(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003 年7 月10 日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/055851 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07C 317/22, C07D 213/42, 279/16, 295/18, 309/14, 309/08, A61K 31/10, 31/18, 31/351, 31/4406, 31/4409, 31/5375, 31/5415, A61P 19/02, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13580

(22) 国際出願日: 2002 年12 月26 日 (26.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-397638
2001 年12 月27 日 (27.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市中央区 道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀内 良浩 (HORIUCHI,Yoshihiro) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府 豊中市 曽根東町 2－10－4－445 Osaka (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA,Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市中央区 城見1丁目3番7号IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

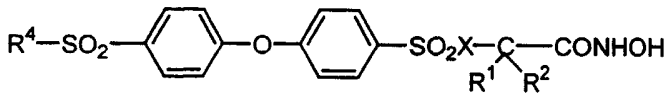
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

[続葉有]

(54) Title: HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND MMP INHIBITOR CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ヒドロキサム酸誘導体およびそれを有効成分とするＭＭＰ阻害剤

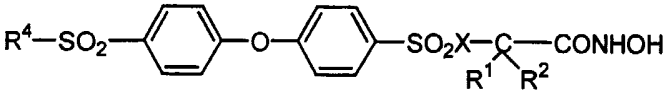


(1)

(57) Abstract: A hydroxamic acid derivative represented by the following general formula (1), which has selective MMP inhibitory activity: (1) wherein R^1 and R^2 each represents hydrogen, lower alkyl, lower haloalkyl, etc.; X represents methylene or NR^3 (R^3 represents hydrogen, lower alkyl, etc.); and R^4 represents C_{1-4} alkyl.

(57) 要約:

選択的ＭＭＰ阻害活性を有する下記式



(1)

[式中、R^1およびR^2は水素原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基などを表わし、Ｘはメチレン基またはNR^3を表わし(ただし、R^3は水素原子、低級アルキル基などを表わす。)、そしてR^4は炭素数１～４の低級アルキル基を表わす。]

で表されるヒドロキサム酸誘導体。

WO 03/055851 A1

GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領 の際には再公開される。

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明　細　書

ヒドロキサム酸誘導体およびそれを有効成分とするMMP阻害剤

技術分野

本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼ(Matrix Metalloproteinases：以下MMPと略記する。)阻害作用を有するヒドロキサム酸誘導体、並びに該ヒドロキサム酸誘導体を有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

MMPは、例えば生殖、増殖および分化等の様々な生理学的過程において重要な役割を演じる蛋白質分解酵素である。正常な生理的条件下では多くのMMPの機能は生体組織内に存在するMMP阻害物質(Tissue inhibitor of metalloproteinase: TIMPs)により制御されている。

MMPは、活性中心に金属(例えば亜鉛)を有しており、MMPサブファミリーは現在、１８種類(MMP－１，MMP－２，MMP－３，MMP－７，MMP－８，MMP－９，MMP－１０，MMP－１１，MMP－１２，MMP－１３，MMP－１４，MMP－１５，MMP－１６，MMP－１７，MMP－１９，MMP－２０，MMP－２３，MMP－２４)が知られている。

近年、MMPの機能が異常に亢進すると、生体に存在するＴＩＭＰｓでは制御できなくなり、種々の疾患の原因となることが判ってきた。例えば、慢性関節リウマチや変形性関節症等の骨・軟骨系の疾患の場合、MMPの異常亢進により、関節軟骨の糖蛋白質やコラーゲンが減少する(J. Trzaskos, et al., Acta Onthopaedica Scandinavica, 66, 150 (1995))。また、MMPは動脈硬化の発現や血管形成術後の再狭窄にも重要な役割を示していると言われている(C. M. Dollery et al., Cric Res., 77, 863 (1995))。また、MMPは乳癌組織をはじめいくつかの癌組織において高度に発現していることが知られており、癌の増殖・転移において重要な役割を果たしている可能性が強く指摘されている(J. M. P. Freije et al., Journal of Biological Chemistry, Vol.269, 16766-16773,

1994)。また、ＭＭＰは、炎症を起こした歯茎から単離された繊維芽細胞中でも観察されている(J. Periodontal Res., 16, 417-424 (1981))。

更に、炎症性疾患の増悪因子であるＴＮＦαを潜伏型から発現型へ変換する酵素、ＴＮＦ変換酵素(TACE)(Nature, 370, 555-557 (1994))、アグリカナーゼ等もＭＭＰの範疇である。

中でも、ＭＭＰ－１３は、関節の軟骨の主要構成成分であるアグリカンを切断するアグリカナーゼとともに、関節に局在する酵素であり、軟骨のもう一つの主要構成成分であるII型コラーゲンに対して強い分解活性を有する酵素である。ＭＭＰ－１３は変形性関節症患者の軟骨に過剰発現されることが示されている(Mitchell, et al., J. Clin. Invest., 97, 761 (1996))。また、この過剰発現は骨関節炎やリューマチ性関節炎の患者の関節においても認められる。従って、ＭＭＰ－１３は軟骨や骨吸収に関わる因子とされ、これらを阻害する薬剤を用いた治療は原因療法となり得ると考えられている。

従って、ＭＭＰ－１３を阻害する化合物は、変形性関節症・リウマチをはじめとする関節炎や各種細胞の転移、浸潤もしくは増殖抑制剤などの疾患の治療剤および予防剤として有用であると考えられる。

一方で、変形性関節症および慢性関節リウマチの治療には、非ステロイド性抗炎症剤(ＮＳＡＩＤ)が広く用いられている。しかしながら、このような薬剤による治療方法は対症療法であり、疾患の進展を抑制する原因療法に用いられるような薬剤治療が求められている。

以上のように、ＭＭＰの機能亢進が種々の疾患の原因となっており、その活性を抑制するＭＭＰ阻害剤は、上記疾患の治療、および予防に有効であると考えられている。

具体的なＭＭＰ阻害剤としては、ヒドロキサム酸を有するアリールスルホンアミド誘導体等が報告されている。

例えば、ＷＯ ９７/２７１７４パンフレットには、α－アミノ酸のヒドロキサム酸誘導体が開示されている。また、ＷＯ ９９/５１５７２パンフレット、またはＵＳ Ｐａｔｅｎｔ ６１０７３３７には、フェノキシフェニル部分構造を有するα－アミノ酸のヒドロキサム酸誘導体が開示されている。

しかしながら、これまでに４－(４－アルキルスルホニルフェノキシ)フェニルスルホンアミドを部分構造に有する化合物は知られていない。

ＭＭＰ阻害剤については、種々の化合物について、癌、慢性関節リウマチ、変形性関節炎等について、臨床試験が行われた。しかし、これまでのＭＭＰ阻害剤の臨床試験報告では、これらの化合物の多くが被験者に骨格筋や関節に対する痛みなどの副作用を引き起こすことが報告されている。

この原因としては、ＭＭＰ－１やＭＭＰ－１４(ＭＴ１－ＭＭＰ)等のＭＭＰ阻害が注目されている(現代医療，32，931 (2000)、蛋白質核酸酵素，45，1083 (2000))。また、ＭＭＰノックアウトマウスではＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１４ノックアウトマウスにともに骨形成異常が認められた。特にＭＭＰ－１４ノックアウトマウスでは、生後の発育で、コラーゲンの分解能の低下あるいは喪失による結合組織の代謝不全を原因とする表現型が現れたと考えられている(Kenn Holmbedk et al., Cell, 99, 81-92 (1999))。つまり、骨･軟骨組織の組織リモデリングの際にコラーゲンの分解活性の低下や喪失が起こっていることが示唆されており、副作用への関与が大いに考えられる。

したがって、上記副作用を持たない、ＭＭＰ阻害剤の開発が求められていた。

発明の開示

本発明は、ＭＭＰ－３、および／または、ＭＭＰ－１３を選択的に阻害する化合物、並びにＭＭＰ－３、および／またはＭＭＰ－１３を選択的に阻害し、副作用の軽減されたＭＭＰ阻害剤を有効成分する医薬を提供することにある。

本発明者らは、ＭＭＰ－３および／またはＭＭＰ－１３と、ＭＭＰ－１４およびＭＭＰ－１との阻害選択性、更にＭＭＰ－２および／またはＭＭＰ－９との阻害選択性を検討することにより、主薬効と副作用との分離を大きくし、副作用を軽減できるのではないかと考えた。特に、骨格筋や関節に対する副作用の原因は、ＭＭＰ－１４を阻害することにあると考え、該ＭＭＰ－１４を阻害しない、ＭＭＰ－１３選択的阻害剤を得るべく、鋭意検討を行った。その結果、下記一般式(１)で示される４－(４－アルキルスルホニルフェノキシ)フェニル基を有する新規なヒドロキサム酸誘導体が優れたＭＭＰ－１３阻害活性を示す一方、ＭＭＰ－

９やMMP－１４の阻害活性が著しく低いことを見出した。

また、後記一般式(２)で示される化合物がMMP阻害剤として公知(WO ００/６３１９７パンフレット)であるが、MMP－１およびMMP－１４に対して非選択的であることを見出した。

本発明は以上の知見により完成するに至った。

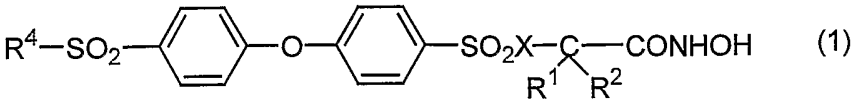
なお本明細書において、「MMP－１および／またはMMP－１４に対して非選択的」とは、該MMP－１および／またはMMP－１４に対して阻害活性が著しく低いか、あるいは阻害活性を示さないことを意味する。具体的には化合物のMMP－１、および／またはMMP－１４に対する阻害率(IC_{50}値)もしくはＫｉ値が、MMP－１３、および／またはMMP－３に対する５０％阻害率(IC_{50}値)もしくはＫｉ値に比べて極めて小さいことを意味する。

「MMP－１４に対して非選択的」とは、好ましくはMMP－１４に対するIC_{50}値／MMP－１３に対するIC_{50}値比が５０、より好ましくは１００、更に好ましくは３００以上である。

また、「MMP－１に対して非選択的」とは、好ましくはMMP－１に対するIC_{50}値／MMP－１３に対するIC_{50}値比が１００、より好ましくは５００、更に好ましくは１０００以上である。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、一般式(１)



(1)

[式中、R^1およびR^2は、互いに独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、または低級ハロアルキル基を表わすか、あるいはR^1およびR^2は互いに結合して、炭素数２～７の直鎖アルキレン基を表わすか、または式－(CH_2)ｍ－Ｙ－(CH_2)ｑ－で表わされる基を表わし(ただし、Ｙは－Ｏ－、－NR^5－、－Ｓ－、－ＳＯ－、または－SO_2－を表わし、ｍおよびｑは、互いに独立して１～５の整数を表わし、かつ、ｍとｑとの和が２～６であり、そしてR^5は、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アル

キルカルボニル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基または置換もしくは無置換のカルバモイル基を表わす。)、Xは、メチレン基またはNR^3を表わし(ただし、R^3が水素原子、または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表わすか、あるいはR^3はR^1と一緒になって、それらが結合するN原子と炭素原子と共に、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルカンを形成してもよい。)、そしてR^4は、炭素数1～4の低級アルキル基を表わす。]で表されるヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグに関する。

本発明において、低級アルキル基とは、炭素数1～5の飽和の直鎖もしくは分枝のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1－メチルエチル基、ブチル基、1－メチルプロピル基、2－メチルプロピル基、1，1－ジメチルエチル基、ペンチル基、2，2－ジメチルプロピル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは、前記の低級アルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1－メチルエトキシ基、ブトキシ基、1－メチルプロポキシ基、2－メチルプロポキシ基、1，1－ジメチルエトキシ基、ペンチルオキシ基、2，2－ジメチルプロポキシ基などが挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、前記の低級アルキル基に硫黄原子が結合した基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1－メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、1－メチルプロピルチオ基、2－メチルプロピルチオ基、1，1－ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、2，2－ジメチルプロピルチオ基などが挙げられる。

低級アルキルスルフィニル基とは、前記の低級アルキル基にスルフィニルが結合した基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1－メチルエチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、1－メチルプロピルスルフィニル基、2－メチルプロピルスルフィニル基、1，1－ジメチルエチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、2，2－ジメチルプロピルスルフィニル基などが挙げられる。

低級アルキルスルホニル基とは、前記の低級アルキル基にスルホニルが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-メチルエチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、1－メチルプロピルスルホニル基、2－メチルプロピルスルホニル基、1，1－ジメチルエチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、2，2－ジメチルプロピルスルホニル基などが挙げられる。

低級アルキルカルボニル基とは、前記の低級アルキル基にカルボニルが結合した基を意味し、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2－メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2，2－ジメチルプロパノイル基などが挙げられる。

低級アルキルカルボニルオキシ基とは、前記の低級アルキルカルボニル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばアセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2－メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、2，2－ジメチルプロパノイルオキシ基などが挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基とは、前記の低級アルコキシ基にカルボニルが結合した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1－メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、1－メチルプロポキシカルボニル基、2－メチルプロポキシカルボニル基、1，1－ジメチルエトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、2，2－ジメチルプロポキシカルボニル基などが挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子または塩素原子、特に好ましくは、フッ素原子である。

低級ハロアルキル基とは、1～5個のハロゲン原子で置換された前記低級アルキル基を意味し、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ジフルオロメチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基、2，2－ジフルオロエチル基などが挙げられる。

低級ハロアルコキシ基としては、1～5個のハロゲン原子で置換された前記低級アルコキシ基を意味し、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエト

キシ基、ジフルオロメトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基、２，２－ジフルオロエトキシ基などが挙げられる。

炭素数２～７の直鎖アルキレン基としては、エチレン、ｎ－プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンなどが挙げられる。

低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

低級シクロアルコキシ基としては、前記の低級シクロアルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

ヘテロシクロアルカンとしては、少なくとも１個の窒素原子を含み、その他に１個の窒素原子、１個の酸素原子、または１個の硫黄原子を含む４～７員のヘテロシクロアルカンが挙げられる。該ヘテロシクロアルカンが硫黄原子を含む場合、該硫黄原子は１または２個の酸素原子で酸化されていてもよい。

該ヘテロシクロアルカンとしては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、パーヒドロアゼピンなどが挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

アリールオキシ基とは、前記のアリール基に酸素原子が結合した基を意味し、フェノキシ基、１－ナフトキシ基、２-ナフトキシ基などが挙げられる。

アリールチオ基とは、前記のアリール基に硫黄原子が結合した基を意味する。

アリールスルホニル基とは、前記のアリール基にスルホニルが結合した基を意味する。

アリールカルボニル基とは、前記のアリール基にカルボニルが結合した基を意味する。

アリールカルバモイル基とは、前記のアリール基にカルバモイルが結合した基を意味する。

ヘテロアリール基とは、環内に０～３個の窒素原子、０もしくは１個の酸素原子、０もしくは１個の硫黄原子から選ばれる、１～３個のヘテロ原子を含む、単

環または２環のヘテロアリール基であり、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，４－チアジアゾリル基、１，２，４－オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリニル基などが挙げられる。

ヘテロアリールオキシ基とは、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子に酸素原子が結合した基を意味する。

ヘテロアリールチオ基とは、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子に硫黄原子が結合した基を意味する。

ヘテロアリールスルホニル基とは、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子にスルホニルが結合した基を意味する。

ヘテロアリールカルボニル基とは、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子にカルボニルが結合した基を意味する。

ヘテロアリールカルバモイル基とは、前記のヘテロアリール基の、任意の炭素原子にカルバモイルが結合した基を意味する。

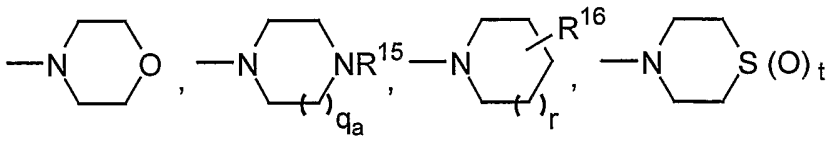
本発明における、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールカルボニル基、アリールカルバモイル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールカルバモイル基、およびヘテロアリールスルホニル基が置換されている場合、同一または異なる、１～３個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、以下のａ）～ｆ）が挙げられる。

ａ） ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、低級ハロアルキル基、低級ハロアルコキシ基。

ｂ） 低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基。

ｃ） $-CONR^{11}R^{12}$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$。

[式中、R^{11}およびR^{12}は、互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基で置換されてもよい低級アルキル基を表わすか、$-NR^{11}R^{12}$は、下記の構造群から選ばれる１つの構造を意味する。



(式中、q_aは１または２の整数を表わし、ｒは０～２の整数を表し、ｔは０～２の整数を表わし、R^{15}は、低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、または低級アルコキシカルボニル基を表わし、R^{16}は、カルボキシ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、または１～２個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。）]

ｄ） $-NR^{13}COR^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$。

(式中、R^{13}およびR^{14}は、互いに独立して、水素原子、または低級アルキル基を表わす。)

ｅ） $-NR^{17}R^{18}$。

(式中、R^{17}は、水素原子または低級アルキル基を表わし、R^{18}は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルキルスルホニル基を表わす。)

ｆ） 無置換の低級アルキル基、または下記の１～３個の置換基で置換された低級アルキル基。

[該置換基とは、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、シアノ基、カルボキシ基、水酸基、$-NR^{17}R^{18}$(式中、R^{17}およびR^{18}は、前記と同義である。)、$-CONR^{11}R^{12}$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$(式中、R^{11}およびR^{12}は、前記と同義である。)、$-NR^{13}COR^{14}$、または$-NR^{13}SO_2R^{14}$(式中、R^{13}およびR^{14}は、前記と同義である。)である。]

本明細書において、R^1およびR^2における、低級アルキル基が置換されている場合、同一または異なる置換基が１または複数個置換していてもよく、該置換基

としては、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級シクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールチオ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルホニル基、$-NR^{17}R^{18}$(式中、R^{17}およびR^{18}は、前記と同義である。)などが挙げられる。

R^3における低級アルキル基が置換されている場合、同一または異なる、1～3個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、以下のａ)～ｆ)が挙げられる。

ａ) カルボキシ基、水酸基、低級ハロアルキル基、低級ハロアルコキシ基、シアノ基。

ｂ) 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基。

ｃ) $-CONR^{11}R^{12}$基、$-SO_2NR^{11}R^{12}$基、$-NHCONR^{11}R^{12}$基。

(式中、R^{11}およびR^{12}は、前記と同義である。)

ｄ) $-NR^{13}COR^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$。

(式中、R^{13}およびR^{14}は、前記と同義である。)

ｅ) それぞれ、置換もしくは無置換の、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールチオ基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基。(前記ヘテロアリールとして、好ましくはフリル、およびチエニルが挙げられる。)

ｆ) それぞれ、同一または異なる１～３個の置換基で置換されていてもよい、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基。

(上記 ｆ)における基が置換されている場合の置換基としては、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、低級アルコキシ基、

１もしくは２の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、および低級シクロアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、ヘテロアリールとして、好ましくはフリル、およびチエニルが挙げられる。）

R^3がR^1と一緒になってそれらが結合するN原子および炭素原子と共に形成するヘテロシクロアルカンが置換されている場合、同一または異なる１～４個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、以下のａ）またはｂ）が挙げられる。

ａ）置換基が炭素原子に結合している場合：

水酸基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基。

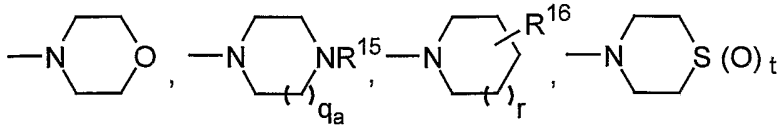
ｂ）置換基が窒素原子に結合している場合：

それぞれ置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基（この群の基における置換基としては、低級アルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基が挙げられる。）；

それぞれ置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルバモイル基（置換基としては、前記アリール基における置換基と同じものが挙げられる。）；

$-CONR^{11}R^{12}$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$

[ここで、R^{11}およびR^{12}は、互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基で置換されてもよい低級アルキル基を表わすか、$-NR^{11}R^{12}$は、下記の構造群から選ばれる１個の構造を意味する。



（式中、q_a、ｒ、ｔ、R^{15}およびR^{16}は前記と同義である。）

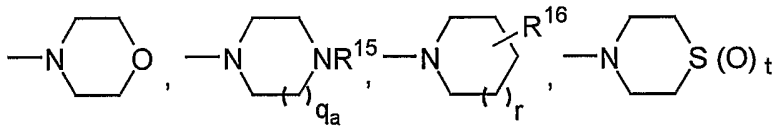
前記ヘテロアリール基およびヘテロアリールカルボニル基におけるヘテロアリールとして、好ましくはフリルまたはチエニルが挙げられる。

あるいは、該ヘテロシクロアルカンの隣り合う２個の炭素原子上の２個の置換基が結合して、それぞれ置換もしくは無置換のベンゼン環、または単環の芳香族

５～６員ヘテロ環を形成していてもよい。ここで単環の芳香族５～６員ヘテロ環としては、１～２個の窒素原子、１個の酸素原子、１個の硫黄原子から選ばれる１～２個のヘテロ原子を含む単環の芳香族５～６員ヘテロ環が挙げられる。具体的にはピリジン環、ピリミジン環、チオフェン環およびフラン環が挙げられる。前記ベンゼン環、および単環の芳香族ヘテロ環の置換基としては、前記アリール基における置換基と同じものが挙げられる。

R^5における低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基が置換されている場合、同一または異なる、1～３個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基およびアリールオキシ基が挙げられる。

R^5におけるカルバモイル基およびスルファモイル基が置換されている場合、同一または異なる１～２の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、低級アルキル基および低級アルコキシ基が挙げられる。または、２個の置換基が隣接する窒素原子とともに結合して、下記の構造群：



（式中、q_a、ｒ、ｔ、R^{15}およびR^{16}は前記と同義である。）

から選ばれる１個の構造を形成していてもよい。

本発明において、一般式（１）におけるR^1およびR^2の好ましい態様の１つは、互いに同一の基を表わし、水素原子、または低級アルキル基である。更に好ましくは、水素原子、または炭素数１～３の低級アルキル基である。

R^1およびR^2が互いに結合して炭素数３～５のアルキレン基を表わすか、あるいはR^1およびR^2が結合して－(CH_2)ｍ－Ｙ－(CH_2)ｑ－を表わし、ｍとｑが共に２を表わすのもまた、好ましい態様である。また、前記において、Ｙが－Ｓ－または－Ｏ－であるものが好ましい。

Ｙが－NR^5－を表わす場合、R^5における、低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、または低級アルコキシカルボニル基の置換基としては、前記R^3における低級アルキルの置換基と同じものが挙げられる。また、前記R^5における置換カルバモイル基の置換基としては、前記－ＣＯ

$NR^{11}R^{12}$におけるR^{11}およびR^{12}と同じものが挙げられる。

またR^1およびR^2のうちの一方が水素原子の場合、他方はエチル基、１－メチルエチル基、プロピル基、２－メチルプロピル基などの低級アルキル基である場合も好ましい態様の１つであり、このときのR^1およびR^2が結合する炭素原子の立体配置は、Ｄ体が好ましい（なお、本明細書において、Ｄ体とはＦｉｓｈｅｒ投影法に基づく表記に従う。）。

R^3は、好ましくは水素原子、炭素数１～４の低級アルキル基、またはカルボキシ基、フェニル基（該フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。）、２－ピリジル基、３－ピリジル基、４－ピリジル基（該ピリジル基は低級アルキル基で置換されていてもよい。）、炭素数１～５の低級アルコキシカルボニル基および低級アルコキシ基からなる群から選ばれる基で置換された炭素数１～４の低級アルキル基であり、具体的には、水素原子、メチル、エチル、イソブチル、メトキシエチル、イソプロポキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、低級アルコキシカルボニルエチル、低級アルコキシカルボニルメチルなどである。

また、R^3がR^1と一緒になってそれらがそれぞれ結合するＮ原子と炭素原子と共に形成するヘテロシクロアルカンは、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、チオモルホリン、ピペラジンおよびモルホリンである。該ヘテロシクロアルカン上の炭素原子が置換されている場合の置換基として、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル等の低級アルキル基が挙げられ、同一もしくは異なって、置換基が１～３個置換していてもよい。該ヘテロシクロアルカン上の窒素原子が置換されている場合の置換基として、好ましくは、それぞれフェニル等のアリール基、またはピリジル等のヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルボニル基、$-CONR^{11}R^{12}$（R^{11}、R^{12}は、好ましくは水素原子、低級アルキルであるか、R^{11}とR^{12}がＮ原子と共に環を形成し、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、Ｎ－低級アルキルカルボニルピペラジン、Ｎ－低級アルキルピペラジン、ピペラジンを意味する。）が挙げられる。特に好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ベンジル基、モルホリノカル

ボニル基、１－ピロリジニルカルボニル基、１－ピペリジニルカルボニル基、カルバモイル基、N,N－ジメチルカルバモイル基、２－ピリジルカルボニル基、３－ピリジルカルボニル基、４－ピリジルカルボニル基、アセチル基、プロピオニル基、２－フリルカルボニル基、２－チエニルカルボニル基、メタンスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ベンゾイル基、２－メトキシベンゾイル基、３－メトキシベンゾイル基、４－メトキシベンゾイル基、２－メトキシエチル基、２－エトキシエチル基などが挙げられる。

ここで、R^1が結合する炭素原子の立体配置は、D体が好ましい。

R^4は、好ましくは炭素数１～３の低級アルキル基であり、更に好ましくはメチル基である。

R^5は、好ましくは水素原子、炭素数１～４の低級アルキル基、または低級アルコキシ基もしくは低級シクロアルキル基で置換された炭素数１～４の低級アルキル基である。

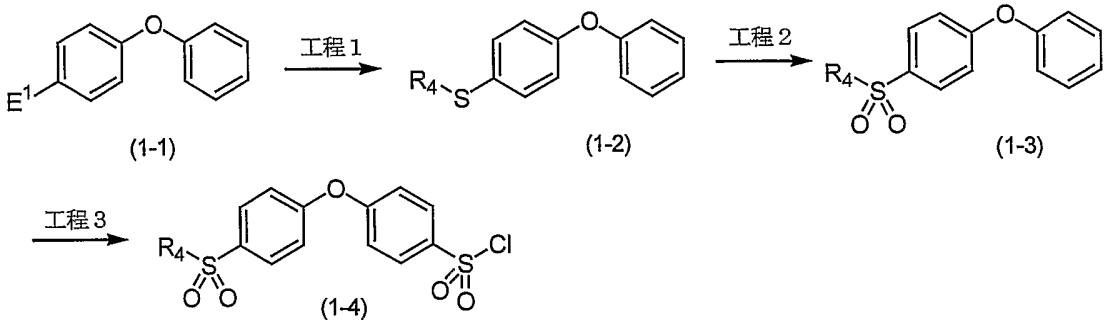
一般式(１)において、R^1およびR^2が、互いに独立して水素原子、または炭素数１～３の低級アルキル基であり、XがNR^3（該R^3がフェニル、ピリジル、炭素数１～５の低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、または炭素数１～５の低級アルコキシで置換されていてもよい炭素数１～３の低級アルキル基である。）であり、そしてR^4がメチル基であるヒドロキサム酸誘導体が好ましい化合物である。

また一般式(１)において、R^1およびR^2が一緒になって、炭素数３～４の直鎖アルキレンを表わすか、式－$(CH_2)_2$－O－$(CH_2)_2$－を表わし、XはN－R^3であり、該R^3が炭素数１～４の低級アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数１～４の低級アルキル基であるヒドロキサム酸誘導体も好ましい化合物である。

以下に、本発明化合物(１)の製造方法を示す。

(製造法１：原料の製法)

４－(４－低級アルキルスルホニルフェノキシ)フェニルスルホニルクロリド



(1-1) (1-2) (1-3) (1-4)

(式中、R^4は前記と同義であり、E^1はヨウ素原子または臭素原子を表わす。)

工程１：

式(１－１)の化合物に対して、有機金属試薬を反応させた後、ジスルフィドを作用させ、式(１－２)の化合物に導くことができる。ここで、有機金属試薬としては、例えば、ｎ－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム試薬、イソプロピルマグネシウムブロミド、ジイソプロピルマグネシウム等の有機マグネシウム試薬などが挙げられる。ジスルフィドとしては、メチルジスルフィド、エチルジスルフィド、プロピルジスルフィド、イソプロピルジスルフィド、アリルジスルフィドなどが挙げられる。

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、またはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は、－１００℃から室温で行われるが、好ましくは－７８℃から０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常３０分間から２４時間であり、好ましくは１時間から２４時間である。

工程２：

化合物(１－２)の化合物は、酸化剤で酸化することにより化合物(１－３)の化合物に導くことができる。ここで用いられる酸化剤としてはＯＸＯＮＥ(登録商標)、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、過酢酸などが挙げられる。

溶媒は、通常酸化反応に用いられる溶媒であれば特に限定されるものではない

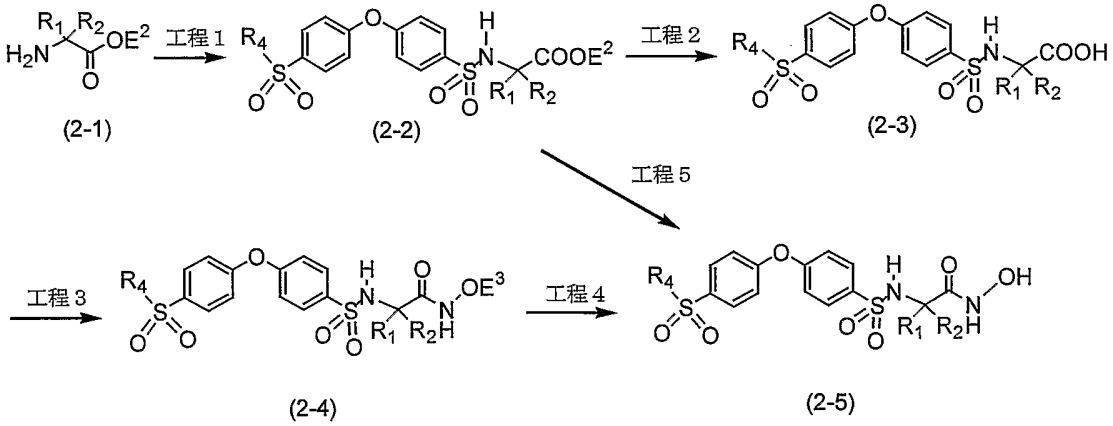
が、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類、または水等が挙げられる。また、これらの混合溶媒を用いることもできる。反応温度は通常－１０℃から４０℃が好ましい。反応時間は３０分から２４時間が好ましい。

工程３：

式(１－３)の化合物は、クロロスルホニル化反応によって、式(１－４)の化合物へ導くことができる。クロロスルホニル化剤としては、クロロ硫酸を用いることができ、必要に応じて塩化チオニル共存下に反応を行うことができる。該クロロスルホニル化反応は、通常無溶媒で行われるが、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば適当な溶媒を用いることもできる。

具体的な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類などを用いることができる。

(製造法２)



(式中、R^1、R^2、R^4は前記と同義であり、E^2はメチル、エチル、ベンジル、tertーブチルなどのカルボン酸の保護基を表わし、E^3は水素原子、トリメチルシリル基、ｔーブチルジメチルシリル基、ｔーブチル基、アリル基、ベンジル基等のヒドロキサム酸の保護基を表わす。)

工程１：

カルボニル基が保護された、式(２－１)の化合物と式(１－４)で表わされるアリールスルホニルクロライドから、塩基存在下または非存在下に、式(２－２)の

化合物に導くことができる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、またはそれらの混合溶媒を挙げられる。

使用できる塩基としては、通常、アミド化の反応に使用されるものであれば、特に限定されないが、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5－ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー5－エン(DBN)、1,4－ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7－エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N－メチルモルホリン(NMM)等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。

反応温度は、－２０℃から１５０℃の範囲で行われるが、好ましくは０℃から６０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常３０分間から４８時間であり、好ましくは３０分間から２４時間である。

工程２：

本工程は、式(２－２)の化合物のエステル基の脱保護により、式(２－３)の化合物へと導く工程である。本工程を実施するには、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(１９８１年)に記載されている方法が挙げられ

る。

具体的には、例えば以下のような方法で実施される。

(1)E^2がメチル基、エチル基等の低級アルキル基の場合、アルカリ加水分解、または酸加水分解によってカルボン酸へと導くことができる。すなわち、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物の存在下、水とともに、反応に影響を与えないような溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類の共存または非共存下において、通常、室温から加熱還流の温度範囲で、３０分間から２日間反応させることにより、式(２－３)の化合物を得ることができる。

酸加水分解においては、硫酸、塩酸等の鉱酸、トリフロロ酢酸、トリフロロメタンスルホン酸等の有機酸存在下に、水中で通常室温から加熱還流下に、３０分から２日間反応させることにより、式(２－３)の化合物を得ることができる。

(2)E^2がベンジル基の場合、パラジウム／カーボン、水酸化パラジウム、ニッケル等の遷移金属触媒の存在下、必要ならばギ酸アンモニウム等を添加して、水素ガス雰囲気下で撹拌することにより、式(２－３)の化合物へと導くことができる。

この際溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、またはそれらの混合溶媒を用いることができる。

(3)E^2がtert-ブチル基の場合、塩酸、ギ酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸-臭化水素酸、トリフロロ酢酸等の酸、または、三フッ化ホウ素等のルイス酸を用いて式(２－３)に導くことができる。この際溶媒としてアセトニトリル、ジオキサンなどを用いることもできる。

工程３：

本工程は、式(２－３)の化合物のカルボキシル基を活性化した後、ヒドロキシルアミンまたは保護されたヒドロキシルアミンと反応させて行うことができる。ここで、保護されたヒドロキシルアミンとして適当なものはN,Oービス(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン、Oー(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミンなどが挙げられる。

カルボキシ基の活性化方法としては、カルボキシ基を酸無水物法、混合酸無水物法、酸ハロゲン化物法、活性エステル法、または酸アジド法へ導く方法などが挙げられ、好ましくは酸ハロゲン化物法または混合酸無水物法である。

酸ハロゲン化物法を用いるときは、式(２－３)の化合物と、例えばオギザニルクロリド、塩化チオニル等のハロゲン化試薬を反応させて酸ハロゲン化物を調製した後、塩基の存在下でヒドロキシルアミンまたは保護されたヒドロキシルアミンと反応させ、式(２－４)を得ることができる。

ここで、塩基としては特に限定されないが、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナー５－エン(ＤＢＮ)、１，４－ジアザビシクロ[２．２．２]オクタン(ＤＡＢＣＯ)、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカー７－エン(ＤＢＵ)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、Ｎ－メチルモルホリン(ＮＭＭ)等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。

溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、水、またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、－８０℃から１５０℃で行われ、好ましくは、通常－２０℃から８０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分間から４８時間であり、好ましくは３０分間から２４時間である。

混合酸無水法を用いる場合は、式(２－３)の化合物を、塩基の存在下、酸ハロゲン化物と反応させることによって混合酸無水物とした後、ヒドロキシルアミンまたは保護されたヒドロキシルアミンと反応させ、式(２－４)の化合物に導くことができる。ここで、酸ハロゲン化物としてはメトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、イソプロピルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリド、パラニトロフェノキシカルボニルクロリド、ｔ－ブチルカルボニルクロリドなどが挙げられる。塩基としては特に限定されないが、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナー５－エン(ＤＢＮ)、１，４－ジアザビシクロ[２．２．２]オクタン(ＤＡＢＣＯ)、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカー７－エン(ＤＢＵ)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、Ｎ－メチルモルホリン(NMM)等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、またはそれらの混合溶媒が用いられる。

反応温度は、通常－４０℃から８０℃であるが、好ましくは、－２０℃から３０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常３０分間から４８時間であり、好ましくは３０分間から２４時間である。

また、式(２－３)の化合物と保護されたヒドロキシルアミンを、脱水縮合剤、および塩基存在下または非存在下に反応させ、式(２－４)の化合物に導くこともできる。

ここで縮合剤としては、ジフェニルホスホリルアジド(ＤＰＰＡ)、ジエチルホスホリルシアニド(ＤＥＰＣ)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(ＤＣＣ)、カルボニルジイミダゾール(ＣＤＩ)、１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピ

ル)カルボジイミド・塩酸塩(ＥＤＣ・ＨＣｌ)、Ｏ－(１Ｈ－ベンゾトリアゾール－1－イル)－１，１，３，３－テトラメチルーウロニウム　テトラヒドロボレイト(ＴＢＴＵ)、Ｏ－(１Ｈ－ベンゾトリアゾール－1－イル)－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルーウロニウム ヘキサフロロホスフェイト (ＨＢＴＵ)、(ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。

溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。

塩基としては特に限定されないが、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ－５－エン(ＤＢＮ)、１，４－ジアザビシクロ[２．２．２]オクタン(ＤＡＢＣＯ)、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカ－７－エン(ＤＢＵ)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、Ｎ－メチルモルホリン(ＮＭＭ)等の含窒素有機塩基類が挙げられる。

反応は、通常－１０℃から加熱還流下で行われるが、－２０℃から８０℃で行うことが好ましい。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常３０分間から４８時間であり、好ましくは、３０分間から２４時間である。

その他、カルボン酸の活性化方法は、ＷＯ ００/６３１９７パンフレット、Comprehensive Organic Transformation (Larock, R. C., VCH Publishers, Inc. 1989)等に記載の方法に準じて実施される。

工程４：

化合物(２－４)においてＥ^{3}がヒドロキサム酸の保護基を表わす場合、本工程

により、脱保護することによって式(２－５)の化合物へ導くことができる。脱保護方法としては、それぞれの保護基に応じて、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(１９８１年)に記載されている方法などが用いることができる。具体的には、以下のような例を挙げることができる。すなわち、E^3がｔ－ブチルである場合は、トリフルオロ酢酸または塩酸など強酸による処理、E^3がベンジルである場合は、パラジウム/カーボンを用いた水素化分解、E^3がアリルである場合は、触媒としての塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ＩＩ)の存在下で、水素化トリブチルスズおよび酢酸による処理などが挙げられる。また、E^3がトリメチルシリル基、もしくはｔ－ブチルジメチルシリル基である場合は、希塩酸等の酸性水溶液で処理することができる。

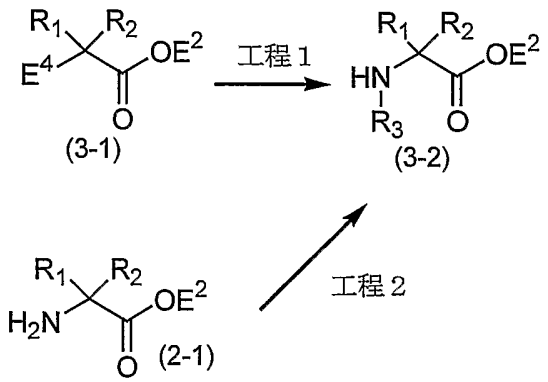
工程５：

式(２－２)の化合物は、ヒドロキシルアミンと反応させることによって、式(２－５)の化合物へ導くことができる。

例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩を、エタノール、プロパノール、メタノール等のアルコール系溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の塩基で処理することによって、遊離のヒドロキシルアミン溶液を調製し、式(２－２)の化合物と反応させる方法が挙げられる。

ここで、反応温度は、通常室温から１５０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分間から４８時間であり、好ましくは、３０分間から２４時間である。該方法についてはＷＯ ００/６３１９７パンフレットに記載されている。

(製造法３：原料の製法)



(式中、R^1、R^2、R^3およびE^2は前記と同義であり、E^4は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。)

工程１：

式(３－１)の化合物と、R^3-NH_2もしくはその塩とを、塩基存在下または非存在下に反応させ、式(３－２)の化合物に導くことができる。

ここで用いる塩基としては特に限定されないが、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン(NMM)等の含窒素有機塩基類が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、および、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、N-メチル-２-ピロリジノン、１,３－ジメチル-２-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。

反応温度は、－１０℃から加熱還流下で行われるが、好ましくは０℃から８０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常１時間から４８時間であり、好ましくは１時間から２４時間である。

工程２：

工程１と同様の方法で、式(２－１)の化合物と、R^3-Cl、R^3-Br、またはR^3-I等を用いて、式(３－２)の化合物を得ることができる。

あるいは、式(２－１)の化合物と、アルデヒドまたはケトンから調製したイミンに対して、ソディウムシアノボロヒドリドやソディウムトリアセトキシボロヒドリドなどのヒドリド還元剤を反応させて、式(３－２)の化合物に導くことがで

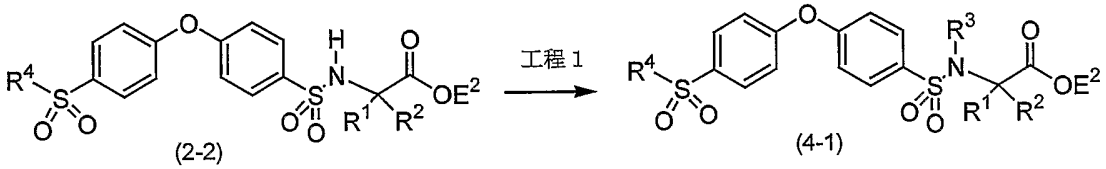
きる。

ここで、溶媒としては酢酸、プロパン酸等の有機酸、エタノール、メタノールなどのアルコール、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等を用いることができる。

反応温度は、－１０℃から加熱還流下で行われるが、好ましくは０℃から５０℃である。反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、通常１時間から４８時間であり、好ましくは１時間から２４時間である。

式(３－２)の化合物は、製造例２と同様の方法で、本発明の化合物へ導くことができる。

(製造法４)



(式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびE^2は前記と同義である。)

工程１：

式(２－２)の化合物に対して塩基を作用させた後、R^3－Ｃｌ、R^3－Ｂｒ、R^3－Ｉ等のハロゲン化物と反応させることにより、式(４－１)に導くことができる。

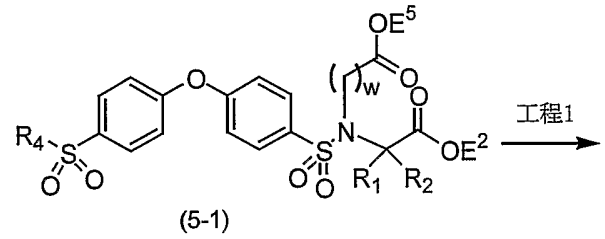
ここで、塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化金属、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、ジイソプロピルアミドなどを用いることができる。

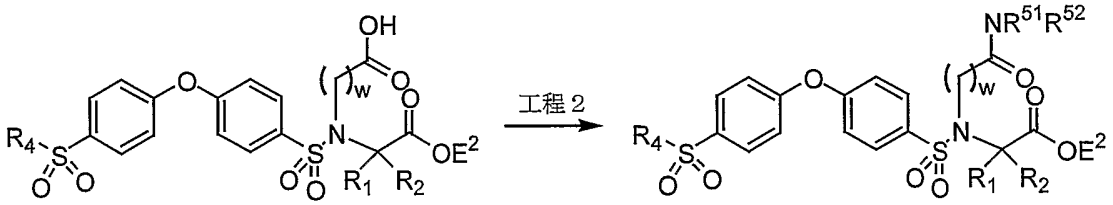
溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、および、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン、１,３-ジメチル－２－イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒が好ましい。

反応時間は、主に反応温度、使用される原料および溶媒等の条件によって異なるが、好ましくは室温から加熱還流化下で、３０分間から７２時間撹拌することができる。

式(４－１)の化合物は、製造法２と同様の方法で、本発明の化合物へ導くことができる。

(製造法５)





(式中、R^1、R^2およびE^2は前記と同義であり、E^5は、E^2と異なる方法で脱保護可能なエステルの保護基を表し、R^{51}およびR^{52}はそれぞれ前記R^{11}およびR^{12}と同義であるか、R^{11}およびR^{12}に誘導可能な基を表わし、ｗは１～５の整数を意味する。)

工程１：

式(５－１)の化合物は、製造法３に記載された方法で製造することができる。式(５－１)の化合物は、製造法２に示した方法を用いて式(５－２)の化合物へ導くことができる。ただし、脱保護方法は、エステルE^2が脱保護されない条件を選択する。例えば、E^2がエチル基を表わし、E^5がベンジル基を表わす場合、接触還元を用いて選択的にE^5のみ脱保護することができる。該方法については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(１９８１年)に記載されている。

工程２：

式(５－３)の化合物は、式(５－２)の化合物を塩基存在下、混合酸無水物とした後、アミン：$R^{51}R^{52}NH$と反応させ、式(５－３)の化合物へ導くことができる。混合酸無水物を用いた脱水縮合反応は、製造法２に示した方法で行うことができ

る。

あるいは、式(５－２)の化合物に対して適切な縮合剤存在下に、不活性溶媒中、塩基を用いて、アミン：$R^{51}R^{52}NH$を通常０℃から室温で１時間から４８時間反応させることにより、式(５－３)の化合物に導くこともできる。

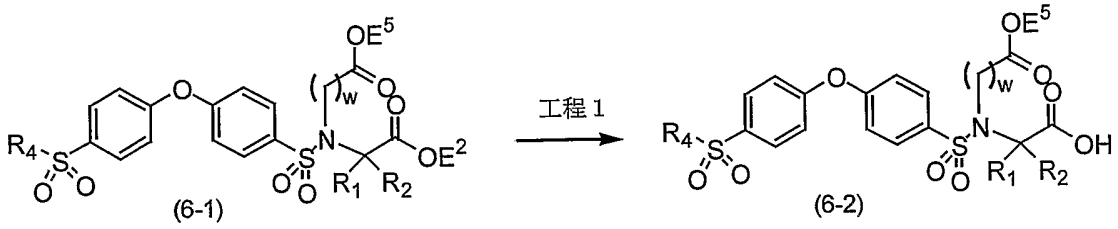
ここで縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)２２巻に表記されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド･塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、２，２’－ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの組合わせ、N，N’－ビス(２－オキソ－３－オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィンの組み合わせ、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨーダイド等の２－ハロ－１－低級アルキルピリジニウムハライド類、１，１’－カルボニルジイミダゾールなどが挙げられる。

不活性溶媒とは、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の極性有機溶媒、またはこれらの混合溶媒等である。

塩基とは、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えばＮ－メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の含窒素有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類などである。

式(５－３)の化合物は、製造法２に記載された方法を用いて、本発明の化合物(１)へ導くことができる。

(製造法６)

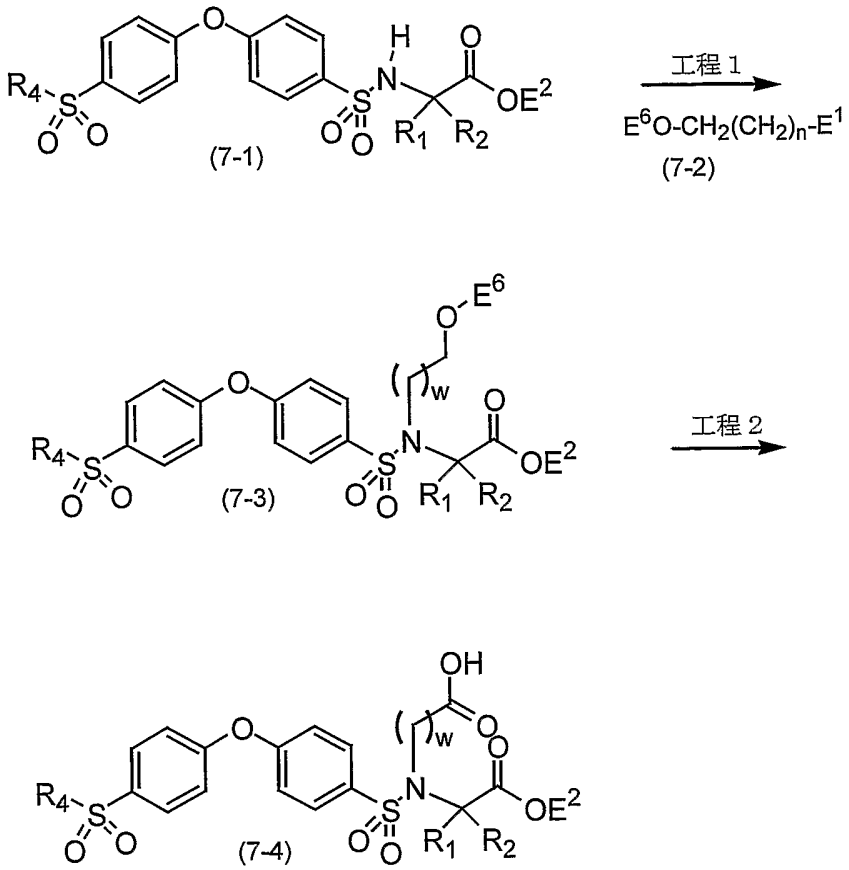


(式中、R^1、R^2、R^4、w、E^2およびE^5は前記と同義である。)

工程１：

式(６－１)の化合物は、製造法３に記載された方法を用いて製造することができる。式(６－１)の化合物は、製造法２に示した方法を用いて式(６－２)の化合物へ導くことができる。ただし、脱保護方法は、エステルE^5が脱保護されない条件を選択する。例えば、E^5がエチル基を表し、E^2がベンジル基を表わす場合、接触還元を用いて選択的にE^2のみ脱保護することができる。該方法については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(１９８１年)に記載されている。式(６－２)の化合物は、製造法２に記載された方法で、本発明の化合物(１)へと導くことができる。すなわち、－ＣＯＯE^2基をヒドロキサム酸へ変換することができる。更に、E^5を脱保護し、カルボキシ基へ変換することも可能である。

(製造法７)



(式中、R^1、R^2、R^4、w、E^1およびE^2は前記と同義であり、E^6は、ｔ－ブチルジメチルシリル基等の水酸基の保護基、または置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級ハロアルキル基を表わす。)

工程１：

式(７－１)の化合物は、製造法２に記載された方法で、製造することができる。式(７－１)の化合物と式(７－２)の化合物を、製造法３に記載された方法で反応させることにより、式(７－３)の化合物を製造することができる。

工程２：

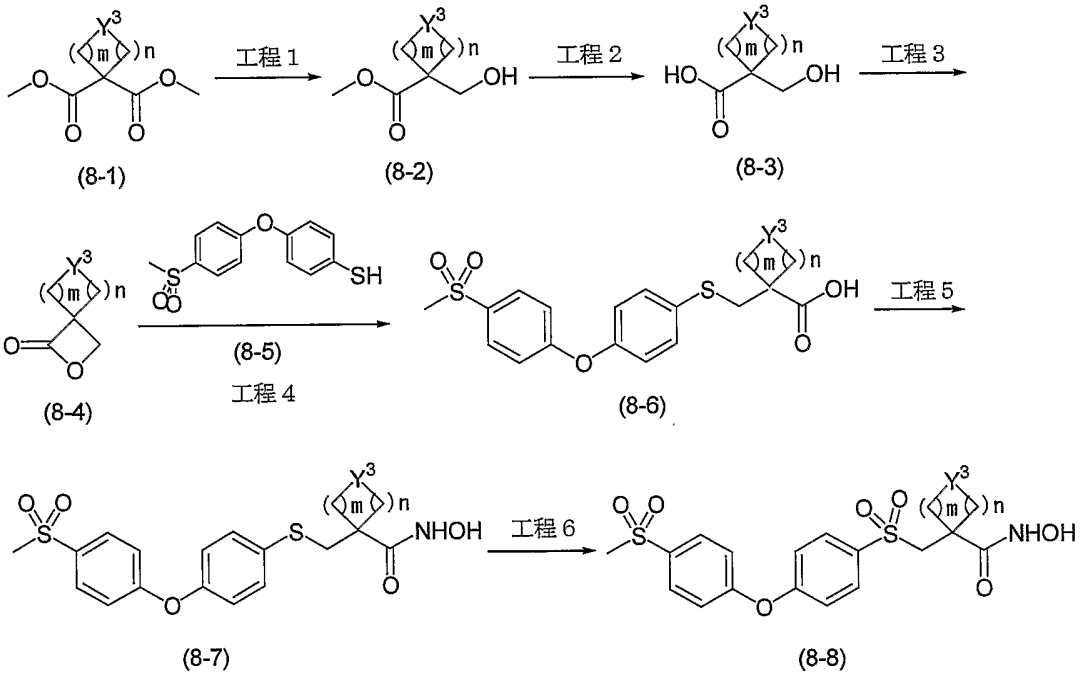
E^6が水酸基の保護基の場合、式(７－３)の化合物は、E^6を脱保護して、アルコール体とした後、水酸基を酸化することによって、式(７－４)の化合物へ導くことができる。

具体的には、例えばE^6がｔ－ブチルジメチルシリル基である時、三フッ化ホウ素エーテル錯体を塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒中で、０℃から室温で、約１５分から６時間反応させてE^6を脱保護し、中間体アルコールを形成させることができる。次いでアセトン溶媒中、ジョーンズ試薬を０℃か

ら室温で１５分から３０分間作用させることによって、式(７－４)の化合物に導くことができる。

式(７－４)の化合物のカルボキシル基を適当な保護基で保護した後、製造法５または６に記載された方法を用いて、本発明の化合物(１)を製造することができる。また、式(７－３)の化合物より製造法２と同様の方法を用いて、エステル部分をヒドロキサム酸へと変換し、本発明の化合物(１)へと導くことができる。

(製造法８)



(式中、mおよびnは前記と同義であり、Y^3は$-CH_2-O-$、$-NR^5-$または$-SO_2-$を表す。)

工程１：

還元剤により式(８－１)の化合物から式(８－２)の化合物に導く工程である。効果的な方法としては、一方のエステル基のみをアルデヒドに還元し、更にアルコールまで還元する方法である。－２０℃以下の温度(好適には-40℃から-20℃)にある(８－１)の不活性溶媒溶液(好適にはトルエンなど不活性芳香族溶媒)に適度に弱い還元剤(水素化ジイソプロピルアルミニウムなど)を作用させた後、メタノール、エタノールなどを添加する。更に、水素化ホウ素ナトリウムを加えて室温まで昇温させることで、(８－２)に導くことができる。

工程２：

エステルの加水分解工程である。メタノール等のアルコール類と水の共溶媒中の式(８－２)の化合物に、必要であればテトラヒドロフラン等のエーテル類を添加し,これに水酸化リチウムや水酸化ナトリウム等の塩基を加えて、５０℃から加熱還流下の温度で行うことができる。これを酸性条件で処理することで式(８－３)の化合物に導くことができる。

工程３：

式(８－３)の化合物に対して、適当な脱水剤を作用させてラクトン体：式(８－４)の化合物に導く工程である。

ジエチルエーテル等の不活性溶媒中の式(８－３)の化合物に対して、塩基としてトリエチルアミンなどの第３級アミン存在下に、トリフロロメタンスルホン酸無水物やメタンスルホン酸無水物などの脱水剤を作用させる方法が挙げられる。反応温度は氷冷下から室温が好ましく、反応時間は通常３０分間から１日間である。

工程４：

ラクトン：式(８－４)の化合物にチオール：式(８－５)の化合物のアニオンを作用させ､式(８－６)の化合物に導く工程である。

氷冷下から室温にあるジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒やテトラヒドロフラン等のエーテル中の式(８－５)の化合物に対して水素化ナトリウムや水素化カリウムなどの塩基を作用させる。これに対して、式(８－４)の化合物を加えることにより式(８－６)の化合物に導くことができる。

ラクトンを作用させる温度としては０℃から６０℃が好ましく、反応時間は通常３０分から１２時間である。

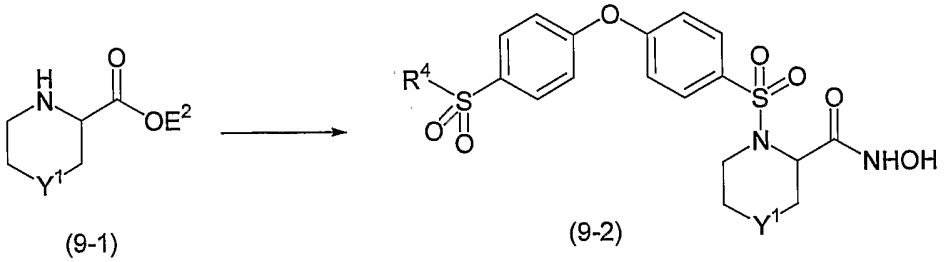
工程５：

カルボン酸：式(８－６)の化合物からヒドロキサム酸：式(８－７)の化合物に導く工程である。該工程は製造法２の工程３と同様にして行うことができる。好ましくは酸ハロゲン化法を用いる。

工程６：

スルフィド：式(８－７)の化合物から、スルホン：式(８－８)の化合物への酸化工程である。該工程は製造法１の工程２と同様にして行うことができる。

(製造法９)

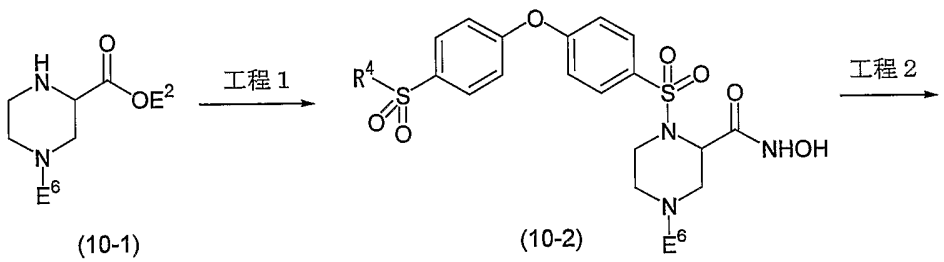


(9-1) (9-2)

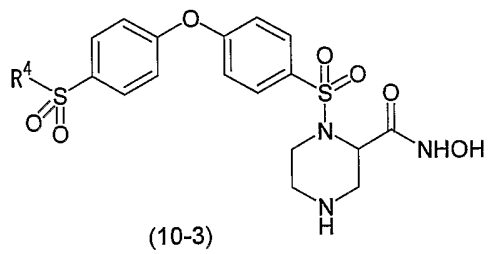
(式中、Y^1は単結合、メチレン、酸素原子または硫黄原子を表し、R^4およびE^2は前記と同義である。)

式(９－１)の化合物を原料に用いて、製造法２と同様にして、式(９－２)の化合物を合成することができる。ここで、式(９－１)の化合物は、公知の方法を用いて製造することができる。

(製造法１０)



(10-1) (10-2)



(10-3)

(式中、R^4およびE^2は前記と同義であり、E^6はE^2と異なる方法で脱保護可能なアミノ基の保護基を表わす。)

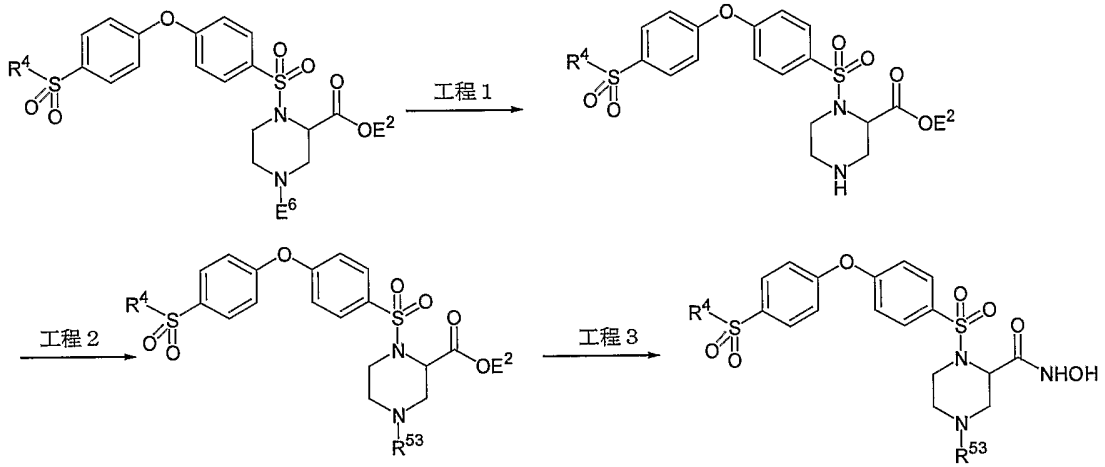
工程１：

式(１０－１)を原料に用い、製造法２と同様にして、式(１０－５)の化合物を合成することができる。E^6がアミノ基の保護基を表す場合、E^6とE^2の組み合わせとしては、例えば、ベンジル基とメチル基など低級アルキル基との組み合わせ、t-ブトキシカルボニル基とメチル基など低級アルキル基との組合わせなどである。式(１０－１)の化合物は市販品を用いるか、公知の方法で調製することができる。

工程２：

前記プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(１９８１年)に記載された方法を用いて、式(１０－２)の化合物を脱保護することができる。

(製造法１１)



(式中、R^4、E^2およびE^6は前記と同義であり、R^{53}は式(１)においてR^3とR^1が一緒になって形成するヘテロシクロアルカンの置換基を表わす。)

工程１:

製造法１０と同様にして合成した式(１１－１)の化合物の保護基を脱保護することにより、式(１１－２)の化合物を合成することができる。ここで脱保護条件は、エステルの保護基E^2が反応しなければ特に限定されない。例えば、E^2がメチル基、エチル基などの低級アルキル基で、E^6がベンジルのとき、製造法２の工程２(２)に記載された方法を用いることができる。また、E^6がt－ブチルの場合、製造法２の工程２(３)に記載された方法を用いることができる。

工程２:

(R^{53}が低級アルキルカルボニル基、低級アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アリールスルホニル基等で表される場合)

不活性溶媒中、トリエチルアミンなどの３級アミン、ピリジンなどの含窒素塩基または炭酸カリウム等の塩基存在下に、アシルクロリドなどアシルハライドを式(１１－２)の化合物に作用させる方法が挙げられる。ここで、不活性溶媒としてはジクロロメタンなどハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテ

ル類が好ましい。反応温度は0℃から加熱還流下で行うことができ、0℃から室温が好ましい。また、カルボン酸を用いたときには、(製造法5)－工程2と同様にして合成することができる。

(R^{53}が低級アルキルカルバモイル基等で表される場合)

式(11－2)の化合物に対してイソシアネートを必要ならば、トリエチルアミンなどの3級アミン、ピリジンなどの含窒素塩基、不活性溶媒存在下に作用させる方法が挙げられる。または、式(11－2)の化合物に対して、不活性溶媒中、クロロギ酸4-ニトロフェニルやホスゲンなどを3級アミン存在下に反応させた後、1級または2級のアミンを作用させる方法が挙げられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類が好ましい。反応温度は0℃から加熱還流下であり、室温から加熱還流下が好ましい。

(R^{53}が置換もしくは無置換の低級アルキル基等で表される場合)

製造法3と同様の方法で合成することができる。

工程3：

製造法2と同様の方法で合成することができる。

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1981年)等に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリ低級アルキルシリル、アセチル、ベンジル等を挙げることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法[例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 参照]、あるいはそれらに準じた方法により行う

ことができる。

また、上記製造方法における、中間体、または最終生成物は、その官能基を適宜変換することによって、本発明に含まれる別の化合物へ導くこともできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R．C．ラロック(Larock)著(１９８９年)等参照]によって行うことができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として式(１０－１)の化合物の光学活性体を使用することもできる。

本発明の化合物(１)が、光学異性体、立体異性体、互変異性体、および／または幾何異性体を有する場合、本発明の化合物(１)は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

本発明の化合物(１)に、不斉炭素原子にもとづく１個以上の立体異性体が存在する場合、該異性体およびそれらの混合物もまた、本発明の範疇に含まれる。

本発明には、本発明の化合物(１)の薬学的に許容しうる塩もまた含まれる。本発明の化合物(１)が、カルボキシ基などの酸性基を有する場合、その塩基塩を製造するための物質として使用できる塩基は、それらの化合物と無毒性の塩基塩を形成するものである。それら無毒性塩基塩には、薬理学的に許容しうるカチオン、例えばアルカリ金属塩(例えばカリウム塩およびナトリウム塩)およびアルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩)、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばＮ－メチルグルカミン(メグルミン)、薬剤学的に許容しうる有機アミンの低級アルカノールアンモニウム塩その他の塩基塩が含まれるが、これらに限定されないし、これらの水等の薬剤学的に許容しうる溶媒和物でもよい。

本発明の化合物(１)が、ピリジルなどの塩基性基を有している場合、その酸付

加塩を製造するために用いる酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち薬理学的に許容しうるアニオンを含有する塩類、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、パモエート[1,1′－メチレン－ビス－(2－ヒドロキシ－3－ナフトエート)]などの塩類を形成する酸である。

本発明の化合物(1)の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明の化合物(1)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

本発明は、本発明の化合物(1)のプロドラッグも包含する。遊離のアミノ基、アミド基、ヒドロキシ基またはカルボキシル基をもつ化合物は、プロドラッグに変換できる。プロドラッグとしては、アミノ酸残基、または複数(例えば2～4個)のアミノ酸残基を含むペプチドが、ペプチド結合を介して遊離のアミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシル基に共有結合した化合物が挙げられる。

ここで、アミノ酸残基としては、同一もしくは異なる任意のアミノ酸残基が挙げられ、例えば20種類の天然アミノ酸、4－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3－メチルヒスチジン、ノルバリン、β－アラニン、γ－アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、メチオニンスルホンなどが挙げられる。

また、プロドラッグとしては、ヒドロキサム酸基の酸素原子、および/または窒素原子に共有結合したカーボネート、カルバメート、アミドおよび低級アルキルエステルも含まれる。

また、本発明の化合物(1)がカルボキシル基を有する場合、例えばChemistry

and Industry, 1980, 435; Advanced Drug Discovery Reviews, 3, 39 (1989)に記載のプロドラッグなどが挙げられる。具体的には、カルボン酸の、エチルエステル等の低級アルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ(1－メチル)メチル基等の低級シクロアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アシロキシメチルエステル、グリコレート、ラクテート、モルホリノエチルエステル等の生体内で分解されうるエステルが挙げられる。

また、本発明の化合物(1)が水酸基を有する場合のプロドラッグとしては、例えばアセチル基等のエステルが挙げられる。

本発明の化合物(1)、その薬学的に許容される塩、またはそれらのプロドラッグは、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的(例えば、静脈内、皮下、もしくは点滴剤、筋肉内注射、皮下注射、鼻腔内服剤、目薬、坐剤、経皮投与剤(軟膏、クリーム、ローション等)として投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。

これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、滑沢剤、崩壊剤などを含有することができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。また、適宜矯味矯臭剤を用いることもできる。

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料などを挙げることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビット等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α－デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等の澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デ

キストラン；プルランなどの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；燐酸カルシウム等の燐酸塩；炭酸カルシウム等の炭酸塩；硫酸カルシウム等の硫酸塩；などの無機系賦形剤を挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蝋等のワックス類；硼酸：アジピン酸；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；ＤＬ－ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の珪酸類；および、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば、前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾール等のフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸を挙げることができる。

経口投与用には、賦形剤を含有する錠剤を、種々の崩壊剤の他に、造粒結合剤と一緒に用いてよい。また、滑沢剤は、しばしば錠剤成形用に極めて有用である。同様の種類の固体組成物を、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい（ここで好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖、高分子量ポリエチレングリコールも含まれる）。経口投与用に水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が望まれる場合、その活性成分は、種々の甘味剤、着香剤、着色剤または染料と一緒に、そして必要に応じて、乳化剤および／または懸濁化剤も、希釈剤と共に組合わせることができる。該希釈剤としては、水、エタノール、プロピレングリコー

ル、グリセリン、またはそれらの混合物が挙げられる。動物の場合、それらは、動物用飼料または飲料水中に５－５０００ppm、好ましくは２５－５０００ppmの濃度で含まれる。

非経口投与用(筋肉内、腹腔内、関節内、皮下および静脈内使用)には、通常、活性成分の滅菌注射用溶液を製造する。本発明の化合物のゴマ油もしくはラッカセイ油中かまたは水性プロピレングリコール中溶液を用いることができる。それら水溶液は、必要ならば、好ましくは８より大のｐＨで適当に調整され、緩衝液とすることができる。また液体希釈剤で等張にすることが好ましい。この水溶液は、静脈内注射用に適している。それら油状溶液は、関節内、筋肉内および皮下注射用に適している。無菌条件下でのこれら全ての溶液の製造は、当業者に周知の標準的な製剤技術によって容易に行われる。

鼻腔内投与または吸入による投与には、活性化合物は、患者が絞り出すもしくはポンプで放出するポンプスプレー容器からの溶液もしくは懸濁液の形で、または加圧式容器もしくはネブライザーからのエアゾルスプレー状態として、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスを使用して、供給される。加圧式エアゾルの場合、投与単位は、計量された一定量を供給するバルブを与えることによって決定ができる。加圧式容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を入れることができる。吸入器または吹入器で用いるためのカプセルおよびカートリッジ(例えば、ゼラチンから製造される)は、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤の粉末配合物を含有する製剤とすることができる。

また本発明の化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの慣用的な坐剤基材を含有する坐剤または停留浣腸剤などの肛門用組成物中で製剤化できる。

本発明の化合物(１)、その薬学的に許容される塩、およびそれらのプロドラッグを投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、１日当たり、下限として、０．０１ mg(好ましくは1 mg)、上限として、５０００ mg(好ましくは５００mg)を、１回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場

合には、成人に対して、１日当たり、下限として、０．０１mg(好ましくは0.1mg)、上限として、１０００mg(好ましくは３０mg)を、１回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。

本発明の化合物(１)、そのプロドラッグ、およびそれらの薬学的に許容される塩はマトリックス金属プロテアーゼ阻害剤として有用である。したがって、過剰のまたは望ましくないマトリックス金属プロテアーゼに関係する疾患を治療または予防するのに使用される。

過剰のまたは望ましくないマトリックス金属プロテアーゼに関係する疾患としては、関節炎(例えば、変形性関節症およびリウマチ様関節炎)、炎症性腸疾患、クローン病、気腫、急性呼吸困難症候群、ぜん息、慢性閉塞性疾患、慢性気管支炎、気管支炎、アルツハイマー病、器官移植片毒性、悪液質、アレルギー反応、アレルギー性接触過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、癌(例えば固形腫瘍癌、例えば結腸癌、乳癌、肺癌および前立腺癌、および造血悪性、たとえば白血病およびリンパ腫)、組織潰瘍、再狭窄、歯周病、表皮水疱症、骨粗鬆症、人工関節移植片の弛緩、アテローム硬化症(例えば、アテローム硬化性局面破裂、アテローム性斑裂開)、大動脈瘤(例えば、腹部大動脈瘤および脳大動脈瘤)、うっ血性心不全、心筋梗塞、発作、大脳虚血、頭外傷、脊髄損傷、神経変性疾患(急性および慢性)、自己免疫疾患、ハンチントン病、パーキンソン病、片頭痛、うつ病、末梢神経障害、痛み、大脳アミロイド血管障害、ヌートロピックまたは認識増強、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、接眼レンズ脈管形成、角膜損傷、黄斑変性、異常創傷治癒、熱傷、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性潰瘍、腫瘍浸潤、腫瘍増殖、腫瘍転移、角膜瘢痕、強膜炎、ＡＩＤＳ、敗血症、敗血性ショック、ざ瘡、急性感染、アルコール中毒、ＡＬＳ、過敏症、狭心症、血管線維腫、食欲不振、ＡＲＤＳ、アスピリン非依存性抗血栓症、アトピー性皮膚炎、良性増殖症、出血、骨折、火傷、悪液質、心筋症、大脳出血、大脳血管性痴呆、ＣＨＦ、慢性皮膚創傷、冠動脈血栓症、のう胞性線維症、褥瘡性潰瘍、デュシェーヌ筋ジストロフィー、気腫、子宮内膜症、表皮水疱症、眼病、線維症、胃炎、糸球体病、糸球体腎炎、痛風、移植拒絶反応、歯茎炎、ＧＶＨＤ、橋本甲状腺炎、頭部外傷、頭痛、血管腫、肝炎、多毛症、高血圧、イン

シュリン抵抗性、間隙性腎炎、虚血、虚血性心臓病、カポージ肉腫、角質化、角膜炎、腎不全、リーシュマニア症、らい病、白血病、白血球浸潤、肝硬変、マラリア、下顎関節病、記憶障害、髄膜炎、片頭痛、流産、多発脳梗塞性痴呆、筋ジストロフィー、筋肉痛、重症筋無力症、ミエニン分解症、心筋梗塞、近視、血管新生緑内障、神経炎、眼腫瘍、視神経炎、パジェット病、疼痛、膵炎、パーキンソン病、歯周炎、末梢血管病、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、早産、胚膜早期裂開、プリオン病、増殖性網膜症、蛋白尿、偽痛風、乾癬、翼状片、肺気腫、放射線障害、ガラガラヘビ咬傷、ライター症候群、腎線維症、遠心咬合、再発性灌流障害、再狭窄、強膜炎、硬皮症、老年痴呆、老化、敗血症、敗血症性ショック、シャープ症候群、シェーグレン症候群、ＳＬＥ、脊椎分離症、狭窄症、不妊症、発作、鬱血性血栓症、化学療法による中毒症、中毒性ショック、結核、尿毒症、脈管炎、心室拡張、表皮水疱症およびメタロプロティナーゼ発現により特徴づけられる他の疾病。

特定の疾病の治療に本発明の化合物を用いる場合、本発明の化合物はその疾病のために使用される種々の存在する治療剤と組合わすことができる。リウマチ様関節炎または変形性関節症に対しては、本発明の化合物は、ＴＮＦα阻害剤、抗ＴＮＦモノクローナル抗体およびＴＮＦ受容体免疫グロブリン分子(Enbrel登録商標)、低用量メトトレキセート、レフニミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィン、標準的非ステロイド抗炎症剤、例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン類、例えばフェニルブタゾン、サリチル酸類、例えばアスピリン、シクロオキシゲナーゼ(ＣＯＸ)２阻害剤、例えばメロキシカム・セレコキシブおよびロフェコキシブ、鎮痛剤および関節内治療剤、例えばコルチコステロイド、およびヒアルロン酸、例えばヒアルガンおよびシンビクス等と組合わせて使用することができる。

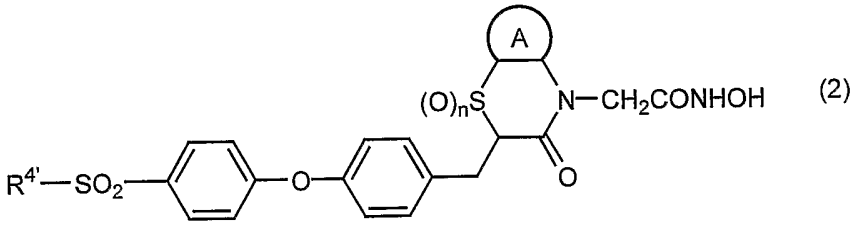
本発明の化合物はまた、抗癌剤、例えばエンドスタチンおよびアンジオスタチンまたは細胞毒性薬物、例えばアドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、タキソール、タキソテレおよびアルカロイド、例えばビンクリ

スチン、および抗代謝物、例えばメトトレキサートと組合しても使用され得る。本発明の化合物はまた、心臓血管剤、例えばカルシウムチャネル遮断薬、脂質低下剤、例えばスタチン、フィブレート、β－遮断薬、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシン－２受容体アンタゴニストおよび血小板凝集インヒビターと組合わせても使用できる。

本発明の化合物はまた、中枢神経系薬剤、例えば抗うつ剤(例えばセルトラリン)、抗パーキンソン薬剤(例えばデプレニル、Ｌ－ドーパ、レクィップ、ミラテックス、ＭＡＯＢインヒビター、例えばセレジンおよびラサギリン、comP阻害剤、例えばＡ－２阻害剤、ドパミン再摂取阻害剤、ＮＭＤＡアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドパミンアゴニスト、および神経酸化窒素合成阻害剤)、および抗アルツハイマー薬剤、例えばアリセプト、タクリン、ＣＯＸ２阻害剤、プロペントフィリン(propentofylline)またはメトロフォネートと組合わせて使用できる。

本発明の化合物はまた、骨粗鬆症剤、例えばドロロキシフェン、フォソマックス、エチドロネートおよび免疫抑制剤、例えばＦＫ－５０６およびラパマイシンと組合わせも使用し得る。

本発明はまた、一般式(２)



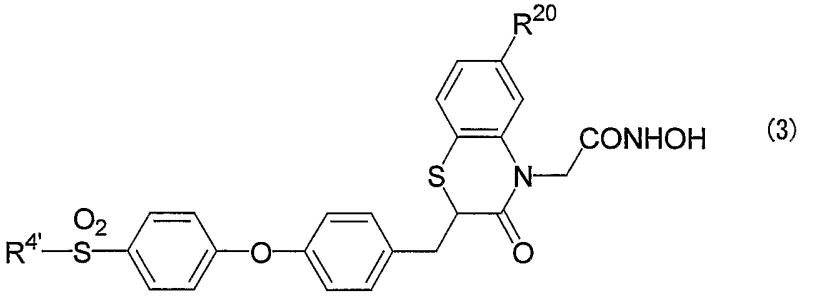
[式中、環Ａは置換または無置換のベンゼン環または芳香族５～６員ヘテロ環を表わし、$R^{4'}$は炭素数１～４の低級アルキル基を表わし、そしてｎは０～２の整数を意味する。]

で表わされる化合物を有効成分とするＭＭＰ－１およびＭＭＰ－１４に対して非選択的であることを特徴とするＭＭＰ－３および／またはＭＭＰ－１３阻害剤に関する。

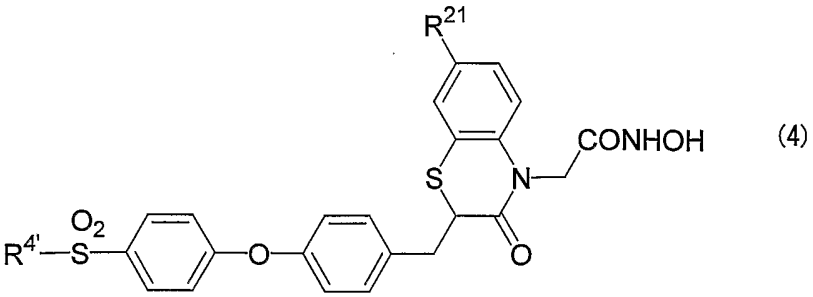
式(２)において、ｎは好ましくは０であり、$R^{4'}$は好ましくは炭素数１～３の低級アルキル基であり、更に好ましくはメチル基である。

式(2)中、環Aが置換されている場合、1～3の置換基で置換されていてもよい。環Aの置換基としては、前記アリール基またはヘテロアリール基における置換基と同じものが挙げられる。好ましくは環Aの置換基としては、カルボキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基が挙げられる。特に好ましくは、カルボキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキル基が挙げられ、該低級アルキル基の置換基としては、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基などが挙げられる。

式(2)中、環Aは好ましくは、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ピラゾールである。式(2)で表される化合物の好ましい態様として、以下の式(3)または式(4)で表される化合物が挙げられる。



(3)



(4)

($R^{4'}$は前記と同義であり、R^{20}およびR^{21}は環Aにおける置換基と同義である。)

式(2)で示される化合物は、上記の化合物(1)の場合と同様にして投与される。

なお、式(2)で示される化合物は公知であり、WO 00/63197パンフレットに記載の方法により製造することができる。

実施例

以下実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

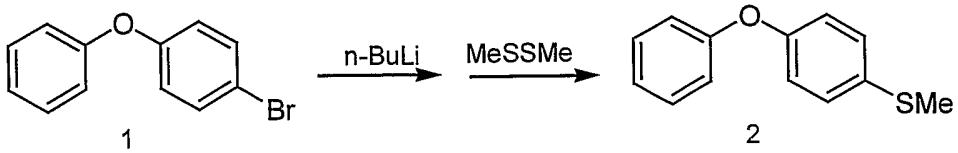
以下の実施例は本発明化合物の製造を示す。NMRデータはｐｐｍ(δ)で報告され、試料溶媒からのジュウテリウムのロック信号に対比したものである。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。室温または周囲温度は２０℃から３０℃を表わす。非水性反応はすべて窒素雰囲気下で行われた。減圧下での濃縮は、回転蒸発器を用いたことを意味する。

得られた目的化合物は必要ならば、例えば再結晶、再沈殿、または、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウムーシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスＬＨ－２０(ファルマシア社製)、アンバーライトＸＡＤ－１１(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンＨＰ－２０(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、または、シリカゲルもしくは低級アルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。)を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

実施例１

４－(４－メチルスルホニルフェノキシ)フェニルスルホニルクロリドの合成

工程(i)

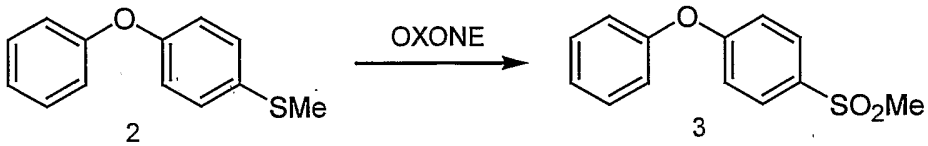


1 2

窒素雰囲気下の化合物１(69g)のＴＨＦ(350ml)溶液を内温－７０℃に冷却した。これにｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(ｆ＝1.56、187ml)を内温－６５℃以下で滴下した。全量滴下したのち、１時間同温度で撹拌した。次いで、メチルジスルフィド(26.2ml)を内温－６０℃以下で滴下した。撹拌を続け、ゆっくりと室温に戻した。一晩撹拌後、反応系に水(50ml)を滴下し、反応を終了させた。反応

系を減圧濃縮し、塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルから抽出した。油層を水洗後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル＝９／１)で精製し、化合物２(61.7g、淡黄色液体)を得た。

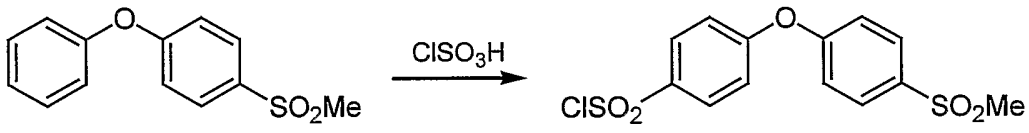
工程(ii)



2 3

化合物２(20g)、酢酸エチル(250ml)、メタノール(250ml)、水(200ml)の混合溶液にＯＸＯＮＥ(登録商標)(122g、アルドリッチ社)を小分けして加えた。３時間攪拌後、反応系に酢酸エチル(200ｍｌ)を加え、沈殿を濾別した。濾液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。油層を水洗後、硫酸ナトリウムで脱水、減圧濃縮した。得られた白色固体を減圧乾燥した。これを２回繰り返し、化合物３(46g)を得た。

工程(iii)



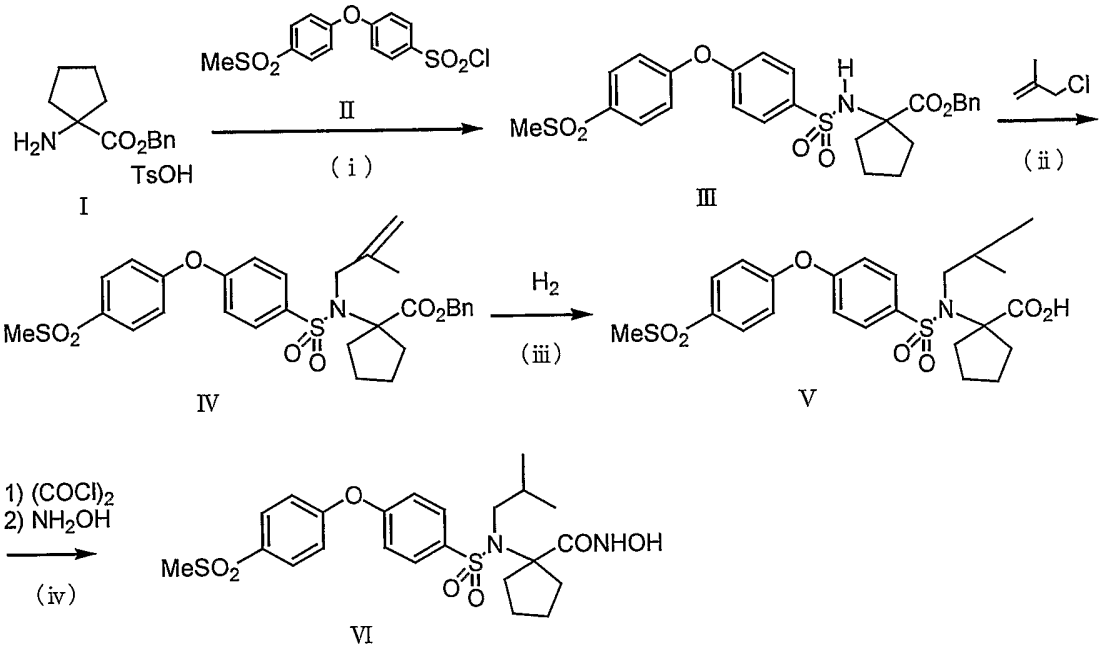
3 4

窒素雰囲気下にしたクロロ硫酸(60g)を氷冷下で攪拌した。これに化合物３(20グラム)を加え、自然に任せて室温に戻した。一晩攪拌後、反応系を氷水(500ml)に加えた。生成した白色固体を濾取し、水洗後、減圧乾燥し、白色固体化合物４(21g,77%)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.19(s,3H), 7.09(m,2H), 7.17(m,2H), 7.67(m,2H), 7.90(m,2H)

実施例２

Ｎ－ヒドロキシ－1－[イソブチル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]シクロペンタンカルボキサミドの合成



工程(i)

化合物I(37g)、ジイソプロピルエチルアミン(35ml)、ジメチルホルムアミド(400ml)を0℃で攪拌した。これに化合物II(33g)を小分けにして加えた。終夜攪拌で室温まで昇温した。塩酸水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。油層を分離し、炭酸カリウム溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮し、化合物III(37.6g)を得た。

工程(ii)

化合物III(37.6g)にジメチルホルムアミド(200ml)、塩化β-メタリル(8.36g)、炭酸カリウム(14.72g)、ヨウ化カリウム(1.18g)を加えた後、70℃で14時間攪拌した。室温に戻して、酢酸エチルと水を加えて抽出した。油層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=7/3から6/4)で精製し、化合物IV(38.2g)を得た。

工程(iii)

化合物IV(38.2g)に酢酸エチル(300ml)、5%パラジウム/炭素(2g)を加え、室温、常圧の水素雰囲気下で攪拌した。8時間後、触媒をセライト濾別し、減圧濃縮し、化合物V(32.1g)を得た。

工程(iv)

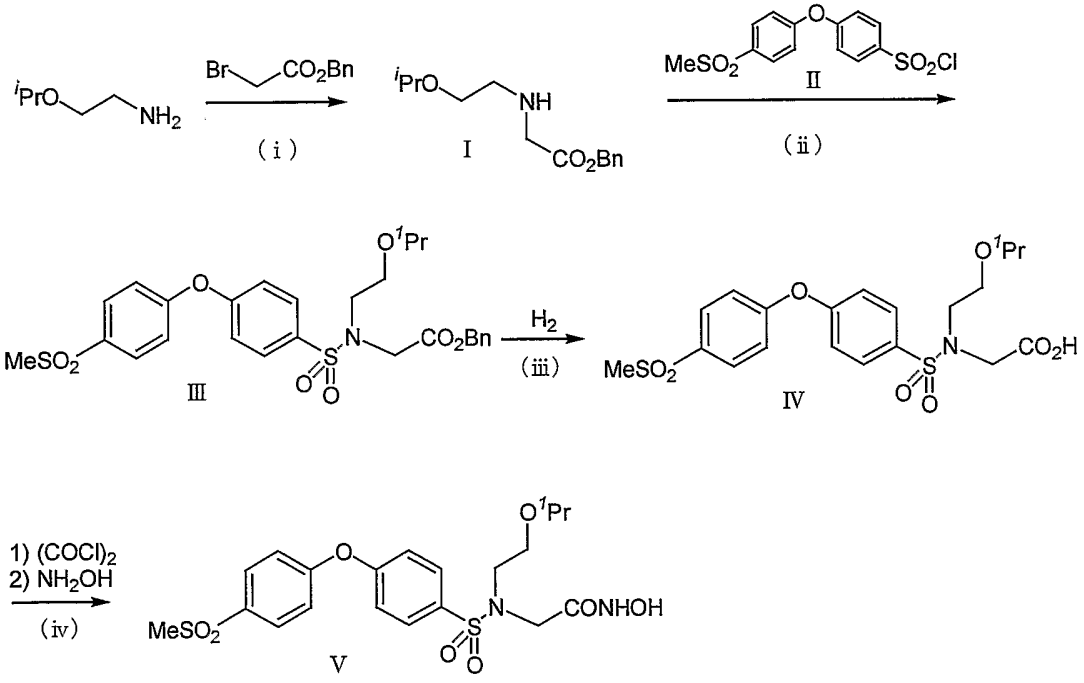
化合物V(32.1g)のジクロロメタン(400ml)溶液にジメチルホルムアミド(0.1g)

を加え、０℃で攪拌した。これにオギザリルクロリド(7.46ml)を加えた。１時間後、室温にして６時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン(250ml)を加えた。この溶液を、０℃で攪拌したヒドロキシルアミン塩酸塩(22.9g)、炭酸水素ナトリウム(38.8g)、テトラヒドロフラン(200ml)、水(20ml)の混合溶液に滴下した。反応溶液を減圧濃縮後、酢酸エチルと塩酸水を加えて、抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝4/6から3/7)で精製し、化合物VI(32.4g)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.83(d, J=6.4Hz, 6H), 1.47(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.95(m, 1H), 2.29(m, 2H), 3.18 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 7.24-7.33(m, 4H), 7.84(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.78(s, 1H), 10.30(s, 1H)

実施例３

N^1－ヒドロキシ-N^2－(２－イソプロポキシエチル)－N^2－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミドの合成



工程(ｉ)

２-イソプロポキシエチルアミン(2.5g)、ジイソプロピルエチルアミン(4.22ml)、ジメチルホルムアミド(30ml)を０℃で攪拌し、ブロモ酢酸ベンジル(3.3ml)を滴下した。室温まで昇温し、８時間後酢酸エチルと食塩水から分液抽

出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝1/4)で精製し、化合物Ｉ(4.3ｇ)を得た。

工程(ii)

0℃の化合物Ｉ(1g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.4ml)、ジメチルホルムアミド(30ml)に対して、化合物II(1.4g)を小分けにして加えた。室温として１２時間後、酢酸エチルと塩酸水から分液抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝1/1)で精製し、化合物III(1.5g)を得た。

工程(iii)

化合物III(1.47g)に酢酸エチル(30ml)、5%パラジウム/炭素(0.1g)を加えて、室温、常圧の水素雰囲気下で攪拌した。８時間後、触媒をセライト濾別し、減圧濃縮し、化合物IV(1.2g)を得た。

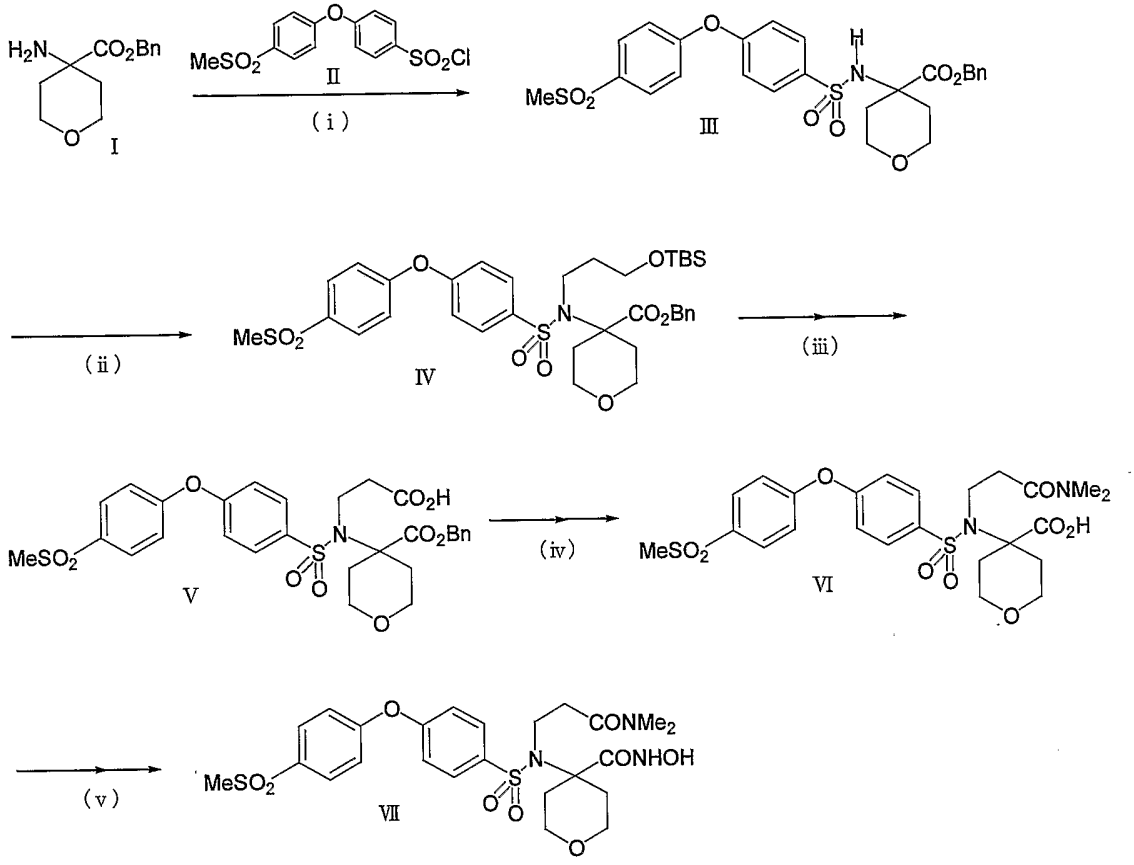
工程(iv)

化合物IV(1.19g)にジクロロメタン(20ml)、ジメチルホルムアミド(10mg)を加えた後、0℃でオギザリルクロリド(0.3ml)を加えた。室温で５時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン(15ml)を加えた。この溶液を0℃で攪拌したヒドロキシルアミン塩酸塩(0.9g)、炭酸水素ナトリウム(1.5g)、テトラヒドロフラン(20ml)、水(5ml)の混合溶液に滴下した。反応溶液を酢酸エチルと塩酸水を加えて、抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムから結晶化し、化合物V(0.8g)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.02(d, J=6.0Hz, 6H), 3.23(s, 3H), 3.33(m, 2H), 3.48(m, 3H), 3.81(m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.90(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.90(s, 1H), 10.53(s, 1H)

実施例４

Ｎ－{４－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル}－Ｎ－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニンジメチルアミドの合成



工程(i)

化合物I(4g)、ジイソプロピルエチルアミン(5.9ml)、テトラヒドロフラン(100ml)を0℃で撹拌し、これに化合物II(6.0g)を小分けにして加えた。4時間後反応系を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと食塩水から抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1、1/2)で精製し、化合物III(3.0g)を得た。

工程(ii)

0℃で撹拌した化合物III(3.0g)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、カリウムヘキサメチルジシラジド(1.5g)を加えた。10分後、室温とした。更に90分後、3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-1-ヨードプロパン(2.12g)のジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加えた。2日間撹拌後、酢酸エチルと食塩水から抽出した。硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1、1/2、0/1)で精製した。化合物IV(1.2g)を得た。また、同時に化合物IVの脱シリル体であるアルコール体(0.6g)を得た。

工程(iii)

化合物IV(1.17g)のジクロロメタン(50ml)溶液に対して、0℃でトリフロロボランジエチルエーテル錯体(0.43ml)を加えた。２時間後、０．５規定塩酸とクロロホルムで分液抽出した。硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮した。

この残渣に工程(ii)で得たアルコール体(0.6グラム)を加え、アセトン(40ml)を加えた。この溶液に、室温でJone's 試薬を反応系が橙色となるまで加えた。２０分後、沈殿をセライト濾別し、濾液を酢酸エチルと水で分液抽出した。油層を減圧濃縮後、トルエンと炭酸カリウム溶液から抽出した。水層を塩酸水で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮し、化合物V(1.24g)を得た。

工程(iv)

－１５℃の化合物V(0.47g)、N-メチルモルホリン(0.25ml)、テトラヒドロフラン(30ml)溶液に、イソプロピルクロロホルメイト(0.1ml)を滴下した。１５分後、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(２モル濃度、0.76ml)を滴下した。３０分後、塩酸水と酢酸エチルから分液抽出した。油層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝1/4)で精製した。精製したアミド体に、酢酸エチル(30ml)、５％パラジウム/炭素(80mg)を加えて、室温、常圧の水素雰囲気下で攪拌した。４時間後、触媒をセライト濾別し、減圧濃縮し、化合物VI(0.4g)を得た。

工程(v)

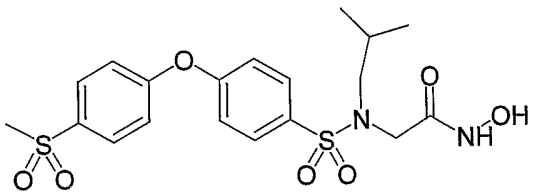
化合物VI(0.42ｇ)、ジイソプロピルアミン(0.15ml)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、室温でＯ－(１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル)－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルーウロニウム　ヘキサフロロホスフェイト (HBTU、0.3g)を加えた。３時間後、ジイソプロピルアミン(0.3ml)、Ｏ－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.2ｇ)を加え、８０℃で１２時間攪拌した。室温に戻して、酢酸エチルと重曹水で分液抽出した。油層を塩酸水、食塩水の順で洗浄して、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル＝0/1、1/100)で精製した。精製物にテトラヒドロフラン(10ml)、メタノール(20ml)、５％パラジウム/炭素(0.1g)を加えて、室温、常圧の

水素雰囲気下で攪拌した。４時間後触媒をセライト濾別し、減圧濃縮し、化合物VII(0.1ｇ)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.91(m, 2H), 2.29(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.38 (t, J= 10.8Hz, 2H), 3.49(m, 2H), 3.71(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.89(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.96(s, 1H), 10.69(s, 1H)

以下の実施例５－４８のうち、実施例５－７、９－２４、３２－３５、３７－３８、４１－４２、および４６－４８の化合物は実施例２と同様にして製造され、実施例８、３６、３９－４０、および４３－４４の化合物は実施例３と同様にして製造され、そして実施例２５－３１、および４５の化合物は実施例４と同様にして製造された。

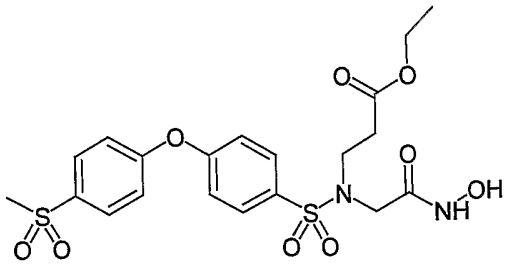
実施例５



N'$^{1'}$－ヒドロキシ-N'$^{2'}$－イソブチル－N'$^{2'}$－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.82(d, J=6.8Hz, 6H), 1.85(m, 1H), 2.92(d, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.71(s, 2H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.87 (m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.91(s, 1H), 10.58(s, 1H).

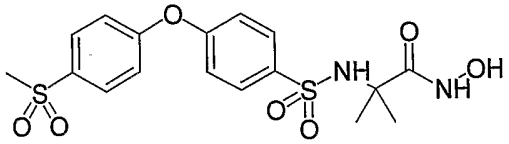
実施例６



エチルN－[２－(ヒドロキシアミノ)－２－オキソエチル]－N－({４-[４-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.63(t, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.41(t, J= 7.6Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 4.04(q, J=7.2Hz, 2H), 7.23-7.34(m, 4H), 7.88(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.94(s, 1H), 10.62(s, 1H).

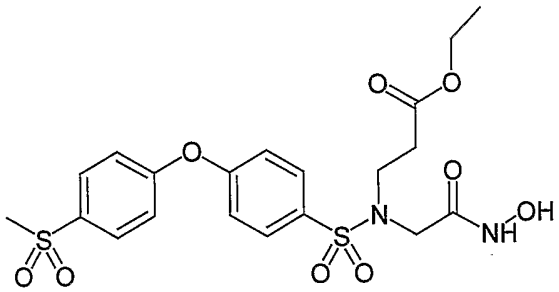
実施例７



N'[1']－ヒドロキシ－２－メチル－N'[2']－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アラニンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.25(s, 6H), 3.22(s, 3H), 7.25-7.31(m, 4H), 7.80(br, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.96(m, 2H), 8.74(s, 1H), 10.40 (s, 1H).

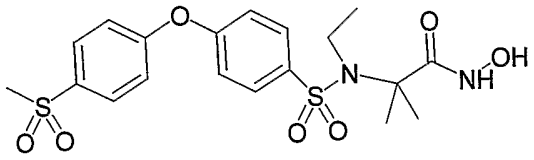
実施例８



エチルN－[２－(ヒドロキシアミノ)－２－オキソエチル]－N－({４－[４-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.63(t, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.41(t, J= 7.6Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 4.04(q, J=7.2Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 4H), 7.88(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.94 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

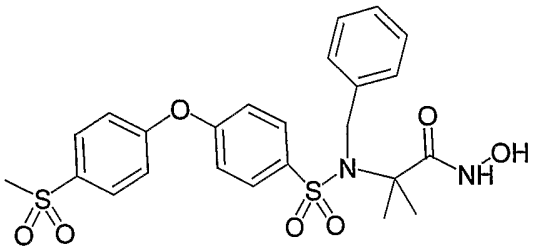
実施例９



N'[1']－ヒドロキシ－N'[2']－エチル－２－メチル－N'[2']－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アラニンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.12(t, J=6.8Hz, 3H), 3.19-3.24(m, 5H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.96-8.03(m, 4H), 8.76 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

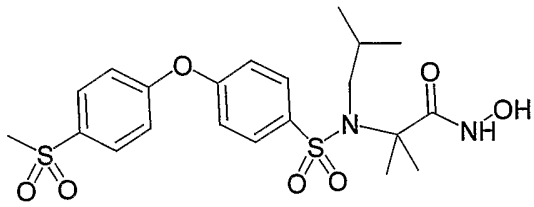
実施例１０



N'$^{2'}$－ベンジル－N'$^{1'}$－ヒドロキシ－２－メチル－N'$^{2'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アラニンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.46(s, 6H), 3.23(s, 3H), 4.56(s, 2H), 7.17-7.24(m, 7H), 7.32(m, 2H), 7.94-7.99(m, 4H), 8.78(s, 1H), 10.41 (s, 1H).

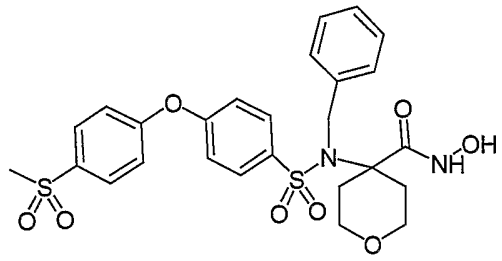
実施例１１



N'$^{1'}$－ヒドロキシ－N'$^{2'}$－イソブチル－２－メチル－N'$^{2'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アラニンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.74(d, J=6.8Hz, 6H), 1.45(s, 6H), 1.86(m, 1H), 3.07(d, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 7.25-7.30(m, 4H), 7.96-7.99(m, 4H), 8.75(s, 1H), 10.36 (s, 1H).

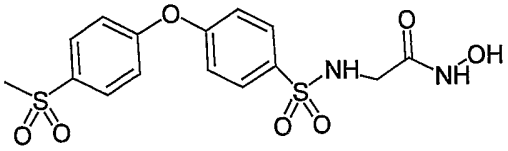
実施例１２



４－[ベンジル({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－N－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.82(m, 2H), 2.38(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.64(m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.22-7.39(m, 9H), 7.88(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.92(s, 1H), 10.68 (s, 1H).

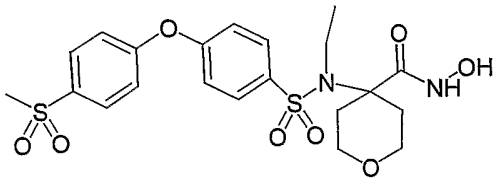
実施例１３



N'[1']－ヒドロキシ－N'[2']－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.26(s, 3H), 3.35(s, 2H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.85(m, 2H), 7.96(m, 2H), 8.02(brs, 1H), 8.88(s, 1H), 10.56 (s, 1H).

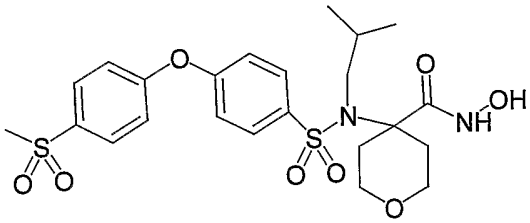
実施例１４



４－[エチル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－N-ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.16(t, J=6.8Hz, 3H), 1.90(m, 2H), 2.30(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.36(q, J=6.8Hz, 2H), 3.72(m, 2H), 7.26-7.35(m, 4H), 7.90(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.94(s, 1H), 10.65 (s, 1H).

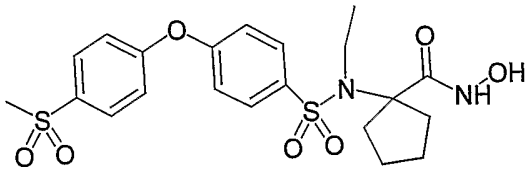
実施例１５



Ｎ－ヒドロキシ－４－[イソブチル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.84(d, J=6.8Hz, 6H), 1.82-2.02(m, 3H), 2.27(m, 2H), 3.18-3.32(m, 7H), 3.72(m, 2H), 7.28-7.33(m, 4H), 7.85 (m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.95(s, 1H), 10.65 (s, 1H).

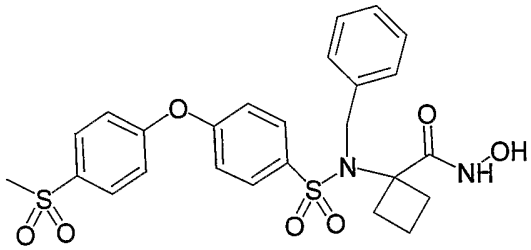
実施例１６



1－[エチル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－N－ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.15(t, J=7.2Hz, 6H), 1.47-1.62(m, 4H), 1.90(m, 2H), 2.30(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.37(q, J=7.2Hz, 2H), 7.25(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.90(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.77(s, 1H), 10.34 (s, 1H).

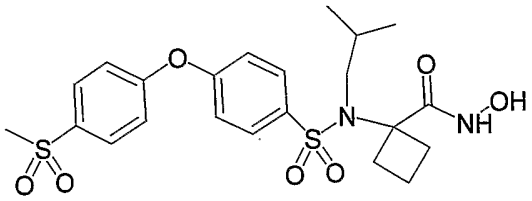
実施例１７



1－[ベンジル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－N－ヒロドキシシクロブタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.68(m, 2H), 2.40(m, 4H), 3.24(s, 3H), 4.56(m, 2H), 7.16(m, 2H), 7.27-7.36(m, 4H), 7.69(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.89(s, 1H), 10.80(s, 1H).

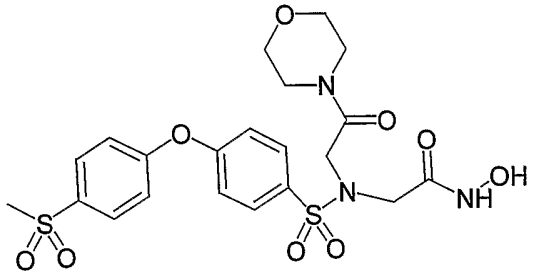
実施例１８



N－ヒドロキシ－１－[イソブチル({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.85(d, J=6.4Hz, 6H), 1.66(m, 2H), 1.89(m, 1H), 2.36(m, 4H), 2.97(d, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 7.25(m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.88(s, 1H), 10.58(s, 1H).

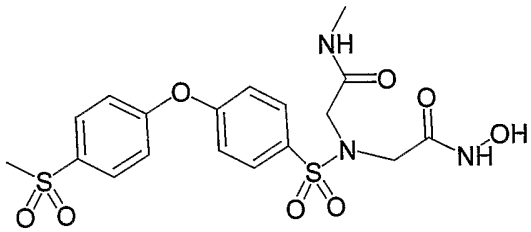
実施例１９



N－{１－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]メチル}－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)-グリシン モルホリノアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 3.41(m, 4H), 3.56(m, 4H), 3.81(s, 2H), 4.29(s, 2H), 7.26-7.32(m, 4H), 7.91 (m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.90(s, 1H), 10.90(s, 1H).

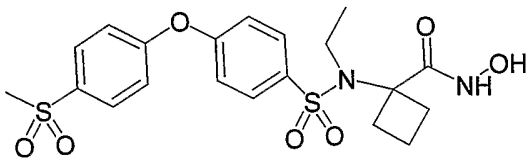
実施例２０



N'$^{1'}$－ヒドロキシ－N'$^{2'}$－[2－(メチルアミノ)－２－オキソエチル]－N'$^{2'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 2.60(d, J=4.4Hz, 3H), 3.23(s, 3H), 3.83(s, 2H), 3.85(s, 2H), 7.32(m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.54(br, 1H), 9.03(s, 1H), 11.09(s, 1H).

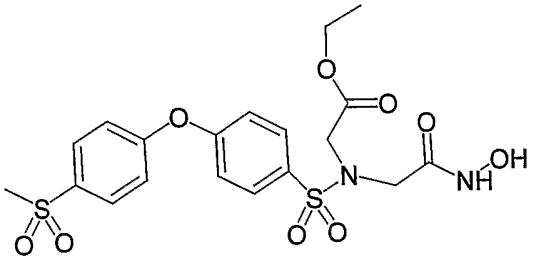
実施例２１



１－[エチル({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－N－ヒドロキシシクロブタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.15(t, J=7.2Hz, 3H), 1.69(m, 2H), 2.40(m, 4H), 3.23(s, 3H), 3.26(q, J=7.2Hz, 2H), 7.24(m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.842(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.87(s, 1H), 10.59(s, 1H).

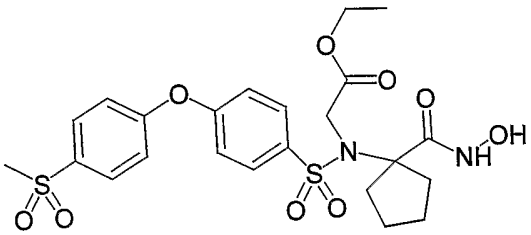
実施例２２



エチルN－{[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]メチル}－N－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－グリシネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 3.23(s, 3H), 3.86(s, 2H), 4.04(q, J=7.2Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.89(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.94 (s, 1H), 10.61(s, 1H).

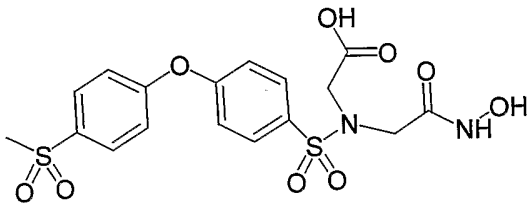
実施例２３



エチルN－{1－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロペンチル}－N－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 1.53(m, 4H), 1.89(m, 2H), 2.23(m, 2H), 3.23(s, 3H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 4.29(s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.87(s, 1H), 10.42(s, 1H).

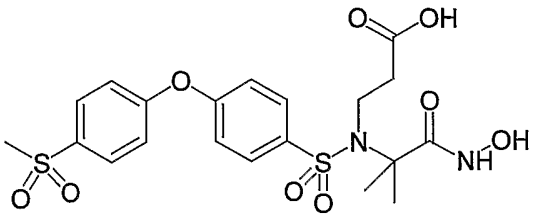
実施例２４



N－{[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]メチル}－N－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－グリシン

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 3.88(s, 2H), 4.07(s, 2H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.90(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.99+9.24 (s, 1H), 10.23+10.70(s, 1H), 13.02(br, 1H).

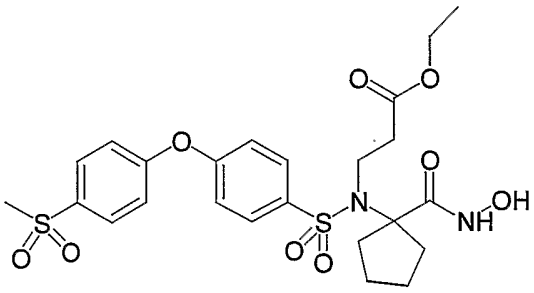
実施例２５



N－{[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]－ジメチルメチル}－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニン

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.46(s, 6H), 2.60(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.38(m, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.96-8.00(m, 4H), 8.80(s, 1H), 10.41 (s, 1H), 12.31(brs, 1H).

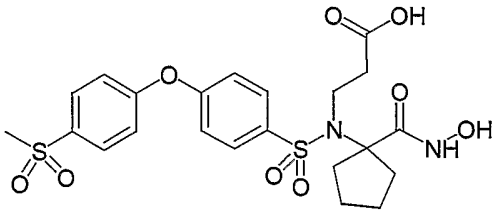
実施例２６



エチルN－{１－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロペンチル}－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55(m, 4H), 1.89(m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.71(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.54(m, 2H), 4.05(q, J=7.2Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.89(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.43(s, 1H).

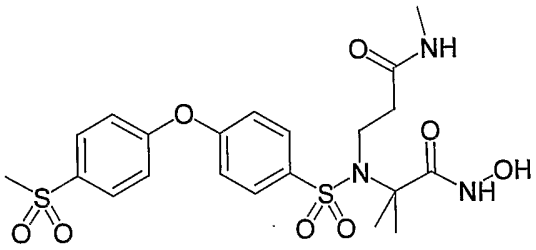
実施例２７



N－{１－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロペンチル}－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニン

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.56(m, 4H), 1.90(m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.63(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.50(m, 2H), 4.05(q, J=7.2Hz, 2H), 7.27(m, 4H), 7.32(m, 4H), 7.89(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.44(s, 1H), 12.31 (brs, 1H).

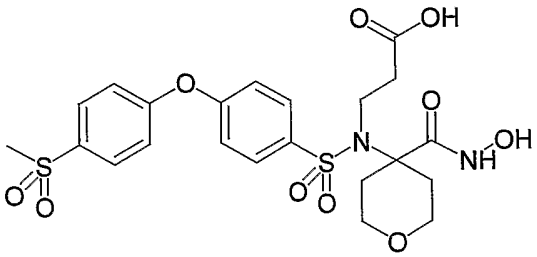
実施例２８



N'$^{3'}$－[２－(ヒドロキシアミノ)－２－オキソ－１，１－ジメチルエチル]－N'$^{1'}$－メチル－N'$^{3'}$－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.47(s, 6H), 2.45(s, 3H), 2.55(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.37(m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.82(m, 1H), 7.97-8.00(m, 4H), 8.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

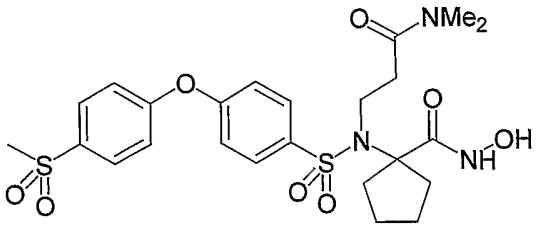
実施例２９



Ｎ－{４－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル}－Ｎ－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニン

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.89(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.62(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.37(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.71(m, 2H), 7.26-7.39(m, 4H), 7.90(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.97(s, 1H), 10.69(s, 1H), 12.28(brs, 1H).

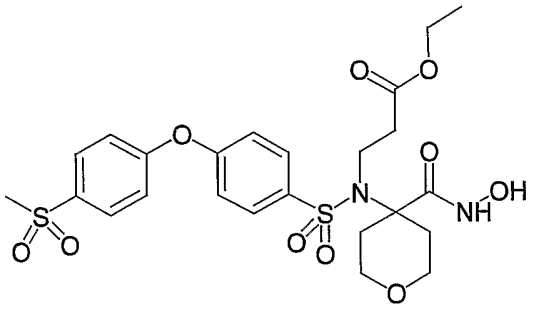
実施例３０



Ｎ－{１－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロペンチル}－Ｎ－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニン ジメチルアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)1.55(m, 4H), 1.89(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.69(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.48(m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.32(m, 2H), 7.88m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.76(s, 1H), 10.36(s, 1H).

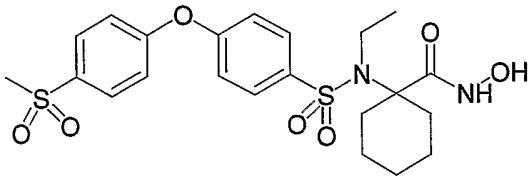
実施例３１



エチル Ｎ－{４－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル}－Ｎ－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6)1.19(t, J=6.82Hz, 3H), 1.88(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.69(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.53(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.05(q, J=6.8/Hz, 2H), 7.27-7.35(m, 4H), 7.90m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.97(s, 1H), 10.69(s, 1H).

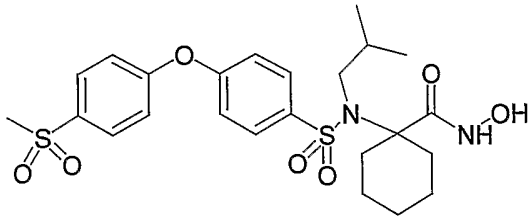
実施例３２



１－[エチル({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－Ｎ－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ1.12(m, 1H), 1.15(t, J=6.8Hz, 3H), 1.35(m, 2H), 1.50(m, 3H), 1.68(m, 2H), 2.28(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.32(q, J=6.8Hz, 2H), 7.26(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.90(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.80(s, 1H), 10.53(s, 1H).

実施例３３

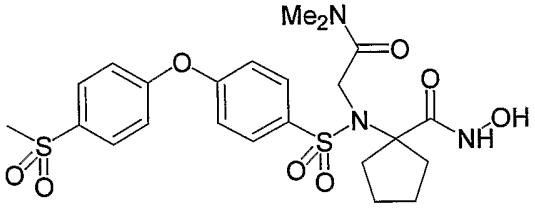


Ｎ－ヒドロキシ－１－[イソブチル({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]

フェニル}スルホニル)アミノ] シクロヘキサンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 0.82(d, J=6.8Hz, 1H), 1.04(m, 1H), 1.27(m, 2H), 1.50(m, 3H), 1.66(m, 2H), 1.98(m, 1H), 2.26(m, 2H), 3.18(d, J=7.2Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 7.42-7.31(m, 4H), 7.86(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.82(s, 1H), 10.57(s, 1H).

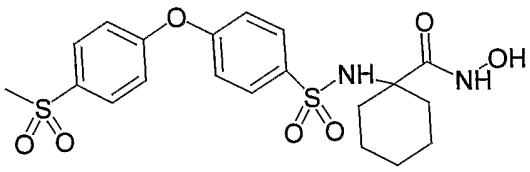
実施例３４



N－{１－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロペンチル}－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－グリシンジメチルアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.55(m, 4H), 1.82(m, 2H), 2.14(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.33(s, 3H), 4.29(s, 2H), 7.22-7.31(m, 4H), 7.94-8.00(m, 4H), 8.79(s, 1H), 11.64(s, 1H).

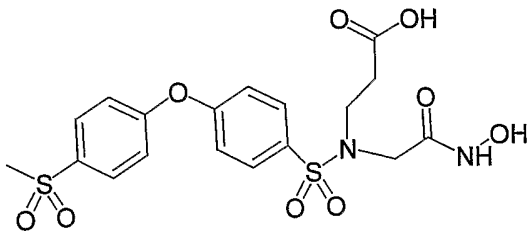
実施例３５



N－ヒドロキシ－１－[({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.28(m, 6H), 1.65(m, 2H), 1.78(m, 2H), 3.22(s, 3H), 7.25-7.33(m, 4H), 7.59(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.95(m, 2H), 8.62(s, 1H), 10.25(s, 1H).

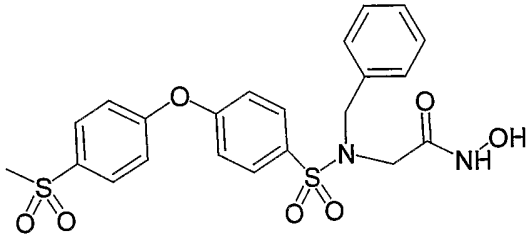
実施例３６



N－[２－(ヒドロキシアミノ)－２－オキソエチル]－N－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニン

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 2.55(t, J=7.6Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.41(t, J=7.6Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 7.28-7.34(m, 4H), 7.88(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.92(s, 1H), 10.63(s, 1H), 12.37(brs, 1H).

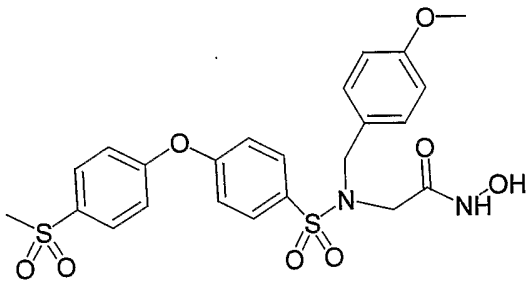
実施例３７



N'$^{2'}$－ベンジル-N'$^{1'}$－ヒドロキシ-N'$^{2'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 3.67(s, 2H), 4.34(s, 2H), 7.24-7.36(m, 9H), 7.93(m, 2H), 7.99(m, 2H), 8.89(s, 1H), 10.53(s, 1H).

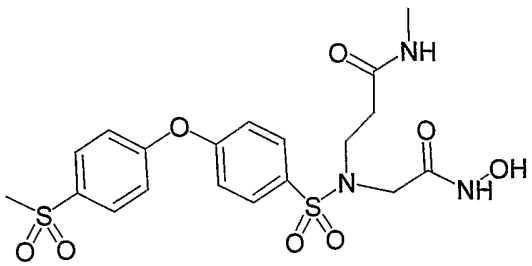
実施例３８



N'$^{1'}$－ヒドロキシ-N'$^{2'}$－(４-メトキシベンジル)－N'$^{2'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.73(s, 2H), 4.35(s, 2H), 6.89(m, 2H), 7.16(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.88(s, 1H), 10.52(s, 1H).

実施例３９

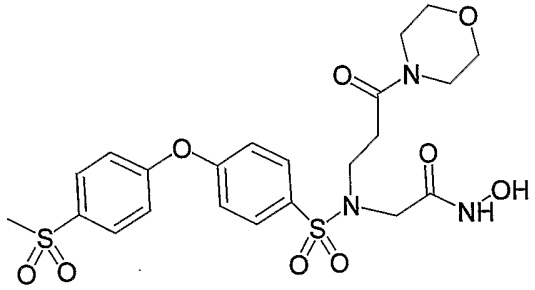


N'$^{3'}$－[２－(ヒドロキシアミノ)－２－オキソエチル]－N'$^{1'}$－メチル－N'$^{3'}$－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－β－アラニ

ンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 2.40(t, J=7.6Hz, 2H), 2.54(d, J=4.4Hz, 3H), 3.23(s, 3H), 3.76(s, 2H), 7.28-7.35(m, 4H), 7.88(m, 3H), 7.98(m, 2H), 8.94 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

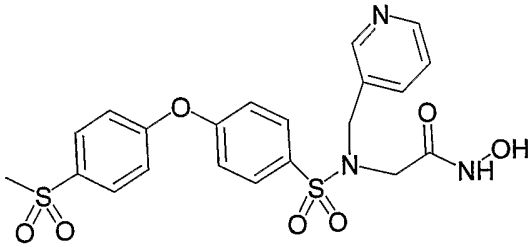
実施例４０



N-{1-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]メチル}-N-({4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)-β-アラニンモルホリノアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 2.66(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.38(m, 6H), 3.51-3.58(m, 4H), 3.81(s, 2H), 7.28-7.43(m, 4H), 7.88(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.93(s, 1H), 10.66(s, 1H).

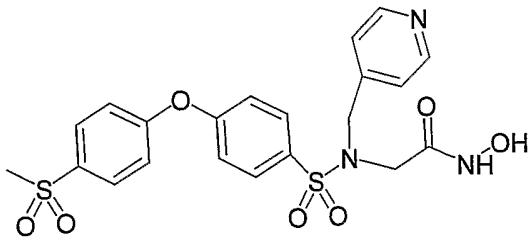
実施例４１



N'^{1}-ヒドロキシ-N'^{2}-({4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)-N'^{2}-(3-ピリジニルメチル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 3.73(s, 2H), 4.45(s, 2H), 7.26-7.36(m, 4H), 7.37(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.89(m, 2H), 7.99(m, 2H), 8.43(m, 1H), 7.49(m, 1H), 8.92(s, 1H), 10.59(s, 1H).

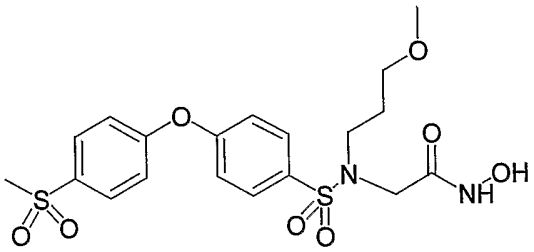
実施例４２



N'$^{1'}$－ヒドロキシ－N'$^{2'}$－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－N'$^{2'}$－(４－ピリジニルメチル)グリシナミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.23(s, 3H), 4.04(s, 2H), 4.685(s, 2H), 7.29-7.35(m, 4H), 7.85(br, 2H), 7.94-8.01(m, 4H), 7.72-8.79(br, 3H), 12.30(s, 1H).

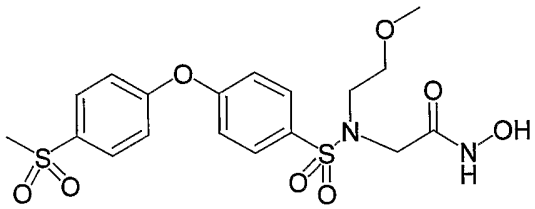
実施例４３



N^1－ヒドロキシ－N^2－(３－メトキシプロピル)－N^2－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.70(m, 4H), 3.16-3.21(m, 5H), 3.23(s, 3H), 3.29(t, J=6.0Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 7.27-7.34(m, 4H), 7.88(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.93(s, 1H), 10.62(s, 1H).

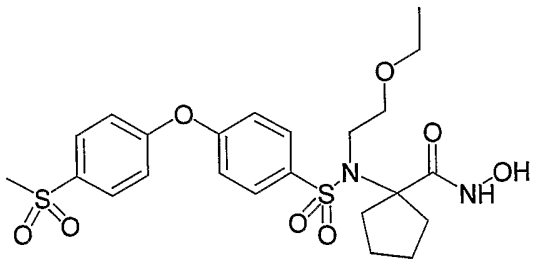
実施例４４



N^1－ヒドロキシ－N^2－(２－メトキシエチル)－N^2－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシンアミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 3.19(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.36(t, J=6.0Hz, 2H), 3.45(t, J=6.0Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.89(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.91(s, 1H), 10.53(s, 1H).

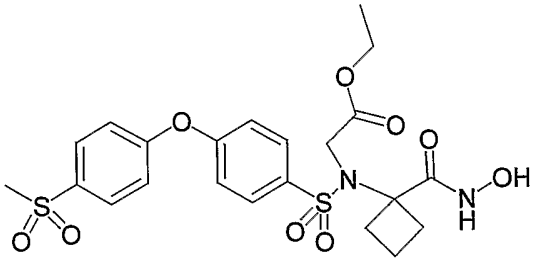
実施例４５



1－[(2－エトキシエチル)({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]－N－ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.09(t, J=6.8Hz, 3H), 1.53(m, 4H), 1.95(m, 2H), 2.24(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.39-3.49(m, 4H), 3.52(m, 2H), 3.81(m, 2H), 7.25-7.34(m, 4H), 7.90(m, 2H), 7.98(m, 2H), 8.81(s, 1H), 10.32(s, 1H).

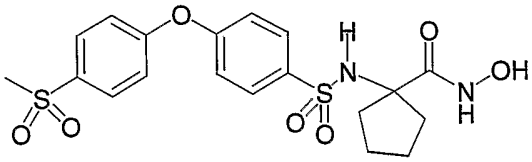
実施例４６



エチルN－{1－[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロブチル}－N－({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)グリシネイト

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.69(m, 2H), 2.36(m, 4H), 3.23(s, 3H), 4.10(q, J=7.2Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 7.25(m, 2H), 7.31(m, 4H), 7.84(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.88(s, 1H), 10.64(s, 1H).

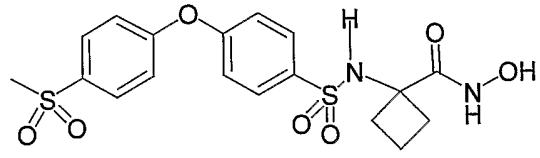
実施例４７



N－ヒドロキシー１－[({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]シクロペンタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.27(m, 2H), 1.41(m, 2H), 1.79(m, 4H), 3.17(s, 3H), 7.19-7.22(m, 4H), 7.76(br, 1H), 7.79(m, 2H), 7.89(m, 2H), 8.64(s, 1H), 10.21(s, 1H).

実施例４８

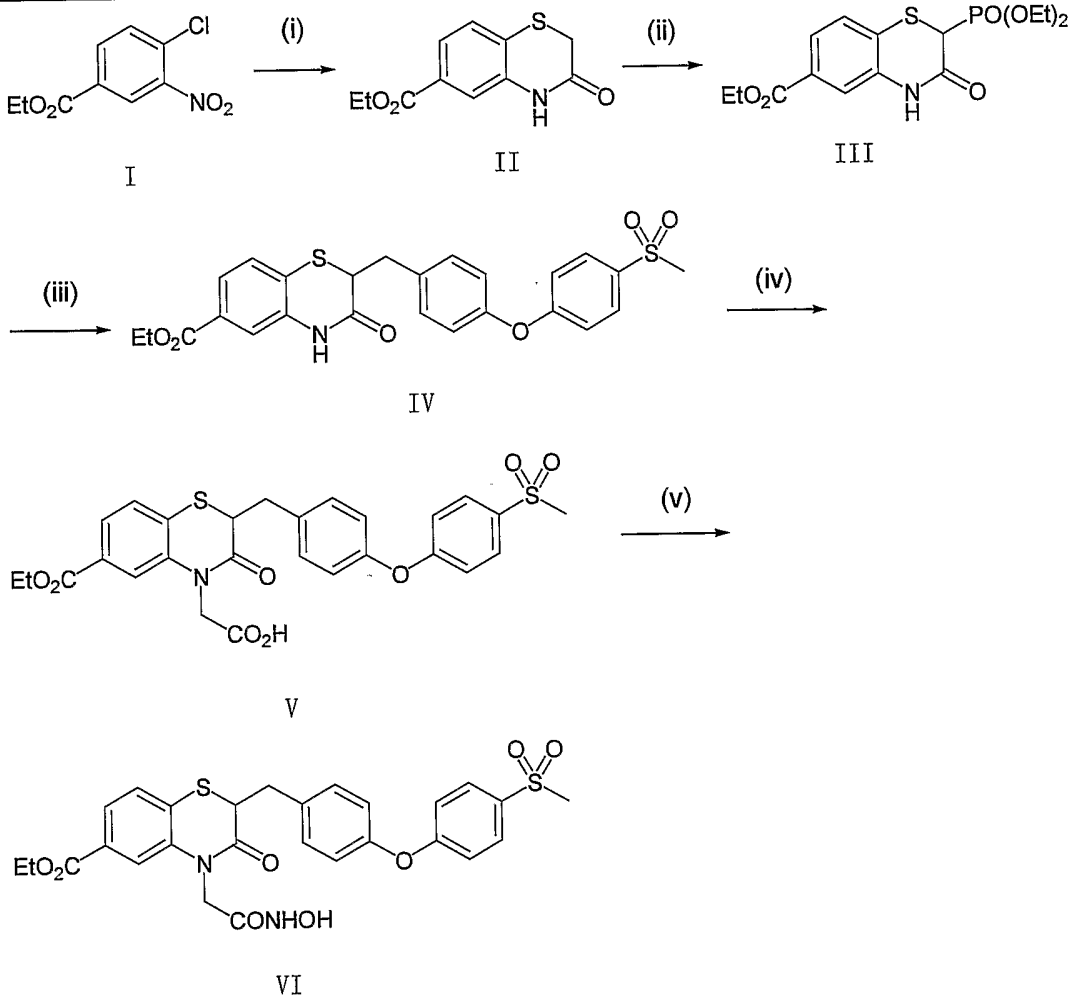


N－ヒドロキシー１－[({4－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 1.64(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.29(m, 4H), 3.23 (s, 3H), 7.26-

7.31(m, 4H), 7.84(m, 2H), 7.96(m, 2H), 8.21(br, 1H), 8.71(br, 1H),
10.41(s, 1H).

実施例４９



工程(ｉ)：

チオグリコール酸(10.8g)、炭酸カリウム(65g)、ジメチルホルムアミド(300ml)の混合物に、４－クロロ－３－ニトロ安息香酸エチル(28.1g)のＤＭＦ(100ml)溶液を加え、８０℃に加熱した。混合物を６時間で攪拌した後、固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル(50ml)と水(100ml)とを加え、黄色固体を濾取した。この固体を４Ｎ－塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。取得物(27.63g)はこのままで次反応に用いた。

先の取得物(12.9g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に、１０％ Pd/C (13g)を加え、室温、水素雰囲気下で９時間激しく攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減

圧濃縮した。粗生成物(9.4ｇ)とN-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)(5.9g)とのジメチルホルムアミド(200ml)溶液に、１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(EDC・HCl)(7.4g)を加えた。室温で一夜撹拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、１N-塩酸、５％炭酸ナトリウム水および食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をジエチルエーテルとヘキサンとから再結晶して精製し、化合物II(8.5g)を白色固体として得た。

工程(ii)：

化合物II(8.43g)のジクロロメタン(80ml)溶液に、塩化スルフリル(4.８グラム)を滴下した。室温で６時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムとヘキサンとから再結晶し、白色固体(8.8g)を得た。

取得した白色固体(8.7グラム)とトリエチルホスファイト(11.7グラム)の混合物を１２０℃で１０時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をテトラヒドロフランとジエチルエーテルから再結晶し、化合物III(10.5g)を薄黄色固体として得た。

工程(iii)：

氷冷した窒素雰囲気下の４－(４－メチルスルホニルフェノキシ)ベンズアルデヒド(1.5g)と化合物III(1.9g)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に、６０％水素化ナトリウム(0.5g)を加えた。４時間後、反応系を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(10ml)とヘキサン(50ml)を加えた後、１Ｎ－塩酸(20ml)、水(80ml)の順に加え、更にヘキサン(100ml)を加え、室温で２０分撹拌した。固体生成物を濾取し、減圧乾燥し、黄色固体(2.6g)を得た。

黄色固体(2.6g)にジオキサン(300ml)、メタノール(50ml)、テトラヒドロフラン(80ml)、および５％ Ｐｄ／Ｃ (2.6g)を加えた。常圧の水素雰囲気下、室温で６時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。白色固体の化合物IV(2.3g)を得た。

工程(iv)：

氷冷した窒素雰囲気下の化合物IV(2.3g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、６０％水素化ナトリウム(0.2g)を加えた後、室温で１時間撹拌した。再び氷冷下として、ブロモ酢酸ｔ－ブチル(1ml)を滴下した。６時間後、塩化アンモニウム溶

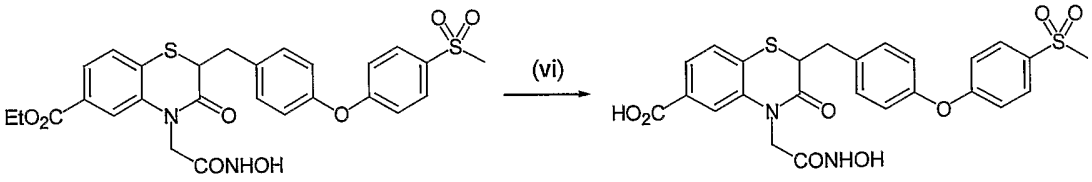
液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1から7/3)で処理し、付加体(2.4g)を得た。これに塩化メチレン(15ml)、1,2-エタンジチオール(0.8ml)を加え、0℃として、トリフロロ酢酸(20ml)を加えた。3時間後減圧濃縮した。ジイソプロピルエーテル(20ml)、ヘキサン(200ml)を加えて、出た固体を濾取乾燥し、化合物V(2.4g)を得た。

工程(v):

-15℃の窒素雰囲気下の化合物V(2.4g)、N-メチルモルホリン(0.6ml)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に、イソプロピルクロロホルメイト(0.5ml)を滴下した。20分後、O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン(0.7ml)を滴下した。室温まで、ゆっくりと昇温して、1N-塩酸と酢酸エチルから抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1から1/4)で処理し、化合物VI(1.9g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.41(t, J=7.2Hz, 3H), 2.88(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.40(q, J=7.2Hz, 2H), 4.50(d, J=16Hz, 1H), 4.74(d, J=16Hz, 1H), 7.00(m, 2H), 7.08(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(m, 2H) 8.09(m, 1H), 9.03(br, 1H)

実施例50



VI VII

0℃の実施例49の化合物(VI)(0.5g)のテトラヒドロフラン溶液(8ml)に0.5N水酸化リチウム水溶液(3.5ml)を滴下した。ゆっくりと室温に戻し、1晩攪拌した。3N-塩酸(70ml)を加え、酢酸エチル(80ml x 2)で抽出し、油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶し、化合物VII(0.4g)を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ 2.81(m, 1H), 3.19(S, 3H), 3.40(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.52+4.73+4.95(2H, NCH2CO), 7.06(m, 2H), 7.13(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.51(d, J=8Hz, 1H), 7.62(dd, J=1.6, 8Hz, 1H), 7.67(d, J=1.6Hz, 1H), 7.91(m, 2H),

9.05+9.46(s, 1H), 10.41+10.85(s, 1H), 13.19(br, 1H)

下表１に挙げた実施例５１－５８の化合物は前記(製造法２及び製造法４)の方法で製造される。

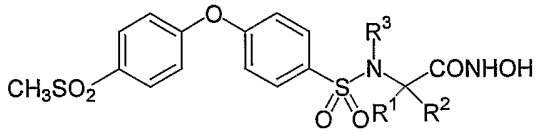


表１

実施例	R^1	R^2	R^3
５１	$-(CH_2)_4-$		$CH_2CH_2CH_3$
５２	$-(CH_2)_4-$		$CH(CH_3)CH_2CH_3$
５３	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2CH_3$
５４	$-(CH_2)_3-$		$CH(CH_3)CH_2CH_3$
５５	$-(CH_2)_3-$		CH_2COOH
５６	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2CH_3$
５７	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH(CH_3)CH_2CH_3$
５８	H	$CH(CH_3)_2$	CH_2COOH

下表２に挙げた実施例５９－８０の化合物は前記(製造法４)の方法で製造される。

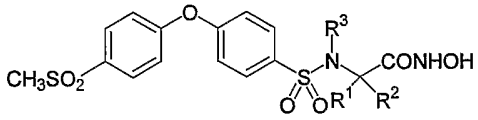
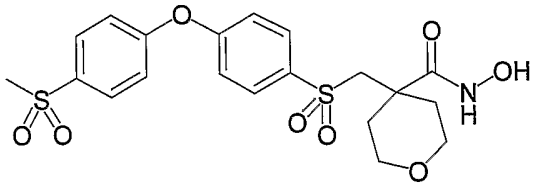


表２

実施例	R^1	R^2	R^3
５９	$-(CH_2)_4-$		$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
６０	$-(CH_2)_4-$		$CH_2CH_2CH_2OCH_3$
６１	$-(CH_2)_4-$		$CH(CH_3)_2$
６２	$-(CH_2)_4-$		$CH_2CH_2OCH_3$
６３	$-(CH_2)_4-$		$CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
６４	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2OCH_2CH_3$

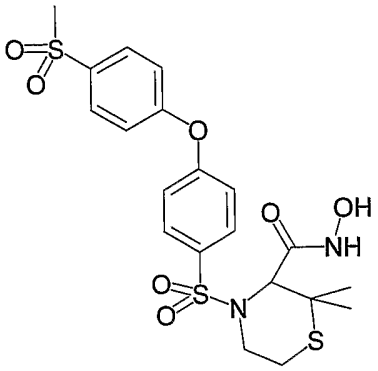
65	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
66	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2CH_2OCH_3$
67	$-(CH_2)_3-$		$CH(CH_3)_2$
68	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2OCH_3$
69	$-(CH_2)_3-$		$CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
70	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2OCH_2CH_3$
71	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
72	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2CH_2OCH_3$
73	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH(CH_3)_2$
74	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2OCH_3$
75	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		$CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
76	H	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_2CH_3$
77	H	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$
78	H	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2CH_2OCH_3$
79	H	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
80	H	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$

前記(製造法８)の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



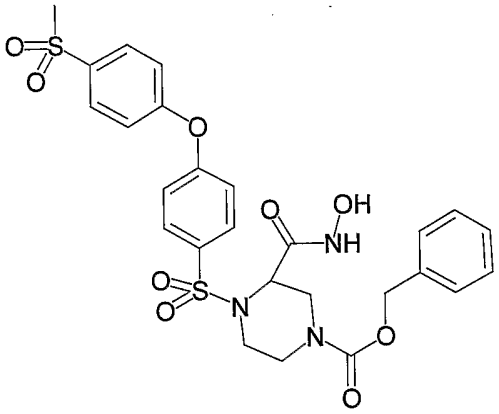
Ｎ－ヒドロキシ－４－[({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)メチル]テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド。

前記(製造法９)の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



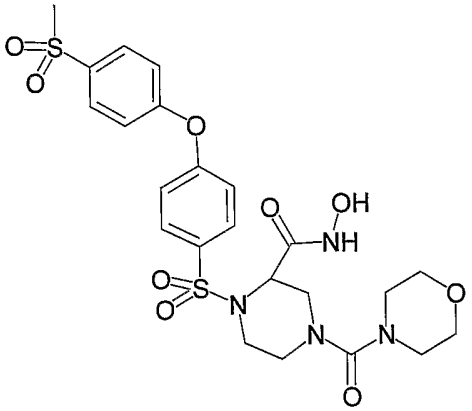
Ｎ－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－４－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)チオモルホリン－３－カルボキサミド。

前記(製造法１１)の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



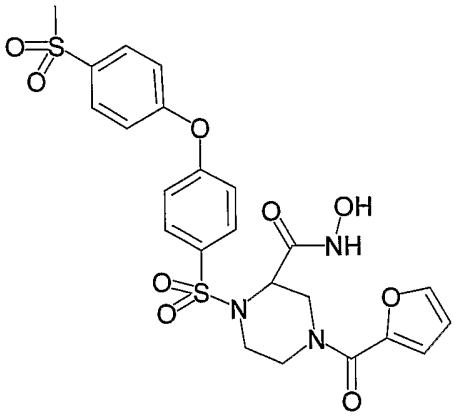
ベンジル ３－[(ヒドロキサミノ)カルボニル]－４－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン－１－カルボキシレート。

前記(製造法１１)の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



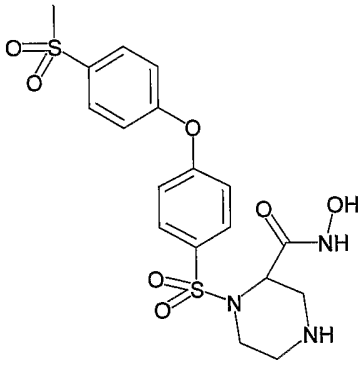
Ｎ－ヒドロキシ－１－({４－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}スルホニル)－４－(モルホリン－４－イルカルボニル)ピペラジン－２－カルボキサミド。

前記(製造法１１)の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



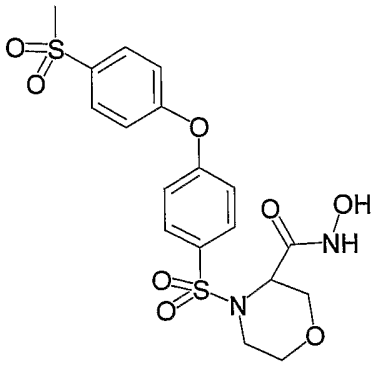
４－（２－フロイル）－N-ヒドロキシ－１－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）ピペラジン－２－カルボキサミド。

前記（製造法１０）の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



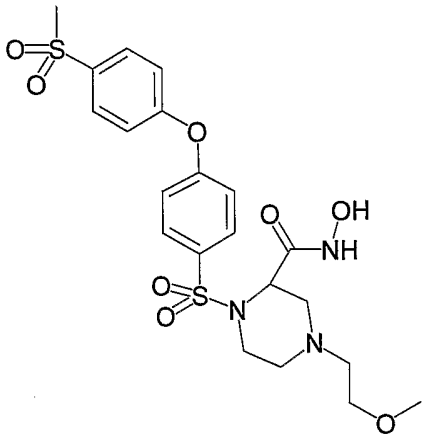
N-ヒドロキシ-１-（｛４-［４-（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）ピペラジン-２-カルボキサミド。

前記（製造法９）の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



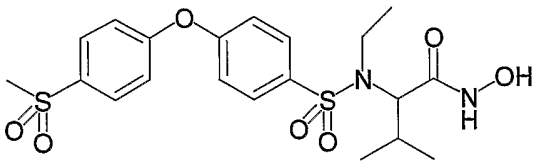
Ｎ－ヒドロキシ－４－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）モルホリン－３－カルボキサミド。

前記（製造法１１）の方法に従い、下記化合物を製造することができる。



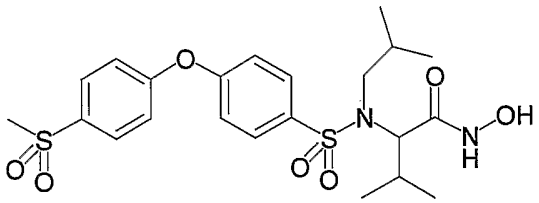
N－ヒドロキシ－４－（２－メトキシエチル）－１－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）ピペラジン－２－カルボキサミド。

実施例２と同様にして、下記化合物を製造することができる。



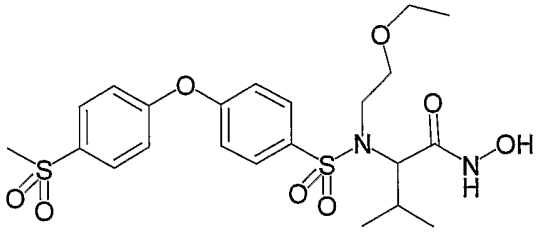
N^2－エチル－N^1－ヒドロキシ－N^2－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）バリナミド。

実施例２と同様にして、下記化合物を製造することができる。



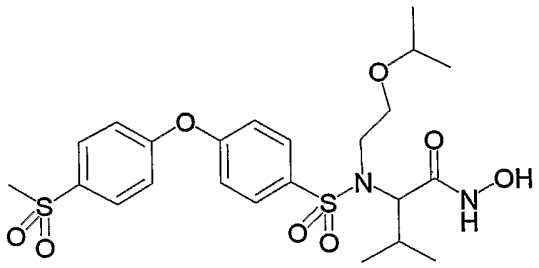
N^1－ヒドロキシ－N^2－イソブチル－N^2－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）バリナミド。

実施例４と同様にして、下記化合物を製造することができる。



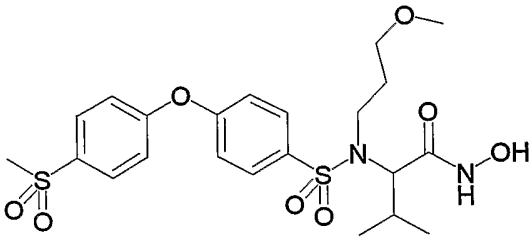
N^1－ヒドロキシ－N^2－（２-エトキシエチル）－N^2－（｛４－［４－（メチルスルホニル）フェノキシ］フェニル｝スルホニル）バリナミド。

実施例４と同様にして、下記化合物を製造することができる。



N^1－ヒドロキシ－N^2－（２－イソプロポキシエチル）－N^2－（{４－[４－（メチルスルホニル）フェノキシ]フェニル}スルホニル）バリナミド。

実施例４と同様にして、下記化合物を製造することができる。



N^1－ヒドロキシ－N^2－（２－メトキシプロピル）－N^2－（{４－[４－（メチルスルホニル）フェノキシ]フェニル}スルホニル）バリナミド。

製剤例１

錠剤の製造

各成分を混合し、必要に応じて造粒した後、打錠することで、錠剤を製造することができる。

組　成	量（ｍｇ／錠剤）
実施例２の化合物	２０
乳糖	７０
トウモロコシデンプン	１７
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	８
ヒドロキシプロピルセルロース	４
ステアリン酸マグネシウム	１
合　　計	１２０

製剤例２

錠剤の製造

各成分を混合し、必要に応じて造粒した後、打錠することで、錠剤を製造する

ことができる。

組　成	量(ｍｇ／錠剤)
実施例２４の化合物	２０
Ｄ－マンニトール	６０
リン酸水素カルシウム	２５
カルメロースカルシウム	８
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	４
タルク	３
合　　計	１２０

試験例

ＴＴＣ緩衝液はMMＰ－２酵素アッセイキットに付属しており、組成は５０mM ｔｒｉｓ、１mM塩化カルシウム溶液、０．０５％TritonX－100溶液からｐＨ７．５に調製した溶液である。

ＡＢＴＳはMMＰ－２酵素アッセイキットに付属している。

Streptavidin－ＰＯＤはストレプトアビジン-ペルオキシダーゼを表す。

Ｔｒｉｓ－ＨＣｌは２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール塩酸塩である。

０．０５％Ｂｒｉｊ３５はポリオキシエチレンドデシルエタンの０．０５％溶液である。

２．５mM ４－アミノフェニル水銀アセテート(AMPA)溶液は、４－アミノフェニル水銀アセテート(35ミリグラム)、０．１規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、ＴＴＣ緩衝液(30ml)からｐＨ７．０から７．５となるように調製した溶液である。

NaN_3はナトリウムアジドを表わす。

MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(DNP)-Ala-Arg-NH_2は(７-メトキシクマリン-４-イル)-Pro-Leu-Gly-Leu-Ｌ-[N-(２，４-ジニトロフェニル)-Ｌ-２，３-ジアミノプロピオニル]-Ala-Arg-NH_2(ペプチド研)である。

ＤＭＳＯはジメチルスルホキシドを意味する。

ＭＯＰＳは３－(Ｎ－モルホリノ)プロパンスルホン酸を意味する。

試験例１　ＭＭＰ－３阻害活性測定試験

ＭＭＰ－３活性化

ヒトプロストロメリジンｃＤＮＡのＣ末端が切断された物をサブクローニングし(proMMP-3, cDNA sequence in Nature, 348, 699-704 (1990))、大腸菌で発現、更にBiochemistry 30, 6476-6483 (1991)の記載にしたがって精製された。ｐｒｏＭＭＰ－３の活性化は、１mM ４－アミノフェニル水銀アセテートで６０分間３７℃で処理することにより行われた。

阻害試験方法

酵素活性試験をC. G. Knightの方法 (FEBS Lett., 296(3), 263-266 (1992))に従って行った。

活性ＭＭＰ－３(20nM、10μl)、緩衝液(70μl、100mM Tris-HCl溶液、10mM 塩化カルシウム溶液、１００mM塩化ナトリウム溶液および０．０５％Ｂｒｉｊ－３５溶液を含むｐＨ７．５溶液)、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(DNP)-Ala-Arg-NH_2の０．１％ＤＭＳＯ溶液 (100μM,10μl)と被験化合物のＤＭＳＯ溶液を１．５時間、３７℃でインキュベーションした。混合物を９６孔のプレート上に１００μl／ウェルで処理し、３７℃で培養、化合物存在下での酵素活性を蛍光強度(λex 320nm、λem 405nm)測定し、IC_{50}を算出した。

試験例２　ＭＭＰ－１３阻害活性測定試験

ＭＭＰ－１３活性化

プロコラーゲナーゼ－3(proMMP-13) ｃＤＮＡのＣ末端が切断された物をサブクローニングする(J.Biol.Chem., 269(24), 16766-16773 (1994))ため、２個の合成オリゴヌクレオチドプライマー

(5'-GGAATTCCATATGCTGCCGCTGCCGAGTGGTGGTG ATGAAGATG-3' および

5'-TTTGGATCCTTAGCCGTACAGGCTTTGAATACCTTGTACATCGTCATCAGG-3' ：前者は最初のメチオニンを含む特有のNdeI部(下線部)のための配列が組み込まれており、後者は終止コドンとBamHI部(下線部)のための配列を有する。) が、ヒト軟骨細胞ｃＤＮＡライブラリーと共にＰＣＲで用いられた。これらのプライマーとＰｆｕ ＤＮＡ ポリメラーゼ (STRATAGENE)によりＰＣＲで、完全なＭＭＰ－１３の８４の

アミノ酸の原配列と１６４のアミノ酸とをコードする７６７ bp フラグメントが生成した。該フラグメントはNdeIとBamHIとで取出され、pET11a (STRATAGENE)のNdeIおよびBamHI部に接続され、Ｅ．ｃｏｌｉ BL２１(DE3)中に形質転換され培養された。粗製の細胞抽出物がBiochemistryの記載にしたがって調製された。該抽出物を２０ mM Tris－HCl(pH7.2)／５mM ＣａＣｌ$_2$／０．０２％ ＮａＮ$_3$溶液で透析し、ＳＰ－セファロースＨＰカラム(1.6 x 10 cm、アマシャムーファルマシアバイオテック)に処し、溶出を５０ｍｌの０から０．３m塩化ナトリウム溶液の直線的変化により行った。(一部精製したproMMP-13は約0.2Mで溶出した。)溶出分画を２０mM Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ(pH7.9)／５mM ＣａＣｌ$_2$／２００mM $(NH_4)_2SO_4$／０．０２％ ＮａＮ$_3$溶液で透析し、フェニルセファロースＨＰカラム(1.6 x 5cm、アマシャムーファルマシアバイオテック)に付し、溶出を０．２Mから０M硫酸アンモニウム溶液の直線的変化により行った。(精製したproMMP-13は約50mMで溶出した。)溶出分画をＹＭ－５限外濾過膜で濃縮、４－アミノフェニル水銀アセテートで活性化し、活性MMＰ－１３をBiochemistry誌の記載に従いゲル濾過クロマトグラフィーによりプロペプチド断片から分離した。

阻害試験方法

酵素活性試験をC. G. Knightの方法(FEBS Lett., 296(3), 263-266 (1992))に従って行った。

活性MMＰ－１３(20nM、10μl)、緩衝液(70μl、100mM Tris-HCl溶液、10mM塩化カルシウム溶液、100mM塩化ナトリウム溶液および0.05%Brij-35溶液を含むpH7.5溶液)、MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(DNP)-Ala-Arg-NH_2の０．１％ＤＭＳＯ溶液(100μM,10μl)と被験化合物のＤＭＳＯ溶液を１．５時間、３７℃でインキュベーションした。混合物を９６ウエルのプレート上に１００μl/ウェルで処理し、３７℃で培養、化合物存在下での酵素活性を蛍光強度(λex 320nm、λem 405nm)測定し、IC_{50}を算出した。

試験例３　MMＰ－２阻害活性測定試験

MMＰ－２酵素アッセイキット(Gelatinase Activity Assay、ロッシュ・ダイアゴニスティックス)を使用した。

MMP－２活性化

１．２UヒトMMP－２(20μl、ベーリンガーマンハイム　30U凍結乾燥品)、ＴＴＣ緩衝液(980μl)、２．５mM　４－アミノフェニル水銀アセテート溶液(144μl)を３７℃で３０分間インキュベートした後、使用時まで氷冷下で保存した。

阻害試験方法

所定濃度の化合物のＤＭＳＯ溶液(2μl)、ビオチン標識されたゼラチン(188μl)、活性化MMP－２の溶液(10μl)を９６　ウエルアッセイプレート(タンパク非吸着型)のウェルに入れ、よく振盪し、３７℃で１時間インキュベーションした。この溶液をStreptavidinをコーティングしたプレートに移し、１５℃から３０℃で３０分間振盪した。その後、３回ＴＴＣ緩衝液(200μl)で洗浄した。更にStreptavidin－ＰＯＤ(200μl)を添加し、１５℃から２５℃ で６０分間振盪したのち、３回ＴＴＣ緩衝液(200μl)で洗浄した。ついで、ＡＢＴＳ 溶液(200μl)を加え、室温で４０分放置後、蛍光強度４０５ｎｍで測定し、IC_{50}を算出した。

尚、上記測定にあたり、コントロールおよびブランクはウェル調製時に以下のように調製した。コントロールはサンプル溶液の替りにＤＭＳＯ(2μl)を加えた。また、ブランクはサンプル溶液の替りにＤＭＳＯ(2μl)を加え、かつ活性化MMP－２溶液(10μl)の替りに、１．２UヒトMMP－２を加えずに活性化MMP－２溶液調製時と同様に調製した溶液(10μl)を加えた。

試験例４　MMP－9阻害活性測定試験

MMP－９活性化

緩衝液(190μl；50mM Tris-HCl溶液、0.5m塩化ナトリウム溶液、5mM塩化カルシウム溶液、からｐH7.5に調整したもの)、ヒトMMP－９(10μl)、トリプシン溶液(20μl；トリプシン3mg を5 ml 活性化緩衝液に溶解)を混合し、３７℃で１０分間インキュベーションした。これにアプロチニン 溶液(20μl；アプロチニン３ｍｇを５ｍｌ緩衝液に溶解)を加え、３７℃で１０分間インキュベーションした。ついで、緩衝液 (2ml)を追加した。これを使用時まで氷冷下で保存した。

阻害試験方法

所定濃度の化合物のＤＭＳＯ溶液(2μl)、ビオチン標識されたゼラチン(188μl)、活性化ＭＭＰ－９の溶液(10μl)を９６ウエルアッセイプレート(タンパク非吸着型)のウェルに入れ、よく振盪し、３７℃で１時間インキュベーションした。この溶液をストレプトアビジンをコーティングしたプレートに移し、１５℃から３０℃で３０分間振盪した。その後、３回ＴＴＣ緩衝液(200μl)で洗浄した。更にStreptavidin－ＰＯＤ(200μl)を添加し、１５℃から２５℃で６０分間振盪したのち、３回ＴＴＣ緩衝液(200μl)で洗浄した。ついで、ＡＢＴＳ溶液(200μl)を加え、室温で４０分放置後、蛍光強度４０５ｎｍで測定し、IC_{50}を算出した。

なお、上記測定にあたり、コントロールはサンプル溶液の替りにＤＭＳＯ(2μl)を加えた。また、ブランクはサンプル溶液の替りにＤＭＳＯ(2μl)を加え、かつ活性化ＭＭＰ－９溶液(10μl)の替りに、１．２ＵヒトＭＭＰ－９を加えずに活性化ＭＭＰ－２溶液調製時と同様に調製した溶液(10μl)を加えた。

試験例５　ＭＭＰ-１４(ＭＴ１-ＭＭＰ)阻害活性測定試験

ヒトリコンビナントＭＴ1－ＭＭＰはメーカー；バイオジェネシス社、購入先；コスモバイオ(ナカライテスク)を使用した。

阻害試験方法

アッセイ緩衝液(70μl;0.1M Tris-HCl溶液，0.1M 塩化ナトリウム溶液，10mM 塩化カルシウム溶液，0.05% Brij35からpH7.5に調製した溶液)、化合物の0.1% w/wDMSO溶液(10μl)、ＭＭＰ基質溶液(10μl; MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(DNP)-Ala-Arg-NH_2、ペプチド研をアッセイ緩衝溶液で50μMに希釈した溶液)、ヒトリコンビナントＭＴ１－ＭＭＰ(0.4pg/10μl/ウェル)をよく攪拌振盪した。これを蛍光プレートリーダーにて測定した(λex320nm/λem405nm)。３７℃で０．５時間インキュベーションした後、各時間ごとに蛍光プレートリーダーにて測定し(λex320nm/λem405nm)、IC_{50}を算出した。

阻害値はＭＴ１－ ＭＭＰを添加したウェルの蛍光平均値から、ブランクのウェルの平均値を差し引いた値から算出した。なお、ブランクとしては、ＭＴ１－ ＭＭＰ溶液の代わりにAssay bufferを１０μl添加した混合液を用いた。

試験例６　ＭＭＰ－１阻害活性測定試験

ＭＭＰ-1　(間質コラゲナーゼ：EC3.4.24.7、ヒトリューマチ滑膜線維芽細胞、calbiochem cat.444208)は３７℃で６０分間ＡＭＰＡで活性化した。被験物質は５０mM ＭＯＰＳ(pH7.2)、１０mM塩化カルシウム水溶液、１０μM塩化亜鉛を含んだ反応混合物中、活性化ＭＭＰ－１と３７℃で６０分間プレインキュベートした。これに２５μMMca-Pro-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2を加えて、３７℃で１２０分間インキュベートした。酵素活性はMca-Pro-Leu-Glyの蛍光強度により測定し、ＩＣ$_{50}$を算出した。

試験例１～６の結果を表３に示した。尚、表中の阻害活性値はＩＣ$_{50}$値(nM)を表す。

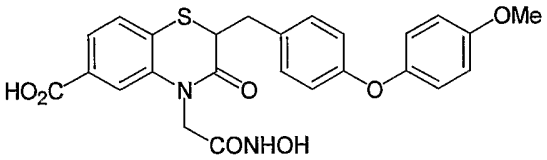
表３

ＭＭＰ活性

実施例	MMP－13 阻害活性値	MMP-3 阻害活性値	MMP-14 阻害活性値	MMP-2 阻害活性値	MMP-9 阻害活性値	MMP-1 阻害活性値
比較例1	7.4	88	87.3	>100	>100	NT
実施例2	5.7	21.2	3802	<100	300	7210
実施例3	0.5	4.8	172	>100	1000	NT
実施例5	1.3	15.4	105	100	>100	NT
実施例10	34.4	85.8	>5000	2400	6800	NT
実施例12	4	16	893.3	<100	<100	>10000
実施例13	10.8	13.5	>5000	900	4700	>10000
実施例15	24.6	5.2	>5000	300	700	NT
実施例18	3.1	29.9	799	100	500	3300
実施例22	1.9	26.6	668	1200	1400	>10000
実施例23	4.1	21.6	>5000	2100	2300	>10000
実施例24	16.3	128.2	>5000	>10000	>10000	NT
実施例26	1.9	14.3	395.4	300	>100	3900
実施例27	21.3	89.4	>5000	>10000	>10000	NT
実施例31	11.2	59	>5000	800	4900	NT
実施例36	3.81	37.1	937.8	2900	>100	NT
実施例42	4.02	67.5	>5000	<100	4300	>10000
実施例43	<0.5	8.5	82	1500	600	NT
実施例44	0.5	2.7	343	>100	>10000	NT
実施例45	0.6	1.5	>1500	>100	>100	4960
実施例46	10.5	11.6	>1500	>100	>100	NT
実施例48	6.9	35.9	>1500	>100	>100	NT
実施例50	3	38	>1000	>100	244	NT

ＮＴ：未試験

なお、比較例１の化合物は下記式で示され、上記実施例４９および５０と同様にして製造した。



試験例７　アジュバント関節炎(インビボ)

実験動物としてLewis系雄性ラットを用いた。Mycobacterium butyricumの死菌菌体を０．５％の濃度になるように流動パラフィンに懸濁した液をラットの右側後肢足蹠皮下に注入した。１０日後に左側後肢にも明確な２次炎症の発症の見られた動物を選び、０．５％メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物(実施例２の化合物)を１２日間連続1日１回経口投与し、投与終了から５時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行った。

その結果を表４に示した。

表４

投与化合物	経口投与量(mg/kg)	動物数(匹)	浮腫量の増加(ml)	
			注射足	非注射足
コントロール	-	10	-0.24±0.45	1.07±0.31
実施例２	50	10	-1.06±0.47**	0.74±0.16**

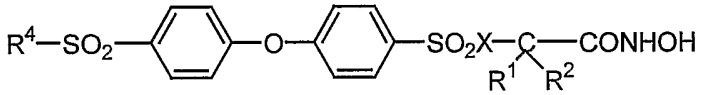
**: P<0.01(t 検定)

試験例８　ラット半月板切除モデル試験(インビボ)

実験動物として６週齢のSD(IGS)系雄性ラットを用いた。右後肢の関節の半月板を部分的に切除した。実施例２の化合物を１日１回５０mg/kgを３週間経口投与した。関節部の組織標本を作製し、サフラニンO/ファーストグリーン染色を施し、軟骨変性を評価した。病態コントロール群の軟骨変性の程度を１００％とし、被験薬投与群の軟骨の変性程度を算出した。軟骨変性率は３３％であった。(*；$p < 0.05$, Steel-test)

請 求 の 範 囲

1. 一般式(1)



[式中、R^1およびR^2は、互いに独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、または低級ハロアルキル基を表わすか、あるいはR^1およびR^2は互いに結合して、炭素数2～7の直鎖アルキレン基を表わすか、または式－(CH_2)m－Y－(CH_2)q－で表わされる基を表わし(ただし、Yは－O－、－NR^5－、－S－、－SO－、または－SO_2－を表わし、mおよびqは、互いに独立して1～5の整数を表わし、かつ、mとqとの和が2～6であり、そしてR^5は、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルキルカルボニル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、または置換もしくは無置換のカルバモイル基を表わす。)、Xは、メチレン基またはNR^3を表わし(ただし、R^3は水素原子、または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表わすか、あるいはR^3はR^1と一緒になって、それらが結合するN原子および炭素原子と共に、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルカンを形成してもよい。)、そしてR^4は、炭素数1～4の低級アルキル基を表わす。]

で表されるヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

2. 一般式(1)において、R^1およびR^2が、互いに独立して水素原子、または炭素数1～3の低級アルキル基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

3. 一般式(1)において、R^1およびR^2が互いに結合した炭素数3～5のアルキレン基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

4. 一般式(1)において、R^1およびR^2が、互いに結合して式－(CH_2)m－Y－(CH_2)q－で表わされる基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、そ

の薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

5． 一般式(1)の式－(CH_2)m－Y－(CH_2)q－において、mとqが共に2である請求項4記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

6． 一般式(1)において、XがN－R^3であり、該R^3が、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、または、カルボキシ基、フェニル基(該フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。)、2－ピリジル基、3－ピリジル基、4－ピリジル基、フリル基、チエニル基(該ピリジル基、フリル基およびチエニル基は低級アルキル基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、もしくは低級シクロアルコキシ基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

7． 一般式(1)において、XがN－R^3であり、該R^3が、R^1と一緒になって、それらが結合するN原子および炭素原子と共に、それぞれ置換もしくは無置換のピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

8． 一般式(1)において、Xがメチレン基であり、R^1およびR^2が、互いに結合した炭素数3～4の直鎖アルキレン基、または－(CH_2)$_2$－O－(CH_2)$_2$－である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

9． 一般式(1)において、R^4がメチル基である請求項1～8のいずれかに記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

10． 一般式(1)において、R^1およびR^2が、互いに独立して水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基であるか、あるいはR^1およびR^2が、互いに結合した炭素数3～4の直鎖アルキレン基、または式－(CH_2)$_2$－Y－(CH_2)$_2$－であり、XがN－R^3であり、該R^3が水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、

または、カルボキシ基、フェニル基(該フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。)、２－ピリジル基、３－ピリジル基、４－ピリジル基、フリル基、チエニル基(該ピリジル基、フリル基およびチエニル基は低級アルキル基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基もしくはシクロアルコキシ基で置換された炭素数１～４の低級アルキル基であり、そしてR^4がメチル基である請求項１記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

１１．　一般式(１)において、R^1およびR^2が互いに結合した炭素数３～４の直鎖アルキレン基、または－$(CH_2)_2$－O－$(CH_2)_2$－であり、XがN－R^3であり、そのR^3が炭素数１～４の低級アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数１～４の低級アルキル基である請求項１記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ。

１２．　請求項１～１１のいずれかに記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグを有効成分として含有するMMP－３および／またはMMP－１３選択的阻害剤であることを特徴とするMMP阻害剤。

１３．　MMP－１およびMMP－１４に対して非選択的であることを特徴とする請求項１２記載のMMP阻害剤。

１４．　MMP－２およびMMP－９に対して非選択的であることを特徴とする請求項１３記載のMMP阻害剤。

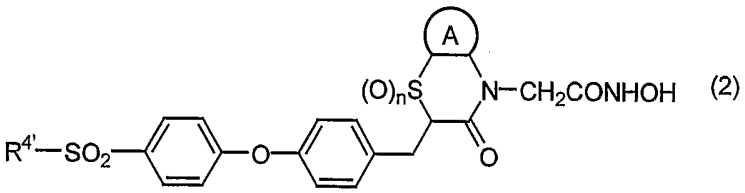
１５．　請求項１～１１のいずれかに記載のヒドロキサム酸誘導体、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグを有効成分として含有するMMP－３および／またはMMP－１３の機能亢進が関与する疾患の治療または予防剤。

１６．　MMP－３および／またはMMP－１３の機能亢進が関与する疾患が、関節炎である請求項１５記載の治療または予防剤。

１７．　関節炎が、変形性関節症または慢性関節リウマチである請求項１６記載の治療剤または予防剤。

１８．　MMP－３、および／またはMMP－１３の機能亢進が関与する疾患が、炎症性疾患である請求項１５記載の治療または予防剤。

１９．　一般式（２）



［式中、環Ａは置換もしくは無置換のベンゼン環または芳香族５～６員ヘテロ環を表わし、Ｒ４’は炭素数１～４の低級アルキル基を表わし、そしてｎは０～２の整数を意味する。］

で表わされる化合物を有効成分とするＭＭＰ－１およびＭＭＰ－１４に対して非選択的であることを特徴とするＭＭＰ－３および／またはＭＭＰ－１３阻害剤。

SEQUENCE LISTING

<110> SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED

<120> Hydroxamic acid derivative and MMP Inhibitor containing said derivative as active ingredient

<130> 663577

<150> JP 2001-397638

<151> 2001-12-27

<160> 3

<210> 1

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

ggaattccat atgctgccgc tgccgagtgg tggtgatgaa gatg 44

<210> 2

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

tttggatcct tagccgtaca ggctttgaat accttgtaca tcgtcatcag g 51

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Xaa at position 1 means 7-methoxycoumalin-4-yl proline and Xaa at position 5 means L-[N-(2,4-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl]-alanine.

<400> 3

Xaa Leu Gly Leu Xaa Arg

1 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07C317/22, C07D213/42, C07D279/16, C07D295/18, C07D309/14, C07D309/08, A61K31/10, A61K31/18, A61K31/351, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/5375, A61K31/5415, A61P19/02, A61P29/00,
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)
Int.Cl[7] C07C317/22, C07D213/42, C07D279/16, C07D295/18, C07D309/14, C07D309/08, A61K31/10, A61K31/18, A61K31/351, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/5375, A61K31/5415, A61P19/02, A61P29/00,

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 practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/71514 A1 (G.D. SEARLE & CO.), 30 November, 2000 (30.11.00), & JP 2003-500389 A & EP 1178959 A1	1-18
A	WO 00/63197 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 26 October, 2000 (26.10.00), & JP 2002-542238 A & EP 1173427 A1	19

☐ 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	Date of mailing of the international search report
07 April, 2003 (07.04.03)	30 April, 2003 (30.04.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13580

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matters of the claims are classified into the following groups.

1 Claims 1-18

A compound represented by the general formula (1) and a medicinal use of the same.

2 Claim 19

A medicinal use of a compound represented by the general formula (2).

Between these groups, there is no relationship involving any special technical feature common to these. Consequently, these groups are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13580

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] A61P43/00

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Therefore, the number of inventions disclosed in the claims of this international application is 2.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／１３５８０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7]　C07C317/22, C07D213/42, C07D279/16, C07D295/18, C07D309/14, C07D309/08, A61K31/10, A61K31/18, A61K31/351, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/5375, A61K31/5415, A61P19/02, A61P29/00, A61P43/00

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7]　C07C317/22, C07D213/42, C07D279/16, C07D295/18, C07D309/14, C07D309/08, A61K31/10, A61K31/18, A61K31/351, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/5375, A61K31/5415, A61P19/02, A61P29/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 00/71514 A1(G.D. SEARLE & CO.) 2000.11.30 & JP 2003-500389 A & EP 1178959 A1	１～１８
A	WO 00/63197 A1(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED) 2000.10.26 & JP 2002-542238 A & EP 1173427 A1	１９

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０７．０４．０３	30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	本堂裕司　印	４Ｈ	９０４９
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／１３５８０

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2．☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載された発明はそれぞれ、
①請求の範囲１～１８
一般式（１）で表される化合物およびその医薬用途
②請求の範囲１９
一般式（２）で表される化合物の医薬用途
の群に区分され、それぞれの群の間は共通する特別な技術的特徴を含む関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。
したがって、請求の範囲に記載されている国際出願の発明の数は２である。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。