリスト：

a b s . : 無水；  
A C N : アセトニトリル；  
c o n c . : 濃厚な；  
c o m p . : 化合物；  
D E A D : アゾジカルボン酸ジエチル；  
D M F : ジメチルホルムアミド；  
e q . : 当量；

40

E S I : 電子スプレイイオン化；  
E x p . : 実施例

L C M S : 液体クロマトグラフィー質量スペクトロメトリー；  
M e r c k : M e r c k社、ドイツ；

R t : 保持時間；

T F A : トリフルオロ酢酸；

T H F : テトラヒドロフラン；

Y M C : Y M C社、日本；

【0067】

〔実施例1〕

50

## 実施例化合物の製造

## 実施例化合物3及び4：

3 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

4 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

3 A : 4 - フルオロフェノキシベンゼンスルホニルクロリド；

クロロスルホン酸 ( 16.1 g, 0.138 mmol ) を、0 に冷却した 4 - フルオロフェノキシベンゼン ( 13.05 g, 0.069 mmol ) の溶液に徐々に滴下しながら加えた。添加を終えた後、混合物を室温で更に 4 時間攪拌した。後処理のために、ジクロロメタン ( 50 ml ) を加え、そして混合物を H<sub>2</sub>O で 1 回洗浄した。水相を分離し、各回ジクロロメタン ( 50 ml ) を用いて、2 回抽出した。集めた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標題の化合物を得た ( 収率 : 11.03 g ; 60 % )。

3 B : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

6 - ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル・塩酸塩 ( 360 mg, 1.7 mmol ) のピリジン ( 5 mL ) 溶液を、0 で 4 - フルオロフェノキシベンゼンスルホニルクロリド ( 512 mg, 1.95 mmol ) と混合した。溶液を室温で 18 時間攪拌し、その後、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチルに取り込み、飽和の NH<sub>4</sub>Cl 溶液で 3 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標題の化合物を黄色の固体として単離した ( 収率 : 98 % )。

3 C : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ( 250 mg, 0.55 mmol ) を、THF ( 5 mL ) に溶解した。室温で、トリフェニルホスフィン ( 216 mg, 0.825 mmol ) 、DEAD ( 142 μl, 0.825 mmol ) 及び 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オール ( 120 mg, 0.825 mmol ) を加え、溶液を室温で 18 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、そして、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を無色の固体として単離した ( 収率 : 76 % )。

3 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

4 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

ヒドロキシルアミン・塩酸塩 ( 61 mg, 0.88 mmol ) の H<sub>2</sub>O ( 1 ml ) 溶液を、NaOH ( 56 mg, 1.4 mmol ) の H<sub>2</sub>O ( 0.5 ml ) 溶液と混合し、10 分間攪拌した。0 において、2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ( 240 mg, 0.4 mmol ) のジオキサン ( 0.5 ml ) 溶液を加え、そして、その混合物を 0 で攪拌した。転換を完結させるため、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 ( 61 mg, 0.88 mmol ) 及び NaOH ( 56 mg, 1.4 mmol ) を更に 2 回加えた。後処理のため、混合物を 1 N の HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーで精製し、ヒドロキサム酸 ( 実施例化合物 3 ) を

10

20

30

40

50

、収率46%で無色の固体として得、そして、カルボン酸(実施例化合物4)も、又、収率15%で無色の固体として得た。

【0068】

実施例化合物1及び2：

1：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸；

1A：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチル；

2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチル(3B)を、2-ピペリジン-4-イルエタノールと3Cに記載の方法により反応させた。

1：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド；

2：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸；

標題の化合物を、2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチルから出発して、実施例化合物3/4に記載の方法により製造した。

【0069】

実施例化合物5及び6：

5：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド；

6：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸；

5A：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチル；

2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチル(3B)を、2-メトキシエタノールと、3Cに記載の方法により反応させた。

5：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド；

6：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸；

標題の化合物を、2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸メチルから出発して、実施例化合物3/4に記載の方法により製造した。

【0070】

実施例化合物7及び8：

7：2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド；

10

20

30

40

50

8 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ;

7 A : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ;

ポリマー結合タイプの  $\text{PPh}_3$  ( 3 mmol / g ) ( 667 mg, 2.0 mmol ) を、室温で、 THF ( 2 ml ) に導入し、 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ( 3 B ) ( 229 mg, 0.5 mmol ) 、 2 - モルホリン - 4 - イルエタノール ( 242  $\mu$ l, 2.0 mmol ) 、 DEAD ( 311  $\mu$ l, 2.0 mmol ) を加えた。1時間後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー ( ジクロロメタン ジクロロメタン / メタノール = 98 / 2 ) で精製し、標題化合物を 53 % で得た。 10

8 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ;

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ( 86 mg, 0.15 mmol ) を、 6 N の HCl ( 15 ml ) 中で、 70 に加熱した。1時間後、混合物を室温に冷却し、そして、 5 N の NaOH で中和した。水溶液を酢酸エチルで抽出し、そして、有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮し、カルボン酸を収率 75 % で単離した。 20

7 B : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ ) アミド ;

HOBt ( 40 mg, 0.264 mmol ) 及び EDC ( 51 mg, 0.264 mmol ) の DMF ( 2 ml ) 溶液を、 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( 98 mg, 0.176 mmol ) 及び O - ( テトラヒドロピラン - 2 - イル ) ヒドロキシルアミン ( 46 mg, 0.325 mmol ) の DMF ( 3 ml ) 溶液に、 0 で滴下しながら加え、そして、混合物を室温で攪拌した。終夜放置した後、  $\text{H}_2\text{O}$  に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー ( ジクロロメタン ジクロロメタン / メタノール = 99 / 1 ) で精製し、標題の化合物を無色の固体として単離した ( 収率 : 80 % )。 30

7 : 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ ) アミド ( 93 mg, 0.141 mmol ) を、 p - トルエンスルホン酸 ( 40 mg, 0.212 mmol ) のメタノール ( 5 ml ) 溶液と混合し、室温で攪拌した。3時間後、溶媒を除去し、残留物を、水及び酢酸エチル間で分配した。有機相を分離し、  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー ( ジクロロメタン ジクロロメタン / メタノール = 1 / 1 ) で精製し、ジイソプロピルエーテルを用いて粉碎した後、標題の化合物を無色の固体として単離した ( 収率 : 25 % )。 40

【 0071 】

実施例化合物 9 及び 10 :

9 : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベン 50

ゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

10 : 6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

9A : 6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル (3B) を、2 - ジエチルアミノエタノールと3Cに記載の方法により反応させた。 10

10 : 6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチルを、8に記載の方法と類似の方法により酸加水分解で処理した。

9 : 6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

6 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸を、19に記載の方法により所望のヒドロキサム酸へ転換させた。 20

### 【0072】

実施例化合物11及び12：

11 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

12 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

11A : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル； 30

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル (3B) を、2 - イミダゾール - 1 - イルエタノールと3Cに記載の方法により反応させた。

12 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチルを、8に記載の方法により酸加水分解で処理した。 40

11 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸を、19に記載の方法により所望のヒドロキサム酸へ転換させた。

### 【0073】

実施例化合物13及び14：

13 : 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 6 - (2 - ピペリ

ジン - 1 - イルエトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

14 : 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

13 A : 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニルクロリド；

標題の化合物を、文献からの公知の方法により、4 - メトキシビフェニルエーテルのクロロスルホン化によって製造した（米国特許第6153757号）。

13 B : 6 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニルクロリドを、6 - ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル・塩酸塩と、3 B に記載の方法と類似の方法により反応させ、所望のスルホンアミドを得た。

13 C : 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

6 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチルを、2 - ピペリジン - 1 - イルエタノールと、3 C に記載の方法と類似の方法により反応させた。

13 : 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

14 : 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

標題の化合物を、2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチルから出発して、実施例化合物 3 / 4 に記載の方法により製造した。

#### 【0074】

実施例化合物 15 及び 16 :

15 : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

16 : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

15 A : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル；

6 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル ( 13 B ) を、2 - ジエチルアミノエタノールと、3 C に記載の方法により反応させた。

15 : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

16 : 6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

標題の化合物を、6 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ ) - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチルから出発して、実施例化合物 3 / 4 に記載の方法により製造した。

#### 【0075】

10

20

30

40

50

## 実施例化合物 17 及び 18 :

17 : 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ヒドロキシアミド;

18 : 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸;

17 A : 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル;

6 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸メチル (13 B) を、2 - イミダゾール - 1 - イルエタノールと、3 C に記載の方法と類似の方法で反応させた。

17 : 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド;

18 : 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸;

標題の化合物を 6 - (2 - イミダゾール - 1 - イルエトキシ) - 2 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸から出発して、実施例化合物 3 / 4 に記載の方法により製造した。

## 【0076】

## 実施例化合物 19 及び 20 :

19 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド;

20 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸;

19 A : 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ベンゼンスルホンアミド;

オルト - メトキシフェネチルアミン (0.256 ml、1.74 mmol) 及びトリエチルアミン (0.243 ml、1.74 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、室温で、4 - フルオロフェノキシベンゼンスルホニルクロリド (3 A) (500 mg、1.74 mmol) の THF (10 ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌後、生成した塩を濾過して取り除き、濾液を減圧下で濃縮し、標題の化合物を収率 89 % で単離した。

19 B : 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) エチル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ベンゼンスルホンアミド (620 mg、1.54 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、そして、-40 度、1 M の三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (3.09 ml、3.09 mmol) を加えた。溶液を室温まで温め、更に 4 時間攪拌した。次いで、水を加え、相を分離させた。有機相を H<sub>2</sub>O で 2 回洗浄した。ジクロロメタン相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、所望のフェノールを褐色の油状物質として単離した。粗収率：89 %。

19 C : 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - {2 - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] エチル} ベンゼンスルホンアミド;

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) エチル] ベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.516 mmol) を THF (20 ml) 中で、

10

20

30

40

50

トリフェニルホスフィン (230 mg、0.878 mmol)、DEAD (141  $\mu$ l、0.774 mmol) 及び 2 - ピペリジン - 1 - イルエタノール (0.165 ml、1.239 mmol) と、3C に記載の方法と類似の方法で反応させ、標題の化合物を収率 69 % で得た。

20 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - {2 - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] エチル} ベンゼンスルホンアミド (110 mg、0.221 mmol) を、グリオキシル酸 (50 % 強度 / H<sub>2</sub>O) (49.1  $\mu$ l、0.441 mmol) と一緒にトリフルオロ酢酸 (5 ml) 中、室温で攪拌した。終夜放置した後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製し、所望のカルボン酸を収率 52 % で得た。

19 : 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ヒドロキシアミド；

クロロギ酸エチル (8.16  $\mu$ l、85.6  $\mu$ mol) を、2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (38 mg、68.5  $\mu$ mol) 及び N - メチルモルホリン (16.6  $\mu$ l、151  $\mu$ mol) の DMF (2 ml) 溶液に、-20 で加え、混合物を -20 で 30 分間攪拌した。次いで、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (37.2  $\mu$ l、274  $\mu$ mol) を加え、そして、溶液を徐々に室温まで温めた。終夜放置した後、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を無色の固体として単離した (収率 : 46 %)。

### 【0077】

実施例化合物 21 及び 22 :

21 : 8 - ブロモ - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド；

22 : 8 - ブロモ - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

21A : N - [2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホンアミド；

5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルエチルアミン・塩酸塩 (1.0 g、3.2 mmol) を、Hunig 塩基 (1.25 g、9.6 mmol) と一緒に、ジクロロメタン (10 ml) に 0 で導入し、4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニルクロリド (1.02 g、3.5 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を加え、そして、混合物を室温で 4 時間攪拌した。後処理のため、ジクロロメタン (約 30 ml) で稀釈し、2 N の HCl、1 N の NaOH、そして、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。この方法で得られた粗生成物は更に精製せずに、次の反応に用いることができた。

21B : 8 - ブロモ - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸；

N - [2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホンアミド (粗生成物、21A) (0.81 g、1.7 mmol) をグリオキシル酸・一水和物 (0.32 g、3.4 mmol) と共にトリフルオロ酢酸 (10 ml) 中、室温で攪拌した。12 時間後、混合物を氷の上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮を行って、標題の化合物 (0.84 g) を得、これは、更に精製せずに、次の反応に用いることができた。

21C : 8 - ブロモ - 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 5

10

20

30

40

50

- ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ;  
 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( 粗生成物、 21B ) ( 0.84 g 、 1.6 mmol ) をジクロロメタン ( 20 ml ) に溶解した。 0 において、三臭化ホウ素 ( 1.19 g 、 4.7 mmol ) のジクロロメタン ( 10 ml ) 溶液を滴下しながら加え、そして、溶液を徐々に室温まで温めた。 2 時間後、 2N の HCl で 2 回、 H<sub>2</sub>O で 1 回洗浄し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を除去し、標題の化合物 ( 0.61 g ) を得、これは、更に精製せずに、次の反応に用いることができた。

21D : 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸エチル ;  
 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( 粗生成物、 21C ) ( 0.60 g 、 1.2 mmol ) をエタノール ( 10 ml ) 中、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 0.25 ml ) と混合し、そして、還流下で加熱した。 5 時間後、更に濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 0.25 ml ) を加え、還流下での加熱を 1 時間継続した。後処理のため、混合物を濃縮し、残留物を飽和の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液に取り入れ、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。この方法で得られた粗生成物は、更に精製せずに、次の反応に用いることができた。

21E : 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸エチル ;  
 PP<sub>h</sub><sub>3</sub> ( ポリマー結合タイプ、 1.2 ~ 1.5 mmol / g ) ( 0.515 g ) を、アゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 0.13 g ) と、ジクロロメタン ( 5 ml ) 中で混合し、室温で 15 分間振盪した。次いで、 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸エチル ( 粗生成物、 21D ) ( 0.17 g 、 0.31 mmol ) 、トリエチルアミン ( 0.031 g 、 0.31 mmol ) 及び 2 - ピペリジン - 1 - イルエタノール ( 0.04 g 、 0.31 mmol ) を加え、転換率の更なる増加が LCMS の検査で検出されなくなるまで、混合物を室温で振盪した。後処理のため、混合物を濾過し、濾液を H<sub>2</sub>O で 2 回洗浄した。水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。集めた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。この方法で得られた粗生成物を分取型 HPLC で精製し、標題の化合物をトリフルオロ酢酸塩 ( 0.08 g ) として得た。

22 : 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ;  
 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸エチル ( 0.25 g 、 0.38 mmol ) をメタノール ( 7 ml ) 中、 2N の KOH ( 2 ml ) と混合し、そして、室温で攪拌した。 2 時間後、更に、 2N の KOH ( 2 ml ) を加え、攪拌を 1 時間継続した。後処理のため、メタノールをロータリーエバボレーターで除去し、水性の残留物を 2N の塩酸で pH 6 ~ 7 に調節した。沈殿物を吸引濾過し、乾燥して、所望のカルボン酸 ( 0.13 g ) を得た。

21 : 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸ヒドロキシアミド ;  
 8 - ブロモ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンゼンスルホニル ] - 5 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 ( 0.1 g 、 0.16 mmol ) を、実施例 19 に記載した方法により、所望のヒドロキサム酸 21 に転換し、標題の化合物を、分取型 HPLC で精製した後、トリフルオロ酢酸塩として得た。

10

20

30

40

50

## 【0078】

実施例化合物23：

23：5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-2-トルエン-4-スルホニル)-

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボヒドロキサム酸；

23A：N-[2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド；

オルト-メトキシフェネチルアミン(5.0g、33mmol)を、1.2当量のパラ-トルエンスルホニルクロリドと、19Aに記載の方法と類似の方法で反応させ、標題の化合物をほぼ定量的に得た。

23B：N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-エチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド；

標題の化合物を、N-[2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドから出発して19Bに記載の方法と類似の方法で製造し、又、粗生成物を更に精製せずに次の反応に用いることが可能であった。

23C：4-メチル-N-{2-[2-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}ベンゼンスルホンアミド；

N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-エチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドを、2-ピペリジン-1-イルエタノールと、3Cに記載の方法により反応させた(収率：69%)。

23D：5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-2-(トルエン-4-スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸；

4-メチル-N-{2-[2-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]エチル}ベンゼンスルホンアミドを、グリオキシル酸と、実施例20に記載の方法と類似の方法で反応させた。

23：5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-2-トルエン-4-スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボヒドロキサム酸；

所望のヒドロキサム酸を、5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-2-(トルエン-4-スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸から出発して、実施例19に示した方法と類似の方法で製造した。

## 【0079】

## 〔実施例2〕

合成MMP阻害剤によるヒトにおけるゼラチナーゼB(MMP-9)の触媒阻害

新しく単離したヒト血清を液体窒素で所望の容量で急速凍結し、-80℃に貯蔵した。ヒト血清中のMMP-9の触媒阻害のために、ヒト血清の適切な容量部を室温で解凍した。未希釈、新しく解凍したヒト血清の100容量部を被検物質1容量部と混合し、完全に混合し、37℃で1時間インキュベートした。被検物質を100%ジメチルスルホキシドに溶解し、10mMの原液を調製した。用量-効果プロットとして、被検物質を、ヒト血清中MMP-9の触媒阻害を200μMから0.001μMの最終濃度で試験した。反応溶液中のDMSOの最終濃度は各々の場合において1%であった。

## 【0080】

上記した反応溶液からの活性MMP-9をMMP-9活性測定系(Amersham Pharmacia Biotech Europe GmbH)を用いて測定した。

## 【0081】

インキュベーション後、上に記載した反応混合物の1容量部をMMP-9反応バッファー20容量部で希釈した。このようにして希釈した試料を、特異的MMP-9抗体で被覆した96ウエルアッセイプレート(Amersham Pharmacia Biotech Europe GmbH)に移し、4℃で一夜インキュベートした。更に、種々の濃度に溶解した組換えヒトプロMMP-9を、同様にして、96ウエルアッセイプレートに移し、標準曲線を作成した。

各ウエル当たりそれぞれの試料100μlを採用した。試料中に存在するMMP-9の全て(プロMMP-9；それぞれの被検物質との活性MMP-9複合体又は複合体を作っ

10

20

30

40

50

ていないもの)を特異的 MMP-9 抗体によって試料混合物から単離し、固体マトリックスに結合させた。

【0082】

固定化 MMP-9 試料を、インキュベーション後、洗浄バッファーにて各回 200  $\mu$ l で 4 回洗浄した。次いで、存在しているプロ MMP-9 を APMA 溶液 50  $\mu$ l で、37、1.5 時間活性化した。

【0083】

インキュベーション後、各試料に検出試薬 50  $\mu$ l を加え、混合して、酵素活性を測定した。このようにしてチャージしたアッセイプレートの吸収を直ちに、時間  $t = 0$  を確定するために、ELISA 測定装置にて 405 nm で測定した。次いで、アッセイプレートを、37 にて、2 から 3 時間インキュベートし、その後、405 nm で吸収を測定した。

10

【0084】

採用した標準曲線を使用して、測定結果を以下のようにして、残存する非阻害活性形の MMP-9 を ng / ml に変換した。

$$\begin{aligned} X &= (Y - b) / m^* 20 \\ X &= \text{活性 MMP-9 (ng / ml)} \\ Y &= \text{測定した吸収} \\ b &= Y \text{軸の切片} \\ m &= \text{勾配} \\ 20 &= \text{希釈係数} \end{aligned}$$

20

【0085】

阻害効果は、以下の式によってパーセンテージとして計算した。

$$\begin{aligned} \% \text{阻害} &= 100 - (X_2^* 100 / X_1) \\ X_1 &= \text{被検物質無しでの活性 MMP-9 (ng / ml)} \\ X_2 &= \text{被検物質有りでの活性 MMP-9 (ng / ml)} \end{aligned}$$

【0086】

酵素活性を 50 % 阻害するのに必要な阻害剤の濃度である IC<sub>50</sub> を、種々の濃度での阻害パーセントをプロットすることによって、グラフから求めた。

【0087】

30

採用したバッファー溶液の組成は、それぞれ以下の通りであった。

反応バッファー :

$$\begin{aligned} 5.0 \text{ mM Tris-HCl} &\quad \text{pH 7.6} \\ 1.5 \text{ mM NaCl} & \\ 0.5 \text{ mM CaCl}_2 & \\ 1 \mu\text{M ZnCl}_2 & \\ 0.01\% (\text{v/v}) \text{ BRIJ 35} & \end{aligned}$$

標準として採用した組換え MMP-9 :

$$0 ; 0.5 ; 1.0 ; 2.0 ; 4.0 ; 8.0 ; 16.0 \text{ ng / ml}$$

洗浄バッファー :

$$\begin{aligned} 0.01 \text{ M リン酸ナトリウムバッファー} &\quad \text{pH 7.0} \\ 0.05\% \text{ Tween 20} & \end{aligned}$$

40

APMA 溶液 :

$$\begin{aligned} 1 \text{ mM 酢酸} &\quad \text{p-アミノフェニル第二水銀} \\ 5.0 \text{ mM Tris-HCl} &\quad \text{pH 7.6} \\ 1.5 \text{ mM NaCl} & \\ 0.5 \text{ mM CaCl}_2 & \\ 1 \mu\text{M ZnCl}_2 & \\ 0.01\% (\text{v/v}) \text{ BRIJ 35} & \end{aligned}$$

検出試薬 :

50

修飾ウロキナーゼ

S - 2 4 4 4 ペプチド基質

5.0 mM トリス - HCl pH 7.6

1.5 mM NaCl

0.5 mM CaCl<sub>2</sub>

1 μM ZnCl<sub>2</sub>

0.01% (v/v) BRIJ 35

【0088】

〔実施例3〕

CLND ( 化学ルミネッセンス式窒素検出器 ) による溶解度の定量

10

熱力学的に溶解度を測定するため、固体物質 ( 1 mg ) を PBS 緩衝液 ( リン酸ナトリウム : 1.0 mM ; pH : 7.4 ; 0.9% NaCl 等張塩濃度 ) ( 250 μl ) に取り入れ、混合し、懸濁液を室温で 16 時間振盪した。次いで、溶液を 5 分間、 14,000 r.p.m の条件で遠心分離機にかけた。溶液をペレットから取り除き、シリングジフィルター ( 孔径 : 0.45 μm ) を通して濾過した。飽和溶液の存在を確実にするために、ペレットの存在を調べた。濾過した透明な溶液を HPLC で分析した。

【0089】

物質の溶解量は、一般的なクロマトグラフィー法を用いて定量した。

適切な物質の DMSO 原液 ( 1 ~ 500 μM ) から誘導された検量線を、溶解度測定試料の UV ( 254 nm ) クロマトグラムにおける対応シグナルを定量するために使用するか、又は、定量分析を CLND のトレースにおけるピーク面積を経由して行った。 CLND の定量分析の場合、カフェインを検量線稀釀の標準物質として用いた。

20

定量の限界は、検量線で決まる。定量の限界は、一般的には UV 検出で 1 ~ 5 μM 、 CLND 定量法で 5 ~ 10 μM ( 分子中の窒素原子の数、又は分子の吸光係数に依存する ) である。溶解分子からのシグナル強度が、定量限界以下であれば、結果は定量限界以下として報告される。

透明溶液を 16 時間保温した後、常に 2 回、 1 回は 40 倍に稀釀して、そしてもう 1 回は稀釀なしで、直接測定した。シグナルが検量線の直線範囲内である試料は、溶解度の定量のために用いられる。

【0090】

30

【表6】

表3：式(I)の実施例化合物の分析データ

実施例 化合物	名 称	保持時間 [min]	質量、M+H <sup>+</sup> [g/mol]	LCMS 法
1	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.27	570.2	A
2	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	1.22	555.2	D
3	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	2.95	599.3	A
4	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	3.94	584.5	B
5	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.76	517.2	A
6	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	4.09	502.2	A
7	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.66	572.5	B

【表7】

(表3続き)

実施例 化合物	名 称	保持時間 [min]	質量、M+H <sup>+</sup> [g/mol]	LCMS 法
8	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	3.90	557.4	B
9	6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 ヒドロキシアミド	3.23	558.1	A
10	6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	3.89	543.1	A
11	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.08	553.0	A
12	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	3.30	538.0	A
13	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ビペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸 ヒドロキシアミド	3.96	582.6	B
14	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-6-(2-ビペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	4.15	567.5	B

【0092】

【表8】

(表3続き)

実施例 化合物	名 称	保持時間 [min]	質量、M+H <sup>+</sup> [g/mol]	LCMS 法
15	6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.19	570.2	A
16	6-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	4.21	555.5	B
17	6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.12	565.2	A
18	6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-2-[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	4.13	550.4	B
19	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	3.19	570.3	A
20	2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	4.25	555.5	B
21	8-ブロモ-2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸ヒドロキシアミド	1.40	648.3/650.4	C

10

20

30

40

## 【表9】

(表3続き)

実施例 化合物	名 称	保持時間 [min]	質量、M+H <sup>+</sup> [g/mol]	LCMS 法
22	8-ブロモ-2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	1.53	633.3/635.3	C
23	5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-2-トルエン-4-スルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボヒドロキサム酸	1.10	474.3	C

10

20

30

40

## 【0094】

## 【表10】

LCMS法:

A	MS機器: LCT/イオン化: ESI+; 固定相: Hypersil C18; 移動相 (ACN) : (H <sub>2</sub> O+0.05%TFA)、5:95 (0min) ~ 95:5 (5min) ~ 95:5 (5.5min) ~ 95:5 (7min); 流速: 1ml/min; 温度: 30°C
B	MS機器: MUX/イオン化: ESI+; 固定相: Atlantis C18; 移動相: (ACN) : (H <sub>2</sub> O+0.05%TFA)、5:95 (0min) ~ 95:5 (5min) ~ 95:5 (5.5min) ~ 95:5 (7min); 流速: 1ml/min; 温度: 30°C
C	MS機器: LCT/イオン化: ESI+; 固定相: Col YMC J' sphere 33 x 2; 移動相: (ACN+0.05%TFA) : (H <sub>2</sub> O+0.05%TFA)、5:95 (0min) ~ 95:5 (2.5min) ~ 95:5 (3min); 流速: 1ml/min; 温度: 30°C
D	MS機器: LCT/イオン化: ESI+; 固定相: Col YMC J' sphere ODS H80 20 x 2; 移動相: (ACN) : (H <sub>2</sub> O+0.05%TFA)、4:96 (0min) ~ 95:5 (2.0min) ~ 95:5 (2.4min); 流速: 1ml/min; 温度: 30°C

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/002440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D217/26 C07D403/12 A61K31/472 A61K31/4725 A61P19/02

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

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, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/18194 A (HOECHST) 22 May 1997 (1997-05-22) cited in the application page 17, paragraph 4 – page 18, paragraph 1; claims; examples 59,60	1-16
Y	US 5 962 471 A (SCHUDOK) 5 October 1999 (1999-10-05) column 6, line 62 – column 7, line 15; claims; examples	1-16 -/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier 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

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search  13 June 2006	Date of mailing of the International search report  28/06/2006
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  Helps, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/002440

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DAWEI MA ET. AL.: "Tetrahydroisoquinoline based sulfonamide hydroxamates as potent matrix metalloproteinase inhibitors." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, no. 1, 2004, pages 47-50, XP002385132 cited in the application table 1 -----	1-16
A	WO 03/016248 A (BRISTOL MYERS SQUIBB) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application page 1, line 14 – page 2, line 26; claims; table 1 -----	1-16
P,Y	DE 10 2004 031850 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND) 26 January 2006 (2006-01-26) cited in the application page 2, paragraph 2; claims; examples -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2006/002440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9718194	A 22-05-1997	AT 213232 T AU 707707 B2 AU 7562496 A BR 9611479 A CA 2237590 A1 CN 1202156 A CZ 9801453 A3 DK 861236 T3 EP 0861236 A1 ES 2170884 T3 HU 9903405 A2 JP 2000500145 T PL 326702 A1 PT 861236 T RU 2164914 C2 TR 9800849 T2 US 6207672 B1		15-02-2002 15-07-1999 05-06-1997 13-07-1999 22-05-1997 16-12-1998 12-08-1998 21-05-2002 02-09-1998 16-08-2002 28-04-2000 11-01-2000 26-10-1998 31-07-2002 10-04-2001 21-07-1998 27-03-2001
US 5962471	A 05-10-1999	AT 207903 T AU 731079 B2 AU 6593898 A BR 9803694 A CA 2237382 A1 CN 1199045 A CZ 9801452 A3 DE 19719817 A1 DK 878467 T3 EP 0878467 A1 ES 2166577 T3 HU 9801072 A2 JP 10316662 A PT 878467 T RU 2212405 C2 TR 9800841 A2		15-11-2001 22-03-2001 19-11-1998 21-03-2000 13-11-1998 18-11-1998 16-12-1998 19-11-1998 18-02-2002 18-11-1998 16-04-2002 01-02-1999 02-12-1998 29-04-2002 20-09-2003 21-12-1998
WO 03016248	A 27-02-2003	NONE		
DE 102004031850	A 26-01-2006	WO 2006002763	A2	12-01-2006

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002440

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D217/26 C07D403/12 A61K31/472 A61K31/4725 A61P19/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97/18194 A (HOECHST) 22. Mai 1997 (1997-05-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 17, Absatz 4 – Seite 18, Absatz 1; Ansprüche; Beispiele 59,60	1-16
Y	US 5 962 471 A (SCHUDOK) 5. Oktober 1999 (1999-10-05) Spalte 6, Zeile 62 – Spalte 7, Zeile 15; Ansprüche; Beispiele	1-16 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zwifehaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungssatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die auf einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
13. Juni 2006	28/06/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Helps, I
---	---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002440

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DAWEI MA ET. AL.: "Tetrahydroisoquinoline based sulfonamide hydroxamates as potent matrix metalloproteinase inhibitors." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 14, Nr. 1, 2004, Seiten 47-50, XP002385132 in der Anmeldung erwähnt Tabelle 1 -----	1-16
A	WO 03/016248 A (BRISTOL MYERS SQUIBB) 27. Februar 2003 (2003-02-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 14 - Seite 2, Zeile 26; Ansprüche; Tabelle 1 -----	1-16
P,Y	DE 10 2004 031850 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND) 26. Januar 2006 (2006-01-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Absatz 2; Ansprüche; Beispiele -----	1-16

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002440

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9718194	A	22-05-1997		AT 213232 T		15-02-2002
				AU 707707 B2		15-07-1999
				AU 7562496 A		05-06-1997
				BR 9611479 A		13-07-1999
				CA 2237590 A1		22-05-1997
				CN 1202156 A		16-12-1998
				CZ 9801453 A3		12-08-1998
				DK 861236 T3		21-05-2002
				EP 0861236 A1		02-09-1998
				ES 2170884 T3		16-08-2002
				HU 9903405 A2		28-04-2000
				JP 2000500145 T		11-01-2000
				PL 326702 A1		26-10-1998
				PT 861236 T		31-07-2002
				RU 2164914 C2		10-04-2001
				TR 9800849 T2		21-07-1998
				US 6207672 B1		27-03-2001
US 5962471	A	05-10-1999		AT 207903 T		15-11-2001
				AU 731079 B2		22-03-2001
				AU 6593898 A		19-11-1998
				BR 9803694 A		21-03-2000
				CA 2237382 A1		13-11-1998
				CN 1199045 A		18-11-1998
				CZ 9801452 A3		16-12-1998
				DE 19719817 A1		19-11-1998
				DK 878467 T3		18-02-2002
				EP 0878467 A1		18-11-1998
				ES 2166577 T3		16-04-2002
				HU 9801072 A2		01-02-1999
				JP 10316662 A		02-12-1998
				PT 878467 T		29-04-2002
				RU 2212405 C2		20-09-2003
				TR 9800841 A2		21-12-1998
WO 03016248	A	27-02-2003		KEINE		
DE 102004031850	A	26-01-2006	WO	2006002763 A2		12-01-2006

## 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 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	

(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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L,R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 アルミニン・ホーフマイスター

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72) 発明者 マンフレート・シュドック

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72) 発明者 ハンス・マター

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72) 発明者 クリストイン・ブライトショプフ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72) 発明者 アントニオ・ウゴリーニ

フランス国 F - 7 5 0 1 3 パリ . アヴニュ・ドゥ・フランス 1 7 4 . サノフィ - アベンティス

F ターム(参考) 4C034 AN10

4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC30	BC50	GA07	GA12	MA01	MA04
NA14	ZA36	ZA37	ZA40	ZA66	ZA67	ZA68	ZA89	ZA94	ZA96	
ZB07	ZB11	ZB15	ZB26	ZB35	ZC20					