

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5619740号
(P5619740)

(45) 発行日 平成26年11月5日 (2014. 11. 5)

(24) 登録日 平成26年9月26日 (2014. 9. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 295/08 (2006. 01)

A 6 1 K 49/00 (2006. 01)

A 6 1 K 51/00 (2006. 01)

C 1 2 Q 1/37 (2006. 01)

A 6 1 K 31/495 (2006. 01)

C O 7 D 295/08

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 49/02

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 49/00

A

A

C

Z

請求項の数 12 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-519144 (P2011-519144)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月21日 (2009. 7. 21)
 (65) 公表番号 特表2011-528688 (P2011-528688A)
 (43) 公表日 平成23年11月24日 (2011. 11. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/059338
 (87) 国際公開番号 W02010/010079
 (87) 国際公開日 平成22年1月28日 (2010. 1. 28)
 審査請求日 平成23年9月20日 (2011. 9. 20)
 (31) 優先権主張番号 08160856.4
 (32) 優先日 平成20年7月22日 (2008. 7. 22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504448162
 ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ペル
 ・アチオニ
 BRACCO IMAGING S. P.
 A.
 イタリア、イー20134ミラノ、ヴィア
 ・エジディオ・フォッリ50番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

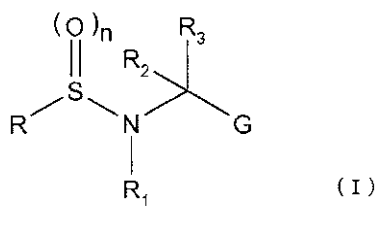
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メタロプロテアーゼの選択的診断剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上の光学活性イメージング部分により標識された、式(I)：



:

(ここで：

nは1又は2であり；

Rは、ビフェニル-4-イル、4-ブロモフェニル、4-(4'-メトキシフェニル)-フェニル、4-(4'-エトキシフェニル)-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、4-(4'-メトキシフェノキシ)-フェニル及び4-(4'-エトキシフェノキシ)-フェニルから選択され；

R₁は、-Ra又は-ORaであり、ここで、Raは、式(III)：-(CH₂)_p-Z-(CH₂)_r-W (III)

であり、

(ここで、該式(III)中、pは、1又は2であり；Zは、-O-および-NH-から選択される二価のリンカーであり、；rは、ゼロ又は1又は2の整数であり；及び、Wはフェニル又は、5もし

くは6員のヘテロ環であり、それぞれ任意に、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 及び $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、ここで、 R' は、 H 又は直鎖又は分岐鎖の C_1 - C_4 アルキル基であり；

R_2 及び R_3 のうちの一方は、水素であり、他方は、 $-\text{COOH}$ および $-\text{CONHOH}$ から選択される亜鉛結合基であり；

G は、式： $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ で示される基であり、ここで、 m は、1又は2であり；

R_4 は、 $-\text{CORc}$ 、 $-\text{COORc}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{Rc}$ から選択される基であり、ここで、 Rc は、アリール、直鎖又は分岐鎖を有するアルキル又はアリールアルキルから選択され、ここで、アルキル鎖は1ないし4の炭素原子を有し；

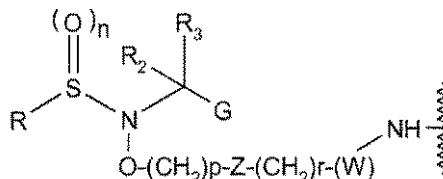
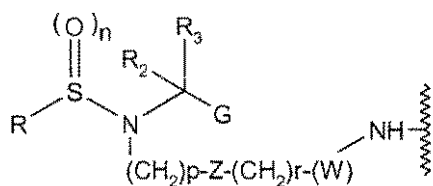
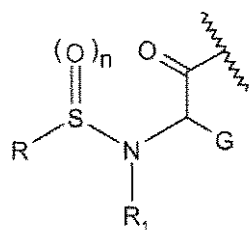
R_5 は、 H 、又は R_4 及びそれらが結合する N 原子と一緒にあって、 N -フタルイミド基を形成する)

10

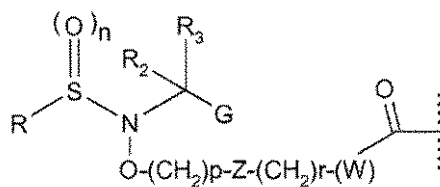
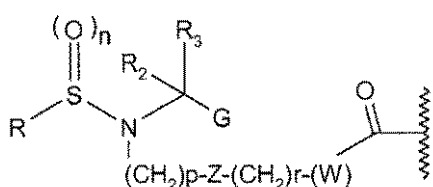
で示されるメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含む化合物及びそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

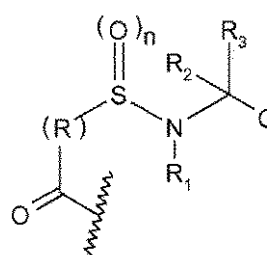
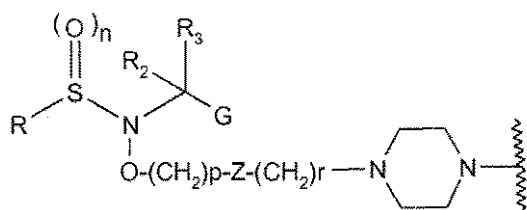
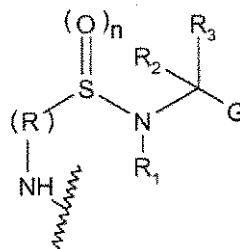
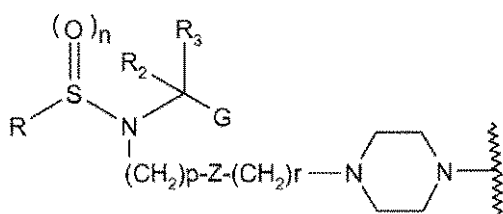
式(I)で示されるメタロプロテアーゼ阻害剤が



10



20



30

(ここで、R、n、R₁、R₂、R₃、m、G、p、Z、r、及びWは、上述の請求項1に定義したものであり、
線



40

は、分子の残りとの結合点を表す。) からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1に定義される式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基及び標識部分が、互いに直接又はリンカーを介して結合している請求項1又は2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

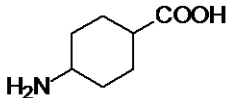
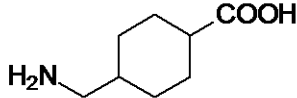
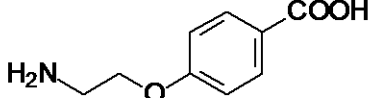
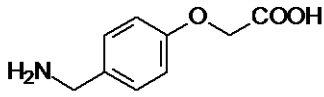
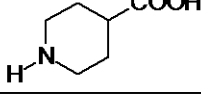
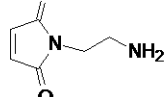
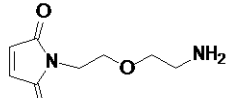
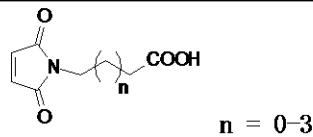
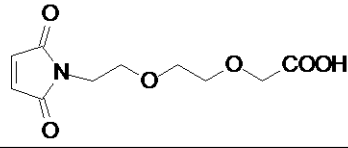
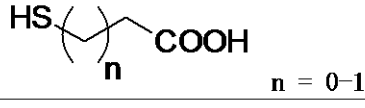
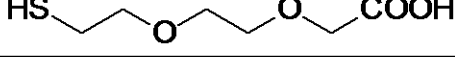
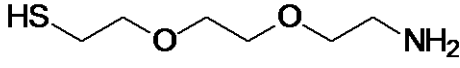
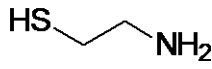
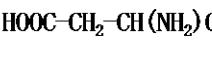
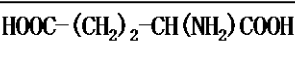
リンカーが、

50

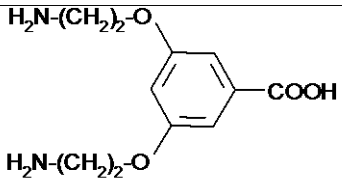
【表 1】

$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ $n = 1-6$	
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ $n = 1-4$	
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ $n = 1-3$	
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ $n = 2-6$	10
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ $n = 1-5$	
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ $n = 1-4$	20
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{COOH}$ $n = 1-6$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{COOH}$	30
$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	
$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_3-\text{COOH}$	

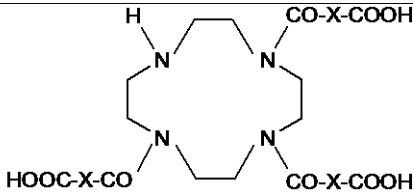
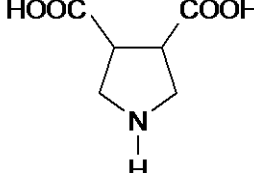
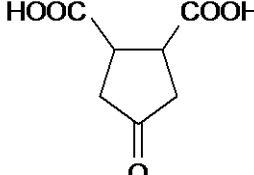
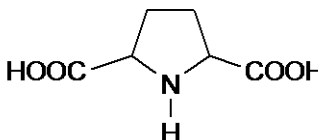
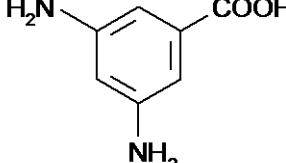
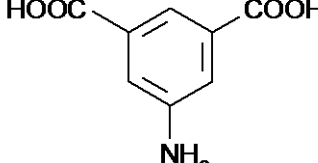
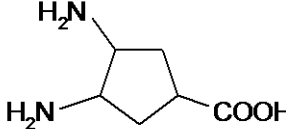
【表 2】

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	
	
	10
	
	
	
	
	20
	
	
	30
	
	
	
	
	40

【表 3】

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	10
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CON}[(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]_2$	
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]_2$	
$\text{C}(\text{CH}_2-\text{COOH})_4$	
$\text{C}(\text{CH}_2-\text{NH}_2)_4$	20
	
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}[\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{COOH}]_3$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}[(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}]_3$	
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-\text{C}[\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2]_3$	30
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{X}-\text{COOH})_3$ $\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-, -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-, -(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_3-$	
$\text{HN}[(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{COOH})_2]_2$	
$\text{NH}(\text{CH}_2-\text{COOH})_2$	40

【表 4】

 $X = -CH_2-CH_2-, -CH_2-O-CH_2-, -(CH_2-O-CH_2)_3-$	
	10
	20
	
	30
	
	
$HOOC-CH_2-CH(CH_2-NH_2)_2$	40

からなる群から選択される請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

光学活性イメージング部分が蛍光部分である請求項1ないし4のいずれか1つに記載の化合物。

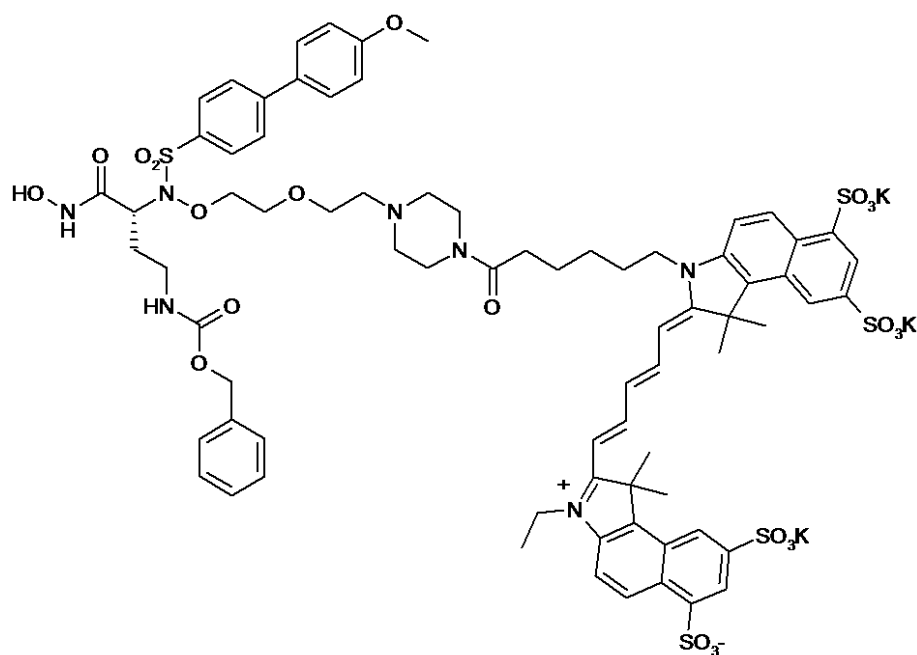
【請求項 6】

蛍光部分が、フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、インドシアニングリーン、Cy5、Cy5.5、及びCy5.5モノNHエステル又はCy5.5ビスNHSエステルを含むそれらの誘導

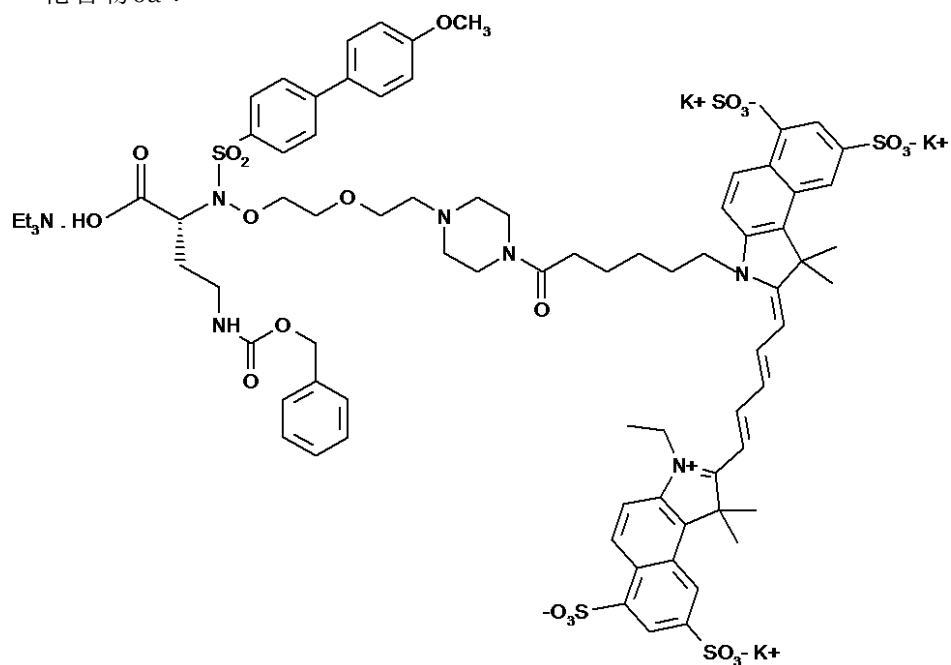
体からなる群から選択される請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

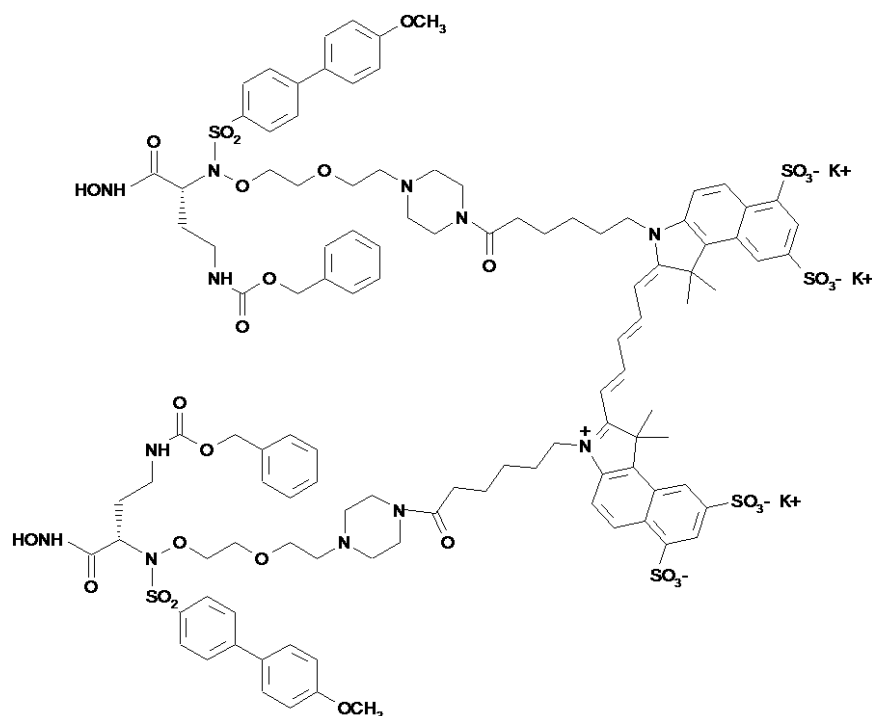
化合物6b：



化合物6a：



化合物7：



10

20

からなる群から選択される請求項1ないし6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

医薬組成物がイメージング剤の有効量を活性成分として含み、該薬剤が、1つ以上の光学活性イメージング部分で標識された請求項1ないし7のいずれか1つに記載の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の化合物又はそれらの生理学的に許容される塩の1つ以上を含み、医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をともに含むものである、医薬組成物。

【請求項9】

請求項1ないし7のいずれか1つに記載された診断剤としての医薬の製造のための化合物の使用。

【請求項10】

臓器及び組織の細胞、生物学的液体、及びビボ外試料を含む、生物学的試料におけるメタロプロテアーゼの障害された遺伝子発現のインビトロの検出及び測定方法であって、該方法が、該生物学的試料を、請求項1ないし7のいずれか1つに定義される、1つ以上の光学活性イメージング部分で標識された、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含む化合物又はそれらの生理学的に許容される塩の有効量と接触させることを含む方法。

30

【請求項11】

ホ乳類におけるメタロプロテアーゼの障害された遺伝子発現に関連する病態が、関節炎及び膠原病；多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、及びALS(筋萎縮性側索硬化症)から選ばれる神経変性障害；アテローム性動脈硬化症、動脈瘤、心不全、拡張型心筋症から選ばれる心血管疾患；肺気腫又は嚢胞性線維症から選ばれる肺疾患；胃潰瘍；敗血症及び自己免疫疾患；及び腫瘍を含む変性疾患からなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

40

【請求項12】

結合が、カルボキサミド結合を形成するように、光学活性部分のカルボキシルまたはアミノ官能基と、式(I)で示されるメタロプロテアーゼ阻害剤のカルボキシルまたはアミノ官能基との間で起こる請求項3に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、診断剤の分野への適用が見出されるものであり、及び特にイメージング残基により標識されたアリアルールスルホンアミドメタロプロテアーゼ阻害剤、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、及びそれらの診断イメージング剤としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの生理学的及び病理学的プロセスは、顕著な細胞の増殖亢進及び移動亢進の両方により特徴づけられることで知られる。その中で、生理学的プロセスとは、例えば、胚形成又は組織の成長及び分化があり、また病理学的プロセスとは、腫瘍又は、より一般的には、様々な身体の区分又は臓器：肺、筋、骨、皮膚、並びに神経、リンパ、消化器、腎臓、眼、心血管系等に影響を与える疾患がある。

10

【0003】

病理学的又は非病理学的状態において、細胞増殖及び移動の亢進は、主にヒトにおける触媒部位において亜鉛イオンと配位し、タンパク質のペプチド鎖においてアミド結合を加水分解することのできる、触媒的プロテアーゼに分類される亜鉛メタロプロテアーゼの活性に依存する(またプロテイナーゼとも呼ばれる)。

【0004】

亜鉛メタロプロテアーゼには、細胞外マトリックスメタロプロテアーゼ(以降、MMPsと呼ぶ)、ADAMs(ディスインテグリン及びメタロプロテアーゼ)、及びADAMTs(トロンボスポンジンI型リピートを有するディスインテグリン及びメタロプロテアーゼ)がある。一旦生産されるとこれらのプロテアーゼは細胞膜にアンカリングしたままとなり、又は静電的、化学的及び物理的に互いに連結しており、隣接する組織環境における細胞の三次元ネットワークを含む生理学的構造を有する細胞外マトリックス(ECM)中に分泌される。

20

【0005】

それらは、細胞-細胞、及び細胞-ECM相互作用、並びに生理学的細胞内プロセス；例えば、組織の成長、発展、及び再形成、細胞内、及び細胞外シグナル伝達及び接着を含む、いくつかの細胞外プロセスにおいて重要な役割を果たしている。

これらの生理的状态における亜鉛メタロプロテアーゼのタンパク質分解活性は、ADAMs及びADAMTsの活性を制御する基本的な役割を果たすことが見出された、内因性組織メタロプロテアーゼ阻害剤(TIMPs)によって、高度に、精密に調節されている。

【0006】

30

それゆえ、MMPsとそれらの阻害剤のデリケートな平衡は、MMPsが関与する全ての生理的役割において適切に機能するように働き、例えば、胚形成及び成長、組織の形態形成、細胞遊走及びマトリックスリモデリングによる再生プロセス、すなわち月経周期及び排卵、骨形成、脂肪生成、創傷治癒及び血管形成又はさらには、細胞内又は他は細胞間ペプチドシグナルの生物活性分子の放出及びプロセッシングにも関わっている。

【0007】

人体における拡散及びそれらが役割を果たすことにより、上述のプロセス、例えばMMPsの過発現又は過小発現を決定する腫瘍のような病態の、たった1つの制御における変化が、異常な組織の発生及び/又は進化を引き起こす。

【0008】

40

それゆえ、MMPsの過発現又は過小発現が関わっていると考えられる上述の病態の例は、制御不能な細胞増殖の、以下の疾患を生じさせる：関節炎及び膠原病；神経変性障害、例えば多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、及び、ALS(筋萎縮性側索硬化症)；心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、動脈瘤、心不全、拡張型心筋症；肺疾患、例えば肺気腫又は嚢胞性線維症；胃潰瘍；敗血症、及び自己免疫疾患。

【0009】

さらに、組織変性において、これらの発現の変化は、亜鉛プロテアーゼもまた、例えば、細胞型、プロ酵素の活性化、遺伝子転写経路、並びに分泌及びエンドサイトーシスのメカニズムにも依存する。活性亜鉛メタロプロテアーゼの細胞外及び細胞内閾値は、他のメタロプロテアーゼによって、例えば細胞膜にアンカリングしているMMPs、膜結合型MMPs

50

(MT-MMPs)、腫瘍壊死因子 α 変換酵素、すなわちTACE(及びADAM-17に対応するもの)として知られる、又はさらには、他のADAMs又はADAMTsによって触媒的切断の手段によってしばしば細胞膜表面において制御される。

【0010】

それゆえ、治療目的のためには、侵害的及び増殖細胞の細胞表面メタロプロテアーゼの顕著な活性によって特徴づけられる病理学的影響がある場合には、それらのMT-MMPs又は他のADAMs又はADAMTsを阻害することが望ましい。

【0011】

これまで、MMPsのファミリーに属するとして知られている少なくとも23の異なる酵素が、基質特異性によりサブグループに分類されてきた。それらの中には、例えば、コラゲナーゼに働くことが知られるMMP-1、MMP-8及びMMP-13；一方ゼラチナーゼを標的とするMMP-2及びMMP-9；及びストロメライシンを標的とすることで知られるMMP-3、MMP-10及びMMP-11がある。さらに、これまでに第4のサブグループが、MT-MMPsと呼ばれる膜結合型MMPs、として同定及び特徴づけられている： MT1-MMP (MMP-14)、MT2-MMP (MMP-15)、MT3-MMP (MMP-16)、MT4-MMP (MMP-17)、MT5-MMP (MMP-24)及びMT6-MMP (MMP-26)；しかし、発現する役割については、いくつかだけが明らかになっているのみである(参考文献としては、H G Munshi et al, Cancer Metastasis Rev., 2006, 25, 45-56；VS Golubkov et al., J Biol. Chem, 2005, 280, 25079-25086を参照)。

【0012】

例えば、MMP-14は、例えば血管新生プロセスにおける血管組織の平滑筋細胞のような、いくつかの細胞型の外部表面における、プロ-MMP-2の活性化に関与することで知られている(参考文献としては、N. Koshikawa et al., J. Cell. Biol. 2000, 148, 615-624；and Y. Itoh, H. Nagase, Essays in Biochemistry, 2002, 38, 21-36を参照)。さらに、MMP-14は、例えば、メラノーマ(参考文献としては、NE Sounni et al., Int. J. Cancer, 2002, 98, 23-28参照)、乳房腺癌(参考文献としては、NE Sounni, et al., FASEB J 2002, 16, 555-564参照)及びグリオーマ、及び神経膠腫(AT Belien, et al., J Cell Biol 1999, 144, 373-384；及びEI Deryugina, et al, Cancer Res, 2002；62:580-588参照)のような、癌細胞のいくつかの型の細胞膜における過発現で知られている。MMP-14は、腫瘍、炎症又は心血管、及び神経変性障害(参考文献としては、AR Folgueras et al., Int. J. Dev. Biol., 2004, 48, 411-424；及びJO Degushi, et al., Circulation, 2005, 270 8-2715参照)における、ある細胞型の過発現が関与することで知られているプロ-MMP-13のような他のプロ-MMPsも活性化する。

【0013】

さらに他のMMPsが、プロ-MMP-2及び/又はプロ-MMP-13及び/又はプロ-MMP-9の活性化に関わっていることが知られている。例えば、MMP-15、MMP-16、MMP-17及びMMP-24が、プロ-MMP-2及びプロ-MMP-13を活性化することが知られている；MMP-17は、プロ-MMP-2のみを活性化するために働くのに対し、MMP-26はプロ-MMP-2及びプロ-MMP-9を活性化する；参考文献としては、AR Folgueras et al., (Int. J. Dev. Biol., 2004, 48, 411-424参照)。さらに、MMP-2及びMMP-13は、増殖及び浸潤細胞から生産され、ECMにおいて膜表面触媒活性により、活性化される、又はどのような経路によってか活性化され；それゆえ、それらはECMの消化管膜表面透過における細胞運動の優先的なツールとなる。

【0014】

いわゆる「デグラドミクス(degradomics)」と呼ばれるこれまでの研究(参考文献としては、C Lopez-Otin et al., Nature Rev. 2002, 3, 509-519；及び、CM Overall et al., Nature Review Cancer, 2006, 6, 227-239参照)に基づいて、いくつかの他のMMPsによる生理学的役割を妨げることなく、癌及び他の病態の薬物送達候補として、いくつかのMMPsを標的とする可能性が、今日広く認識されている。そのようなものとしては、前述したような欠点のない、病理学的に選択的に作用するような治療において用いられるためのMMP阻害剤の進展のための研究は進んでいる。

【0015】

それゆえ、いくつかのMMPsの作用は、悪化のプロセスを制限し、対抗するために、阻害されなければならないが、他のいくつかのMMPs型の活性は、望まれない副作用につながるため、発展及び形態形成制御するための生理学的プロセスは障害されるべきではない。その中では、線維増殖効果を伴う筋骨格症候群は、MMP-1により発揮される通常の組織のリモデリング活性が障害される。同様に、発癌制御に関わるいくつかのMMPs、例えばMMP-3の阻害は、細胞外における細胞増殖及び侵襲を増加させる。それゆえ、治療においては、MMP-1及びMMP-3の阻害のない（アンチ標的）とされることが非常に望ましい。

【0016】

反対に、MMP-2及びMMP-9選択性が大きな副作用を示すことなく腫瘍細胞培養において、アポトーシス効果を有することが見出された。それゆえ、正常な機能が失われたときに、特異的MMPsの活性を明確に制御する分子を探索することが、いくつかの疾患治療において役に立つであろう。

【0017】

様々な種類のメタロプロテアーゼ阻害剤が当該分野において知られており、その中のいくつかはスルホンアミド誘導体と呼ばれる。

その例としては、国際公開第01/70720号パンフレットに記載されている炭素環式側鎖を含有するN-置換メタロプロテアーゼ阻害剤およびそれらの医薬組成物がある。

米国特許出願公開6,686,355号公報は、MMP阻害剤として、環状窒素含有スルホンアミド基を含むビフェニル誘導体を開示する。

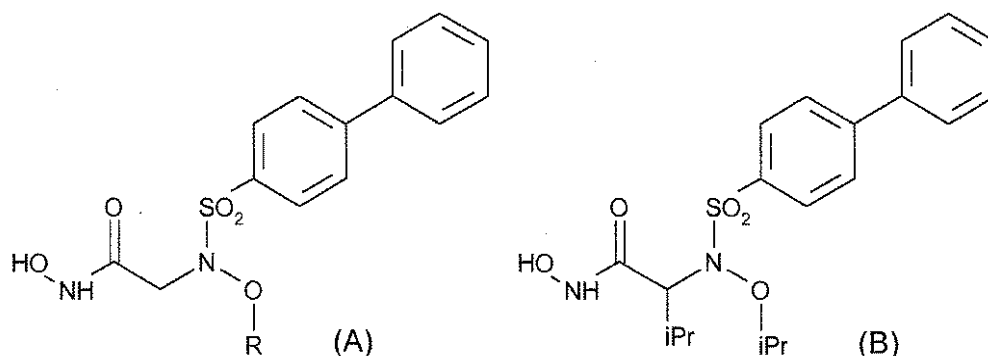
国際公開第2004/069365号パンフレットは、 γ 線放出放射性核種で適切に標識されたN, N-ジアルキル側鎖置換スルホンアミド基を含む、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤診断用イメージング剤を開示する。

国際公開第98/39329号パンフレットは、MMP-2、MMP-9及びMMP-13を特異的に標的とするスルホンアミドヒドロキサム酸誘導体を開示する。そこに例示された化合物のいくつかは、置換N, N-ジアルキル側鎖スルホンアミド基を含む。

米国特許出願公開7,067,670号公報は、MMP-2及びMMP-13に対する阻害活性を有するアルキル-スルホンアミドヒドロキサム酸誘導体を開示する。

【0018】

【化1】



米国特許出願公開6,500,948号公報は、MMP阻害活性を有するピリジルオキシ-及びピリジルチオ-アリーールスルホンアミド誘導体を開示し、ここで、スルホンアミド基のN原子は、6員ヘテロ環の1つでありN原子の隣に炭素原子を有する。

米国特許出願公開6,495,568号公報は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤としてのアルキル-又はシクロアルキル-スルホンアミドヒドロキサム酸誘導体を開示する。

米国特許出願公開5,985,900号公報は、フェニル-又はフェニレン-SO₂NH-部分により特徴づけられるMMP阻害活性を有するスルホンアミド誘導体を開示する。

国際公開第99/42443号パンフレットは、アリーール-SO₂NH-基を有するマトリックス-分解性メタロプロテイナーゼとして示されるスルホニルアミノヒドロキサム酸誘導体を開示する。

他のスルホンアミドMMP阻害剤は、当該分野において知られている。その中で、Rossell

らによって Bioorg. & Med. Chem. 12 (2004) 2441-2450において開示された選択的ゼラチナーゼA (MMP-2)の阻害剤は、以下の式(A)を有し、ここでRは、イソプロピル、アリル、又はp-(ベンジルオキシ)ベンジルから選択される基を有する。

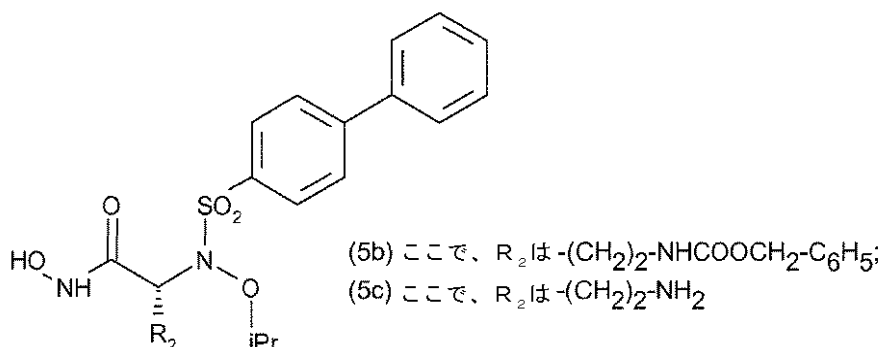
同様に、MMP-2 阻害剤は、良好なMMP-2/MMP-1選択性を示し、選択性がTuccinardiら (Bioorg. & Med. Chem. 14 (2006) 4260-4276)らによって開示され；その中で例示的な化合物は、以下に示す式(B)の誘導体である。

【0019】

上述に加え、この分野におけるこれまでの研究から、いくつかのMMPs、例えばMMP-1及びMMP-3の代わりとなる、選択的MMP-2阻害剤の使用は、モデルにおいて、HT1080細胞(高浸潤性線維肉腫)及びHUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)細胞への侵襲をブロックすることを可能とすることを示唆してきた (A. Rossello, et al, Bioorg & Med. Chem., 2004, 12, 2441-2450；及びA. Rossello, et al., Bioorg & Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1321-1326)。

上述したBioorg & Med. Chem. Lett., (2005)において述べたとおり、抗血管形成モデルが展開され、そこにおいて(5b)及び(5c)として言及され、以下に報告する式の化合物を合成した。

【化2】



【0020】

単離された酵素から得られた結果に基づき、及びCG Knightらによって記載された方法に従い(参考文献としては、FEBS Lett. 1992, 296, 263； and Methods Enzymol. 1995, 248, 470参照)、該方法は、蛍光性物質 FS-1(例えば、Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂)(A. Rossello et al., in Bioorg. Med. Chem. Lett. 12(2004), 2441-2450において報告)、化合物(5b)の使用を含むものであるが、MMP-2(IC₅₀値は0.41 nM)及びMMP-14(IC₅₀値は7.7 nM)のデュアル阻害剤であることが証明された。

【0021】

アリール-スルホンアミド構造を有する亜鉛メタロプロテアーゼ阻害剤の新しいクラスが、国際公開第2008/113756号パンフレット(PCT/欧州特許出願公開第2008/053078号明細書)に開示されている。阻害試験におけるIC₅₀値がナノ/サブナノモラーの範囲にあった化合物は、標的のMMP-2、MMP-13及びMMP-14に対して特に有用である。

【0022】

病態の治療において有用なほか、該化合物は、必要であれば、イメージング部分により適切に標識され、診断において有利に用いられうる。

この観点から、関節炎及び膠原病への炎症プロセス、並びに変性プロセス及び腫瘍に関連する病態の診断の強力なツールとして存在しうるため、非生理学的メタロプロテアーゼの過発現が起こっている身体組織、臓器、又は区分における診療における、視覚化が最も重要である。

【0023】

この観点から、イメージング部分が標識されているMMP阻害剤が当該分野において既に知られており、例えば、国際公開第01/60416号パンフレット、国際公開第2004/069365号

パンフレット、国際公開第2005/049005号パンフレット、及び国際公開第2006/032911号パンフレットにおいて開示されている。

蛍光性物質によってさらに標識された、メタロプロテアーゼ阻害活性を有するバルビツール酸誘導体がBioconjugate Chem. 2008, 19, 1001-1008に開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

しかし、本発明は、国際公開第2008/113756号パンフレットに記載されたクラスのMMP阻害剤が、さらに当該分野において知られたイメージング部分によって標識されたものを含む診断剤を言う。

10

重要なことは、そこに開示されたメタロプロテアーゼ阻害剤は、所与のメタロプロテアーゼに対し顕著な阻害活性を示し、また高い選択性を示すため、本発明者らは、診断用イメージング部分を用いてそれらを標識し、メタロプロテアーゼに対し、少なくとも顕著といえる範囲において親和性に遜色のない、それぞれ新しいクラスの診断剤を与えることを見出した。

【0025】

それゆえ、本発明の化合物は、特異的メタロプロテアーゼに対して非常に高い親和性を維持する結果となり、メタロプロテアーゼの非生理学的過剰発現が起こりうる身体の臓器、区分、又は組織の最適な診断画像化を可能とする。

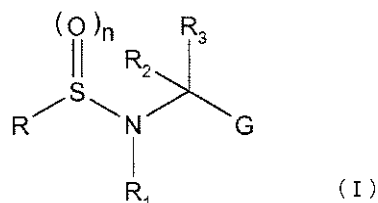
親化合物からの生物学的プロファイルが維持されたおかげで、それらの投与は、診療における化合物がターゲットとする身体の領域の視覚化において、特に有利である。

20

【課題を解決するための手段】

【0026】

それゆえ、本発明の第一の目的は、1つ以上のイメージング残基により標識された式(I)【化3】



30

(ここで、Rは、式-Ar-X-Ar' (II)で示され、ここで、Arは、アリーレン、ヘテロアリーレン、アリール又はヘテロアリール基であり、Ar'は、Arと独立して、同一であっても異なってもよく、アリール又はヘテロアリール基又はHであり；該Ar及びAr'は、任意に、以下の1つ以上の基から選択される：

(i)直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキシ又は過フッ素化アルキルであり、各アルキル鎖は1ないし4炭素原子を有し；

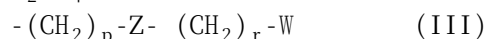
(ii)直鎖又は分岐のC₂-C₆アルケニル又はアルキニル基であり；

40

(iii)ハロゲン又はシアノ (-CN)基であり；

Xは、単結合、又は直鎖又は分岐のC₁-C₄アルキレン鎖、-O-、-S-、-S(O)₂-、-CO-、-NR'-、-NR'CO-又は-CONR'-から選択される二価のリンカーであり、ここでR'は、H又は直鎖又は分岐のC₁-C₄アルキル基であり；

R₁は、水素、ヒドロキシ、又は-Ra又は-ORa基、ここでRaは、直鎖又は分岐のC₁-C₄アルキル及びC₂-C₄アルケニル基から選択され；又はRaは、式(III)



であり、ここで、pは0又は1ないし4の整数であり；Zは、単結合、又は-O-、-NR'-、-NR'CO-及び-CONR'-から選択される二価のリンカーであり、ここでR'は、上述において定義したとおりであり；rは、0又は1ないし4の整数であり；及びWは、フェニル又は5又

50

は6員のヘテロ環であり、それぞれ任意に、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 又は $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ の1つ以上（ここで R' は上述に定義したとおりである）、アリール又はヘテロアリール、又は上述の(i)ないし(ii)の1つ以上、により選択される基で置換されていてもよく； R_2 及び R_3 は、同一でも異なってもよいが、それぞれ独立して、H、直鎖又は分岐の C_1 - C_4 アルキル基であり、任意にヒドロキシル又は C_1 - C_4 アルコキシ基により置換されていてもよく、又は亜鉛結合基であり、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COORb}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHORb}$ 、 $-\text{CONRbOH}$ 、 $-\text{CONHS(O)}_2\text{Rb}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHRb}$ 及び $-\text{P(O)(OH)}_2$ から選択され、ここで、 Rb は、アルキル鎖において1ないし4炭素原子を有する、直鎖又は分岐のアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル基であり；又は上述の R_2 又は R_3 基は、 R_1 と結合して、5ないし7員のヘテロ環を形成し、任意に1つ以上のオキソ(=O)基で置換されていてもよく；

10

G は、直鎖又は分岐の C_1 - C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール及びアリールアルキルから選択され、又はそれが $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ であり；

R_4 は、H又は $-\text{CORc}$ 、 $-\text{COORc}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{Rc}$ 、 $-\text{CONHRc}$ 及び $-\text{S(O)}_2\text{NHRc}$ から選択される基であり、ここで Rc は、アルキル鎖は1ないし4炭素原子を有し、 C_3 - C_6 シクロアルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、5又は6員のヘテロサイクリル、アルキルヘテロサイクリル及びヘテロシクロアルキルから選択され；

R_5 は、H又は、それらが結合するN原子と一緒にあって、任意に4ないし6員ベンゾ縮合ヘテロ環を形成してもよく、任意に上述に定義した Ra により及び/又は1つ以上のオキソ(=O)基により置換されていてもよく；

20

n は1又は2であり；

m は1ないし6の整数である。)

のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含むイメージング剤

及びそれらの医薬的に許容される塩

を提供することである。

【0027】

本発明の化合物を投与するにあたり、それゆえ標識されたイメージング部分は、以下により詳述する通り、従来の診断イメージング技術により検出される。

【発明を実施するための形態】

【0028】

30

式(I)の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有していてもよく、それゆえ不斉炭素原子であると言及しない限り、単一のエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー及びそれらのいかなる混合物として存在していてもよく、すべて本発明の範囲に含まれることを意図する。

上述したとおり、本発明のイメージング剤は、1つ以上のイメージング残基によって適切に標識された1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む。

【0029】

以下に、より詳述するとおり、用語「部分(moiety)」又は「部分(moieties)」又はさらに「残基(residue)」又は「残基(residues)」は、本明細書中では、直接又はいかなる適切なリンカーを介してもよいが、与えられた分子において、一旦適切に付着(attached)又は結合(conjugated)された場合に、その残りの部分を意味する。

40

この観点から、他を示さない限り、本発明のイメージング剤が、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を2残基以上含む場合、該残基は互いに同一であっても異なってもよい。

式(I)の化合物における置換基の型、イメージング部分(moiety)又は部分(moieties)、並びに本発明のイメージング剤を得るためのそれらの付着の手段は、全て以下にさらに詳述する。

【0030】

上述した通り、式(I)の化合物において、 R は、式 $-\text{Ar}-\text{X}-\text{Ar}'$ (II)であり、ここで Ar は、 $-\text{X}-\text{Ar}'$ に結合したアリーレン又はヘテロアリーレンであり、又は、 Ar' が単結合を表し

50

、Xが単結合を表す時、Ar'はH、アリール又はヘテロアリール基を示す。

この文脈から、アリーレン及びヘテロアリーレンは、二価のラジカル基を意図して定義されている事実にもかかわらず（例えば、フェニレン $-C_6H_4-$ ）、他を示さない限り、アリール及びアリーレン（従って、ヘテロアリール及びヘテロアリーレンも同様）の両用語は、相互に交換して使用できる。

【0031】

本発明の記載は、他を示さない限り、用語アリール基（従ってアリーレン基も同様）は、炭素環式芳香族基を意図する。

用語ヘテロアリール（従ってヘテロアリーレンも同様）は、N、NH、O及びSから選択される、1ないし3個のヘテロ原子(heteroatoms)又はヘテロ基(heteroatomic groups)を有する、5又は6員の芳香族ヘテロ環であることを意図する。

10

Ar及びAr'及び、また式(I)の化合物に含まれるあらゆる他のアリール又はヘテロアリールに言及する場合、ヘテロアリール基のアリールの適切な例は、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル等を含む。

【0032】

式(II)に関する限り、Ar及びAr'は、互いに直接結合していてもよいことは熟練者にとっては明らかであり、Xは単結合を表す場合には $-Ar-Ar'$ の基を与え、あるいは、互いに適切な二価のリンカーを介して結合していてもよく、その場合にはRの基が例えば、 $-Ar-O-Ar'$ 、 $-Ar-S-Ar'$ 、 $-Ar-CONR'-Ar'$ 等に対応するものを与える。

20

さらに、Ar'が水素原子Hに対応する場合には、上述のあらゆるR基がそれぞれ同定され、 $-Ar$ それ自身(Xが結合である場合)、又は、 $-Ar-OH$ 、 $-Ar-SH$ 、 $-Ar-CONR'H$ 等を表す。

前述したとおり、上述のAr及び/又はAr'基は、任意に1つ以上の、(i)ないし(iii)で定義される基でさらに自由な位置において、置換されていてもよい。

【0033】

任意の置換基は、他を示さない限り、鎖中に1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖とはあらゆる C_1-C_4 アルキル基を意図し、それゆえ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルを含む。

同様に、アルコキシ基に言及する場合、対応するいかなるアルキルオキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ等を意図する。

30

上述から、アルキル基は、またさらにヒドロキシル($-OH$)、アミノ($-NH_2$)、前述したアルコキシ基($-OAlk$)によって置換されていてもよく、それゆえヒドロキシアルキル基($H-O-Alk-$)、アミノアルキル基($H_2N-Alk-$)又はアルコキシアルキル基($Alk-O-Alk-$)をそれぞれ与える。

同様に、用語アルキルアミノに言及する場合、アミノ基はさらに前述したいかなるアルキル基によって置換されていてもよく、それゆえ $Alk-NH-$ 基を与える。

【0034】

用語アシルは、他を示さない限り、アルキル残基があらゆる直鎖又は分岐の C_1-C_4 アルキル基である、 $Alk-(CO)-$ 基として従来から同定されるあらゆる基を意図する。

アシル基の適切な例は、アセチル(CH_3CO-)、プロピオニル(CH_3CH_2CO-)、ブチリル [$C_4H_9(CH_2)_2CO-$]、イソブチリル [$(CH_3)_2CHCO-$]、バレリル [$CH_3(CH_2)_3CO-$]等を含む。

40

それゆえ上述から、アミノアシル基は、 H_2NCO- 並びにアルキル鎖が、例えば、アミノアセチル(H_2NCH_2CO-)、アミノプロピオニル [$H_2NCH_2CH_2CO-$ 又は $CH_3CH(NH_2)CO-$]等のアミノ基で適切に置換された上述のアシル基を含む。

【0035】

同様に、他を示さない限り、アシルアミノ基は、前述のあらゆるアシル基が $-NH-$ に結合したカルボキサミドにより適切に表され、例えば、アセトアミド(CH_3CONH-)、プロピオンアミド(CH_3CH_2CONH-)、ブチラミド [$CH_3(CH_2)_2CONH-$]等がある。

用語過フッ素化アルキルは、水素原子が、すべての水素原子がフッ素原子に置換された、前述のあらゆるアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、 $-C_2F_5$ 、 $-C_3F_7$ 又は $-C_4F_9$ 基

50

を意図する。

用語直鎖又は分岐のC₂-C₆アルケニル又はアルキニル基は、少なくとも1つの二重結合又は三重結合をそれぞれC₂-C₆炭化水素鎖に含むことを意図する。

【0036】

本発明の適切なアルケニル又はアルキニル基は、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ヘキセニル、エチニル、プロピニル、ブチニル等を含む。

最後に用語ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素のいかなるものであってもよい。

【0037】

本発明の最初の具体的態様としては、式(I)の化合物において、Rは、式(II)を表し、ここでArは、任意に置換されたフェニレン基を示し、Xは、単結合、又は-O-、-S-及び-NH-から選択される二価のリンカーであり、Ar'は、H又は任意に置換されたフェニル基を表す。

このクラスでの好ましい置換基としては、直鎖又は分岐のC₁-C₄アルキル又はアルコキシ基又はハロゲン原子である。

【0038】

より好ましくは、式(I)の化合物において、Rは、式(II)基を表し、ここでArは、フェニレン基を表し、Xは単結合、又は-O-であり、Ar'はH又はフェニル基であり、フェニレン及びフェニル基は任意に直鎖又は分岐のC₁-C₄アルキル又はアルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。

【0039】

このクラスにおいてさらに好ましくは、式(I)の化合物において、Rは、ビフェニル-4-イル、4-プロモフェニル、4-(4'-メトキシフェニル)-フェニル、4-(4'-エトキシフェニル)-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、4-(4'-メトキシフェノキシ)-フェニル及び4-(4'-エトキシフェノキシ)-フェニルから選択される基である。

【0040】

本発明の異なる態様としては、式(I)の化合物において、R₁は水素、ヒドロキシ又は-Ra又は-ORaであり、ここで、Raはアルキル又はアルケニル又は式(III)であり、ここでp、Z及びrは、上に定義したとおりであり、Wはフェニル又は5又は6員のヘテロ環であり、それぞれ明示しない限りさらに任意に置換されていてもよい。

【0041】

本明細書中、他を示さない限り、用語5又は6員のヘテロ環又はヘテロ環基は、あらゆる5又は6員の芳香族又は非-芳香族ヘテロ環を表し、それゆえN、NH、O及びSから選択される1ないし3のヘテロ原子又はヘテロ原子を含む基を有する飽和、部分飽和又はさらには完全な不飽和環を含む。

【0042】

上述から熟練者にとっては明らかであるが、上に定義したヘテロ環又はヘテロ環基はヘテロアリアル基としても知られる完全な不飽和ヘテロ環も含む。

【0043】

ヘテロ環基の適切な例は、すでにヘテロアリアルルの定義の範囲に含まれるものは含まず、それゆえ、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン等を含む。

本発明の好ましい態様としては、式(I)の化合物において、R₁が-ORaであり、ここでRaは、上に定義したアルキル又はアルケニル基、又は式(III)であり、ここで、pは1又は2であり、Zは単結合、又は-O-又は-NH-から選択される二価の基であり、rは0、1又は2であり、Wは上に定義した任意に置換されたフェニル又はヘテロ環基である。

このクラスにおいてさらに好ましくは、式(I)の化合物において、R₁はイソプロポキシ、ベンジルオキシ、4-フェニル-ベンジルオキシ、アリルオキシ、2-[2(ピペラジニル-1-イル)エトキシ]エトキシ又は2-[2(4(エチルカルボニル)ピペラジニル-1-イル)エトキ

10

20

30

40

50

シ]エトキシからなる群から選択される。

【0044】

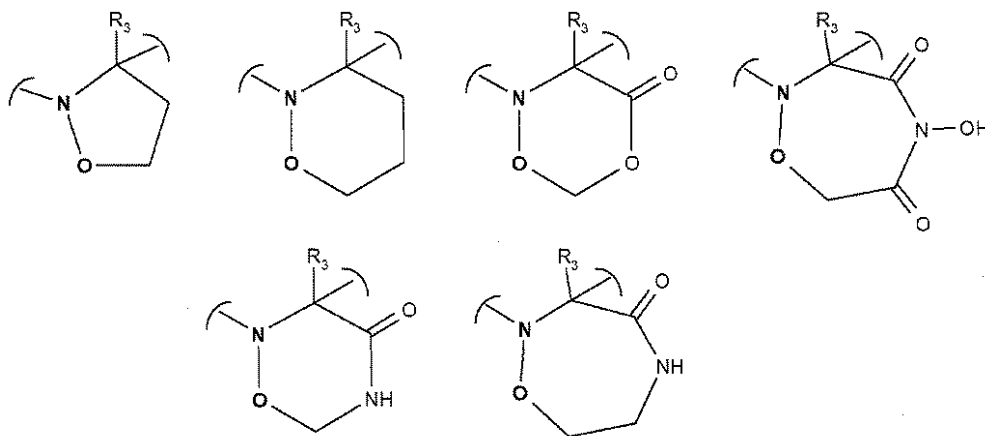
R_2 及び R_3 に関しては、式(I)において、それらは独立して、H、任意に置換されたアルキル基又は前述した基から選択される亜鉛結合基である。

あるいは、 R_2 又は R_3 は、 R_1 に結合し、少なくとも1つのN-ヘテロ原子を含む5ないし7員のヘテロ環を形成してもよく、又はさらに好ましくは、式(I)において2つの隣接するN-Oヘテロ原子が、例えばN原子がSに結合しており、O原子が R_1 自身の一部である。

【0045】

非限定的な例として、 R_2 又は R_3 の1つ(例えば R_2)が R_1 に結合し、少なくとも2つの隣接するN-O原子を有する、5ないし7員のヘテロ環が適切な式(I)の化合物の例を以下に示す：

【化4】



(ここで、上述のN-Oヘテロ原子は太字で表す。)

本発明の好ましい具体的態様は、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、H、直鎖及び分岐の C_1 - C_4 アルキル、-COOH、-COORb、-CONHOH又は-CONHORbから選択され、ここでRbは、アルキル鎖中に1ないし4炭素原子を含む基を有する、直鎖又は分岐のアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキル基から選択される。

このクラスにおいてさらに好ましくは、 R_2 及び R_3 は、いずれもH原子又は一方がHであり、 R_2 又は R_3 の残りが-COOH又は-CONHOHである。

【0046】

前述したとおり、Gは、直鎖又は分岐の C_1 - C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール及びアリールアルキルから選択され、該置換基は上述したもの、あるいはGは式 $-(CH_2)_m-N(R_4)$ (R_5)であり、ここで、m、 R_4 及び R_5 は、上に説明したとおりである。

R_4 の意味に関しては、該置換基は、水素原子H、又はカルボニル、カルボキシル、スルホニル、カルボキサミド又はスルホンアミド基を表し、上に示したRc基でさらに誘導されていてもよい。

【0047】

Rcに言及する場合、他を示さない限り、用語 C_3 - C_6 シクロアルキルとは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルであるいかなる3ないし6員のシクロ脂肪族環であってもよい。

上に示したとおり、アルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環(又はヘテロサイクリル)の意味であると定義したものは、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、アルキルヘテロサイクリル又はヘテロサイクリルアルキルなどのいかなる構成名も熟練者にとっては明らかであろう。

【0048】

例えば、他を示さない限り、用語アルキルアリールは、さらにアルキルによって置換されているいかなるアリール基であってもよいことを意図し：例えば、p-エチル-フェニル

($\text{pC}_2\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$)があり；用語アリールアルキルは、アルキル基がアリールによって置換されていてもよいことを意図し：例えば、2-フェニル-エチル($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)等があるである。

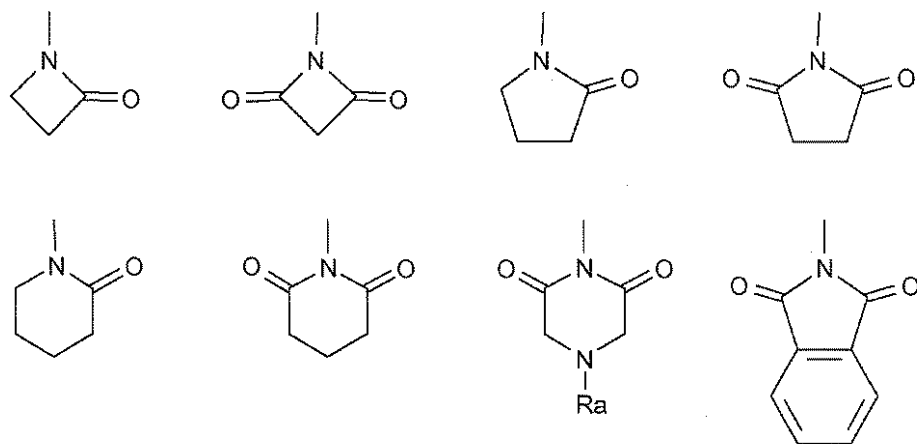
上の全てから、熟練者にとっては明らかであるが、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はアルキルヘテロサイクリル基にも類似の考え方が適用される。

【0049】

式(I)において、 R_5 に関しては、Hを表し、あるいは、上述にも示したとおり、 R_4 及び R_5 は、それらが結合するN原子と一緒に、任意に4ないし6員ベンゾ縮合ヘテロ環を形成してもよい。

該ヘテロ環の適切な例は、例えばRa及びオキシ基によって置換されており、それゆえ以下を含む：

【化5】



【0050】

本発明の好ましい態様としては、Gは、直鎖又は分岐の $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基であり、好ましくは、イソプロピル、又は式 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N(R}_4\text{)(R}_5\text{)}$ であり、ここで R_4 は、 -CORc 、 -COORc 及び $\text{-S(O)}_2\text{Rc}$ から選択され、ここでRcは、アリール、アルキル鎖において1ないし4炭素原子を有する、直鎖又は分岐のアルキル又はアリールアルキル基であり； R_5 がHである。

このクラスにおいてさらに好ましくは、式(I)の化合物において R_4 は、アセチル、ベンゾイル、フェナセチル、4-フェニルブタノイル、ベンジルオキシカルボニル、メタンスルホニル、フェニルスルホニル及びベンジルスルホニルから選択され、 R_5 はHである。

本発明のさらに異なる具体的態様としては、 R_4 及び R_5 は、それらが結合するN原子と一緒に、N-フタルイミド基を形成してもよい。

最後に、本発明のさらに好ましい態様としては、式(I)の化合物において、n及びmがいずれも2である。

【0051】

前述したとおり、本発明のイメージング剤は、他の造影イメージング剤を示さない限り、1つ以上のイメージング部分によって標識されている式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含む。

本明細書中、他を示さない限り、用語「造影イメージング剤」又は「造影剤」は、本明細書中では相互に交換して使用でき、該検出物質が、適切な診断イメージング技術と一緒に用いられた場合、インビトロ又はインビボにおいて、メタロプロテアーゼの非生理学的過剰発現により影響を受けている、生きた哺乳類の患者、及び好ましくはヒトの患者、並びにヒトの臓器、部分又は組織に由来する、細胞、生体液及び生物組織を含む生物学的要素を視覚化又は検出するために用いることができるあらゆる検出可能物質を言う。

【0052】

他を示さない限り、用語「イメージング検出部分」及び「イメージング部分(moiety)又は

10

20

30

40

50

部分(moieties)」は、本明細書中では相互に交換して使用でき、イメージングプロセスにより、検出可能なあらゆる部分を意図する。それは、現在のイメージング診断技術により検出される、シグナルを提供、改善、あるいはどのような意味においても、有利に変更するような、いかなるプロセスであってもよい。それらには例えば、核磁気共鳴イメージング、放射性イメージング、超音波画像診断、X線画像、光イメージング等、該技術に関連して、すべて登録することができる診断、好ましくは造影画像において役立つものである。

【0053】

それゆえ、該イメージングにより検出可能な部分の適切な例は、キレート化されたガンマ線、陽電子放出放射性核種；キレート化又はポリキレート複合体の形態の常磁性金属イオン、並びにミセルシステム、リポソーム、及びマイクロスフェア；磁性、反磁性(diamagnetic)又は超磁性コーティングした粒子、マイクロ粒子及びナノ粒子；過分極NMR活性核；20よりも原子番号の大きい原子を含むX線吸収剤；気泡、微小気泡、バルーン、及び生体適合性のあるエコー輝度の高いガスを含むマイクロ乳濁液；光学的画像イメージングに適したレポーターは、染料、蛍光又はリン光分子、UV波長を吸収する分子、近又は遠赤外放射は検出可能な全ての物質を生産する全ての部分を言う。

【0054】

さらに、他を示さない限り、用語「～で標識した」とはイメージング部分を直接又は適切なスペーサー又はリンカーを介して、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤に結合させる方法である。

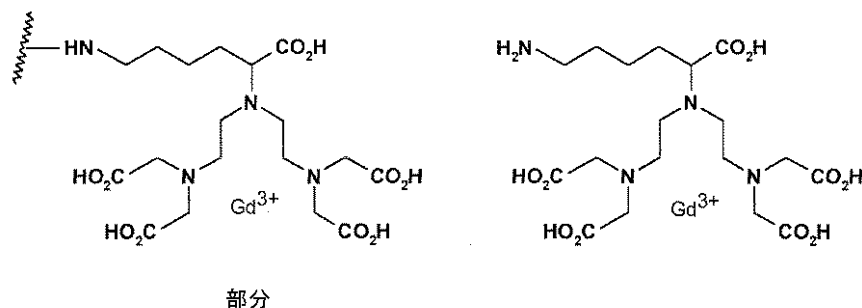
あるいは、式(I)のMMP阻害剤は、化学構造の一部にイメージング部分それ自身を含んでもよい。例えば、式(I)の構造が放射活性又放射不活性な同位体を含む場合、該同位体が天然に観測されるよりも3倍高い。アルキル又はフルオロアルキル基の従来の方法でも検出できる、 ^{13}C 、 ^{11}C 又は ^{18}F 同位体を追加された含む式(I)の化合物を例示する。

【0055】

しかし、本発明の具体的態様として、本発明の造影イメージング剤は、1つ以上が互いに直接又は適切なリンカーを介して結合しているイメージング部分でラベルされた式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の部分を1つ以上含む。

【0056】

【化6】



そのようなものとしては、単に例示であるが、イメージング部分は、知られた診断剤の残基、例えば、以下の式を有するような常磁性金属イオンのキレート複合体を有することで表される：

【化7】



10

20

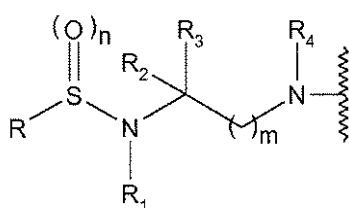
30

40

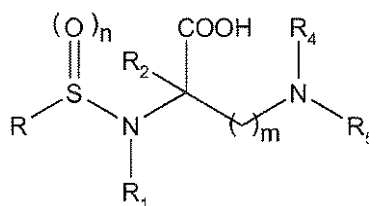
【化 8】



【化 9】



部分



10

(ここで、波線は、この部分と、分子のそれ以外の部分との結合点を表す。)

上述の全てから、熟練者にとっては明らかであるが、本発明の化合物は様々な式によって表すことができるが、直接又はリンカーを介して1つ以上のイメージング部分で標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を表す。

以下にいくつかの非限定的な具体例を示す：

i)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-NH₂の部分MMP-NH-が、イメージング剤 IMAGING-COOHに由来するイメージング部分 IMAGING-CO-で直接標識されている：

20

MMP-CONH-IMAGING；

ii)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-COOHの部分MMP-CO-が、イメージング剤 IMAGING-NH₂に由来するイメージング部分 IMAGING-NH-によって直接標識されている：

MMP-CONH-IMAGING；

iii)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-NH₂の部分MMP-NH-が、ジカルボン酸誘導体HOOC-リンカー-COOH由来のリンカー-OC-リンカー-CO-を介して、イメージング剤 IMAGING-NH₂に由来するイメージング部分 IMAGING-NH-によって標識されている：

MMP-NHCO-リンカー-CONH-IMAGING；

iv)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-COOHの部分MMP-CO-が、より多くのイメージング部分、例えば、イメージング剤 IMAGING-COOH由来の、2つのイメージング部分IMAGING-CO-によって、H₂N-CH₂-CH(CH₂NH₂)₂に由来するトリアミノリンカー-HN-CH₂-CH(CH₂NH₂)₂を介して標識されている：

30

MMP-CONH-CH₂-CH(CH₂-NHCO-IMAGING)₂；

v)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-NH₂のより多くの残基、例えば3つの残基MMP-NH-が、イメージング剤 IMAGING-NH₂に由来する1つのイメージング部分 IMAGING-NH-で、C(CH₂COOH)₄由来のテトラカルボン酸リンカー、例えば、C(CH₂CO-)₄を介して標識されている：

IMAGING-NHCO-CH₂-C(CH₂-CONH-MMP)₃；

(vi)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)MMP-NH₂のより多くの残基、例えば2つの残基MMP-NH-が、2つの反応性官能基を有するイメージング部分、すなわち、-CO-IMAGING-CO-及びHOOC-IMAGING-COOH由来の例えば2つのカルボン酸置換基で標識されている：

40

MMP-NHCO-IMAGING-CONH-MMP；

(vii)メタロプロテアーゼ阻害剤(I)のMMP-CO-及びMMP'-CO-のより多くの残基、例えば、2つの区別される残基である、それぞれMMP-COOH及びMMP'-COOHが、さらに反応性カルボキシ官能基H₂N-リンカー-(COOH)-NH₂を有するジアミノ化合物由来のリンカー-NH-リンカー(CO-)-NH-を介して互いに結合しており、さらに該後者の反応性官能基がイメージング部分 -NH-IMAGINGによって標識されることが可能である：

MMP-CONH-リンカー-(CONH-IMAGING)-NHCO-MMP'

等がある。

【0057】

上述の本発明の化合物は、イメージング部分「IMAGING」及び式(I)のメタロプロテアー

50

ゼ阻害剤「MMP」によって簡略して表され、直接、又はリンカーを介して、それによりカルボキサミド結合を形成して、互いに結合している。

他を示さない限り、上述の標識又は結合ができる反応性官能基、例えば、チオール、ヒドロキシ、ヒドロキサム酸、ホスホン酸、アミノ及びカルボキシ置換基が式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤のイメージング部分、並びに付属のリンカーにおいても必ず含まれる。

しかし、上述の標識又は結合ができる、好ましい反応性官能基は、アミノ及びカルボキシ置換基からカルボキサミド結合を形成するものである。

それゆえ、リンカーの種類、結合手段、及びそれゆえ部分間の結合、及びそこから本発明の化合物を与えるそれらの結合の位置の詳細に関しては、以下の部分において、全て、
10

【0058】

上述の全てから、診断イメージングにより検出可能なイメージングモダリティが広く当該分野において知られており、該イメージングモダリティは、診断用の本発明の化合物のイメージング検出部分により選択される。

【0059】

光学的画像イメージング

本発明の好ましい具体的態様としては、造影イメージング剤においては、光学活性イメージング部分によって表される。

従って、本発明は、1つ以上の光学活性イメージング部分によって標識した式(I)のメタ
20

ロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の部分を含む、イメージング剤に関する。
適切な光学活性イメージング部分は、例えば、光学色素、例えば広く非局在化した環系、及び吸収又は発光極大が400-1500 nmの範囲にある、有機発色団又はフルオロフォア及び；蛍光分子、例えばフルオレセイン；リン光分子；UVスペクトルにおいて吸収を有する分子；量子ドット(例えば、蛍光性ナノ結晶)；又は近又は遠赤外放射の吸収が可能な分子を含む。

【0060】

イメージの調製において検出されるべき光学パラメータは、例えば、伝搬光、吸収、蛍光又はリン光の放射、光の反射、吸収幅又は極大の変化、及び弾性散乱した放射線が含まれる。例えば、生物学的組織は、近赤外波長650-1000 nm(NIR)において比較的光に対して透過性がある。NIR放射線は、数センチメートルまでの組織を透過することができるため、インビボにおいて標的含有組織をイメージングするためのNIR部分を含む、本発明の診断剤の使用を可能とする。
30

【0061】

近赤外染料は、例えば、シアニン又はインドシアニン化合物、例えばCy5.5、IRDye800、インドシアニングリーン (ICG)及びそれらの誘導体があり、テトラスルホン酸置換インドシアニングリーン (TS-ICG)、及びそれらの組み合わせを含む。

異なる具体的態様としては、本発明化合物は、光標識、例えば、光学色素、例えば有機発光団又はフルオロフォアを含み、これらは複雑で、それゆえ非局在化した環系及び吸収及び発光極大を400-1500 nmの範囲で有する。本発明の化合物は、生物発光分子によって誘導体化することもできる。ヘモグロビンからのシグナルによる妨害を最小限にするため、光標識における好ましい吸収極大は、600から1000 nmにある。好ましくは、光吸収標識は大きいモル吸光係数、例えば $>10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ を有することであるのに対し、蛍光光学色素は、大きい量子収量を有することである。光学色素の例には、以下に限られないが、米国特許出願公開6051207号公報、米国特許出願公開6083485号公報、米国特許出願公開6534041号公報、国際公開第96/23524号パンフレット及びそれらの引用例に記載されている。
40

【0062】

本発明の光学標識診断用誘導体の注射のあと、例えば、患者は1つ以上の光源(例えば、レーザー)によって、スキャンされ、それゆえ光標識に対して適切な波長の範囲が用いられる。用いられる光は、単色性であっても多色性であっても、連続的であってもパルスの
50

であってもよい。対象における標的含有組織、臓器又は部分(例えば、メタロプロテアーゼの非生理学的過剰発現によって特徴づけられる身体の部分)の局在を決定するため、伝達、散乱、又は反射光が、1つ又は複数の波長を検出するよう調節された光検出器を介して検出される。光学パラメータを変化させることにより、標的部位における、光標識誘導体の蓄積を経時的にモニターすることができる。標準的イメージングプロセス及び検出は、本発明の光学的画像イメージング誘導体と連結させて用いることができる。

本発明の具体的態様としては、光学的画像イメージングのための標識部分は、シアニン、インドシアニン、フタロシアニン、ナフトシアニン、ポルフィリン、ピリリウム、アズレニウム又はアゾ染料、アントラキノン及びナフトキノンを基から選択される。このクラスで好ましくは、フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、インドシアニングリーン、Cy5、Cy5.5、及びそれらの誘導体である。

10

【0063】

また上述の光学イメージング剤は、公知の方法により、光標識イメージング剤とともに行われる音響光学又は音ルミネッセンスイメージングにも用いることができる(例えば、米国特許出願公開5,171,298号公報、国際公開第98/57666号パンフレット；参考文献はその中に記載している)。音響光学的画像イメージングにおいては、伝達、放出又は反射光の光学パラメータに反映するように患者には超音波放射診断を適用した。音ルミネッセンスイメージングにおいては、適用された超音波が、検出された光を作り出す。

【0064】

好ましい例としては、上述の結合又は標識は、光学活性イメージング部分におけるカルボキシル又はアミノ置換基において行われることであり、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤のアミノ又はカルボキシル置換基は任意にそれらの間のリンカーはアミノ又はカルボキシル置換基で終わっていてもよい。

20

いずれの場合であっても、本発明のイメージング剤を与えるいかなる該結合反応に関与する官能基も、光学活性剤のイメージング能を減少又は変化させない、又はメタロプロテアーゼに対する阻害剤の親和性を障害させないために適切に選択される。

【0065】

MRI造影剤

さらに本発明の好ましい態様としては、造影イメージング剤における標識のイメージング部分(moiety)又は部分(moieties)はMRI検出可能部分である。

30

したがって、本発明は、1つ以上のMRI検出可能部分で標識された、1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害部分を含むイメージング剤に関する。

該MRI検出可能部分は、それゆえMRI技術により検出可能な常磁性金属要素を有する標識されたキレートリガンドの残基を含む。

【0066】

好ましい常磁性金属要素は、原子番号が、20ないし31、39、42、43、44、49及び、57ないし83である。

より好ましい常磁性金属イオンは、以下から選択される： $\text{Fe}^{(2+)}$ 、 $\text{Fe}^{(3+)}$ 、 $\text{Cu}^{(2+)}$ 、 $\text{Ni}^{(2+)}$ 、 $\text{Rh}^{(2+)}$ 、 $\text{Co}^{(2+)}$ 、 $\text{Cr}^{(3+)}$ 、 $\text{Gd}^{(3+)}$ 、 $\text{Eu}^{(3+)}$ 、 $\text{Dy}^{(3+)}$ 、 $\text{Tb}^{(3+)}$ 、 $\text{Pm}^{(3+)}$ 、 $\text{Nd}^{(3+)}$ 、 $\text{Tm}^{(3+)}$ 、 $\text{Ce}^{(3+)}$ 、 $\text{Y}^{(3+)}$ 、 $\text{Ho}^{(3+)}$ 、 $\text{Er}^{(3+)}$ 、 $\text{La}^{(3+)}$ 、 $\text{Yb}^{(3+)}$ 、 $\text{Mn}^{(3+)}$ 、 $\text{Mn}^{(2+)}$ 。この中では、 $\text{Gd}^{(3+)}$ が最も好ましい。

40

用語「キレーター」、「キレートリガンド」又は「キレート化剤」は、本明細書中では相互に交換して使用でき、極性基の存在下、遷移金属又は他の金属物質と、1つ以上の配位結合を有する複合体を形成できる、化学的部分、剤、化合物又は分子を意図する。本発明の好ましい態様としては、該キレートリガンドが、環状又は鎖状ポリアミノ、ポリカルボン酸又はポリホスホン酸を含むことである。さらに該リガンドは、分子の他の部分との結合(すなわち、標識)が可能となる置換基を含む。典型的には、該置換基は、チオール、アミノ又はカルボキシル置換基を含むか、任意に活性化した置換基に存在する。

【0067】

好ましい例としては、上述の結合又は標識は、キレートリガンドのカルボキシル又はア

50

ミノ置換基と、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤のアミノ又はカルボキシル置換基の間において起こり、又は任意にそれらの間にあるリンカーのアミノ又はカルボキシル置換基の末端においても起こりうる。

いずれの場合においても、該結合反応に関与し、本発明化合物を与えるいかなる置換基も、リガンド残基のキレート化能を減少し又は変更しない、又はメタロプロテアーゼに対する阻害の選択性を障害しないために適切に選択される。

上述したとおり、MRIの目的において、キレートリガンドは、選択した常磁性金属により標識され、その金属とキレート又は配位錯体を形成する。

【0068】

適切なキレートリガンドは、以下の基から選択されるものを含む：ポリアミノポリカルボン酸、及びそれらの誘導体、例えば、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、ベンゾDTPA、ジベンゾDTPA、フェニル DTPA、ジフェニルDTPA、ベンジルDTPA、ジベンジルDTPA、N、N-ビス[2-[(カルボキシメチル)][(メチルカルバモイル)メチル]エチル]-グリシン(DTPA-BMA)、N-[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-エトキシフェニル)プロピル]-N-[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]グリシン(EOB-DTPA)、4-カルボキシ-5,8,11-トリス(カルボキシメチル)-1-フェニル-2-オキサ-5,8,11-トリアザトリデカン-13-酸(BOPTA)、N、N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]L-グルタミン酸(DTPA-GLU)及びDTPA-Lys；エチレンジアミノ四酢酸(EDTA)；1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,-三酢酸(DO3A)、及びそれらの誘導体、例えば[10-(2-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,-三酢酸(HPDO3A)；1,4,7-トリアザシクロのなノン-N,N',N「-三酢酸(NOTA)；6-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]テトラヒドロ-6-メチル-1H-1,4-ジアゼピン-1,4(5H)-二酢酸(AAZTA)、及びそれらの誘導体、例えば、国際公開第03/008390号パンフレットに記載された化合物；ここに参照として組み込まれる、1,4,7,10 テトラアザシクロテトラデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)、及びそれらの誘導体、例えば、ベンゾ-DOTA、ジベンゾ-DOTA、($\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$)-テトラメチル-1,4,7,10テトラアザシクロ-テトラデカン1,4,7,10-四酢酸(DOTMA)；及び1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(TETA)；又は1つ以上のカルボン酸置換基がホスホン酸及び/又はホスフィン酸により置き換えられた対応する化合物、例えば、N,N'-ビス-(ピリドキサル-5-ホスフェート)-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸(DPDPA)；エチレンジニトリロテトラキスメチルホスホン酸(EDTP)、1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,7,10-テトラメチレンホスホン酸(DOTP)、ホスホノアルキル-ポリアザマクロ環化合物、例えば米国特許出願公開5,362,476号公報及び米国特許出願公開5,409,689号公報に記載されている化合物；米国特許出願公開6,509,324号公報に記載されている直鎖ホスホノアルキル誘導体；並びにマクロ環キレート化剤、例えば、テキサフィリン、ポルフィリン、フタロシアニンがある。本発明の好ましいキレートリガンドは、DTPA及びそれらの誘導体、例えば、DTPA-Glu及びDTPA-Lys；DOTA及びそれらの誘導体；AAZTA及びそれらの誘導体；EDTA及びそれらの誘導体；TETA及びそれらの誘導体が含まれる。[一般的な参考文献としては、Bioconj. Chem (1999), 10, 137；Bioorg. Chem. Lett. (2000), 10, 2133；国際公開第93/06868号パンフレット；国際公開第01/046207号パンフレット；国際公開第01/64708号パンフレット；国際公開第04/065407号パンフレット；国際公開第05/062828号パンフレット；及び国際公開第06/002873号パンフレットを参照]。より具体的には、該キレートリガンドは、好ましくは以下の構造を含むことである：

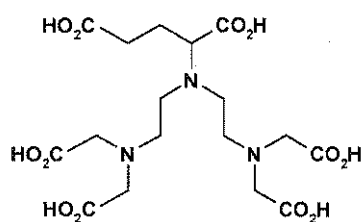
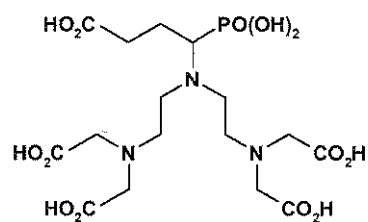
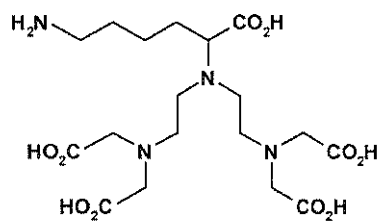
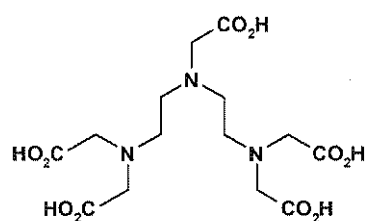
10

20

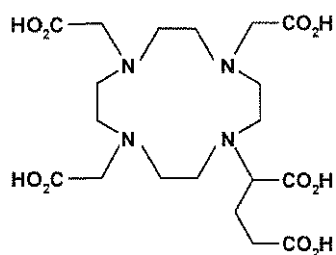
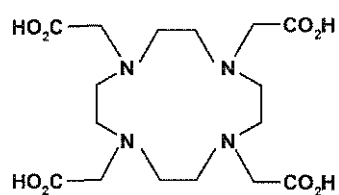
30

40

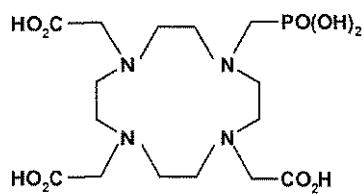
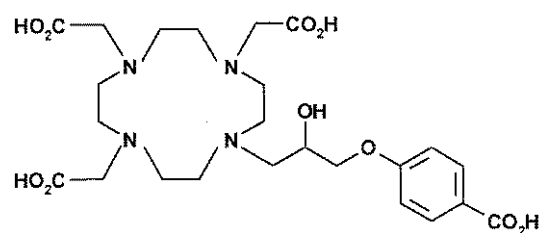
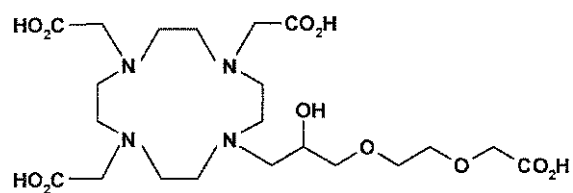
【化 10】



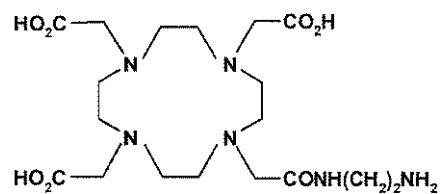
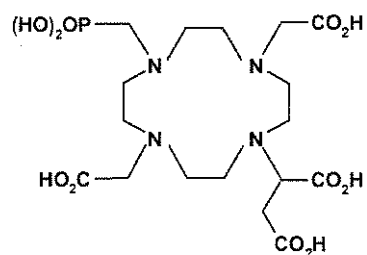
10



20

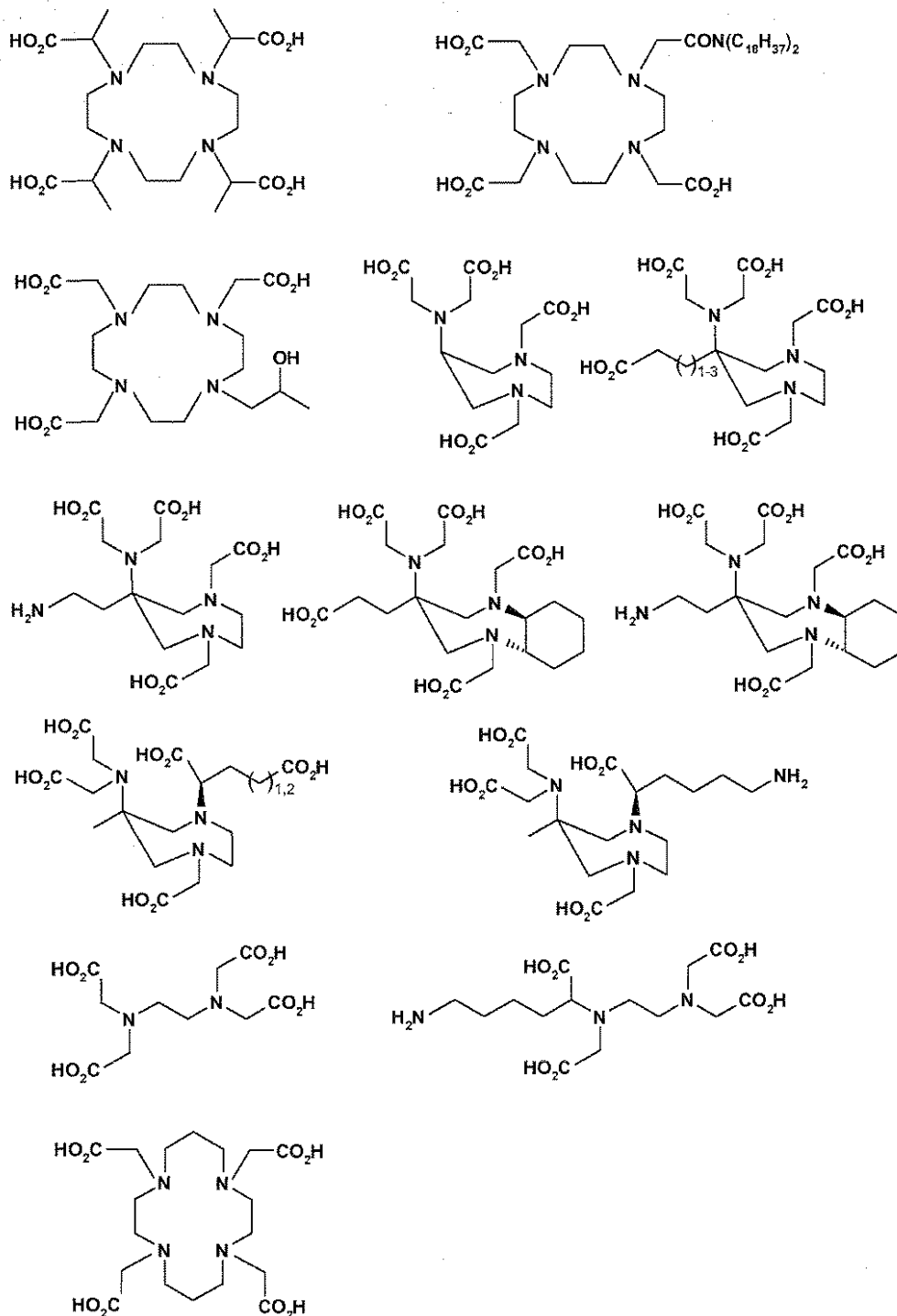


30



40

【化 1 1】



【0069】

本発明の追加の具体的態様としては、

標識部分は、放射性核種とリガンド可能なキレート又は錯体を形成できることである。この観点から、及び放射性核種、キレート化剤及びそれゆえ用いる技術の種類により本発明の化合物は、例えば放射性イメージングで検出可能な部分の存在下で診断に、及びまた、放射線治療部分で標識した場合には治療において用いることができ、以下により詳述する。

【0070】

核イメージング(放射性核種イメージング)及び放射線治療

10

20

30

40

50

それゆえ、また本発明は新規な放射性イメージングのための造影剤及び新規な放射線治療剤に関する。

そのような本発明の追加的具体的態様としては、1つ以上の放射性イメージング検出可能な部分で標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含む、イメージング剤を提供する。

さらに、1つ以上の放射線治療のための部分出標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の部分を含む、放射線治療剤を提供する。

【0071】

他を示さない限り、用語「放射性イメージング検出部分」とは、本明細書中、当該分野において知られているイメージング技術、例えば、シンチグラフィ、例えば、単一光子放射形コンピュータ断層撮影法(SPECT)及び陽電子放射形コンピュータ断層撮影法(PET)、により検出可能な部分を言う。そのような該放射性イメージング検出部分は、上述のシンチグラフィ、SPECT又はPETのイメージング技術により検出される、放射性核種により標識されたキレート化剤又はリガンド残基を含む。

一方、放射線治療のための部分(radiotherapeutic moieties)に言及する場合には、特に治療に有効な放射性核種で標識されたキレート化剤又はリガンドの残基を言う。

【0072】

用語、キレート化剤又はリガンドの「部分(moiety)又は部分(moieties)」及び「残基(residue)又は残基(residues)」に関する限り、前述の段落及びそこにあるコメントを参照されたい。

適切なキレートリガンドには、上述のMRIイメージング技術のためのものであり、さらに放射性核種としての使用を意図した直鎖又はマクロ環状リガンドがある。これらのうち後者の適切な例は：テルピリジン、及び、例えば、米国特許出願公開5,367,080号公報、米国特許出願公開5,364,613号公報、米国特許出願公開5,021,556号公報、米国特許出願公開5,075,099号公報、及び米国特許出願公開5,886,142号公報に開示されているものを含む N_3S 、 N_2S_2 、 N_2S_3 、 N_2S_4 、 N_3S_3 又は N_4 キレーターがある。他の例は当該分野において知られており、例えば、6-ヒドラジノピリジン-3-カルボン酸 (HYNIC)、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン- N,N',N'',N''' -四酢酸 (TETA)、及び米国特許出願公開5,720,934号公報に開示されているような、ビス-アミノビス-チオール(BAT)キレーターがある。 N_4 キレートリガンドも例えば、米国特許出願公開5,608,110号公報、米国特許出願公開5,665,329号公報、米国特許出願公開5,656,254号公報、及び米国特許出願公開5,688,487号公報に記載されている。特定の N_3S 又は N_2S_2 キレーターが、例えば、米国特許出願公開5,659,041号公報、米国特許出願公開5,574,140号公報、米国特許出願公開5,780,006号公報、米国特許出願公開5,662,885号公報及び米国特許出願公開5,976,495号公報に記載されている。また、キレーター N_3S 及び N_2S_2 系を含む、キレートリガンドである、メルカプト-アセチル-アセチル-グリシル-グリシン(MAG3)誘導体があり、例えば、MAMA(モノアミドモノアミンジチオール)、DADS(N_2S ジアミンジチオール)、CODADS等がある。これらのリガンド系及びそれらのバリエーションは、Liu Edwards et al., in Chem Rev, 1999, 99, 2235-2268に記載されており、参考文献はそこにある。

キレーターは、四座アレイにおいて金属に配位していないリガンド原子、例えば、米国特許出願公開5,183,653号公報、米国特許出願公開5,387,409号公報及び米国特許出願公開5,118,797号公報に記載されているテクネチウムのボロン酸付加体及びルテニウムジオキシムも含む。

【0073】

本発明の好ましい放射性核種は、例えば以下から選択される： ^{99m}Tc 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{167}Tm 、 ^{141}Ce 、 ^{111}In 、 ^{113}In 、 ^{168}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{140}La 、 ^{90}Y 、 ^{88}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Dy 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{203}Pb 、 ^{211}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{214}Bi 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{117}mSn 、 ^{149}Pm 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{111}Ag 、 ^{199}Au 、 ^{51}Mn 、 ^{52}mMn 、 ^{52}Fe 、 ^{60}Cu 、 ^{72}As 、 ^{94}mTc 、又は ^{110}In 、 ^{142}Pr 、 ^{159}Gd がある。

10

20

30

40

50

放射性核種の選択は、望ましい治療又は診断に基づいて行われる。

例えば、治療目的においては(例えば、原発腫瘍及び転移の放射線治療の提供)、電離放射線を放出する放射性核種が知られている。例えば、 β 粒子、 α 粒子、及び、オージェ又はコスタークロニック電子があり、以下からなる群から選択されることが好ましい： ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{175}Yb 、 ^{177}Lu 、 $^{186/188}\text{Re}$ 、及び ^{199}Au ；特に、 $^{186/188}\text{Re}$ 、 ^{177}Lu 及び ^{90}Y が好ましい。

【0074】

この観点から、特定の放射線治療への適用のための使用における、適切な放射性核種の選択は、熟練者にとっては知られており、以下を含むいくつかの因子に依存しうる：

a. 物理的半減期-半減期は放射性金属及び複合体から得られる放射線治療体の合成及び精製を可能にするため、十分長く、投与前に顕著に放射線崩壊せずに、投与(注入)部位から該治療体の送達が行われるものであるべきである。好ましくは、放射性核種の物理的半減期が、約0.5日ないし約8日の間にあることである。

【0075】

b. 放射性核種からの放出エネルギー-短距離でそのエネルギーを放出し、高度に局在化したダメージを与える高エネルギー粒子を放出するため、粒子放射体(例えば α 線放射体、 β 線放射体及びオージェ電子放射体)である放射性核種が特に有用である。これらの同位体からの β 粒子放出は、エネルギーを約5ないし約150細胞直径以内で放出するため、 β 線放出核種が特に好ましい。

これらの放射性核種から製造した放射線治療剤は、比較的近くに局在する疾病細胞を殺すことができるが、長い飛程を有しないため、骨髄のような隣接する通常細胞にはダメージを与えない。

【0076】

c. 特定の活性(すなわち、放射性核種の放射能/質量)-高特異的活性を有する放射性核種(例えば、ジェネレータにより生産した ^{90}Y 、 ^{111}In 又は ^{177}Lu)が特に好ましい。放射性核種の特異的活性は、検討している同位体の生産方法、生産される核種の特異的ターゲット及びその性質によって決定される。

【0077】

多くのランタニド及びランタノイドは、 β 粒子を放出するので、放射線治療剤としての使用に適切となる性質の核を有する放射性同位体を含む。以下の表にいくつかをリストした。

【表1】

同位体	半減期(日)	最大 β - エネルギー (MeV)	ガンマ- エネルギー (KeV)	β -粒子の およその飛程 (細胞直径)
$^{149}\text{-Pm}$	2.21	1.1	286	60
$^{153}\text{-Sm}$	1.93	0.69	103	30
$^{166}\text{-Dy}$	3.40	0.40	82.5	15
$^{166}\text{-Ho}$	1.12	1.8	80.6	117
$^{175}\text{-Yb}$	4.19	0.47	396	17
$^{177}\text{-Lu}$	6.71	0.50	208	20
$^{90}\text{-Y}$	2.67	2.28	-	150
$^{111}\text{-In}$	2.810	オージェ電子 エミッタ	173, 247	< 5*m

ここで：Pmは、プロメチウム、Smは、サマリウム、Dyは、ジスプロシウム、Hoは、ホルミウム、Ybは、イッテルビウム、Luは、ルテチウム、Yは、イットリウム、Inは、インジウムである。

放射性ルテニウム同位体は、上述のランタニド及びランタノイドの代替として用いられることは熟練者にとってよく知られている。

【0078】

特に、 $^{186/188}\text{Re}$ 同位体は、放射性医薬品治療において多くの適用を有し、核医学において特に興味深いものであることが判明した。本発明の化合物はメタロプロテアーゼに対するターゲティング能力があるため、本発明の放射線治療剤はキレート化放射性同位体を、メタロプロテアーゼを過剰発現している病理学的組織に送達することができ、例えば腫瘍を含む変性プロセスにおける病態により特徴づけられる。このように、ターゲットにおける β 及び α 放出放射性同位体の電離放射線は細胞毒性量であるため、腫瘍細胞死が起こる。

診断目的においては、(例えば、メタロプロテアーゼを過剰発現する組織に局在させるため)好ましい放射性核種は、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、及び ^{111}In を含む。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、低コスト、入手容易性、イメージング特性及び高特異的活性のため、診断目的において特に好ましい。特に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の核及び放射活性の特性のため、この同位体は理想的なシンチグラフィイメージング剤となる。事実この同位体は、単一の光子エネルギーが140 keVであり、放射能の半減期が約6時間であり、 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータから容易に製造できる。

PETイメージングに用いられる好ましい金属放射性核種は、陽電子放出金属イオン、例えば、 ^{51}Mn 、 ^{52}Fe 、 ^{60}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{72}As 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 又は ^{110}In がある。

【0079】

適切なリガンド残基は、リガンド標識に用いられる放射性核種による。それゆえ、 ^{111}In 及び放射性ランタニド、例えば、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 又は ^{67}Cu 、好ましくは、上述したMRIにおいて用いられる残基を含む。追加的な放射性核種キレート化剤としては、例えば、放射性 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{186}Re 及び ^{188}Re を意図しているが、Bioconj. Chem., 1999, 10, 489; Bioconj. Chem., 1999, 10, 470; Bioconj. Chem., 1990, 1, 132; Bioconj. Chem., 1999, 10, 254; Eur. J. Nucl. Med. 1994, 21, 437; Inorg. Chem. 1997, 36, 5799; 米国特許出願公開5,608,110号公報; 米国特許出願公開6,143,274号公報; 米国特許出願公開6,093,382号公報; 米国特許出願公開5,627,286号公報; 米国特許出願公開5,662,885号公報; 米国特許出願公開5,780,006号公報; 及び米国特許出願公開5,976,495号公報に開示されているものが挙げられ、その全体がここに参照により組み込まれる。

【0080】

上述に加え、PETのようなイメージング技術の分野においてはよく知られているが、例えば、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{77}Br 、 ^{76}Br 及び ^{18}F を含む、非金属放射性核種により標識された糖残基も用いられ; 特に ^{18}F が好ましい。

それゆえ、本発明はまた、1つ以上の糖残基によって標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の1つ以上の残基を含むPETイメージング技術のための薬剤に関する。

【0081】

メタロプロテアーゼ阻害剤と放射性イメージング検出可能又は治療部分の結合又は標識をなしうる手段である限り、直接であっても適切なリンカーを介してもよいが、MRI剤の部分において考察したことを考慮されい。

【0082】

超音波造影剤

本発明の追加的な具体的態様としては、MMP阻害剤活性を有する式(I)の化合物が検出系と直接の相互作用をせず、逆に言えばより大きな分子配列の形成を可能とするように、装置(equipments)又は機器(apparatus)によって検出され、適切に標識されていることであ

る。

この観点から、式(I)の化合物は適切に部分、例えば脂質又はリン脂質部分、又はさらに、攪拌(例えば、振とう、攪拌等)によって、音波診断用ガスを適切に含むようなりポソーム、ミセルシステム、ベシクル又はミクロスフェアを形成するようなポリマー原料と、適切に結合され、それゆえ超音波画像診断技術に用いられる高分子化合物を提供する。

一般的な参考文献としては、国際公開第98/53857号パンフレット、国際公開第98/18498号パンフレット、国際公開第98/18495号パンフレット、国際公開第98/18497号パンフレット、国際公開第98/18496号パンフレット、及び国際公開第98/18501号パンフレットがあり、その全体がここに参照により組み込まれる。

【0083】

それゆえ、本発明の追加的な目的として、本発明は、上述のリポソーム、微小気泡、マイクロバルーン、ミクロスフェア又は乳濁液を形成することのできるような部分で標識されており、ここで該部分は、界面活性剤、スフィンゴ脂質、オリゴ脂質、リン脂質、タンパク質、ポリペプチド、糖質、合成又は天然のポリマー原料、及びそれらの混合物からなる群から選択される、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む化合物を提供する。

【0084】

好ましくは、上述のリポソーム、微小気泡、マイクロバルーン、ミクロスフェア又は乳濁液を形成できるような脂質又はリン脂質成分によって標識された式(I)メタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む化合物を提供する。

興味深いことに、該リポソームは、これらの後者の化合物を適切に振盪することにより従来技術により形成されるため、リポソームはそれらの表面において、多数のメタロプロテアーゼ阻害剤標的部分を形成する。

さらなる具体的態様としては、超音波造影剤により表され、音波診断用ガスを生成可能な原料を含む、リポソーム、微小気泡、マイクロバルーン、ミクロスフェア又はさらに乳濁液の形態の、複数の残基が標識される式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【0085】

本明細書中、他を示さない限り、用語「脂質」、「リン脂質」又は「脂質/リン脂質成分」は、親水性の成分及び疎水性の成分を含む合成又は天然由来の両親媒性化合物を意図する。脂質は、例えば、脂肪酸、中性脂肪、リン脂質、糖脂質、脂肪族アルコール及びワックス、テルペン及びステロイドを含む。

【0086】

本発明の適切な脂質の例としては以下を含む：フォスファチジルコリン、例えば、ジオレオイルフォスファチジルコリン、ジミリスチルフォスファチジルコリン、ジパルミトイル-フォスファチジルコリン、及びジアステロイルフォスファチジルコリン；フォスファチジル-エタノールアミン、例えば、ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルフォスファチジルエタノールアミン及びN-ジスクシニル-ジオレオイルフォスファチジル-エタノールアミン；フォスファチジルセリン；ジパルミトイルフォスファチジルセリン；フォスファチジルグリセロール；スフィンゴ脂質；糖脂質、例えば、ガングリオシドGM1；糖脂質；スルファチド；フォスファチジン酸及び誘導体、例えば、ジパルミトイルフォスファチジン酸(DPPA)；パルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、フィゼテリン酸、ミリストレイン酸、パルミトオレイン、ペトロセリン酸、オレイン酸、イソラウリン酸、イソミリスチン酸及びイソステアリン酸を含む脂肪酸；コレステロール及び誘導体、例えば、コハク酸水素コレステロール又はコレステロール硫酸、及びコレステリル-(4-トリメチルアンモニオ)-ブタノエート；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、アルコール又はアルコールエーテル；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアリン酸エステル；グリセロールポリエチレングリコールリシノリン酸エステル；ダイズステロールエトキシエステル；ヒマシ油エトキシエステル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸ポリマー；ポリオキシエチレン脂肪酸ステアリン酸エステル；1

10

20

30

40

50

,2-ジオレオイル-sn-グリセロール; 1,2-ジパルミトイル-sn-3-スクシニルグリセロール; 1,3-ジパルミトイル-2-スクシニルグリセロール; 1-ヘキサデシル-2-パルミトイル-グリセロホスホエタノールアミン; N-スクシニル-ジオクタデシルアミン; パルミトイルホモシステイン; ラウリルトリメチルアンモニウムブロミド; セチルトリメチル-アンモニウムブロミド; ミリスチルトリメチルアンモニウムブロミド; アルキルが、C12、C14又はC16アルキルであるアルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライド; ベンジルジメチルドデシルアンモニウムブロミド; ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロライド; ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムブロミド; ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムクロライド; ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムブロミド; ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムクロライド; セチルジメチルエチルアンモニウムクロライド; セチルピリジニウムブロミド; セチルピリジニウムクロライド; N-[1,2,3-ジオレオイルオキシ)-プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロライド(DOTMA); 1,2-ジオレオイルオキシ-3-(トリメチルアンモニウム)プロパン(DOTAP); 及び1,2-ジオレオイル-c-(4'-トリメチルアンモニウム)-ブタノイル-sn-グリセロール(DOTB)。

10

用語「リポソーム」は本明細書中、一般的に両親媒性化合物の球状のクラスター又は凝集体をいい、脂質/リン脂質化合物を含み、典型的には1つ以上の同心円層の形態にある、例えば、脂質二重層を言う。それらは、本明細書中、脂質ベシクルとも呼ぶ。

【0087】

用語「ベシクル」は本明細書中、内部にキャビティ(キャビティ)があることにより特徴づけられる球状の物体を言う。好ましいベシクルは、脂質から製剤されることであるが、好ましくは、脂質は、本明細書中、いかなるベシクルであってもよく、脂質は、一重層からでも二重層からなっているてもよい。本明細書中、脂質ベシクルは、通常、リポソーム、ミセル、気泡、微小気泡、ミクロスフェア等と呼ばれている物体を含む。ベシクルの内部のキャビティは、ガス又はガスの前駆体が充填されていてもよい。用語「気泡」は、本明細書中、ガス又はガスの前駆体が充填された内部のキャビティを包んでいる1つ以上の膜又は壁が存在することにより一般に特徴づけられるベシクルを言う。

20

【0088】

用語「ミクロスフェア」及び「マイクロバルーン」は、本明細書中、好ましくは直径が10ミクロン以下である球体を言う。これらのマイクロバルーンは、生物分解性の生理学的に互換性のあるポリマー又は生物分解性の固体脂質を含む、膜を有する。本発明のマイクロバルーンの製造に有用なポリマーは、生物分解性の生理学的に互換性のあるポリマー、例えば、以下の開示に記載されているものが挙げられ：すなわち、欧州特許出願公開第458745号明細書、米国特許出願公開5,711,933号公報、米国特許出願公開5,840,275号公報、欧州特許出願公開第554213号明細書、米国特許出願公開5,413,774号公報及び米国特許出願公開5,578,292号公報があり、その全体がここに参照として引用される。

30

特に、該ポリマーは、生物分解性の生理学的に互換性のあるポリマーから選択され、例えば、水溶性の低いポリ多糖、ポリラクチド及びポリグリコリド及びそれらのコポリマー、ラクチド及びラク톤のコポリマー、例えばε-カプロラクトン、γ-バレロラクトン及びポリペプチドがある。他の適切なポリマーは、ポリ(オルト)エステル(参考文献としては、米国特許出願公開4,093,709号公報、米国特許出願公開4,131,648号公報、米国特許出願公開4,138,344号公報、及び米国特許出願公開4,180,646号公報を参照); ポリ乳酸 及びポリグリコール酸及びそれらのコポリマー、例えばDEXON[J. Heller, Biomaterials 1 (1980), 51参照]、ポリ(DL-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)、ポリ(DL-ラクチド-co-γ-バレロラクトン)、ポリ(DL-ラクチド-co-γ-ブチロラクトン); ポリアルキルシアノアクリレート; ポリアミド、ポリヒドロキシブチレート; ポリジオキサノン; ポリ-β-アミノケトン[ポリマー 23, pp 1693-1697, (1982)参照]; ポリホスファゼン[Science, 193, (4259), 1214-19, (1976)参照]、及びポリ無水物がある。

40

【0089】

また本発明のマイクロバルーンは、国際公開第96/15815号パンフレットに開示される方法に従い製造され、ここに参照により組み込まれ、ここで、該方法とは、生物分解性の膜

50

、生物分解性の脂質、好ましくはモノ-、ジ-、トリ-グリセリド、脂肪酸s、ステロール、ワックス、及びそれらの混合物から製造されることである。好ましくは、脂質は、ジ-又はトリ-グリセリド、例えば、ジ-又はトリ-ミリスチン酸、-パルミチン酸又は-ステアリン酸、特にトリパルミチン酸又はトリステアリン酸である。マイクロバルーンは、本明細書中に開示されたいかなるガスを用いてもよく、また当該分野の熟練に知られた超音波技術によって知られた方法を用いてもよい。

【0090】

本発明においては、用いられるベシクルの造影剤は、いかなる生体適合性ガスであってもよい。用語「ガス」とは、本明細書中、実質的に通常のヒトの体温において気体の形態にある、いかなる物質(それらの混合物を含む)を含んでいてもよい。該ガスは、それゆえ、例えば、空気、窒素、酸素、CO₂、アルゴン、キセノン、クリプトン、フッ素化ガス(例えば、パーフルオロカーボン、SF₆又はSeF₆を含む)及び低分子量炭化水素(例えば、1ないし7炭素原子のアルカン、例えば、メタン、エタン、プロパン、ブタン又はペンタン；シクロアルカン、例えば、シクロプロパン、シクロブタン又はシクロペンタン；アルケン又はアルキン、例えば、エチレン、プロペン、プロパジエン、ブテン、アセチレン、プロピン、及び/又はそれらの混合物を含む。)。しかし、フッ素化ガスが好ましい。

【0091】

フッ素化ガスは、少なくとも1つのフッ素原子を含む物質を含む。例えば、以下に限られないが、化合物、例えば、SF₆、フロンガス(1つ以上の炭素及びフッ素を含む、例えば、CF₄、C₂F₆、C₃F₈、C₄F₈、C₄F₁₀、CBrF₃、CCl₂F₂、C₂ClF₅、及びCBrClF₂を含む、有機化合物)、及びパーフルオロカーボンがある。用語「パーフルオロカーボン」は、炭素原子のみ、及びフッ素原子のみを含む化合物を含み、飽和、不飽和、及び環状パーフルオロカーボンを含むことを言う。

好ましい飽和パーフルオロカーボンは、式C_nF_{n+2}で表され、ここで、nは、1ないし12、好ましくは2ないし10、より好ましくは3ないし8、及びさらに好ましくは3ないし6である。適切なパーフルオロカーボンは、それゆえ、以下に限られないが、CF₄、C₂F₆、C₃F₈、C₄F₈、C₄F₁₀、C₅F₁₂、C₆F₁₂、C₇F₁₄、C₈F₁₈及びC₉F₂₀がある。より好ましくは、ガス又はガスの混合物は、SF₆又はパーフルオロカーボンは、C₃F₈、C₄F₈、C₄F₁₀、C₅F₁₂、C₆F₁₂、C₇F₁₄、C₈F₁₈からなる群から選択されることであり、C₄F₁₀が特に好ましい。

【0092】

特定の環境下においては、しばしば「ガス前駆体」と呼ばれ、インビボにおいてガスに変換される物質である、ガス状物質の前駆体を含むことが好ましい。好ましくは、ガス前駆体及び生成されるガスは、生理学的に許容されるものである。ガス前駆体は、pH-活性化、光活性化、温度活性化等により活性化される。例えば、特定のパーフルオロカーボンは、ガス前駆体は、温度により活性化される。これらの、パーフルオロカーボンは、例えば、パーフルオロペンタンがあり、液体/気体の相転移温度が、室温(又は、薬剤が生産及び/又は貯蔵される温度)よりも高いが体温よりも低く；それゆえ、それらは相転移を起こし、ヒトの体内において、ガスに変換される。

【0093】

上述したように、本発明の超音波造影剤、及び、それらの脂質又はリン脂質前駆体の場合にも同様に、複合体の標識は、関わる部分において、直接又は適切なリンカーを介して適切な反応性官能基において行われる。

【0094】

さらなる診断イメージングのための高分子凝集体

これまで記載してきたとおり、本発明の化合物にも、超音波画像診断目的のリポソームの調製が従来の方法により行われる、様々な脂質又はリン脂質成分により適切に標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含み、追加的な具体的態様としては、上述のリポソーム、ミセルシステム、ベシクル、ミクロスフェア又はマイクロバルーン、前述に開示した他のイメージング部分を封入するような物質で表される。

【0095】

それゆえ、本発明の追加的な具体的態様には、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を上
述した脂質又はリン脂質成分により適切に標識することから開始される従来の方法により
調製される、上述のリポソーム、ミセルシステム、ベシクル、ミクロスフェア又はマイク
ロバルーンを含む、MRIイメージング技術において用いられる高分子系を言い、ここで該
リポソーム、ミセルシステム、ベシクル、ミクロスフェア又はマイクロバルーンのキャビ
ティにおいては、適切にキレートしたMRI常磁性金属イオンが組み込まれている。

リポソーム(又はベシクル、ミセルシステム、ミクロスフェア、マイクロバルーン等)に
関する限り、キレートリガンド及び常磁性金属イオンに関しては、上に詳述したことを参
照されたい。

【0096】

10

それゆえ、好ましくは、本発明の追加的な目的は、脂質又はリン脂質成分により標識さ
れた式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤から形成されたリポソームによって表され、ここ
で、該リポソームのキャビティは、上述の Gd^{3+} イオンのキレート錯体を含む。

さらに、本発明の追加的な具体的態様としては、与えられたメタロプロテアーゼに対し
て高選択的であり、及び、脂質又はリン脂質成分により標識された式(I)のメタロプロテ
アーゼ阻害剤から形成され、該内空にMRI目的のためのランタニドイオンによるキレート
化リガンドを含む、新規な診断用イメージング剤がある。

【0097】

該リポソームイメージング剤は、造影剤の存在する場合としない場合とで、水のプロト
ンのNMRシグナル強度に違いが出るという利点を用いて、従来のMRI造影剤よりも、感度が
増強されていることにより特徴づけられ、無線周波数が用いられる場合には、水のプロト
ンの共鳴周波数に対応する該無線周波数は、リポソームベシクルの中と外である系におい
て相互に交換可能である。

20

【0098】

画像を強調するための公知技術は、化学交換飽和転送(CEST)としてより知られており、
該技術に適切な原料は、LIPOCESTとして知られる。それゆえ、本発明のリポソームベシク
ル内に捕捉されたランタニドイオンのキレート複合体は、複数の式(I)のメタロプロテア
ーゼ阻害剤によって標識されている。

【0099】

用語LIPOCESTは、本明細書中、CESTイメージングプロトコルにおいて用いられるため
のCEST剤(LIPOCEST剤)として作用するリポソームを意図する。

30

本発明は、特にCESTイメージング剤において水と交換可能な、又は適切なCESTイメー
ジングシステムにおける、少なくとも1つの可動性プロトンを含む、可動性プロトンの放射
を通じて、MRIイメージング技術における画像の強調をすることに関する。本発明におい
ては、CESTイメージングシステムは、リポソームシステムによって表される。この場合、
リポソーム内の水のプロトンのケミカルシフトは、飽和移動を観察するために放出されな
ければならないリポソーム性の水プロトンのケミカルシフトは、ランタニド金属イオン含
有常磁性キレートとの相互作用の結果適切に「シフトする」。

【0100】

常磁性錯体は、(親水性の場合には)水溶性のキャビティ内に封入され、及び/又は(両親
媒性の場合には)脂質二重層の膜に組み込まれる。リポソーム内とバルク水プロトンの化
学シフトの差($\Delta LIPO$)は、リポソームの形態及び製造方法、並びに常磁性錯体の物理化学
的性質に依存する。特に、水プロトンの化学シフトは、以下により影響される：i) (封入
されている場合)水溶性キャビティにおける親水性の常磁性錯体の濃度及び/又は膜に組み
込まれた常磁性錯体の濃度、及びリポソームのキャビティが内側を向いている常磁性錯体
の濃度、及び ii) リポソームの形により影響する。

40

【0101】

CEST技術及びLIPOCEST(s)の一般的な参考文献としては、Angew. Chem. Int. Ed. 2007,
46, 966-968; 及びChem. Commun., 2008, 600-602がある。

本発明のリポソーム分子凝集体を、適切にリポソームの外表から外を向いた複数の式(I

50

)のメタロプロテアーゼ阻害剤を含むものと定義したため、該リポソームは、超音波画像診断技術又はMRI又はMRI-CESTイメージング技術を意図しており、追加的なイメージング剤は、アビジン又はストレプトアビジン系とビオチン又はビオチン化された分子又は部分におけるよく知られた相互作用の利点を受けることを意図している。

【0102】

それゆえ、当該分野の熟練者は、高分子リポソームシステム(ベシクル、ミクロスフェア、マイクロバルーン、ミセル等を含む)を結合させることにより、上述の本発明の高分子凝集体が等しく得られうること、及び、複数のアビジン又はストレプトアビジン部分を有する、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の、表面に複数のビオチン化された標的誘導体があることをよく理解しているはずである。

10

【0103】

それゆえ、本発明のさらなる目的としては、1つ以上のビオチン又はビオチン化残基で適切に標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む化合物を提供する。上述の多機能性システムについての一般的な参考文献としては、例えば、Sipkins, D.A. et al., 1998, at. Med. 4:623-626があり、参考文献はその中に記載されている。

【0104】

上述の全てから、熟練者にとっては明らかであるが、上にリストした本発明のあり得るイメージング又は放射線治療剤及びそれらの前駆体は、実施例を限定する意図ではない。

【0105】

事実、本発明の範囲に含まれるが、イメージング技術にとって役立つプローブを提供する全ての誘導体が含まれ、該プローブは、例えば、以下のa)、b)、及びc)を含む、検出可能な物質を精製する様々な粒子又は物体と、直接又はリンカーを介して適切に結合した、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を1つ以上含む：a) 有機外層によりコーティングされているか又はコーティングされていないコロイド金属ナノ粒子、例えば、金属ナノ粒子又は超磁気酸化鉄粒子； b) 常磁性金属イオン又は放射性核種を含む固体脂質ナノ粒子(SLN)； c) 常磁性原子又は放射性核種の両親媒性金属イオン錯体を搭載した高密度脂質タンパク質様ナノ粒子(J. C. Frias et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 16316参照)； d) 常磁性金属イオン又は放射性核種の錯体を有するミセルでコーティングしたリポソーム(国際公開第2005/117832号パンフレット参照)； e) 曝されている外表を金属イオン錯体を有する脂質コーティングした量子ドットであり、該金属イオンが常磁性又は放射性核種イオンであるものがある(W. J. M. Mulder et al. Nano Lett., 2006, 6, 1-6参照)。

20

30

【0106】

しかし、本発明の好ましい具体的態様としては、同一であっても異なってもよいが、1つ以上の光学活性イメージング部分、又は、1つ以上のMRIイメージングのための常磁性金属イオン錯体、又は放射性イメージング又は放射線治療のための放射性核種の錯体によって適切に標識された、1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む、イメージング又は放射線治療剤を提供する。

【0107】

より好ましくは、このクラスにおいては、光学活性イメージング部分又はMRIイメージングのための常磁性金属イオン錯体を有する式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含むイメージング剤である。

40

さらに好ましくは、光学活性イメージング部分は、フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、インドシアニングリーン、Cy5、Cy5.5及びそれらの誘導体を含む蛍光分子から選択され、例えば、Cy5.5モノNHエステル又はCy5.5ビスNHSエステル；及び、MRIイメージングのための常磁性金属イオン錯体は、ガドリニウム(Gd^{3+})複合体DOTA、AAZTA、EDTA、TETA、DTPA、及びそれらの誘導体、例えば、DTPA-Glu及びDTPA-Lysがある。

【0108】

リンカー

前述したように、本発明のイメージング部分(moiety)又は部分(moieties)は、拡張して

50

、放射線治療剤又はさらにそれらの前駆体、例えば脂質、リン脂質又はポリマー成分、並びにビオチン又はビオチン残基まで含み、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤と、直接又は適切なリンカー(スペーサーとも呼ばれる)を介して結合する。

存在する場合には、結合基として作用するほか、リンカーはこれらの部分の間の適切な距離を提供しうる。

【0109】

この観点から、これらのユニットの最適な距離は、本発明の化合物のメタロプロテアーゼのターゲット能を保つため重要な因子となる。事実、スルホンアミドベースの標的部分の適切でない、又は何らかの準-最適な誘導体は、診断プローブ又は標的物質の親和性が顕著に喪失する。

さらに、上述のリンカーは、診断用イメージング剤の親和性の改善に非常に貢献しているため、得られた標識誘導体の望ましい薬物動態又は薬理学的プロファイルを提供する。

【0110】

本発明において、リンカーは直鎖又は分岐鎖であり、少なくとも2価のリンカー部分(divalent linking moiety)を有する。

用語「2価のリンカー部分」又は「2価のリンカー鎖(divalent linking chain)」又はさらに「2価のリンカー(divalent linker)」は、本明細書中では相互に交換して使用でき、1つの側において、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の適切な官能基が結合することのできる2つの官能基を含み、他の側において、適切なイメージング部分の官能基を結合できる官能基を含む鎖を意図する。

【0111】

他を示さない限り、用語「官能基」は、本明細書中、分子(molecules)又は部分(moieties)内において、特徴的な化学反応を起こす特異的な原子の官能基を言う。

本発明の文脈において、上述の結合において許される官能基の例としては、1級及び2級アミノ置換基、(-NH₂、>NH)、ヒドロキシ置換基 (-OH)、カルボキシ置換基 (-CO₂H)、スルホンアミド基(-SO₂NH₂又は-SO₂NH-)、ヒドロキサム置換基 (-CONHOH)、ホスホン酸置換基 [-PO(OH)₂]、チオール置換基 (-SH)等がある。

本発明の文脈において、置換基の例は、1級及び2級アミノ置換基である。特に好ましいものは、アミノ及びカルボキシ置換基であり、カルボキサミドリンカーの使用へとつながるものである。

【0112】

上述に加え、同一のリンカーが、任意にさらに、分子の他の部分と結合しない官能基を含んでいてもよく、それらは任意に、それ自体で存在し、又は任意に保護基を有していてもよい。

本発明の追加的な具体的態様としては、リンカーが直鎖又は分岐鎖の結合部分によって表されていることである。他を示さない限り、「多機能性部分(polyfunctional moiety)」又はさらに「多機能性リンカー(polyfunctional linker)」は、本明細書中では相互に交換して使用でき、少なくとも3つの官能基を含む直鎖又は分岐鎖を意図し、該官能基は、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤及びイメージング部分のいずれか1つによって標識するための結合反応をできるものである。

【0113】

適切な例は、該多機能性側鎖が、例えば、以下であるものを含む：

(a) N-分岐鎖リジンシステム[参考文献はVeprek, P et al., J. Pept. Sci. 5, 5 (1999) ; 5, 203 (1999)がある。]；

(b) 適切に活性化又は保護された形態のポリカルボン酸化合物及びそれらの適切な誘導体；

(c) アミノ基が、適切に保護又は活性化されたポリアミノ化合物及びそれらの適切な誘導体；

(d) アミノ酸及びポリ-アミノ酸、例えば、ポリオルニチン、ポリアルギニン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸等がある。

2価又は多価であってもよいが、リンカーは以下を含むがそれらに限られない：置換又は無置換、飽和又は不飽和、直鎖又は分岐のアルキレン鎖；直鎖、分岐からなるアミノ酸及びペプチド、又は環状アミノ酸；誘導又は非誘導ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン又はポリビニルピリジン鎖；置換又は無置換ポリアミド鎖；誘導又は非誘導ポリアミン、ポリエステル、ポリエチルエンイミン、ポリアクリル、ポリ(ビニルアルコール)、ポリグリセロール、又はオリゴ糖(例えば、デキストラン)鎖；グリコシル化アミノ酸残基、あるいはブロックコポリマー；マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸及びピメリン酸；カプロン酸；単純なジアミン及びジアルコール；本明細書中に開示される他のあらゆるリンカー、並びに他の単純なポリマー性リンカー、当該分野において知られた、例えば、国際公開第98/18497号パンフレット；及び国際公開第98/18496号パンフレットに開示されている。

10

【0114】

好ましくは、該リンカー部分が、直鎖又は分岐のC1-C20 アルキレン鎖であり、任意に置換及び/又はアリーレン又はヘテロアリーレン環、シクロ脂肪族又はヘテロ環、-O-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-NH-、>NCO-、-OCN<又は-N<からなる群から選択される1つ以上の基が介している。

【0115】

さらに、本発明のリンカーは以下のように定義できる：
ホモ2官能性（例えば：-HN-鎖-NH-又は-CO-鎖-CO-）、又は
ヘテロ2官能性（例えば：-HN-鎖-CO-又は-CO-鎖-HN-）、
ここで、結合部位において、それぞれ同一又は異なる反応性官能基を有していてもよい。

20

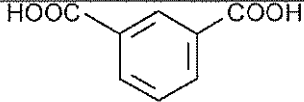
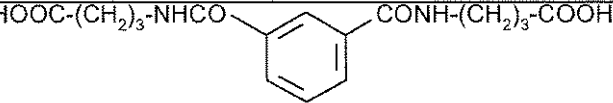
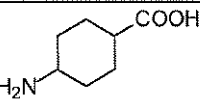
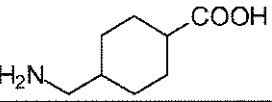
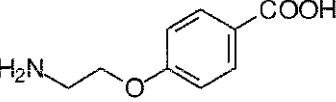
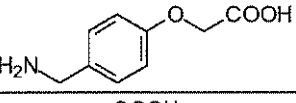
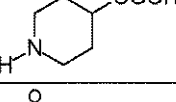
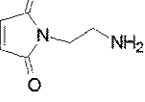
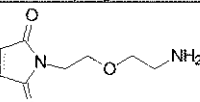
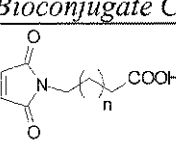
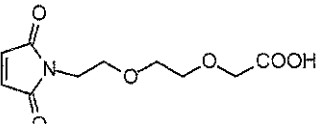
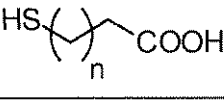
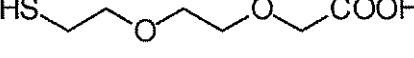
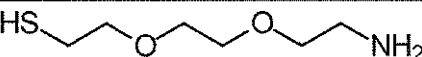
【0116】

本発明のリンカーの適切な例は、以下に示すが、ここで、式は結合反応が可能な反応性官能基を包括する：

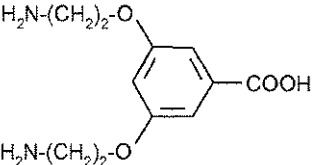
【表 2】

$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ $n = 1-6$	
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ $n = 1-4$	
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ $n = 1-3$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ $n = 2-6$	10
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ $n = 1-5$ <i>Tetrahedron Lett.</i> 1998 , 39, 6277; <i>Makromol. Chem.</i> 1979 , 180, 2539.	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ $n = 1-4$ <i>J. Org. Chem.</i> 2001 , 66, 4799; <i>Org. Prep. Proced. Int.</i> 2002 , 34, 326	20
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ $n = 1-6$ <i>Bioconjugate Chem.</i> 1999 , 10, 1021.	
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	30
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{COOH}$	
$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	

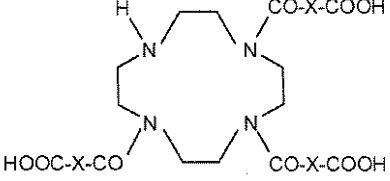
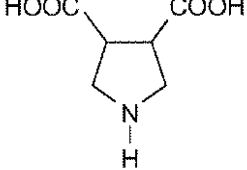
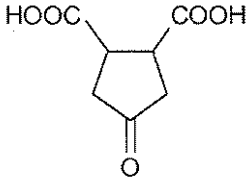
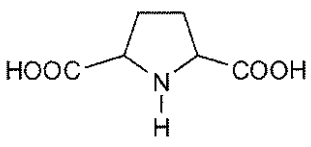
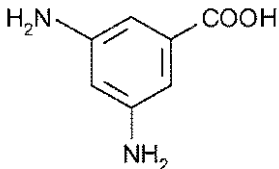
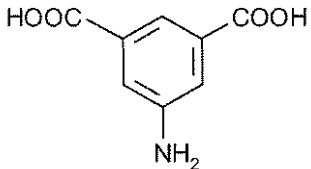
【表 3】

	
	
	10
	
	
	
	20
 <i>Bioconjugate Chem.</i> 1990, <i>1</i>, 431	
 <i>Bioconjugate Chem.</i> 1990, <i>1</i>, 431	30
 $n = 0-3$	
 <i>Bioconjugate Chem.</i> 1996, <i>7</i>, 180	
 $n = 0-1$	40
 <i>Bioconjugate Chem.</i> 1996, <i>7</i>, 180	
	

【表 4】

<i>Tetrahedron</i> 1997 , 53, 10939	
	
HOOC-CH ₂ -CH(NH ₂)COOH	
HOOC-(CH ₂) ₂ -CH(NH ₂)COOH	
HOOC-(CH ₂) ₃ -CH(NH ₂)COOH	10
H ₂ N-CH ₂ -CH(NH ₂)COOH	
H ₂ N-(CH ₂) ₂ -CH(NH ₂)COOH	
H ₂ N-(CH ₂) ₃ -CH(NH ₂)COOH	
H ₂ N-(CH ₂) ₄ -CH(NH ₂)COOH	
HOOC-(CH ₂) ₂ -CON[(CH ₂) ₂ NH ₂] ₂	
国際公開第 04/065407 号パンフレット	20
HOOC-CH ₂ -N[(CH ₂) ₃ NH ₂] ₂	
C(CH ₂ -COOH) ₄	
C(CH ₂ -NH ₂) ₄	
	
H ₂ N-C[CH ₂ -O-(CH ₂) ₁₋₂ -COOH] ₃	30
<i>Synth. Commun.</i> 2001, 31, 1307; <i>Org. Prep. Proced. Int.</i> 1996, 28,49; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002, 124	
H ₂ N-C[(CH ₂) ₂ -COOH] ₃	
<i>Synth. Commun.</i> 2001, 31, 1307; <i>Org. Prep. Proced. Int.</i> 1996, 28,49; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002, 124	
HOOC-(CH ₂) ₂ -CONH-C[O-(CH ₂) ₃ -NH ₂] ₃	
<i>Tetrahedron Lett.</i> 2001, 42, 7443	40
H ₂ N-CH ₂ -C(CH ₂ -NHCO-X-COOH) ₃	
X = -CH ₂ -CH ₂ -, -CH ₂ -O-CH ₂ -, -(CH ₂ -O-CH ₂) ₃ -	
HN[(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ -COOH) ₂] ₂	

【表 5】

$\text{NH}(\text{CH}_2\text{-COOH})_2$	
 X = -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -(CH₂-O-CH₂)₃-	10
$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CON}[(\text{CH}_2)_2\text{-CONH-CH}_2\text{-CON}[(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}]_2]_2$ Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1463	
 欧州特許出願公開第 1259532 号公報	20
 欧州特許出願公開第 1259532 号公報	
 欧州特許出願公開第 1259532 号公報	30
 欧州特許出願公開第 1259532 号公報	
 欧州特許出願公開第 1259532 号公報	40

【表 6】

 欧州特許出願公開第 1259532 号公報
$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-NH}_2)_2$ 欧州特許出願公開第 1259532 号公報

10

【0117】

ほとんどのリンカーは知られており市販されているのに対し、その他は、例えば付随する参考文献に書誌的に記載されているように、例えば、よく知られた方法に従い製造される。

上述の全てから、熟練者にとっては明らかであるが、上述のリンカーは、例えば、リジン、2,3-オルニチン又はさらには2,3-ジアミノプロピオン酸及びそれらの誘導体に関連しては、連続的に伸長に用いられ、及び／又はそれゆえ適切に結合する部分の多重性を増加させることができる。

さらに、リンカーは、ストレプトアビジン又はアビジン/ビオチン系を表し、又はいずれかを含む。

20

【0118】

結合点

リンカー部分の存在下又は非存在下において、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の好ましい結合点は、以下で表される基である：

-Rについては、Rが、反応性官能基により適切に置換された式(II)である場合、分子の他の部分との結合を可能とする基(例えば、カルボキシ又はアミノ)である；

-R₁については、例えば、R₁それ自体が水素であるか、又は前述した-Ra又は-ORaを表す場合、該置換基は、前述した反応性官能基(例えば、カルボキシ、アミノ又はさらにピペラジノのようなヘテロ環)によって置換されている；

-R₂及びR₃のいずれかは、例えばカルボキシ基を表す；及び

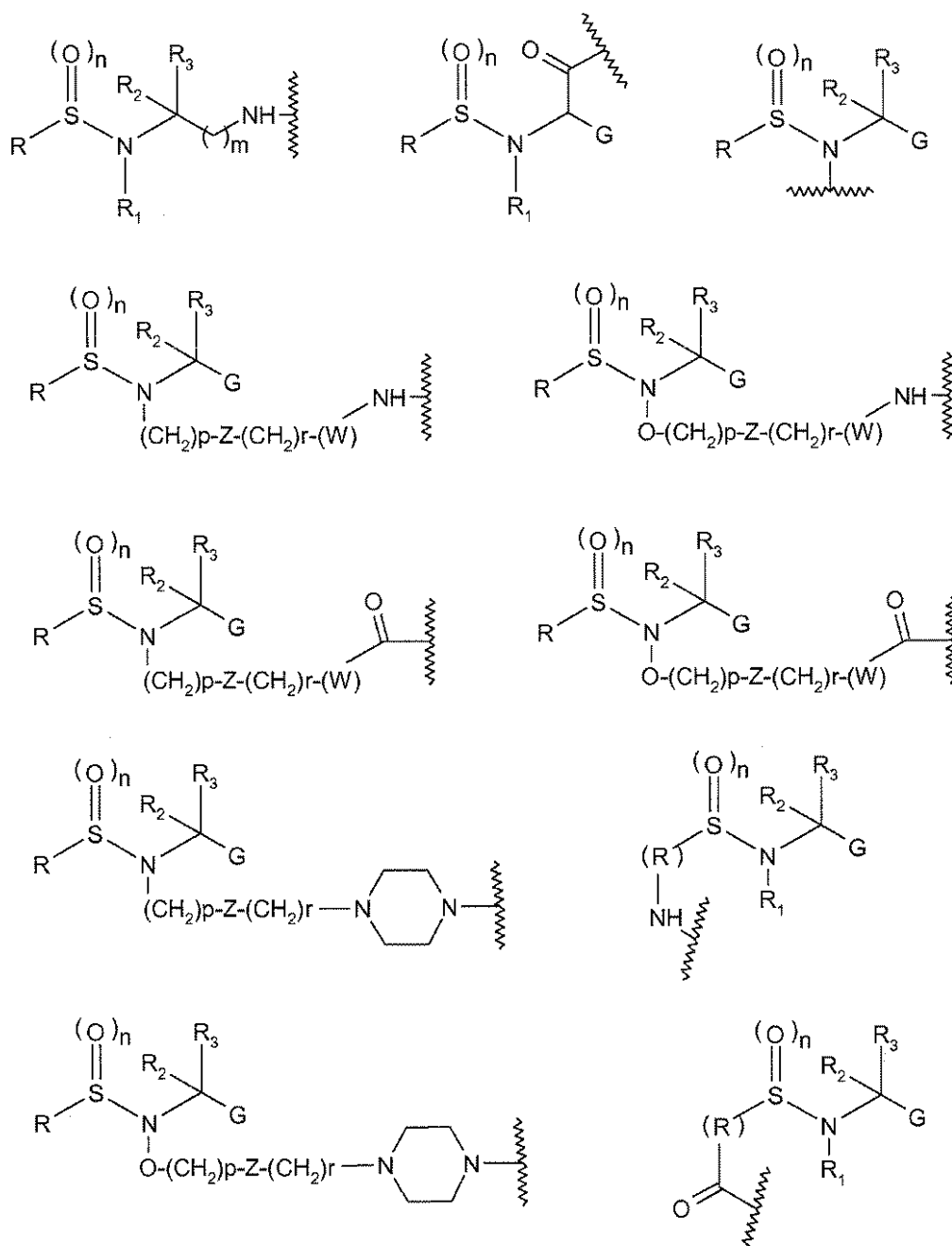
30

-Gについては、例えば-(CH₂)_m-N(R₄)(R₅)を表す場合、R₄及び/又はR₅は、水素原子、又は前述した置換基を有するヘテロ環基である。

【0119】

上述した全て及び本発明の好ましい態様から、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基は、以下からなる群から選択され：

【化 1 2】



ここで、R、n、R₁、R₂、R₃、m、G、p、Z、r及びWは、上述したとおりであり、
線

【化 1 3】



は、この部分と、分子のそれ以外の部分との結合点を表す。

【0 1 2 0】

上述したとおり、本発明の薬剤又は化合物は、医薬的に許容される塩の形態でも存在しうる。

用語「医薬的に許容される塩」は、本明細書中、親化合物が、遊離の酸性又は塩基性基において適切に変換された本発明の化合物の誘導体を言い、存在する場合には、対応する付加塩は、従来から医薬的に許容されるとされてきた、いかなる塩基又は酸であってもよ

10

20

30

40

50

い。

【0121】

非毒性であること以外に、また本発明の化合物の対応する塩は、使用及び投与における生理学的安定性を含み高度に安定であることにより特徴づけられる。

それゆえ、該塩の適切な例は、鉍物塩及びアミノ基のような塩基性残基の有機酸付加塩、並びに鉍物塩又はカルボン酸、ホスホン酸又は硫酸基のような酸性残基の有機塩基付加塩がある。

本発明において製造される塩の非有機塩基の好ましいカチオンには、カリウム、ナトリウム、カルシウム又はマグネシウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属のイオンを含む。好ましい有機塩基のカチオンは、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、グルカミン、N-メチルグルカミン、N, N-ジメチルグルカミンのような、1級、2級及び3級アミンがある。

【0122】

本発明化合物の塩の形成に適切に用いられる好ましい非有機酸のアニオンには、クロライド、ブロミド、ヨードのようなハロ酸、又は硫酸のような他の適切なイオンを含む。

塩基性物質の塩を形成するために、日常的に薬学的技術において用いられる好ましい有機酸のアニオンには、例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩がある。

本発明化合物の塩の形成に適切に用いられる好ましいアミノ酸には、例えば、タウリン、グリシン、リジン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸及びグルタミン酸があり。

【0123】

本発明の化合物の具体例には、それらの製造プロセスと合わせて以下の実験項に報告する。

【0124】

本発明の化合物の製造プロセスは、従来の方法により、合成有機化学技術の熟練者にとってよく知られた方法により行われる。

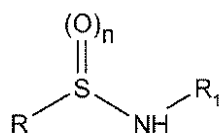
好ましくは、該製造プロセスは、まず式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の製造であり、続いて選択的標識部分と結合する反応にかけることである。

【0125】

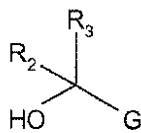
該プロセスは、以下を含む：

a) 式(IV)の化合物を式(V)

【化14】



(IV)



(V)

(ここで、R、R₁、R₂、R₃、G及びnは、式(I)の化合物を得る方法において上述した意味を有する)

を反応させ；任意に、

b) 工程(a)で得られた式(I)の化合物を、他の式(I)の化合物に、及び/又はそれらの医薬的に許容される塩に変換し；

c) ステップ(a)又は(b)のいずれかの工程で得られた式(I)の化合物を、選択したラベリング部分と直接又は適切なリンカーを介して結合させる。

【0126】

上述のプロセスは、所望の本発明の化合物を得るために、あらゆる適切な類似体を用い

て適切に変更することができるので、特に有利である。

工程(a)のプロセスは、従来の方法により、式(IV)と(V)の化合物の反応は、スルホンアミド又はスルフィニアミド基を製造するための従来の方法に従い行われる(nがそれぞれ2又は1である)。

典型的には反応は知られた光延縮合反応条件下、適切な溶媒に、特にテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、m-キシレン、及びそれらの混合物を含む溶媒を用いて行われる。

【0127】

この観点から、上述の反応は、そのまま又は適切なポリマー支持樹脂上で、及び例えば、ジエチルアゾジカルボキシラート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(DIAD)、1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(ADDP)、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)、トリフェニルホスフィン(PPh₃)、トリブチルホスフィン(PBu₃)等を含む適切な縮合剤の存在下で行われる。

上述の全てから、熟練者にとっては明らかであるが、工程(a)においては、R、R₁、R₂、R₃、及びG基は、本明細書中、「R」基と略し、そのままあるいは適切に保護された形態で存在する。

【0128】

より具体的には、式(IV)又は(V)で表されるあらゆる化合物中に存在する、及び望まない副反応及び副生成物を生成しうるいかなる官能基も、縮合反応を行う前に適切に保護される必要がある。同様にそれらの保護基の脱保護は、該反応の完了に続いて行われる。

【0129】

本発明において、他を示さない限り、用語「保護基」は、それが結合する基の機能を保存して適用される保護基を指す。具体的には、保護基は、アミノ、ヒドロキシル又はカルボキシル機能を保存するために用いられる。適切な保護基は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、アルキル又はベンジルエステル又は当該分野の熟練においてよく知られたそのような機能を保護するために通常用いられる適切な置換基を含む。[一般的な参考文献としては、T. W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)を参照]。

【0130】

同様に、例えば、カルボキシル、ヒドロキシル及びアミノ基を含む、該置換基の選択的保護及び脱保護は、全て、有機合成化学において通常よく知られた方法により行われる。

上述に加え、工程(b)の工程ごとに、例えば、あらゆるエステル又はアミドのような誘導体と容易に特定される式(I)の化合物におけるあらゆる「R」基は、誘導前の置換基から、従来の方法に従って製造される。

非限定的な例として、例えば、(I)の化合物の製造においては、R₂が-COORb、Rbがアルキル基、及びR₃がHである化合物が本プロセスに従い、製造される：(i)式(V)の化合物であり、ここで、R₂及びR₃は上述の工程(a)に定義したとおりであり；あるいは、(ii)式(I)の化合物に対応する化合物から出発し、ここで、R₂は、-COOHであり、カルボキシル基は、プロセス工程(b)に従い適切に目的の-COORb基に変換される。

【0131】

上述の反応条件は、カルボン酸エステルの製造において当該分野においてよく知られている。

類似の考え方が適用され、例えば、カルボキサミドの製造においては、よく知られた操作条件において、対応するカルボキシル誘導体をあらゆる適切なアミンと反応させ、行うことができる。

同様に、例えば、R₂がヒドロキサム基-CONHOHである式(I)の化合物の製造は、工程(a)において得られた、R₂がカルボキシル基である式(I)の化合物を、まず適切な反応剤、例えば、場合により、O-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン、O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン、O-トリチルヒドロキシルアミン又はO-ベンジルヒドロキシルアミンと反応させることにより行われる。

続く中間体の誘導体の脱保護は、例えば、酸性条件下、加水分解、トリフルオロ酢酸、又はトリメチルシリルトリフラートを用いて、又は0-ベンジルヒドロキシルアミンの場合には触媒的水素化を用いることにより行われ、 R_2 が、 $-\text{CONHOH}$ である所望の化合物を得る。

【0132】

いくつかの追加的な例が、得られた基を式(I)の化合物の他の基に変換することは、当該分野においては知られている。それらは、例えばそれぞれよく知られた操作条件下で行われ、アミノ($-\text{NH}_2$)又はカルボキサミド($-\text{CONH}_2$)基から、対応するN-置換誘導体への変換；炭酸セシウムの存在下、ベンジルブロミドと反応させてカルボキシ基を対応するベンジルエステル誘導体を得；まず、カルボキシ基($-\text{COOH}$)を($-\text{CONH}_2$)に変換し、2-ピコリンの存在下、クロロスルホン酸と反応させることにより対応する($-\text{CONHSO}_3\text{H}$)基へと変換；カルボキシ基($-\text{COOH}$)を対応する $[-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2]$ 基へと変換するには、まずヒドロキシメチル($-\text{CH}_2\text{OH}$)へと還元し、続いて、塩化チオニルで($-\text{CH}_2\text{Cl}$)へと変換し、続いて亜リン酸トリエチルと反応させて対応する $[-\text{CH}_2\text{P}(\text{OH})_2]$ 基を得、最後に加水分解して、 $[-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2]$ を得る反応を含む。

10

上述の全ての反応及びそれらの操作条件は当該分野においてよく知られており、様々な式(I)の化合物が得られる。

明らかなことであるが、工程(b)のプロセスは、工程(a)の式(I)の化合物で得られたいかなる官能基であってもよく、望まない副反応を生じうるものは、適切に保護される必要があり、続いて知られた方法により脱保護される。

20

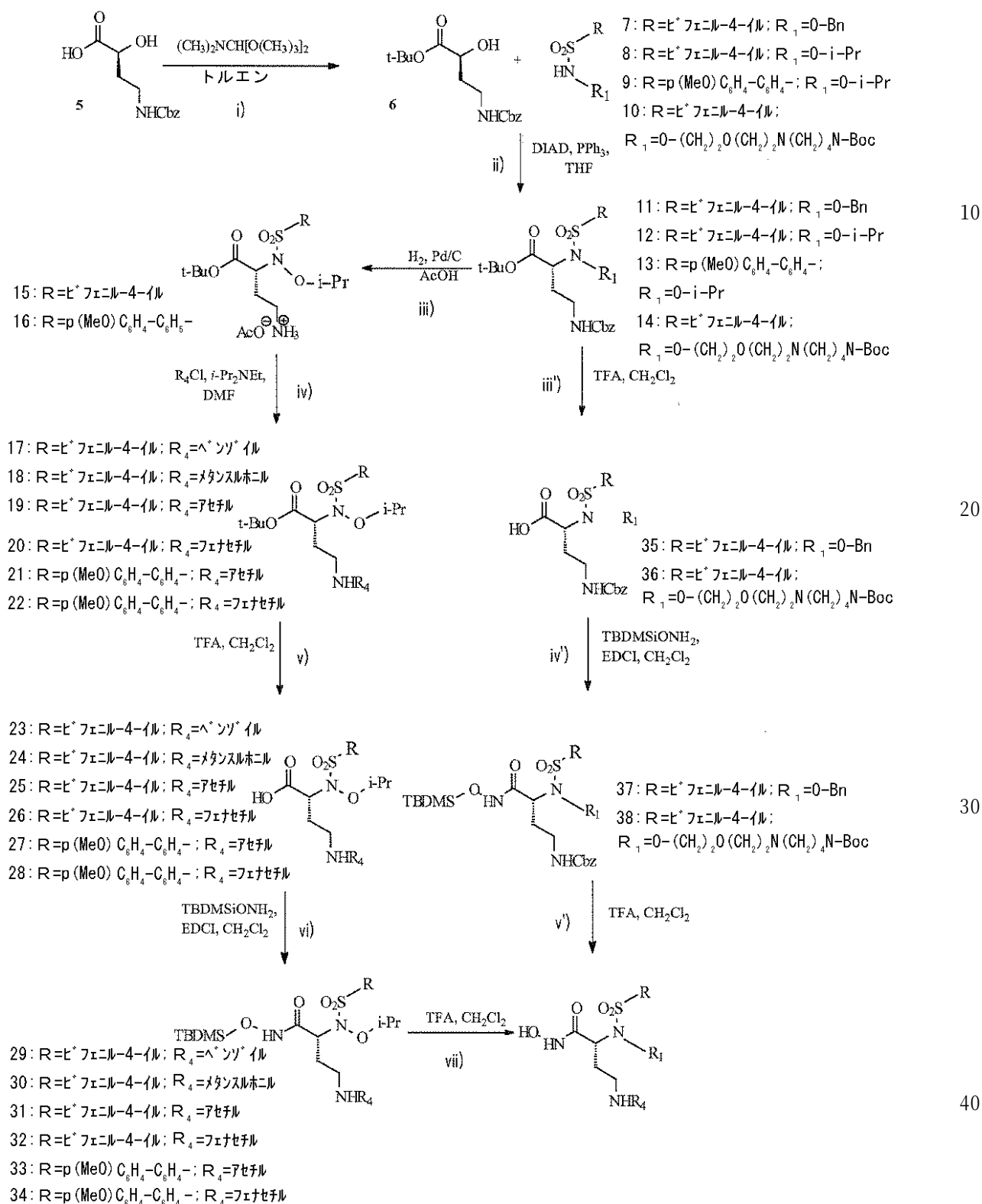
【0133】

具体的な操作条件の参考は、式(I)の化合物の製造において用いられた方法を参照し、例として、以下の、代表的な本発明の化合物の製造の合成経路を提供するスキーム1を参照されたい。しかし、具体的な詳細は、実験項を参照されたい。

以下のスキーム1において、いくつかのn及びmがいずれも2である、代表的式(I)の化合物の製造方法を報告する； R 、 R_1 及び R_4 は、その中に示した意味を有し、 R_2 又は R_3 のいずれかは、Hであり、 R_2 又は R_3 の残りの1つは、カルボキシル又はヒドロキサム基($-\text{COOH}$ 又は $-\text{CONHOH}$)であり、 R_5 は、Hである。

【化 15】

スキーム 1



【0134】

上述の製造プロセスは、本質的に、以下の工程を含む：

- i) 化合物(5)のカルボキシル基の適切な保護基による保護は、例えば、トルエン中、N, N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールを用いて行い(一般的な参考文献としては、RosselloらのBioorg. Med. Chem. Lett, 2005, 15, 1321を参照)、式(6)の化合物を得る；
- ii) 化合物(7-10)のいずれかと式(6)の化合物を、例えば、ジイソプロピルアゾジカルボ

キシラート(DIAD)及び縮合剤としてトリフェニルホスフィン(PPh_3)存在下、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中において、よく知られた光延操作条件において反応させ、対応する式(11-14)を得る；及び、それぞれ以下の経路により修飾する：

iii) 化合物(12-13)のアミノ基の脱保護は、従来の方法、例えば、酢酸中パラジウム又は白金触媒を用いて触媒的水素化により行い、化合物(15-16)を得る；

iv) 機能化することにより化合物(17-22)

化合物(15-16)のアミノ基を、例えば適切なアシル化試薬と反応させ望ましい-NHR₄基を得る；

iv) 化合物(17-22)のあらゆる所望の-NHR₄基を得るため、アミノ基を適切に置換した化合物(15-16)を、例えばあらゆる適切なアシル化試薬により反応させる；

v) 適切な加水分解条件下、例えば、トリフルオロ酢酸及び適切な溶媒、例えばジクロロメタン存在下反応させることにより、カルボン酸保護基を脱保護し、対応する化合物(23-28)を得る；

vi) 化合物(23-28)の同一のカルボン酸基を、知られた方法、例えば、ジクロロメタン中、0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンと反応させ、続いて1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドと反応させ、適切なシリル誘導体(29-34)に変換する；

vii) 及び、例えば、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を用いて、化合物(29-34)の加水分解により目的の式(I)の化合物を得る；

あるいは、

iii') 例えば、工程(v)により、化合物(11及び14)のカルボン酸保護基の脱保護により、化合物(35及び36)を得る；

iv') 例えば、工程(vi)を用いて化合物を対応するシリル誘導体(37-38)に変換する；

v') 及び、化合物(37-38)を加水分解、例えば工程(vii)により、目的の式(I)の化合物を得る

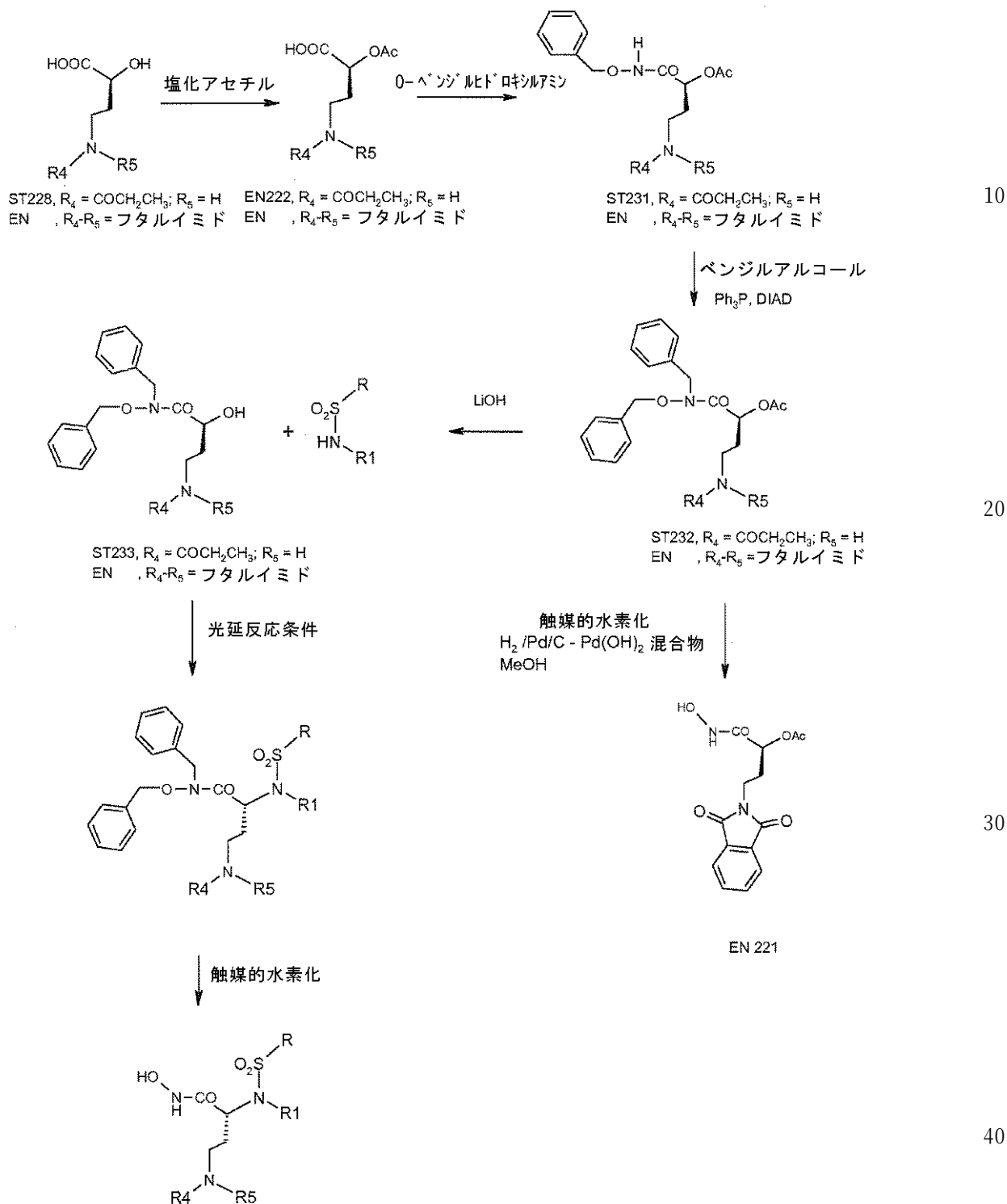
あるいは、ヒドロキサム酸塩の合成の別の方法としては、スキーム1ビスに示す、穏やかな条件がある

10

20

【化 1 6】

スキーム 1 ビス



【0135】

得られると、続いて選択された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を標識し、本発明の化合物を得る。

標識は、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を知られた方法により、前述した位置において行われ、例えばアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホンアミド、ヒドロキサム酸、ホスホン酸又はチオール基を含む適切な反応性官能基を、分子の他の部分と反応させて行うことができる。

10

20

30

40

50

【0136】

上述の結合反応は、当該分野において知られた様々な方法により行うことができ、例えば、適切な活性化カップリング試薬の存在下、例えば、カルボキサミドなど、好ましい部分により適切に標識された対応する本発明のカップリン化合物を得る。

式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を最初に適切なリンカーと反応させた場合、類似の考え方が適用でき、まず適切なリンカーと反応させ、続いて得られた化合物を標識部分と反応させ、あるいは標識部分が、最初にリンカーと結合され、続いて得られた化合物を式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤と適切にカップリングさせることにより得られる。

【0137】

また類似の考え方が、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の複数の場合において適用され、例えば、イメージング部分を標識することを可能とする反応性官能基を含む多機能性リンカーと結合させることができる。

この観点から、最初のメタロプロテアーゼ阻害剤を適切なリンカーと反応させ、そこから得られた誘導体を、続いて他のメタロプロテアーゼ阻害剤と反応させる。前者及び後者は、同一であっても異なってもよい。リンカー中にさらなる反応性官能基が存在するため、結果物は、選択的イメージング又は放射線治療部分と反応させうる。

追加的なバリエーションとして、例えば部分間の結合反応の順番も変更されうる。

【0138】

明らかなことであるが、メタロプロテアーゼ阻害剤のいかなる部分におけるいかなる官能基、標識部分、又は任意のリンカー、及び上述の結合反応に関与しない部分は、望まない副生成物の生成を避けるために適切に保護され、最後に知られた方法により脱保護される。

【0139】

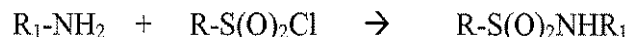
最後に、本発明の化合物は、あらゆる遊離酸性基(例えば、カルボン酸、硫酸、リン酸等)、遊離アミノ基を対応する医薬的に許容される塩に適切に変換することにより任意に塩に変換できる。この場合においても、本発明の化合物は、任意に塩に変換するために用いられる操作条件は、すべて当該分野における通常の知識の範囲内である。

【0140】

上述のすべてから、熟練者にとっては明らかであろうが、それらの包括的にあらゆる変異体を含む適切な本発明の化合物の製造のための上述のプロセスは、例えば、場合により適切な縮合剤、溶媒及び保護基を選択することにより、具体的必要に応じて反応条件を適合させるため、簡便に変更されうる。

本プロセスの出発物質としての式(IV)及び(V)の化合物は、公知であるか又は知られた方法により容易に製造される。式(IV)のスルホンアミド誘導体は、例えば、あらゆる適切なアミノ化合物とあらゆる適切なスルホニルクロライド誘導体を用いて、本質的に以下の反応により製造される：

【化17】



【0141】

同様に、それ自体が知られていない場合であっても、アミン及びスルホニルクロライド誘導体はいずれも、市販の化合物から容易に製造される。類似の考え方が、式(V)の化合物に適用され、それ自体が知られていない場合にも、当該分野においてよく知られた従来の方法により、簡便に製造することができる。

【0142】

最後に、リンカー及び標識部分に関しては、それらは全て公知であるか又は知られた方法から製造される。この観点から、本発明の化合物がMRI、放射性核種イメージング、又はさらには放射線治療のための標識部分を含む場合、すなわち前述した適切な金属イオンのキレート錯体を含む場合、まず、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を選択されたキレ

10

20

30

40

50

ートユニット(unit or units)で標識し、次に知られた方法により、目的のキレート錯体(complex or complexes)を製造することを含む。

例えば、本発明の常磁性錯体及び、特にGd(III)キレートは、適切なGd(III)誘導体の付加、特にGd(III)塩又はオキサイドの化学量論量の付加により製造されうる。参考文献は、例えば、常磁性金属イオンによる標識について開示している欧州特許出願公開第230893号明細書、及び国際公開第98/52618号パンフレット；及び、放射性金属による標識について開示している米国特許出願公開5,879,658号公報、及び米国特許出願公開5,849,261号公報がある。

【0143】

放射性テクネチウム錯体の形成は、例えば、テクネチウム錯体、好ましくは^{99m}過テクネチウム酸の塩であり、標識されていない本発明化合物と還元剤の存在下で反応させて得られる。好ましい還元剤は、ジチオン酸、スズ、及び鉄(I)イオンである；最も好ましい還元剤は、塩化第一スズである。そのような錯体の製造は、本発明の化合物を標識するための一定量であり、試薬を^{99m}Tcにより標識するのに十分な量の還元剤が含まれた密封バイアルによるキットの形態で簡便に行われる。あるいは、錯体は、適切なキレート部分を結合させておいた本発明化合物を、予め作っておいたテクネチウム反応活性錯体と、配位子移動として知られる付加的な化合物の存在下、反応させることにより行われる。後者のプロセスは、配位子交換プロセスとして当該分野の熟練にとって知られている。反応活性錯体は、配位子移動、例えば、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸又はマンニトールがある。

【0144】

^{99m}過テクネチウム酸塩の中で、本発明において有用なものは、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、又はアンモニウム又は低級アルキルアンモニウム塩が含まれる。金属が放射性ルテニウムである本発明の錯体の製造は、金属が+5又は+7価の酸化状態にあるルテニウム化合物を出発物質として用いることにより行われる。ルテニウムが、Re(VII)である化合物の例は、NH₄ReO₄又はKReO₄である。Re(V)は例えば、[ReOCl₄](NBu₄)、[ReOCl₄](AsPh₄)、ReOCl₃(PPh₃)₂、及びReO₂(ピリジン)⁴⁺として市販されている(Phはフェニル；Buはn-ブチル)。ルテニウム錯体を形成しうる他のルテニウム試薬も用いられる。本発明の放射性標識シンチグラフィイメージング剤は、適切な放射能を含んでいなければならない。¹¹¹In又は^{99m}Tc錯体の形成においては、一般に、約0.01ミリキュリー(mCi)ないし100 mCi/mLの濃度で溶液中に放射性錯体を含んでいることが好ましい。

【0145】

本発明の化合物は、診断分野において様々な適用が見出され、また標識部分が放射線治療部分である場合には、治療においても適用される。

特に、メタロプロテアーゼの非生理学的過剰発現に関連する病理学的状態の局在、測定及び検出、並びに上述の病理学的状態を治療するために投与された薬物の治療効果の評価及びモニタリングに有利である。

本発明の化合物は、脈管内(例えば、静脈内、動脈性内、環状動脈内、心室内投与等)、くも膜下腔内、腹腔内、リンパ管内及び髄腔内投与に用いることができるため、広い範囲の適用がある。さらに、それらは、経口又は非経口投与に適しているため、特に胃腸管のイメージングに好ましい。

【0146】

好ましい具体的態様としては、活性成分として、医薬的に許容される塩を、1つ以上の医薬的に許容される担体又は賦形剤とともに組み合わせる、本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供する。

望ましい投与経路の組成物は、当該分野において知られたあらゆる方法によって、製造される。用量、投与形態、投与モード、組成物等に関する詳細は、さらに以下のRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Alfonso R. Gennaro, ed. (Mack Publishing Co., Easton, PA 1990)の医薬品テキストにおいて議論され、ここに参考文献として組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0147】

例えば、非経口投与のため、好ましくは、pHが6.0ないし8.5である滅菌水溶液又は懸濁液により製剤化されることである。

これらの水溶液又は懸濁液は、濃度が、0.002から1.0Mの範囲で投与される。これらの製剤は、凍結乾燥され、そのまま供給され、使用前に再構成される。

【0148】

胃腸への適用又は体腔への注入には、これらの薬剤は溶液又は懸濁液として製剤化され、例えば、粘度を制御するため、任意に適切な賦形剤を含んでもよい。

経口投与については、医薬技術において通常用いられる製造方法に従い製剤化され、又はコーティング製剤としては、胃酸酸性のpHに対して保護されるような追加的な保護を行い、金属イオンの場合には特に胃酸の典型的pHにより放出されるのを防ぐ。

10

【0149】

他の賦形剤としては、医薬品製剤技術において知られた、例えば、甘味料及び/又は香料を含む。

本発明化合物の溶液又は懸濁液は、エアロゾル-気管支造影法及び点滴注入法により用いられ、本発明の化合物を製剤化できる。

例えば、上に説明したとおり、リポソームに封入又はさらにはリポソームを構成し、単一又は多層-ラメラベシクルとして用いられる。

【0150】

好ましくは、本発明の適切な医薬組成物は、ヒトへの静脈内投与のための医薬組成物の日常的なプロセスによって構成されている。

20

例えば、本発明の造影剤は、光学的画像イメージング又はMRI技術において用いるために注射可能な組成物の形態で患者に投与される。該造影剤の該投与方法は、好ましくは非経口の方法、すなわち静脈内、動脈内、くも膜下腔内、間質性又は髄腔内を意味する。例えば、MRIにおいては、MRシグナルを標的ににおいて少なくとも10% (例えば、メタロプロテアーゼの過剰発現が起こりうる部位)促進するのに十分な用量の造影剤を意図する。本発明の標的MRI造影剤の注入後、患者において標的を含む部位を決定するためにMRI装置においてスキャンする。治療の現場においては、標的の局在を調べる際、必要であれば、細胞毒性のある、又は治療剤を即時に投与し、続いてスキャンして視覚化される。

【0151】

30

実質的に類似の考え方が、メタロプロテアーゼを過剰発現する組織及び身体の部分を検出するために、本発明の光学的画像イメージング 造影剤を投与する場合にも適用され、それゆえあり得る病態、又は例えば膠原病に関連する炎症の病理学的状態を示す。従来の光学的画像イメージング及びMRI造影剤と同一の方法により、本発明の光学的画像イメージング及びMRI造影剤が用いられる。例えば、標的が組織中に与えられた部分である場合、バックグラウンドの血管及び組織の部位の特定のMR技術及びパルスシーケンスが好ましく、画像を促進することを言う。これらの技術は、(それに限られないが)、例えば、ブラックブラッド(black blood)造影法の系列、例えば、高速スピネコー配列 [参照としては、例えば、Alexander et al., Magnetic Resonance in Medicine, 40(2): 298-310 (1998)]、及びフローパルス勾配エコー法[参照としては、例えば、Edelman et al., Radiology, 177(1): 45-50 (1990)]がある。またこれらの方法は、コントラストの違いを促進する流速に独立した技術を含み、例えば、反復回転撮影法配列又は飽和回復法配列のようなコントラストの違いを促進する標的及びバックグラウンド組織のコントラストを増加させるような、流速に独立の技術を含む。

40

【0152】

放射線治療の場合、本発明の放射線治療用化合物には、当該分野において知られた適切な投与スケジュールが用いられうる。放射性核種イメージングの場合、本発明の化合物は、注射により患者に投与される。PETカメラ、又はイメージング剤に組み込まれたガンマ線エネルギーの測定のために調製したγカメラを、薬剤を取り込んだ領域のイメージ化、及び当該部位における放射線の定量に用いる。

50

インビボのイメージングは、数分のうちに行える。しかし、所望すれば、放射線標識化合物を患者に投与してから、数時間又はさらにはより長い時間かけてもよい。多くの場合には、シンチフォトの撮影が、約0.1ないし1時間のうちにイメージが蓄積されるのに十分な量が投与される。

【0153】

所望の予防、治療又は診断効果を得るために、治療又は診断に有効な量又は活性成分の量が、毎日1つ以上の単位投与形態として有利に投与される。1日の用量は、投与した生物学的に活性な分子により、健康管理の専門家によって明確に選択できる。

【0154】

用語「有効な用量(dose)又は量(amount)」とは、本明細書中、本発明の診断又は治療分子のいかなる用量であってもよく、又は意図した診断又は治療目的を十分満たすそれらの医薬組成物を言う：すなわち例えば、メタロプロテアーゼを過剰発現する、影響を受ける又は治療を目的とする、細胞、体液及び生体組織、並びに人体の臓器、領域又は組織を含む患者の生物学的要素を視覚化することを言う；又は、メタロプロテアーゼの過剰発現に関連する病理学的状態の発症を遅らせ又は予防する；又は、進行、凝集を遅らせ又は停止又は症状を緩和することを言う。

【0155】

さらなる具体的態様としては、診断用製剤の製造における、インビトロ及びインビボの両方における、メタロプロテアーゼの非生理学的過剰発現、並びに進行及び治療処置による結果をモニターし、哺乳類の患者、及び好ましくはヒトの患者、並びに人体の臓器、領域又は組織に由来する、細胞、体液及び生体組織を含む病理学的システム、診断学上活性なイメージング部分により標識された本発明化合物の使用を提供することである。

さらに別の態様としては、例えば、適切な本発明化合物を、生物学的試料及び組織、例えば、生体外(ex vivo)試料と接触させることによる、インビトロにおけるイメージング方法を提供する。

【0156】

阻害剤活性

前段落において報告したとおり、式(I)の化合物は、マトリックス メタロプロテアーゼ阻害活性を有し、それゆえ、病態の治療において該酵素を変化させるという制御を行う。

イメージング部分により適切に標識された本発明の化合物は、メタロプロテアーゼに対する親和性を維持するため、選択的に視覚化及び、該メタロプロテアーゼの過剰発現が起こっている身体組織、区分又は臓器を選択的に視覚化及びイメージングする有力なツールとなる。

より具体的には、実施例26に記載した方法に従って試験し、本発明の化合物は、メタロプロテアーゼに選択的親和性を有することがわかった。

【0157】

本明細書中に記載されている通り、本発明の化合物の阻害活性を公知の蛍光性物質(短縮してFS-6と呼ぶ) (Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) に対して評価した(参考文献としては、U. Neumann, Analytical Biochem. 2004, 328, 166-173参照)。

該蛍光性物質は、類似体FS-1の、Mcaとプロリン残基の間にリジン残基を挿入することにより開発された(参考文献としては、前述したCG Knight et al., in Febs Lett. 1992, 296, 263-266参照)。

FS-6のペプチド鎖の伸長は、MMPsによる基質の加水分解を改善するが、おそらくこれは、基質のいくつかのMMPsに対する親和性の低下を招くと考えられる、Mca部分の立体障害のためと考えられ、本発明化合物は、FS-6に対し、本発明化合物は、FS-6に基づき、より正確な、感度の高い方法により試験した。

それゆえ、各実験データは、それらのコメントとともに掲載したが(実施例26参照)、本発明の化合物は、対応する式(I)の化合物から少なくともこれに相当するメタロプロテアーゼに対する親和性を有していた。

【0158】

加えて、それらの予想外の性質のため、適切に放射線治療のための部分で標識された場合には、本発明の化合物は、変性疾患及び腫瘍、及び、より一般的には、制御不能な細胞増殖という組織形態学的変化を含む、メタロプロテアーゼの過剰発現が見られる病態の治療における処置にも用いられる。

【0159】

それゆえ、本発明の追加的な具体的態様は、診断用剤として使用するための、1つ以上のイメージング剤で標識された1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む薬剤、及びそれらの医薬的に許容される塩である。

【0160】

さらに好ましい他の具体的態様としては、本発明は、有効成分として、放射線治療のための部分で標識された、1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の残基を含む薬剤の薬学的有効量を、それらの医薬的に許容される塩、それらを1つ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と組み合わせて使用することを含む、医薬組成物に関する。

本発明の組成物は、従来の方法により、医薬製剤の製造の分野において広く知られた方法により製造され、それらは目的に合わせて、担体、希釈剤、又は賦形剤を含んでいてもよい。

【0161】

さらに異なる態様としては、本発明は、必要とする哺乳類に対して、治療上の有効量を、1つ以上の放射線治療のための部分で標識された1つ以上の式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤及びそれらの医薬的に許容される塩を含む、それらを投与する方法を含む変性性疾患の治療における治療方法を提供する。

【0162】

上述の全てから、容易に予測されるであろうが、本発明の化合物は、広い適用範囲があり、診断及び治療のいずれにも適用され、それゆえ、従来の方法、すなわち局所的、経口、及び腸内投与のために意図された投与経路のために適切に製剤化される。

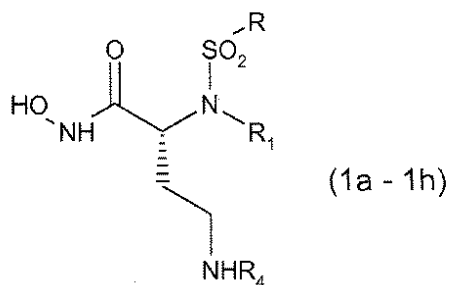
本発明のよりよい説明のために、いかなる限定をも加えることなく、以下の実施例が提供される。この観点から、さらなる適用は、プレパラティブプロセスにおけるあり得る変異体を含み、熟練者にとっては明らかなことであろうが、本発明の範囲に含まれる。

【実施例】

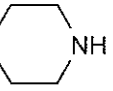
【0163】

以下にいくつかの代表的な式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の製造の例を示す。

【化18】



【表 7】

	R	R ₁	R ₄
1a	ビフェニル-4-イル	ベンジルオキシ	ベンゾイル
1b	ビフェニル-4-イル	イソプロポキシ	ベンゾイル
1c	ビフェニル-4-イル	イソプロポキシ	メタンスルホニル
1d	ビフェニル-4-イル	イソプロポキシ	アセチル
1e	ビフェニル-4-イル	イソプロポキシ	フェナセチル
1f	p(MeO)C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -	イソプロポキシ	アセチル
1g	p(MeO)C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -	イソプロポキシ	フェナセチル
1h	ビフェニル-4-イル		ベンゾイル

以下の例は、いくつかの代表的な本発明の化合物、適切に標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤、それらのあり得る中間体、及び本発明の化合物の製造を示す。式(I)の化合物は、以下のスキームに従って製造される；化合物の番号は、他を示さない限り、以下のスキームにおいて、化合物番号は維持される。

【0164】

光学活性 α -ヒドロキシ-tert-ブチルエステル(6)は、N, N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールを用いて市販の α -ヒドロキシ酸(5)を直接エステル化することにより合成した(Rossello, A. et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett, 2005, 15, 1321参照)。 α -ヒドロキシ-tert-ブチル-エステル(6)を用いたスルホンアミド(7-10)の光延反応によりtert-ブチルエステル(11-14)を得た。エステル(11、14)の酸による開裂により、カルボン酸(35、36)を得、これをO-(tert-ブチル-ジメチルシリル)ヒドロキシルアミンにより処置してO-シリル化合物(37、38)を得た。tert-ブチルO-シリル化合物(37、38)のトリフルオロ酢酸による加水分解により、ヒドロキサム酸(1a、1h)を得た。Tert-ブチルエステル(17-22)は、(12、13)をPd触媒により水素化し、続いて、市販のアシルクロライドによりアシル化して得た。エステル(17-22)の酸による開裂により、カルボン酸エステル(23-28)を得、続いてそれぞれ、tert-ブチルO-シリル化合物(29、34)とした。続いて、(29、34)をトリフルオロ酢酸で処理することによりヒドロキサム酸(1b-1g)を得た。

【0165】

さらに、また、式(I)の化合物(2-4)はスキーム2に従い製造した。

【表 8】

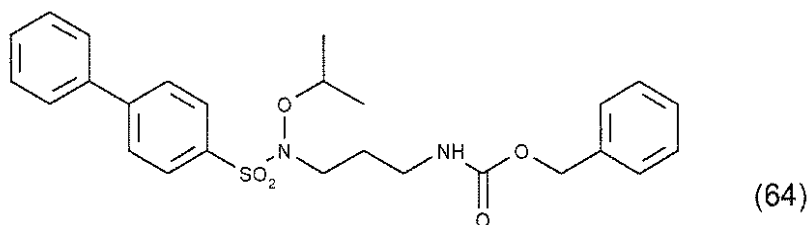
		R
	2	p(MeO)C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅ -
	3	p(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄ -
	4	p(EtO)C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅ -

(S)- α -ヒドロキシ-tert-ブチルエステル(40)は、N, N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールを用いて、市販の α -ヒドロキシ酸(39)を直接エステル化することにより得た。スルホンアミド(9、41、及び42)を α -ヒドロキシ-tert-ブチル-エステル(40)を用いて光延反応を行うことにより、tert-ブチルエステル(43-45)を得た。(43、44)の酸による開裂により、カルボン酸(46、47)を得、続いてそれらのO-(tert-ブチル-ジメチルシリル)ヒドロキシルアミンで処置することにより、O-シリル化合物(48、49)を得た。tert-ブチルO-シリル化合物(48、49)をトリフルオロ酢酸を用いて加水分解することにより、ヒドロキサム酸(2及び3)を得た。市販の4-エトキシフェニルボロン酸をエステル(45)を用いて鈴木カップリングすることにより、ビフェニルエステル(50)を得、続いて上述した方法により、ヒドロキサム酸(4)を得た。

【0166】

式(II)において、R₂及びR₃が水素原子である化合物(64)として示す式(II)の追加の化合物は、下のスキーム5に示す方法で、市販のアルコール(63)とスルホンアミド(8)

【化19】

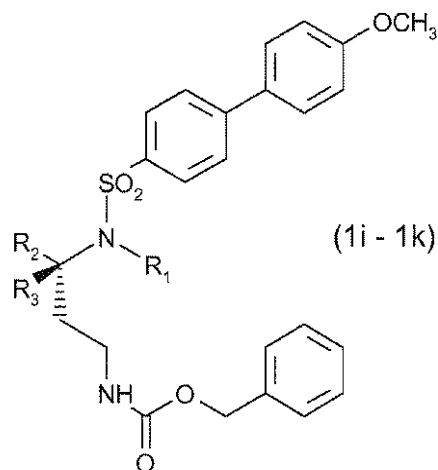


を用いて光延反応により製造した。スキーム1及び2において用いたスルホンアミド(7-10及び41、42)はスキーム3に示す方法で合成した。市販のアリールスルホニルクロライド(56-59)はN-メチルモルホリンで処理する際に適切なO-アルキルヒドロキシルアミン(53-55)とカップリングさせた(Rossello, A. et al.; Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2441参照)。O-アルキルヒドロキシルアミン(53及び54)は市販されているが、(55)は、スキーム4に示す方法で製造した。市販のN-保護アミノアルコール(60)をジ-tert-ブチルジカルボナートで処置することにより、ピペラジン誘導体(61)を得た。with N-ヒドロキシフタルイミドとの光延反応により(62)を得、続いて、エタノール中、抱水ヒドラジンによるヒドラジノリシスにより(55)へと変換した。

【0167】

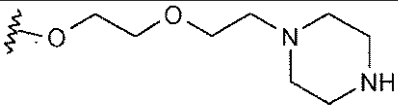
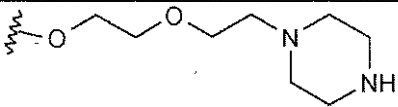
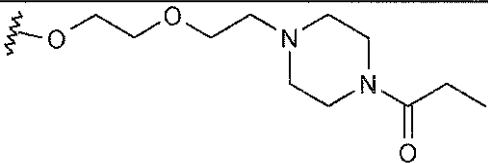
以下の式で示される式(II)の追加の化合物 (1i - 1k)は、以下の方法で製造した。

【化20】



10

【表9】

R ₂ 又はR ₃ のうち一つはHであり、 もう一方は：		R ₁
1i	-COOH	 2 CF ₃ COOH
1j	-CONHOH	 2 CF ₃ COOH
1k	-CONHOH	 2 CF ₃ COOH

20

30

【0168】

化合物 (1i)及び(1j)は、スキーム6に示す方法で、スルホンアミド誘導体 (65)をスキーム1の化合物(6)を用いて、前述した光延反応条件を用いて製造した。

得られた化合物(66)を続いてトリフルオロ酢酸により脱保護し、ジトリフルオロ酢酸塩として化合物(1i)を得た。後者のカルボン酸は、続いて、前述した方法により対応するヒドロキサム酸誘導体(1j)のジトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

続いて、化合物(1j)は、従来の方法により、トリエチルアミンの存在下、2,5-ジオキシピロリジン-1-イルプロピオネートにおけるピペラジノN原子においてアシル化し、対応する化合物(1k)を得た。

スキーム3及び4における化合物(10)の製造と類似の方法により、出発物質(65)を得た。

【0169】

イメージング残基により標識された本発明の化合物も、また以下の合成スキーム7ないし11により製造した；他を示さない限り、上述のスキーム及び実験項において化合物に付した番号は、維持される。

¹H-NMRスペクトルは、バリアンジェミニ200(200 MHz)により、CDCl₃又はDMSO-d₆を溶媒

50

【化 2 1】

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{HO}-\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{5}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{トルエン}]{(\text{CH}_3)_2\text{NCH}[\text{O}(\text{CH}_3)_3]_2}
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{t-BuO}-\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{6}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{O}_2\text{S}-\text{R} \\
 | \\
 \text{HN}-\text{R}_1
 \end{array}$$

7: R = t^+ -フェニル-4-イル; R₁ = 0-Bn
 8: R = t^+ -フェニル-4-イル; R₁ = 0-i-Pr
 9: R = p(MeO)C₆H₄-C₆H₄-; R₁ = 0-i-Pr
 10: R = t^+ -フェニル-4-イル; R₁ = 0-(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₂)₄N-Boc

ii) $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{DIAD, PPh}_3}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{t-BuO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{11: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-Bn} \\
 \text{12: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-i-Pr} \\
 \text{13: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_1 = 0\text{-i-Pr} \\
 \text{14: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{N(CH}_2\text{)}_4\text{N-Boc}
 \end{array}$$

iii) $\xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{H}_2, \text{Pd/C}}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{t-BuO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{11: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-Bn} \\
 \text{12: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-i-Pr} \\
 \text{13: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_1 = 0\text{-i-Pr} \\
 \text{14: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_1 = 0\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{N(CH}_2\text{)}_4\text{N-Boc}
 \end{array}$$

iv) $\xrightarrow[\text{DMF}]{\text{R}_4\text{Cl, } i\text{-Pr}_2\text{NEt}}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{t-BuO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{11: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル} \\
 \text{12: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{メタンスルホニル} \\
 \text{13: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{14: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェナセチル} \\
 \text{15: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{16: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェナセチル}
 \end{array}$$

v) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{TFA}}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{HO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{17: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル} \\
 \text{18: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{メタンスルホニル} \\
 \text{19: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{20: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェナセチル} \\
 \text{21: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{22: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェナセチル}
 \end{array}$$

vi) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{TBDMSiONH}_2, \text{EDCl}}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{HO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{23: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル} \\
 \text{24: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{メタンスルホニル} \\
 \text{25: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{26: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェナセチル} \\
 \text{27: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{28: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェナセチル}
 \end{array}$$

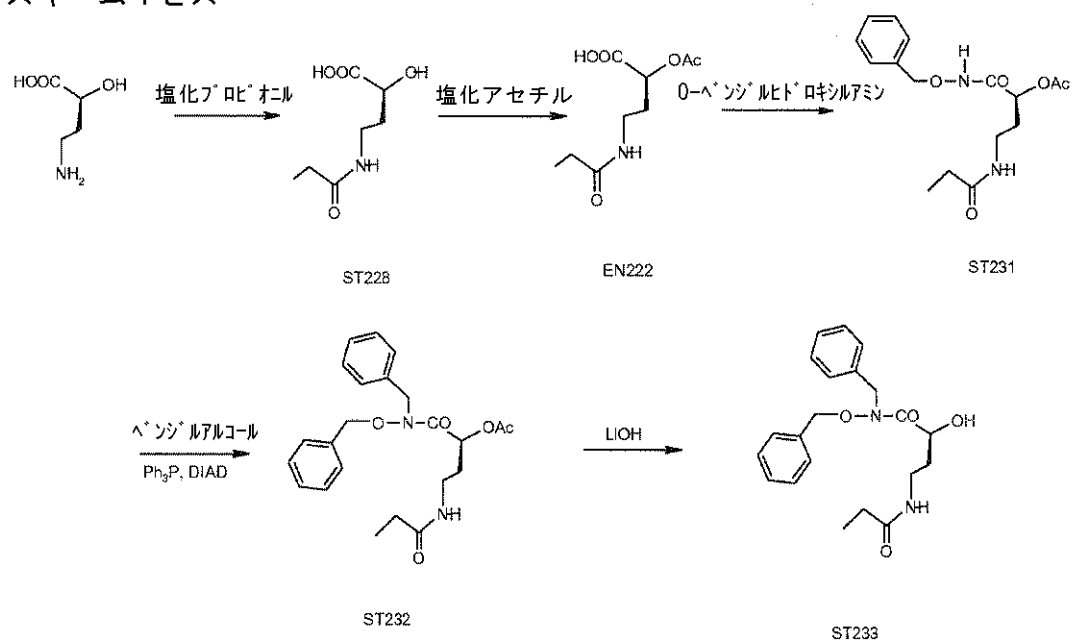
vii) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{TFA}}$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{HO}-\text{C}-\text{CH}(\text{O}_2\text{S}-\text{R})-\text{CH}_2-\text{NHCbz} \\
 \text{29: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル} \\
 \text{30: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{メタンスルホニル} \\
 \text{31: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{32: R} = \text{t}^+\text{-フェニル-4-イル; R}_4 = \text{フェナセチル} \\
 \text{33: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェチル} \\
 \text{34: R} = \text{p(MeO)C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-; R}_4 = \text{フェナセチル}
 \end{array}$$

(1a-h)

追加の化合物は、下のスキーム1 ビスに従い合成した：

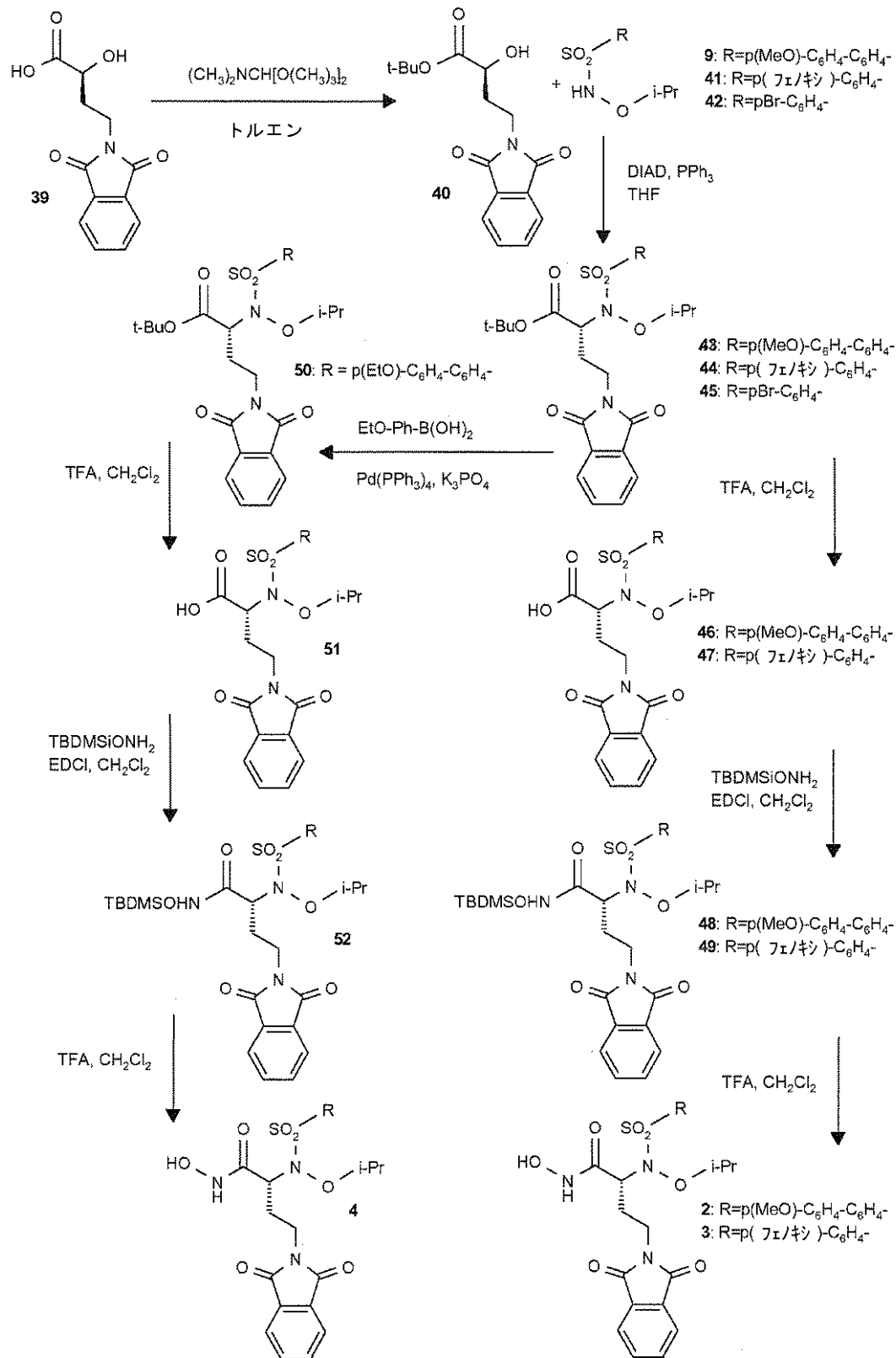
【化 2 2】
スキーム 1 ビス



10

20

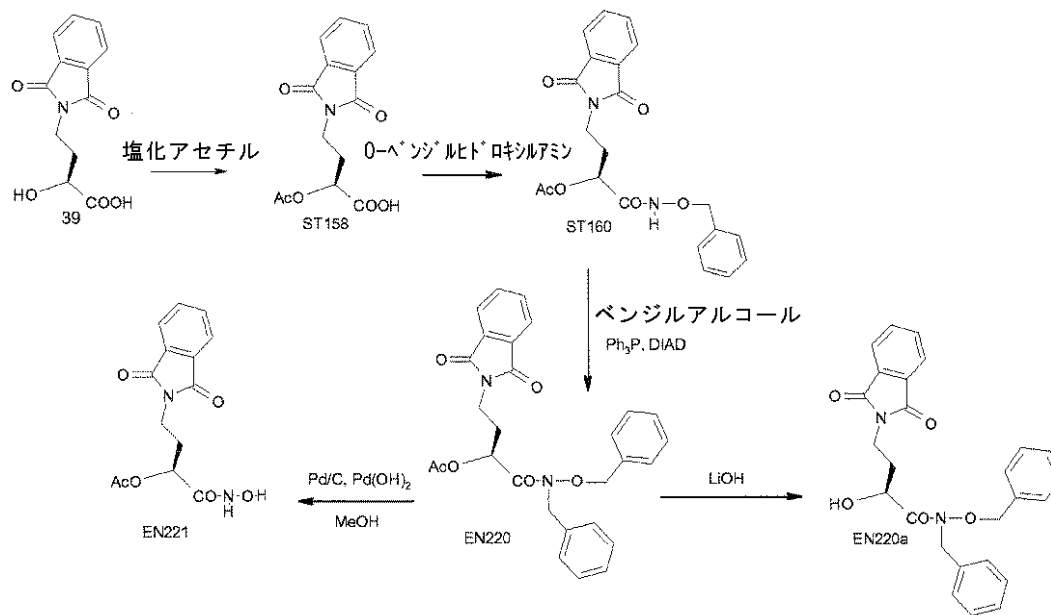
【化 2 3】
スキーム 2



追加の化合物は、下のスキーム2に従い合成した：

【化 2 4】

スキーム 2 ビス

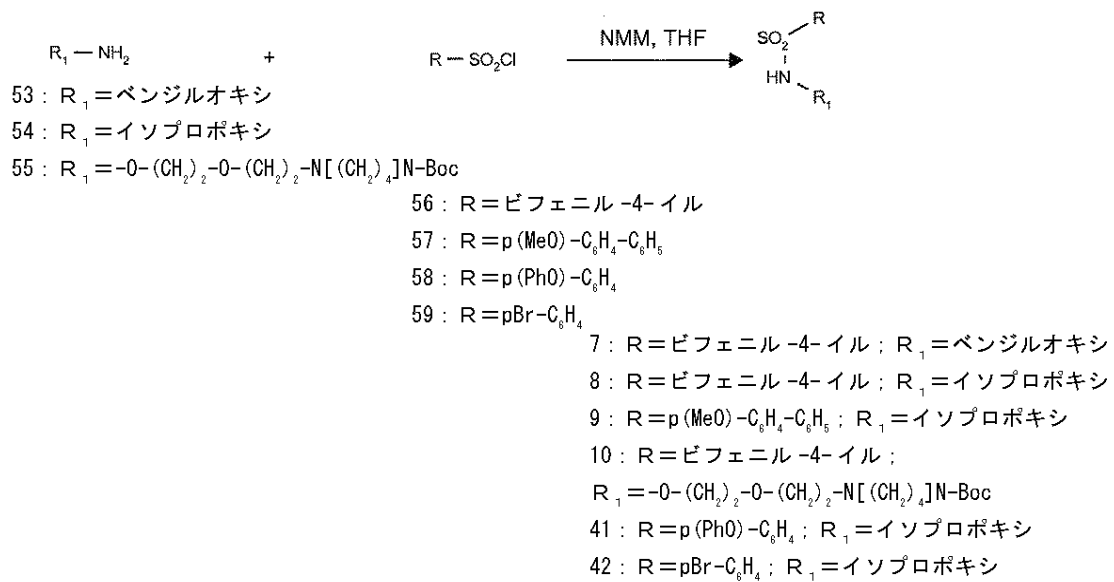


10

20

【化 2 5】

スキーム 3



30

40

スキーム 4



追加の化合物は、下のスキーム 4 ビスに従い合成した

スキーム4ビス

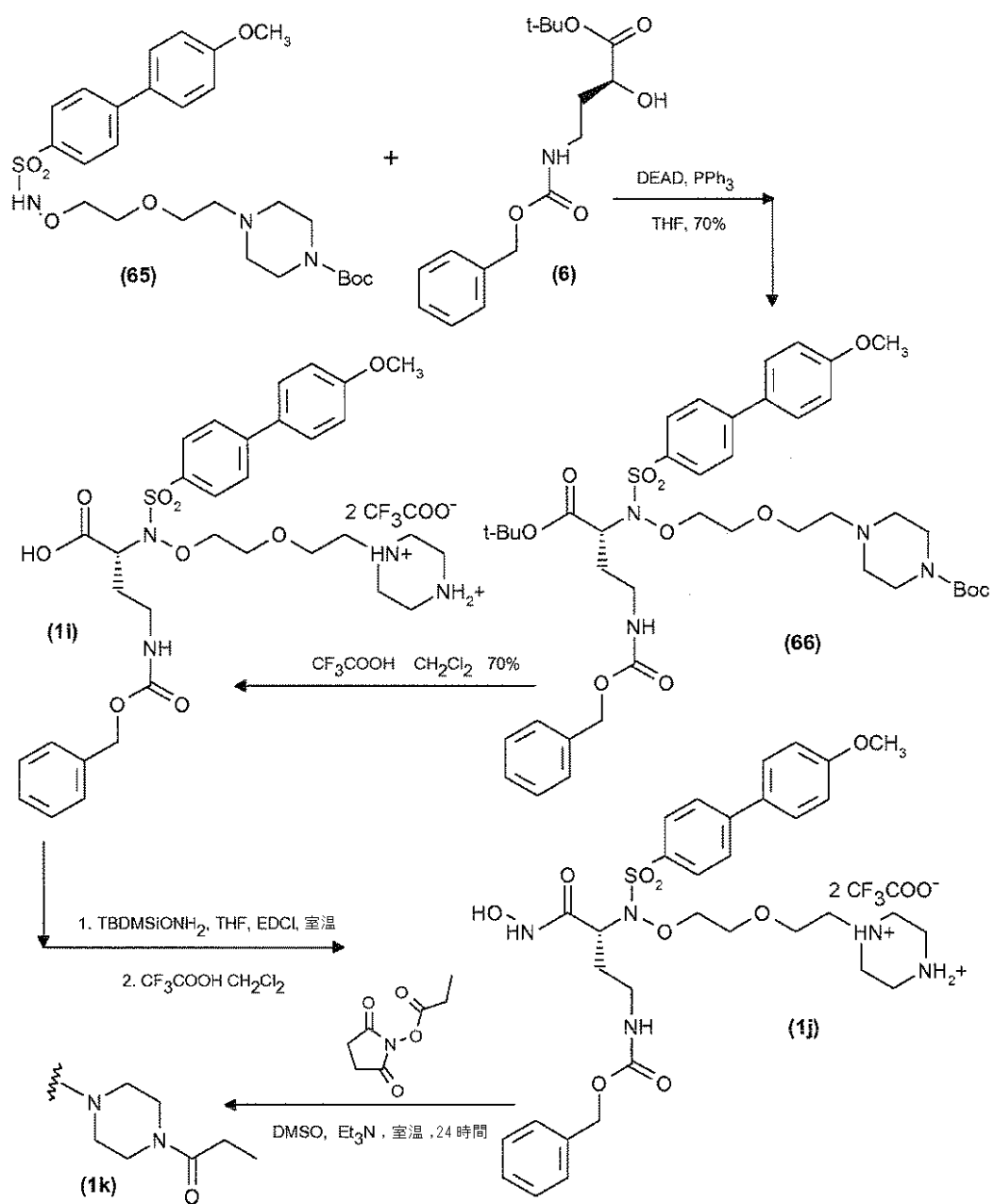


スキーム 5



【化 29】

スキーム 6

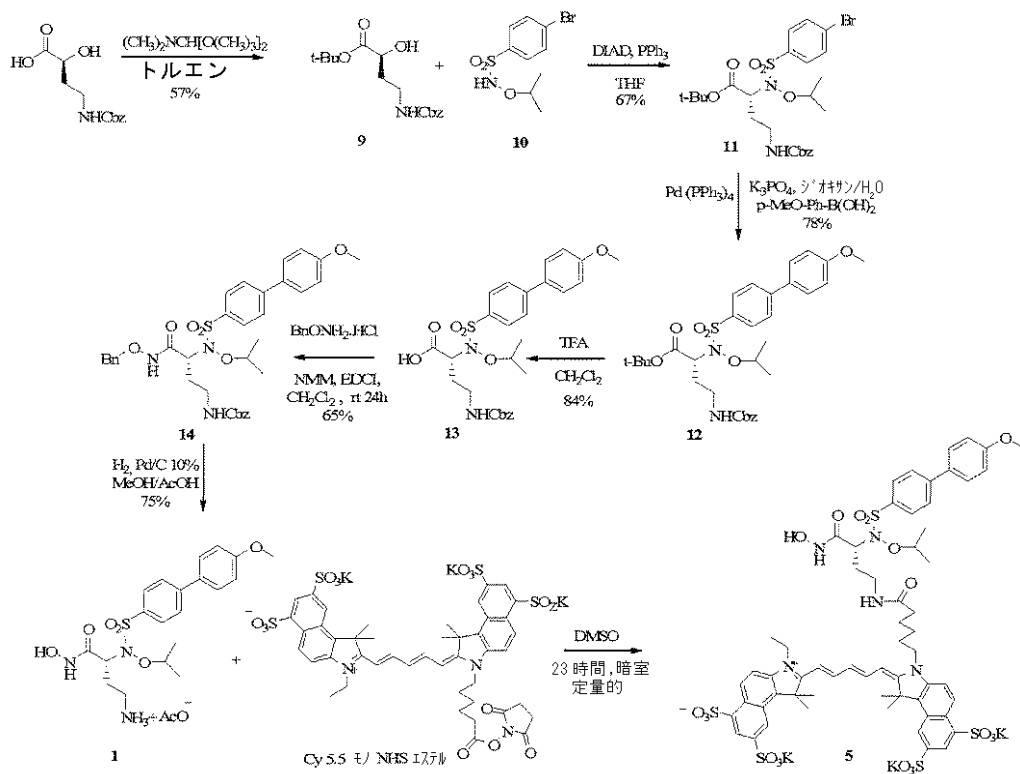


10

20

30

【化 30】
スキーム 7

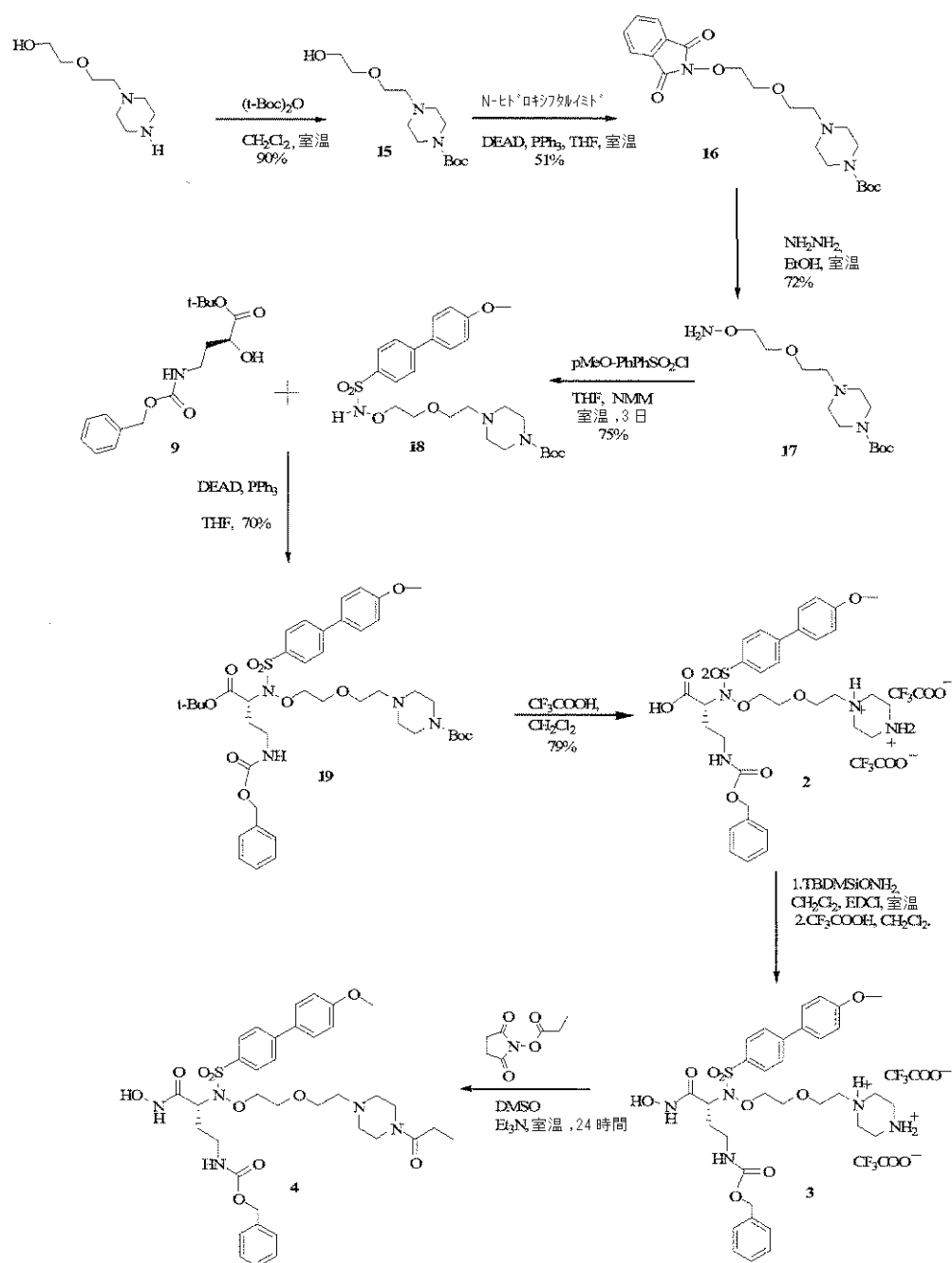


10

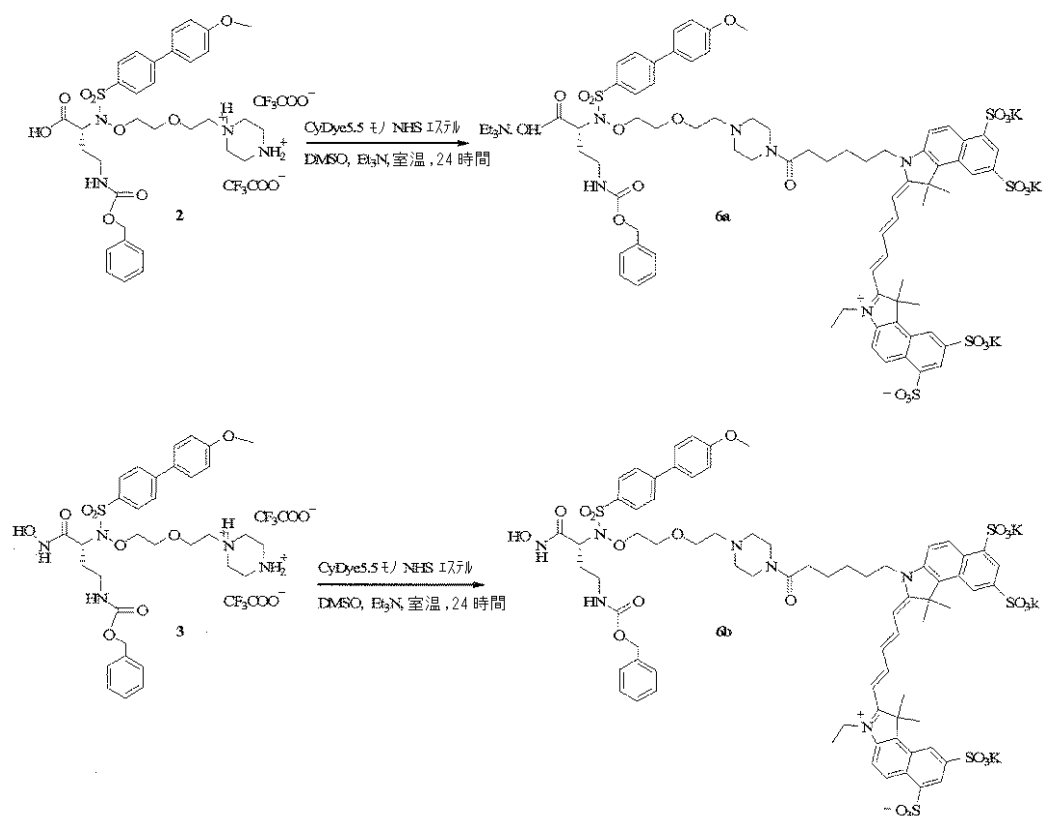
20

【化 3 1】

スキーム 8



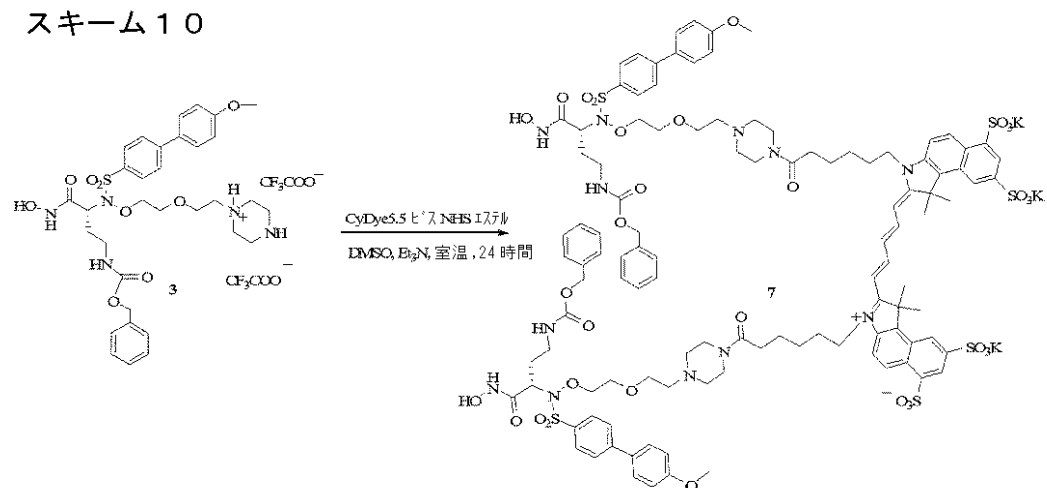
【化 3 2】
スキーム 9



追加の化合物は、下のスキーム10ビスに従い合成した：

【化 3 3】

スキーム 10



10

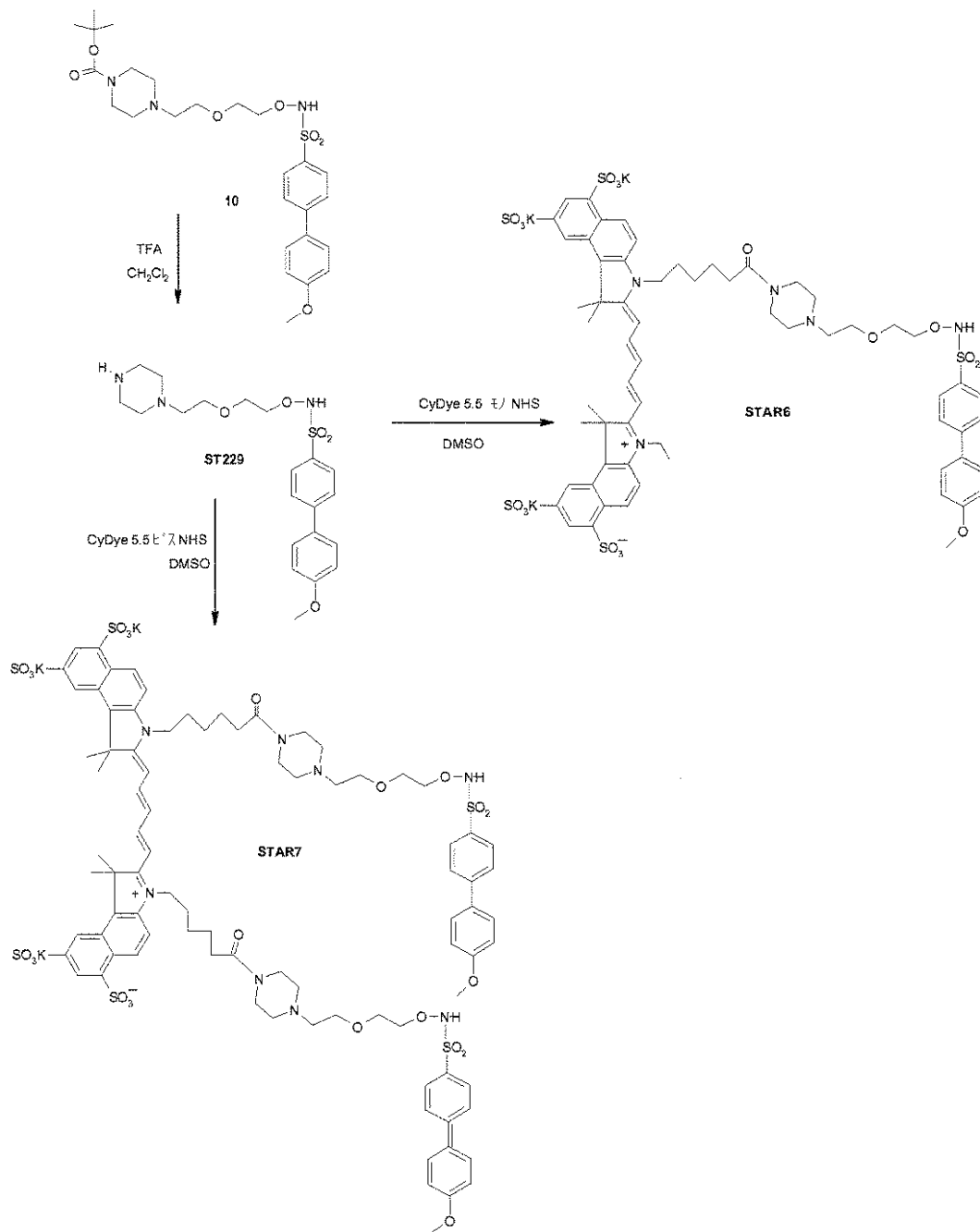
20

30

40

【化 3 4】

スキーム 10 ビス



10

20

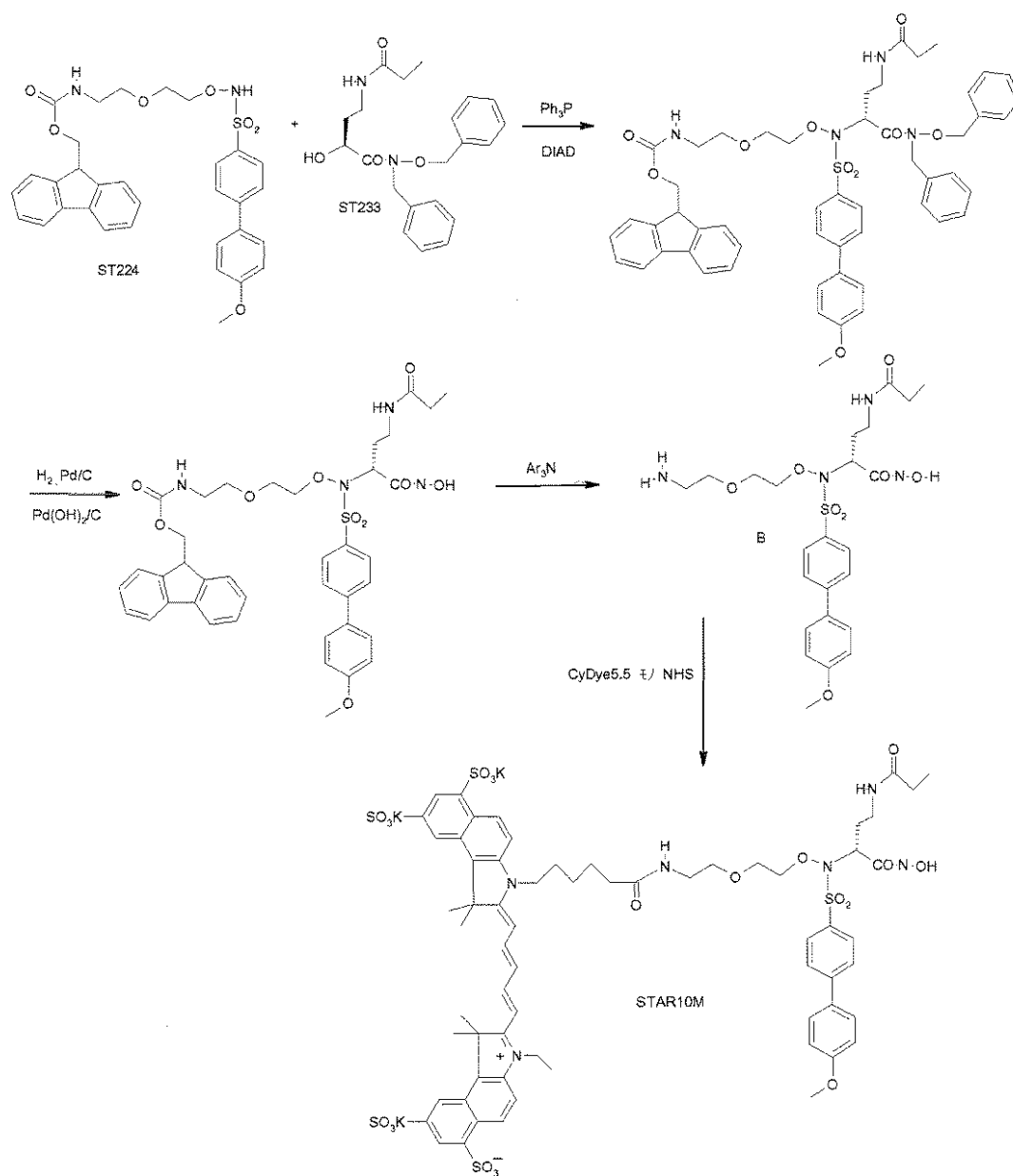
30

【0170】

追加の化合物は、それぞれ以下のスキーム10タートに示す方法で製造した。ここで、化合物ST223及びST224は、MMPsの「遊離ピペラジン」阻害剤及び対応するCyDye 5.5モノ-及びビス-標識誘導体の合成におけるビルディングブロックである。

40

【化 3 5】

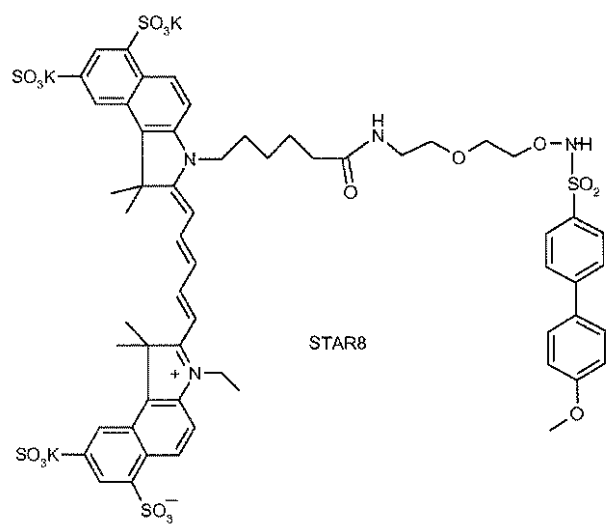


10

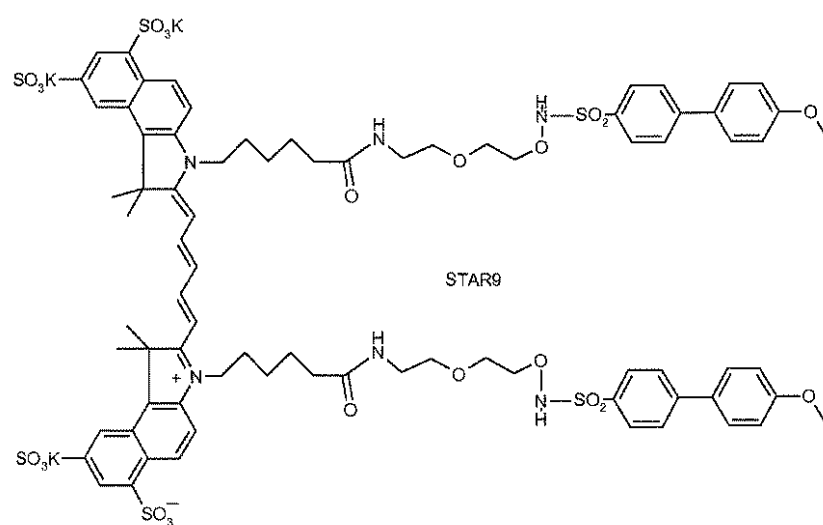
20

30

【化 3 6】



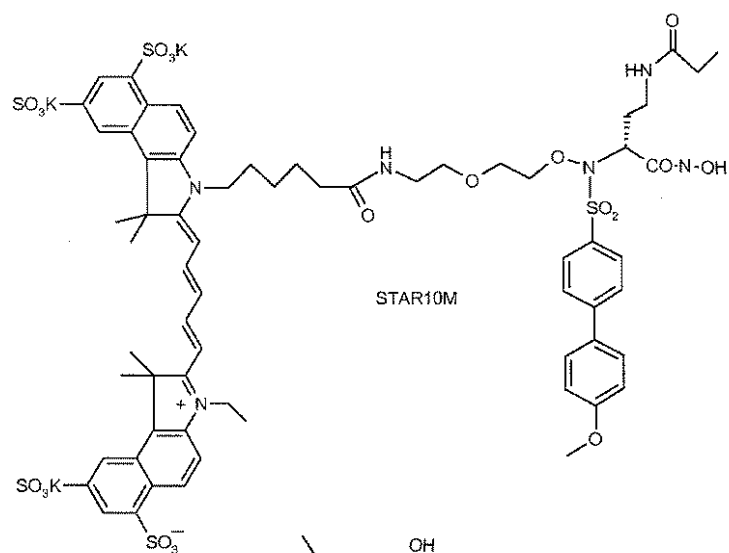
10



20

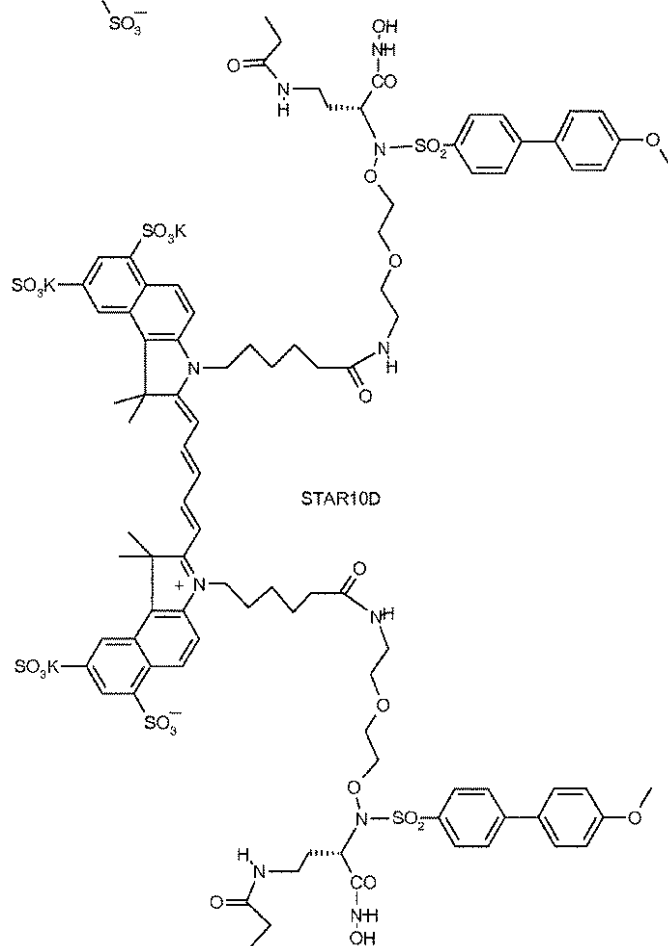
30

【化 3 7】



STAR10M

10



STAR10D

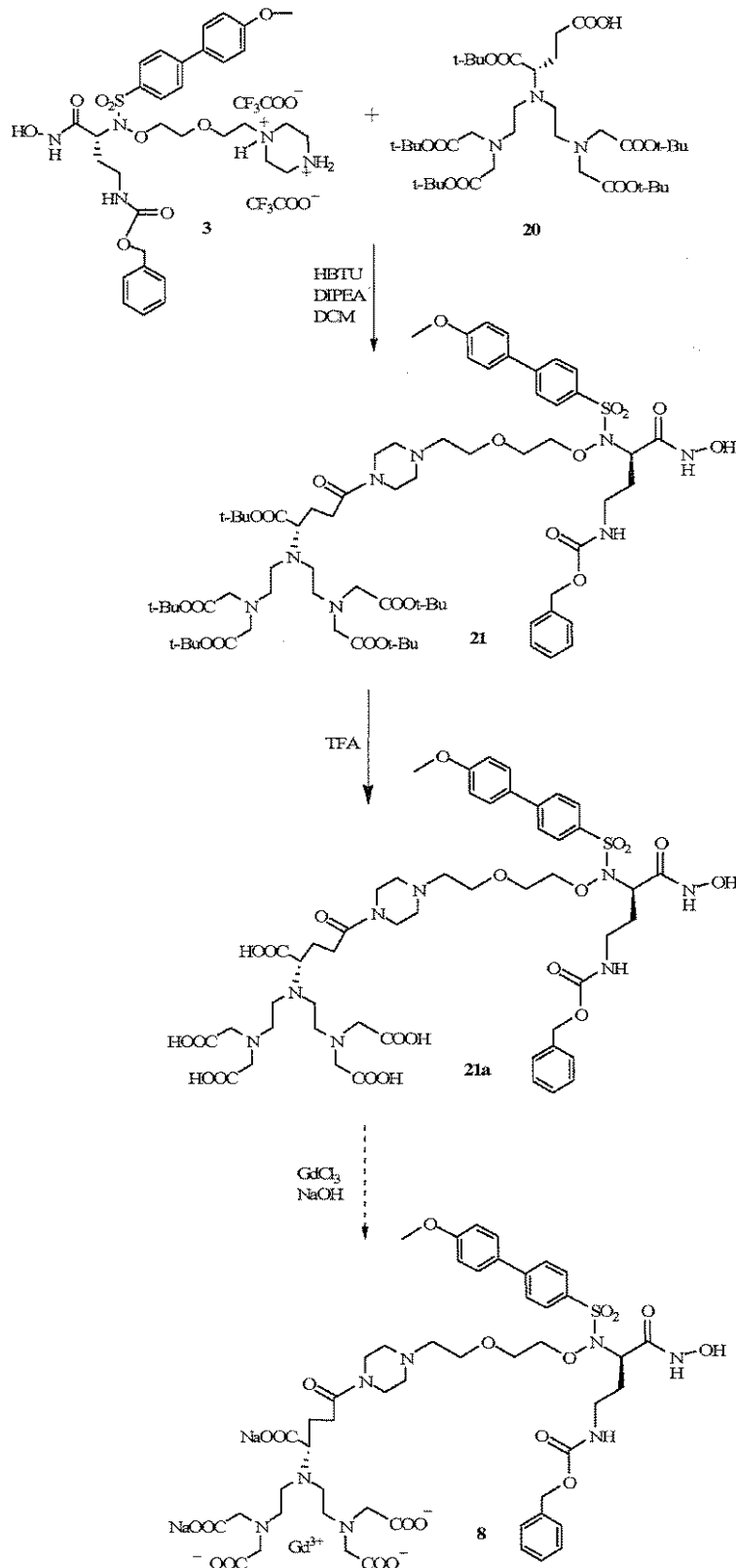
20

30

40

【化 3 8】

スキーム 11



「遊離ピペラジン」 CyDye5.5 モノ-及びビス-標識MMPIsの構造：

スキーム11

【0171】

[実施例1]

化合物(1a)の製造：(R)-ベンジル 3-(N-(ベンジルオキシ)ピフェニル-4-イルスルホンア

10

20

30

40

50

ミド)-4-(ヒドロキシアミノ)-4-オキソブチルカルバメート

化合物(6)の製造

N, N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタール (18.92 mL、78.96 mmol)を含有する (S)-(+)-Z-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸 (5) (5 g、19.74 mmol)のトルエン (38 mL)溶液を95°Cで3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/EtOAc = 7:4)で精製し、(6)を黄色固体として得た (3.4 g、収率55.7%)。

Mp 42-44°C ; $[\alpha]_D^{20} = -5.9^\circ$ (c= 10.1 mg/mL、CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H) ; 1.76-1.85 (m, 1H) ; 1.94-2.09 (m, 1H) ; 2.74 (br s, 1H) ; 3.36 (dd, J= 6.04 Hz, J= 11.99 Hz, 2H) ; 4.10 (dd, J= 4.02 Hz, J= 8.05 Hz, 1H) ; 5.09 (s, 2H) ; 5.21 (br s, 1H) ; 7.31-7.37 (m, 5H)

Anal. Calcd. for C₁₆H₂₃N₅O₅: C, 62.12 ; H, 7.49 ; N, 4.53. Found: C, 62.22 ; H, 7.48 ; N, 4.53.

【0172】

化合物(7)の製造

ビフェニル-4-スルホニルクロライド(56) (3.17 g、12.53 mmol)の無水THF (32 mL)溶液を、攪拌下、氷冷(0°C)したO-ベンジルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (53) (2 g、12.53 mmol)及びN-メチルモルホリン (2.75 mL、25.06 mmol)の無水THF (32 mL)溶液に滴下した。30分間、これらの条件で反応させた。反応混合物を室温にて3日間攪拌し、続いてAcOEtで希釈し、H₂Oで洗浄し、後処理により白色の固形物として、スルホンアミド (7)を得た(3.62 g、85%)。

Mp= 130-132°C ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.01 (s, 2H) ; 7.01 (s, 1H) ; 7.35 (m, 5H) ; 7.44-7.51 (m, 3H) ; 7.57-7.62 (m, 2H) ; 7.70-7.75 (m, 2H) ; 7.97-8.01 (m, 2H).

【0173】

化合物(11)の製造

窒素雰囲気下、0°Cにおいて、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(DIAD) (1.28 mL、6.52 mmol)を、二級アルコール(6) (0.8 g、2.61 mmol)、スルホンアミド (7) (1.3 g、3.91 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (2.05 g、7.83 mmol)の無水THF(45 mL)溶液に滴下した。生成溶液を、5時間室温で攪拌し、減圧下蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/EtOAc = 3:1)で精製し、化合物(11)を黄色油状物として得た(0.95 g、58%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (s, 9H) ; 1.90-2.04 (m, 2H) ; 3.16-3.40 (m, 2H) ; 4.16 (t, J= 7.1Hz, 1H) ; 4.93-5.00 (m, 1H) ; 5.07-5.19 (m, 4H) ; 7.33-7.37 (m, 10H) ; 7.41-7.59 (m, 5H) ; 7.66-7.70 (m, 2H) ; 7.92-7.97 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 22.09 ; 27.87 ; 37.59 ; 62.75 ; 66.76 ; 80.87 ; 82.56 ; 127.43 ; 127.67 ; 128.16 ; 128.56 ; 128.72 ; 128.92 ; 129.14 ; 129.89 ; 129.94 ; 133.89 ; 134 ; 80 ; 139.17 ; 146.84 ; 156.27.

【0174】

化合物(35)の製造

0°C下、トリフルオロ酢酸 (0.9 mL、57.00 mmol)を、tert-ブチル エステル (11) (136 mg、0.21 mmol)の、蒸留したばかりのCH₂Cl₂ (1.0 mL)溶液に滴下した。溶液は、0°Cで5時間攪拌し、溶媒を減圧下除去し、化合物(35)を油状物として得た(128 mg、100%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.70 (m, 1H) ; 1.88-2.08 (m, 1H) ; 3.19 (m, 2H) ; 4.30 (t, J=6.9Hz, 1H) ; 5.02-5.17 (m, 4H) ; 7.28-7.34 (m, 10H) ; 7.40-7.51 (m, 3H) ; 7.55-7.59 (m, 2H) ; 7.65-7.70 (m, 2H) ; 7.91-7.95 (m, 2H).

【0175】

化合物(37)の製造

カルボン酸 (35) (117 mg、0.2 mmol)及びO-(tert-ブチルジメチル-シリル)ヒドロキシルアミン (44 mg、0.3 mmol)の、蒸留したばかりのCH₂Cl₂ (3.6 mL)溶液に、0°Cで、1-[3

10

20

30

40

50

-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチル カルボジイミド塩酸塩(EDCI)を部分に分けて加えた(57.5 mg、0.3 mmol)。室温で20時間攪拌後、混合物をH₂Oで洗浄し、有機層を乾燥し、真空下乾燥した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/EtOAc = 2.5:1)で精製し、化合物(37)を黄色油状物として得た(28 mg、20%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.13 (s, 6H); 0.90 (s, 9H); 1.90-2.11 (m, 2H); 2.80-3.40 (m, 2H); 4.13-4.22 (m, 1H); 5.02-5.27 (m, 4H); 7.31-7.46 (m, 13H); 7.53-7.58 (m, 2H); 7.64-7.68 (m, 2H); 7.84-7.88 (m, 2H)。

【0176】

標題化合物(1a)の製造

0°C下、トリフルオロ酢酸(0.15 mL、1.85 mmol)を、攪拌下、化合物(37)(23 mg、0.03 mmol)の、蒸留したばかりのCH₂Cl₂ (1 mL)溶液に滴下した。溶液は、0°Cで5時間攪拌し、溶媒を真空下除去し、得られた粗生成物をEt₂O及びn-ヘキサンを用いて再結晶し、(1a)を固体として得た(10 mg、53%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99 (m, 2H); 3.00-3.35 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 5.08-5.26 (m, 4H); 7.34-7.45 (m, 13H); 7.53-7.58 (m, 2H); 7.66-7.70 (m, 2H); 7.87-7.91 (m, 2H)。

【0177】

[実施例2]

化合物(1b)の製造: (R)-N-(4-(ヒドロキシアミノ)-3-(N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)-4-オキソブチル)ベンズアミド

化合物(8)の製造

N-イソプロポキシ1,1'-ビフェニル-4-スルホンアミドは、前述したRossello, A.らの方法により製造した(Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2441)。

化合物(12)の製造

Tert-ブチル エステル (12)は、スルホンアミド 誘導体 (8) (1.08g、3.72 mmol)及びアルコール(6)(0.76 g、2.48 mmol)から、実施例1化合物(11)の製造方法として記載した方法により得られる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 5:1)で精製し、(12)の化合物を黄色油状物として得た(1.14 g、79%収率)。

[α]_D²⁰ = + 55° (c= 9.1 mg/L、CHCl₃);

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.25 (m, 15H); 2.04 (m, 2H); 3.22-3.37 (m, 2H); 4.12 (dd, J= 7.14 Hz, J= 14.29 Hz, 1H); 4.43 (septet, J= 6.2 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 7.34 (m, 5H); 7.42-7.53 (m, 3H); 7.55-7.61 (m, 2H); 7.7-7.74 (m, 2H); 7.94-7.98 (m, 2H)。

【0178】

化合物(15)の製造

水素雰囲気下、化合物(12)(0.74 g、1.27 mmol)のMeOH(80 mL)溶液を、10% Pd-C(0.20 g)及び氷酢酸(80 mL)存在下、室温で17時間攪拌した。生じた混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮し、(15)を茶色の油状物として得た(0.60 g、93%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (brs, 9H); 1.20 (t, J=4.4Hz, 6H); 2.16-2.30 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 4.34-4.46 (m, 2H); 7.40-7.51 (m, 3H); 7.56-7.59 (m, 2H); 7.71-7.75 (m, 2H); 8.00-8.04 (m, 2H)。

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21.15; 21.22; 27.72; 36.70; 62.97; 80.03; 82.49; 127.03; 127.45; 127.59; 127.76; 128.67; 129.14; 130.49; 133.60; 139.30; 146.89。

【0179】

化合物(17)の製造

化合物(15) (0.30 g、0.59 mmol)の乾燥DMF(6 mL)溶液を、塩化ベンゾイル(0.08 mL、0.70 mmol)及びi-Pr₂NEt(0.20 mL、1.18 mmol)で処理した。反応混合物は、室温で17時間攪拌し、続いて酢酸エチルで希釈しH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 2.5:1)で精製し、(17)を黄

10

20

30

40

50

色油状物として得た(112 mg、34%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (brs, 9H); 1.23 (d, J=5.1Hz, 3H); 1.26 (d, J=4.4Hz, 3H); 2.10-2.21 (m, 2H); 3.34-3.50 (m, 1H); 3.80-3.92 (m, 1H); 4.23 (t, J=7.1Hz, 1H); 4.45 (septet, 1H); 7.39-7.59 (m, 10H); 7.69-7.73 (m, 2H); 7.93-7.98 (m, 2H)。

【0180】

化合物(23)の製造

カルボン酸 (23) (89 mg、100%収率)は、エステル 誘導体 (17) (0.10 g、0.18 mmol) から、前述の実施例1に記載した化合物(35)の製造に従い製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (t, J=5.1Hz, 6H); 1.80-2.28 (m, 2H); 3.40-3.55 (m, 1H); 3.60-3.82 (m, 1H); 4.30-4.50 (m, 2H); 6.56 (brs, 1H); 7.43-7.58 (m, 10H); 7.66-7.69 (m, 2H); 7.91-7.94 (m, 2H)。

【0181】

化合物(29)の製造

前述の実施例1に記載した化合物(37)の製造と類似の方法を用いて、カルボン酸 (23) (90 mg、0.18 mmol)をO-(tert-ブチルジメチル-シリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)により目的物を得た(30 mg、27%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.16 (s, 6H); 0.93 (s, 9H); 1.22 (d, J=6.2Hz, 3H); 1.28 (d, J=6.2Hz, 3H); 2.02-2.16 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 4.06-4.20 (m, 1H); 4.46 (septet, 1H); 6.76 (brs, 1H); 7.35-7.65 (m, 10H); 7.73-7.77 (m, 2H); 7.87-7.91 (m, 2H); 9.01 (brs, 1H)。

【0182】

標題化合物(1b)の製造

実施例1に記載した化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル O-シリル化合物(29) (30 mg、0.05 mmol)をTFAで処理し、ヒドロキサム酸をEt₂Oからの再結晶により得た(15 mg、60.5%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (t, J=6.5Hz, 6H); 1.44-1.69 (m, 1H); 2.05-2.21 (m, 1H); 3.10-3.50 (m, 2H); 4.20-4.50 (m, 2H); 7.10 (brs, 1H); 7.30-7.55 (m, 10H); 7.59-7.63 (m, 2H); 7.86-7.90 (m, 2H)。

【0183】

[実施例3]

化合物(1c)の製造: (R)-N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)-4-(メチルスルホンアミド)ブタンアミド

化合物(18)の製造

実施例2に記載した化合物(15) (0.30 g、0.60 mmol)の製造方法に従い、乾燥THF(3 mL)溶液中、メタンスルホニルクロライド(0.05 mL、0.60 mmol)及びN-メチルモルホリン (0.13 mL、1.2 mmol)で処理した。反応混合物は室温で終夜攪拌し、続いてAcOEtで希釈し、H₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物は、フラッシュクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 3:2)で精製し、(18)を黄色油状物として得た(100 mg、32%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (brs, 9H); 1.20-1.26 (m, 6H); 2.04 (brs, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.29 (brs, 2H); 4.25 (t, J=7.1Hz, 1H); 4.42 (septet, 1H); 7.43-7.54 (m, 3H); 7.58-7.62 (m, 2H); 7.74-7.78 (m, 2H); 7.96-8.00 (m, 2H)。

【0184】

化合物(24)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル誘導体(18) (100 mg、0.19 mmol)をTFAで処理し、目的のカルボン酸 (24)を、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により得た(73 mg、79%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (d, J=6.2Hz, 6H); 2.06-2.17 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.21 (brs, 2H); 4.34-4.44 (m, 2H); 7.42-7.53 (m, 3H); 7.61-7.66 (m, 2H); 7.74-

7.78 (m, 2H); 7.95-7.99 (m, 2H).

【0185】

化合物(30)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (24) (70 mg、0.15 mmol)をO-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 1:1)を用いて、目的化合物を得た(32 mg、33%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.15 (s, 6H); 0.93 (s, 9H); 1.20 (d, J=6.2Hz, 3H); 1.25 (d, J=5.8Hz, 3H); 2.00-2.15 (m, 2H); 2.83 (s, 3H); 2.89-2.99 (m, 2H); 4.23-4.29 (m, 1H); 4.40 (septet, 1H); 7.42-7.52 (m, 3H); 7.61-7.66 (m, 2H); 7.79-7.83 (m, 2H); 7.96-8.00 (m, 2H); 8.64 (brs, 1H).

10

【0186】

標題化合物(1c)の製造

実施例1に記載した化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法をに従い、tert-ブチルO-シリル化合物(30) (30 mg、0.05 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンから再結晶することにより目的のヒドロキサム酸を得た(15 mg、60%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (t, J=6.4Hz, 6H); 2.01-2.18 (m, 2H); 2.88 (s, 3H); 3.00-3.20 (m, 2H); 4.40-4.48 (m, 2H); 4.88 (brs, 1H); 7.42-7.53 (m, 3H); 7.62-7.66 (m, 2H); 7.78-7.83 (m, 2H); 7.95-7.99 (m, 2H).

20

【0187】

[実施例4]

化合物(1d)の製造: (R)-4-アセトアミド-N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)ブタンアミド

化合物(19)の製造

実施例2に記載した化合物(17)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル誘導体 (15) (0.30 g、0.59 mmol)を、塩化アセチルを用いてアシル化した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 1:1)により、目的の化合物 (19)を得た (60 mg、22%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.24 (m, 15H); 1.90-2.01 (m, 5H); 3.13-3.23 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.40 (septet, 1H); 6.11 (brs, 1H); 7.41-7.52 (m, 3H); 7.57-7.61 (m, 2H); 7.72-7.76 (m, 2H); 7.94-7.98 (m, 2H).

30

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21.17; 23.48; 27.76; 36.17; 63.59; 79.80; 82.25; 127.39; 127.52; 128.72; 129.16; 130.14; 133.80; 139.19; 146.84; 170.22.

【0188】

化合物(25)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル誘導体(19) (60 mg、0.12 mmol)をTFAで処置し、目的のカルボン酸 (25)を得た(60 mg、100%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (d, J=2.01, 3H); 1.19 (d, J=2.01, 3H); 1.92-2.10 (m, 5H); 3.15-3.60 (m, 2H); 4.20-4.39 (m, 2H); 6.73 (brs, 1H); 7.42-7.52 (m, 3H); 7.59-7.63 (m, 2H); 7.73-7.77 (m, 2H); 7.93-7.97 (m, 2H); 10.24 (brs, 1H).

40

【0189】

化合物(31)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸(25) (60 mg、0.14 mmol)をO-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 1:2)により目的物を得た(12 mg、16%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.15 (s, 6H); 0.93 (s, 9H); 1.21 (d, J=6.2Hz, 3H); 1.25 (d, J=6.2Hz, 3H); 1.90-2.05 (m, 5H); 2.80-3.26 (m, 2H); 4.06-4.16 (m, 1H); 4.44 (septet, 1H); 5.95 (brs, 1H); 7.42-7.53 (m, 3H); 7.58-7.65 (m, 2H); 7.76-7

50

.80 (m, 2H); 7.92-7.96 (m, 2H); 8.90 (brs, 1H).

【0190】

標題化合物(1d)の製造

実施例1に記載した化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(31) (12 mg、0.02 mmol)をTFAで処置し、目的のヒドロキサム酸を得た(11 mg、90%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (d, J=6.7, 6H); 1.90-2.08 (m, 5H); 3.04-3.35 (m, 2H); 4.22 (m, 1H); 4.40 (septet, 1H); 6.73 (brs, 1H); 7.42-7.52 (m, 3H); 7.59-7.63 (m, 2H); 7.76-7.80 (m, 2H); 7.92-7.96 (m, 2H).

【0191】

[実施例5]

化合物(1e)の製造: (R)-N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)-4-(2-フェニルアセトアミド)ブタンアミド

化合物(20)の製造

実施例2に記載した化合物(17)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル誘導体 (15) (0.30 g、0.59 mmol)を、フェニル塩化アセチルを用いてアシル化した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)により、目的物を得た(55 mg、16%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.22 (m, 15H); 1.81-2.05 (m, 2H); 3.00-3.21 (m, 1H); 3.50-3.60 (m, 3H); 3.96 (t, J=7.5Hz, 1H); 4.38 (septet, 1H); 7.28-7.37 (m, 5H); 7.43-7.54 (m, 3H); 7.57-7.62 (m, 2H); 7.68-7.73 (m, 2H); 7.80-7.84 (m, 2H).

【0192】

化合物(26)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル誘導体 (20) (55 mg、0.09 mmol)をTFAで処置し、目的のカルボン酸 (26)を得た(53 mg、100%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, J=3.4, 3H); 1.17 (d, J=3.4, 3H); 1.93-2.10 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.61 (s, 2H); 4.13 (t, J=7.3Hz, 1H); 4.33 (septet, 1H); 5.32 (brs, 1H); 6.14 (brs, 1H); 7.22-7.26 (m, 1H); 7.30-7.37 (m, 4H); 7.42-7.53 (m, 3H); 7.58-7.63 (m, 2H); 7.67-7.73 (m, 2H); 7.82-7.86 (m, 2H).

【0193】

化合物(32)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (26) (53 mg、0.10 mmol)を、0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせ、目的化合物(32)を得た(54 mg、80%収率)。

【0194】

標題化合物(1e)の製造

実施例1に記載した化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(32) (54 mg、0.08 mmol)をTFAで処置し、目的のヒドロキサム酸を、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により得た(30 mg、68%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18-1.32 (m, 6H); 1.83-2.22 (m, 2H); 3.10-3.28 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 4.11 (m, 1H); 4.39 (septet, 1H); 6.23 (brs, 1H); 7.16-7.36 (m, 5H); 7.43-7.47 (m, 3H); 7.57-7.61 (m, 2H); 7.67-7.72 (m, 2H); 7.86-7.90 (m, 2H).

【0195】

[実施例6]

化合物(1f)の製造: (R)-4-アセトアミド-N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシ4'-メトキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)ブタンアミド

化合物(9)の製造

攪拌下、0-イソプロピルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.4 g、3.53 mmol)及びN-メチルモルホリン (0.77 mL、7.06 mmol)の無水THF (8 mL) 0℃溶液に、市販の4'-メトキシ-ビフェニル-4-イル スルホニルクロライド(1 g、3.53 mmol)の無水THF (8 mL)溶液を滴下した。これらの条件で30分反応させ、反応混合物を室温で3日間攪拌し、続いて、AcOEtで希釈し、H₂Oで洗浄し、後処理により、スルホンアミド (9)を白色の固形物として得た(0.94 g、83%収率)。

Mp= 162-163℃ ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (d, J=6.2 Hz, 6H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.28 (septet, J=6.0 Hz, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 6.97-7.04 (m, 2H) ; 7.53-7.60 (m, 2H) ; 7.68-7.72 (m, 2H) ; 7.93-7.97 (m, 2H).

10

【0196】

化合物(13)の製造

実施例1に記載した化合物(11)の製造の製造方法に従い、tert-ブチル エステル (13)をスルホンアミド (9) (482 mg、1.5 mmol)及びアルコール(6) (310 mg、1.0 mmol)から製造した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し (n-ヘキサン/AcOEt = 5:2)、黄色油状物として(13)を得た(455 mg、74%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.32 (m, 15H) ; 1.90-2.10 (m, 2H) ; 3.10-3.50 (m, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.06-4.16 (m, 1H) ; 4.43 (septet, J= 6.2 Hz, 1H) ; 5.08 (s, 2H) ; 6.97-7.02 (m, 2H) ; 7.34 (m, 5H) ; 7.51-7.56 (m, 2H) ; 7.65-7.70 (m, 2H) ; 7.90 -7.94 (m, 2H).

20

【0197】

化合物(16)の製造

化合物(15)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、10% Pd-C存在下、エステル (13) (450 mg、0.73 mmol) を水素化し、(16)を得た(428 mg、100%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.27 (m, 15H) ; 2.04-2.10 (m, 2H) ; 3.06 (m, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.27 (m, 1H) ; 4.41 (septet, J= 6.2 Hz, 1H) ; 6.98-7.02 (m, 2H) ; 7.52 -7.56 (m, 2H) ; 7.68-7.72 (m, 2H) ; 7.95-7.99 (m, 2H).

【0198】

化合物(21)の製造

実施例2に記載した化合物(17)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル (16) (215 mg、0.40 mmol)を、塩化アセチルを用いてアシル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 2:3)により目的物を得た(86 mg、42%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.25 (m, 15H) ; 1.90-2.04 (m, 5H) ; 3.13-3.50 (m, 2H) ; 3.87 (s, 3H) ; 4.12 (m, 1H) ; 4.41 (septet, 1H) ; 6.99-7.03 (m, 2H) ; 7.53-7.57 (m, 2H) ; 7.69-7.73 (m, 2H) ; 7.91-7.95 (m, 2H).

【0199】

化合物(27)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル (21) (81 mg、0.15 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により、目的のカルボン酸 (27)を得た (50 mg、67%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.22 (m, 6H) ; 1.88-2.05 (m, 5H) ; 3.19-3.35 (m, 2H) ; 3.84 (s, 3H) ; 4.24 (t, 1H) ; 4.37 (septet, 1H) ; 6.30 (brs, 1H) ; 6.96-7.00 (m, 2H) ; 7.53-7.58 (m, 2H) ; 7.67-7.71 (m, 2H) ; 7.89-7.94 (m, 2H).

【0200】

化合物(33)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (27) (50 mg、0.10 mmol)を、0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 1:2)により目的物を得た(45 mg、71%収率)。

50

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.15 (s, 6H); 0.92 (s, 9H); 1.23-1.27 (m, 6H); 1.91-2.00 (m, 5H); 3.00-3.20 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.06-4.13 (m, 1H); 4.43 (septet, 1H); 5.89 (brs, 1H); 6.98-7.03 (m, 2H); 7.56-7.60 (m, 2H); 7.72-7.76 (m, 2H); 7.88-7.93 (m, 2H); 8.80 (brs, 1H).

【0201】

標題化合物(1f)の製造

化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(33) (43 mg、0.07 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により目的のヒドロキサム酸を得た(31 mg、90%収率)。Mp= 83-85°C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.26 (m, 6H); 1.94-2.04 (m, 5H); 3.02-3.40 (m, 2H); 3.86 (s, 3H); 4.22 (m, 1H); 4.45 (septet, 1H); 6.09 (brs, 1H); 6.98-7.02 (m, 2H); 7.55-7.59 (m, 2H); 7.71-7.75 (m, 2H); 7.89-7.94 (m, 2H). 10

【0202】

[実施例7]

化合物(1g)の製造: (R)-N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシ4'-メトキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)-4-(2-フェニルアセトアミド)ブタンアミド

化合物(22)の製造

実施例2に記載した化合物(17)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル(16) (200 mg、0.37 mmol)を、フェニル塩化アセチルを用いてアシル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 3:2)により、目的物を得た(53 mg、24%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16-1.25 (m, 15H); 1.90-2.05 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.94 (t, J=7.5Hz, 1H); 4.37 (septet, 1H); 6.98-7.04 (m, 2H); 7.31-7.37 (m, 5H); 7.52-7.57 (m, 2H); 7.64-7.68 (m, 2H); 7.77-7.81 (m, 2H). 20

【0203】

化合物(28)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル(22) (48 mg、0.08 mmol)をTFAで処置し、目的のカルボン酸 (28)を得た(46 mg、100%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, J=1.8Hz, 3H); 1.18 (d, J=1.8Hz, 3H); 1.93-2.10 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 4.15 (m, 1H); 4.37 (septet, 1H); 6.98-7.02 (m, 2H); 7.30-7.39 (m, 5H); 7.54-7.58 (m, 2H); 7.63-7.67 (m, 2H); 7.80-7.84 (m, 2H). 30

【0204】

化合物(34)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (28) (42 mg、0.07 mmol)を0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)により目的物を得た(17 mg、32%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.15 (s, 6H); 0.92 (s, 9H); 1.17-1.25 (m, 6H); 1.91-1.95 (m, 2H); 3.00-3.20 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.01-4.06 (m, 1H); 4.39 (septet, 1H); 5.75 (brs, 1H); 6.98-7.02 (m, 2H); 7.21-7.34 (m, 5H); 7.54-7.59 (m, 2H); 7.67-7.71 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 2H). 40

【0205】

標題化合物(1g)の製造

化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(34) (15 mg、0.02 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により目的のヒドロキサム酸を得た(10 mg、77%収率)。 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.22 (m, 6H); 1.94-1.98 (m, 2H); 3.00-3.20 (m, 2H); 3.51 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 4.10-4.16 (m, 1H); 4.41 (septet, 1H); 5.89 (brs, 1H); 6.97-7.01 (m, 2H); 7.21-7.32 (m, 5H); 50

7.53-7.57 (m, 2H) ; 7.65-7.69 (m, 2H) ; 7.83-7.87 (m, 2H).

【0206】

[実施例8]

化合物(1h)の製造: (R)-ベンジル 4-(ヒドロキシアミノ)-4-オキソ-3-(N-(2-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)ビフェニル-4-イルスルホンアミド)ブチルカルバメート

化合物(61)の製造

1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン (60) (5.0 g、28.7 mmol)のCH₂Cl₂ (20 mL)溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボナート (6.9 g、31.5 mmol)のCH₂Cl₂ (20 mL)溶液を、0°Cで滴下した。室温で12時間攪拌した後、溶液をEt₂Oで希釈し飽和NaHCO₃溶液、食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、Boc-保護誘導体(61)を得た(7.2 g、92%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (s, 9H) ; 2.45 (t, J= 4.9Hz, 4H) ; 2.57 (t, J= 5.3Hz, 2H) ; 3.44(t, J= 5.1Hz, 4H) ; 3.56-3.67 (m, 6H) ; 4.17 (t, J= 5.6Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 28.47 ; 43.46 ; 53.16 ; 57.97 ; 61.86 ; 67.69 ; 72.44 ; 79.69 ; 155.00

【0207】

化合物(62)の製造

窒素雰囲気下、ジエチルアゾジカルボキシラート(DEAD) (2.15 mL、13.65 mmol)を、アルコール (61) (2.50 g、9.10 mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド (1.48 g、9.10 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (3.58 g、13.6 mmol)の無水THF (100 mL)溶液に、滴下した。反応溶液は、終夜室温で攪拌し、減圧下濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 4:1)で精製し、(62)を黄色油状物として得た(4.30 g、98%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 9H) ; 2.38 (t, J= 4.9Hz, 4H) ; 2.50 (t, J= 5.6Hz, 2H) ; 3.39 (t, J= 5.3Hz, 4H) ; 3.64 (t, J= 5.6Hz, 2H) ; 3.82 (t, J= 4.2Hz, 2H) ; 4.37 (t, J= 4.3Hz, 2H) ; 7.72-7.86 (m, 4H).

【0208】

化合物(55)の製造

抱水ヒドラジン (1.73 mL、35.87 mmol)溶液を、化合物(62) (4.30 g、10.25 mmol)のエタノール (210 mL)溶液に滴下した。室温で14時間攪拌し、混合物は濾過し、濾液を濃縮した。残渣は、AcOEtで希釈し、沈殿は濾過により除き、濾液を蒸発させ、目的物O-アルキルヒドロキシルアミン (55) を得た (2.15 g、72.6%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (s, 9H) ; 2.45 (t, J= 4.9Hz, 4H) ; 2.61 (t, J= 5.8Hz, 2H) ; 3.43 (t, J= 5.1Hz, 4H) ; 3.58-3.65 (m, 4H) ; 3.80-3.85 (m, 2H).

【0209】

化合物(10)の製造

実施例1に記載した化合物(7)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、O-アルキルヒドロキシルアミン (55) (2.85 g、9.86 mmol)をビフェニル-4-スルホンクロライド(56)と反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt)により、スルホンアミドを得た (3.05 g、61%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 9H) ; 2.44 (t, J= 4.9Hz, 4H) ; 2.58 (t, J= 5.6Hz, 2H) ; 3.43 (t, J= 5.3Hz, 4H) ; 3.61 (t, J= 5.5Hz, 2H) ; 3.67-3.71 (m, 2H) ; 4.10-4.15 (m, 2H) ; 7.41-7.53 (m, 3H) ; 7.58-7.63 (m, 2H) ; 7.71-7.75 (m, 2H) ; 7.97-8.01 (m, 2H).

【0210】

化合物(14)の製造

Tert-ブチル エステル (14)は、スルホンアミド (10) (1.18 g、2.33 mmol)及びアルコール (6)から、実施例1の化合物(11)の製造に記載した方法により製造した。粗反応混合物は、フラッシュクロマトグラフィーで精製し (n-ヘキサン/AcOEt = 1:5)、黄色油状物と

して目的物を得た (1.39 g、75%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (s, 9H); 1.43 (s, 9H); 1.74-1.98 (m, 2H); 2.42 (m, 4H); 2.58 (t, J= 5.3Hz, 2H); 3.12-3.26 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.56-3.65 (m, 4H); 4.09-4.41 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); 5.22 (br s, 1H); 7.32 (m, 5H); 7.40-7.74 (m, 7H); 7.96-8.00 (m, 2H).

【0211】

化合物(36)の製造

実施例1に記載した化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル (14) (1.39 g、1.74 mmol)をTFAで処置し、Et₂Oからの再結晶により目的のカルボン酸 (36)を得た(1.30 g、86%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.05 (m, 2H); 3.19-3.29 (m, 6H); 3.40 (m, 4H); 3.62 (m, 10H); 4.15 (m, 2H); 4.29 (t, J= 6.5Hz, 1H); 5.01 (s, 2H); 5.35 (brs, 1H); 7.29 (m, 5H); 7.43-7.52 (m, 3H); 7.57-7.63 (m, 2H); 7.70-7.74 (m, 2H); 7.90-7.94 (m, 2H).

【0212】

標題化合物(1h)の製造

実施例1に記載した化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (36) (0.14 g、0.16 mmol)を、0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH= 9:1)により目的のヒドロキサム酸を得た(13 mg、12%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.00 (m, 2H); 2.47-3.17 (m, 16H); 4.13 (m, 3H); 4.92 (s, 2H); 6.25 (brs, 1H); 7.18 (m, 5H); 7.38-7.64 (m, 7H); 7.96 (m, 2H).

【0213】

[実施例9]

化合物(2)の製造: (R)-4-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル) -N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシ4'-メトキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)ブタンアミド

化合物(40)の製造

実施例1に記載した化合物(6)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、(S)-α-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-2-ジオキソインドリン酪酸(39) (1.0 g、4.0 mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタールで処置した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 3:2)により目的のエステルを白色の固形物として得た(530 mg、43%収率)。

Mp=122-123°C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H); 1.87-2.23 (m, 2H); 3.02 (d, J= 5.3Hz, 1H); 3.86 (t, J= 7.3Hz, 2H); 4.07-4.16 (m, 1H); 7.69-7.75 (m, 2H); 7.80-7.87 (m, 2H).

【0214】

化合物(43)の製造

前述の化合物(11)の製造において用いた方法に従い、スルホンアミド (9) (400 mg、1.24 mmol)及びアルコール(40) (250 mg、0.82 mmol)からTert-ブチル エステル (43)を製造した。粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィーで精製し(n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)、目的物を得た(217 mg、43%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24-1.29 (m, 15H); 2.10-2.30 (m, 2H); 3.51-3.74 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.06-4.23 (m, 1H); 4.46 (septet, 1H); 6.98-7.03 (m, 2H); 7.52-7.88 (m, 10H).

【0215】

化合物(46)の製造

化合物(35)の製造に用いたのと類似の方法に従い、エステル (43) (205 mg、0.33 mmol)をTFAで処置し、Et₂Oからの再結晶により目的のカルボン酸 (46)を得た(135 mg、74%収率)。

Mp=185-187°C ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.27 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 2.10-2.28 (m, 2H) ; 3.61 (m, 2H) ; 3.87 (s, 3H) ; 4.33 (m, 1H) ; 4.46 (septet, 1H) ; 6.98-7.02 (m, 2H) ; 7.50-7.54 (m, 4H) ; 7.65-7.85 (m, 6H).

【0216】

化合物(48)の製造

化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (46) (130 mg、0.23 mmol)を0-(tert-ブチルジメチル-シリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 3:2)により目的物を得た(110 mg、70%収率)。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.26 (s, 6H) ; 1.00 (s, 9H) ; 1.23 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.30 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 2.15-2.30 (m, 2H) ; 3.30-3.60 (m, 2H) ; 3.89 (s, 3H) ; 4.03 (m, 1H) ; 4.43 (septet, 1H) ; 6.98-7.02 (m, 2H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.36-7.41 (m, 2H) ; 7.61 (m, 4H) ; 7.68-7.72 (m, 2H) ; 8.72 (brs, 1H).

【0217】

化合物(2)の製造

化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(48) (100 mg、0.14 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により目的のヒドロキサム酸を得た(61 mg、77%)。

20

Mp= 75-76°C ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.30 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 2.12-2.32 (m, 2H) ; 3.40-3.53 (m, 2H) ; 3.88 (s, 3H) ; 4.02-4.20 (m, 1H) ; 4.46 (septet, 1H) ; 6.98-7.02 (m, 2H) ; 7.29-7.39 (m, 2H) ; 7.42-7.46 (m, 2H) ; 7.63 (m, 4H) ; 7.72-7.76 (m, 2H).

【0218】

[実施例10]

化合物(3)の製造 (R)-4-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル) -N-ヒドロキシ-2-(N-イソプロポキシ4-フェノキシフェニルスルホンアミド)ブタンアミド

化合物(41)の製造

化合物(7)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、0-イソプロピルヒドロキシルアミン (54) (415 mg、3.72 mmol)を、4-フェノキシベンゼンスルホンクロライド(58)と反応させ、目的のスルホンアミド (41)を得た(989 mg、86%収率)。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (d, J= 6.2Hz, 6H) ; 4.25 (septet, J= 6.2Hz, 1H) ; 6.71 (s, 1H) ; 7.03-7.10 (m, 4H) ; 7.19-7.27 (m, 1H) ; 7.38-7.46 (m, 2H) ; 7.83-7.88 (m, 2H).

【0219】

化合物(44)の製造

前述の化合物(11)の製造に用いた方法に従い、スルホンアミド (41) (378 mg、1.23 mmol)及びアルコール(40)から、Tert-ブチル エステル (44)を製造した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(n-ヘキサン/AcOEt = 7:2)、目的物を得た (253 mg、収率51%)

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18-1.45 (m, 15H) ; 1.99-2.38 (m, 2H) ; 3.56-3.74 (m, 2H) ; 4.06-4.15 (m, 1H) ; 4.43 (septet, J= 6.2Hz, 1H) ; 6.94-6.98 (m, 2H) ; 7.09-7.12 (m, 2H) ; 7.21-7.28 (m, 2H) ; 7.39-7.47 (m, 2H) ; 7.67-7.83 (m, 5H).

【0220】

化合物(47)の製造

化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル(44) (250 mg、0.42 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により目的のカルボン酸 (47)を得た (164 mg、71%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.25 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 2.10-2.30 (

50

m, 2H); 3.55-3.75 (m, 2H); 4.25-4.35 (m, 1H); 4.44 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 6.88-6.92 (m, 2H); 7.09-7.13 (m, 2H); 7.21-7.28 (m, 2H); 7.39-7.47 (m, 2H); 7.69-7.84 (m, 5H).

【0221】

化合物(49)の製造

化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸(47)(160 mg、0.30 mmol)を、0-(tert-ブチルジメチル-シリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせ、目的物を得た(178 mg、87%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.26 (s, 6H); 1.00 (s, 9H); 1.21 (d, J= 6.2Hz, 3H); 1.26 (d, J= 6.2Hz, 3H); 2.10-2.31 (m, 2H); 3.40-3.65 (m, 2H); 3.90-4.10 (m, 1H); 4.40 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 6.59 (brs, 1H); 7.08-7.13 (m, 2H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.41-7.49 (m, 2H); 7.58-7.62 (m, 2H); 7.69-7.83 (m, 5H).

10

【0222】

標題化合物(3)の製造

化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(49)(170 mg、0.25 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により目的のヒドロキサム酸(3)を得た(97 mg、68%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (d, J= 6.2Hz, 3H); 1.26 (d, J= 6.2Hz, 3H); 2.07-2.28 (m, 2H); 3.43-3.65 (m, 2H); 4.05-4.20 (m, 1H); 4.44 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 6.70-6.83 (m, 2H); 7.09-7.13 (m, 2H); 7.22-7.29 (m, 2H); 7.40-7.48 (m, 2H); 7.64-7.83 (m, 5H).

20

【0223】

[実施例11]

化合物(4)の製造 (R)-4-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)-2-(4'-エトキシ-N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)-N-ヒドロキシブタンアミド

化合物(42)の製造

化合物(7)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、0-イソプロピルヒドロキシルアミン(54)(436 mg、3.91 mmol)を、4-ブロモベンゼンスルホンクロライド(59)と反応させ、目的のスルホンアミド(42)を得た(870 mg、75%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (d, J= 6.2Hz, 6H); 4.25 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.66-7.70 (m, 2H); 7.75-7.80 (m, 2H).

30

【0224】

化合物(45)の製造

前述の化合物(11)の製造に用いた方法に従い、スルホンアミド(42)(864 mg、2.94 mmol)及びアルコール(40)からTert-ブチル エステル(45)を製造した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(n-ヘキサン/AcOEt = 5:1)、目的物を得た(720 mg、63%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.40 (m, 15H); 2.05-2.20 (m, 2H); 3.55-3.80 (m, 2H); 4.02-4.20 (m, 1H); 4.43 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 7.60-7.76 (m, 6H); 7.80-7.87 (m, 2H).

40

【0225】

化合物(50)の製造

混合エステル(45)(200 mg、0.34 mmol)、4-エトキシフェニルボロン酸(96 mg、0.58 mmol)、Pd(PPh₃)₄(20 mg、0.017 mmol)、及びK₃P0₄(166 mg、0.78 mmol)のジオキサン/H₂O(4.5 mL、5:1)溶液を窒素雰囲気下、85℃で攪拌した。2時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、AcOEtで抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層は、減圧下濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt = 4:1)で精製し、(50)を得た(193 mg、88%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.39 (m, 15H); 1.45 (t, J= 6.9Hz, 3H); 2.04-2.35 (m, 2H); 3.50-3.80 (m, 2H); 4.05-4.15 (m, 3H); 4.46 (septet, J= 6.2Hz, 1H); 6.97-

50

7.01 (m, 2H) ; 7.51-7.88 (m, 10H).

【0226】

化合物(51)の製造

化合物(35)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、エステル (50) (193 mg、0.30 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により、目的のカルボン酸 (51)を得た (150 mg、87%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.24 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.46 (t, J= 6.9Hz, 3H) ; 2.10-2.30 (m, 2H) ; 3.50-3.75 (m, 2H) ; 4.10 (q, J= 6.9Hz, 2H) ; 4.22-4.50 (m, 2H) ; 6.97-7.01 (m, 2H) ; 7.48-7.53 (m, 4H) ; 7.65-7.85 (m, 6H).

【0227】

化合物(52)の製造

化合物(37)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、カルボン酸 (51) (140 mg、0.25 mmol)を、0-(tert-ブチルジメチル-シリル)ヒドロキシルアミンとカップリングさせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)により目的化合物を得た (120 mg、71%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.26 (s, 6H) ; 1.00 (s, 9H) ; 1.23 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.30 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.47 (t, J= 6.9Hz, 3H) ; 2.10-2.30 (m, 2H) ; 3.30-3.60 (m, 2H) ; 3.90-4.05 (m, 1H) ; 4.11 (q, J= 6.9Hz, 2H) ; 4.43 (septet, J= 6.2Hz, 1H) ; 6.99-7.01 (m, 2H) ; 7.10-7.22 (m, 2H) ; 7.35-7.39 (m, 2H) ; 7.60-7.71 (m, 6H) ; 8.70 (brs, 1H).

【0228】

標題化合物(4)の製造

化合物(1a)の製造に用いた方法と類似の方法に従い、tert-ブチル 0-シリル化合物(52) (120 mg、0.17 mmol)をTFAで処置し、Et₂O及びn-ヘキサンからの再結晶により、目的のヒドロキサム酸(4)を得た(83 mg、82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.30 (d, J= 6.2Hz, 3H) ; 1.46 (t, J= 6.9Hz, 3H) ; 2.10-2.35 (m, 2H) ; 3.40-3.60 (m, 2H) ; 4.05-4.16 (m, 3H) ; 4.46 (septet, J= 6.2Hz, 1H) ; 6.96-7.01 (m, 2H) ; 7.31-7.44 (m, 4H) ; 7.63-7.75 (m, 6H).

【0229】

[実施例12]

化合物(64)の製造：ベンジル 3-(N-イソプロポキシビフェニル-4-イルスルホンアミド)プロピルカルバメート

カルバメート (64)は、前述した化合物(11)の製造に用いた方法に従い、スルホンアミド (8) (400 mg、1.37 mmol)及び市販のアルコール(63)から、製造した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(n-ヘキサン/AcOEt = 3:1)、目的物を得た (400 mg、87%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.27 (m, 8H) ; 1.76-1.89 (m, 2H) ; 3.30 (q, J= 6.2Hz, 2H) ; 4.54 (septet, J= 6.2Hz, 1H) ; 5.08 (s, 2H) ; 7.34 (m, 5H) ; 7.41-7.53 (m, 3H) ; 7.59-7.63 (m, 2H) ; 7.72-7.76 (m, 2H) ; 7.88-7.93 (m, 2H)

[実施例13]

【0230】

化合物(65)の製造

実施例8の化合物(55)(1.76 g ; 6 mmol)のTHF(15 mL)溶液に、0℃で、N-メチルモルホリン(0.66 mL、6 mmol)及び4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンクロライド(1.69 g、6 mmol)のTHF(15 mL)溶液を加えた。反応混合物は、室温で3日間攪拌し、続いて濃縮した。残渣は、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、有機層を濃縮し、オレンジ色の油状物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し(EtOAc)、化合物(65)を黄色油状物として75%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):7.95 (d, 2H) ; 7.68 (d, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ; 7.0 (d, 2H)

; 4.12 (m, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.67 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.42 (t, J= 5.3Hz, 4H); 2.56 (t, J= 5.6Hz, 2H); 2.42 (t, J= 4.95Hz, 4H); 1.44 (s, 9H).

【0231】

化合物(66)の製造

0℃で、スルホンアミド(65)(458.8 mg; 0.97 mmol)、実施例1の化合物(6)(300 mg、0.97 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(255 mg; 0.97 mmol)の乾燥THF(16 mL)溶液にDEAD (0.153 mL、0.97 mmol)を滴下した。

混合物は、室温で終夜攪拌し、続いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 1/5)で精製し、化合物(66)を油状物として70%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.95 (d, J= 8.6Hz, 2H); 7.57 (m, 4H); 7.26 (s, 5H); 7.0 (d, J= 8.8Hz, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.06 (s, 2H); 4.33 (m, 1H); 4.14 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.62 (m, 4H); 3.39 (m, 4H); 3.21 (m, 2H); 2.56 (t, J= 5.4Hz, 2H); 2.4 (m, 4H); 1.92 (m, 2H); 1.44 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

【0232】

化合物(1i)の製造

tert-ブチルエステル(66) (800 mg、0.966 mmol)の乾燥CH₂Cl₂ (12 mL)溶液に、0℃でTFA(7.4 mL、96.6 mmol)を滴下した。反応混合物は、0℃で1時間攪拌し、続いて4時間、室温で攪拌した。溶媒及びTFAを真空下除去し、カルボン酸 (1i)を、ジ-トリフルオロ酢酸塩として、白色泡沫として、79%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 9.45 (bs, +NH₂, +NH); 8.0 (d, J= 7.8Hz, 2H); 7.68 (m, 4H); 7.4 (s, 5H); 7.1 (d, J= 8.2Hz, 2H); 5.6 (s, 1H); 5.13 (s, 2H); 4.27 (m, 3H); 3.97 (s, 3H); 3.78 (m, 10H); 3.44 (m, 4H); 1.98 (m, 2H).

【0233】

[実施例14]

化合物(1j)の製造

酸(1i) (150 mg、0.167 mmol)の乾燥CH₂Cl₂ (4 mL)溶液に、O-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン (79 mg、0.534 mmol)及びEDCI (96 mg、0.501 mmol)を加えた。反応混合物は、室温で5時間攪拌し、続いて濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下留去した。得られた白色の固形物 (140 mg)を乾燥CH₂Cl₂ (3 mL)に溶解させ、TFA (0.8 mL)で処置した。反応混合物は、0℃で1時間、続いて室温に昇温し、4時間攪拌した。溶液を濃縮し、得られた茶色の油状物を、CH₂Cl₂/Et₂Oの混合溶媒でトリチュレートし、茶色の固体としてヒドロキサム酸(1j)をジ-トリフルオロ酢酸塩で、50%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 7.86 (d, J= 7.2Hz, 2H); 7.56 (m, 4H); 7.24 (s, 5H); 6.94 (d, J= 8.2Hz, 2H); 5.73 (s, 1H); 5.1 (s, 2H); 4.1 (m, 4H); 3.82 (s, 3H); 3.53 (m, 8H); 3.25 (m, 4H); 2.05 (m, 2H).

【0234】

[実施例15]

化合物(1k)の製造

(1j) (40 mg、0.04 mmol)の乾燥DMSO(1 mL)溶液に、2,5-ジオキシピロリジン-1-イルプロピオネート (10 mg、0.534 mmol)及びTEA(10滴、pH=8)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、続いてEt₂O 10 mLを加えた。反応を停止させ、溶液を-15℃に冷却し、続いて0℃となるまで放置した。エチルエーテル層をデカントし、残渣の黄色油状物を真空下濃縮した。純化合物(1k)を、クロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH)によって、無色の油状物として、24%の収率で得た。

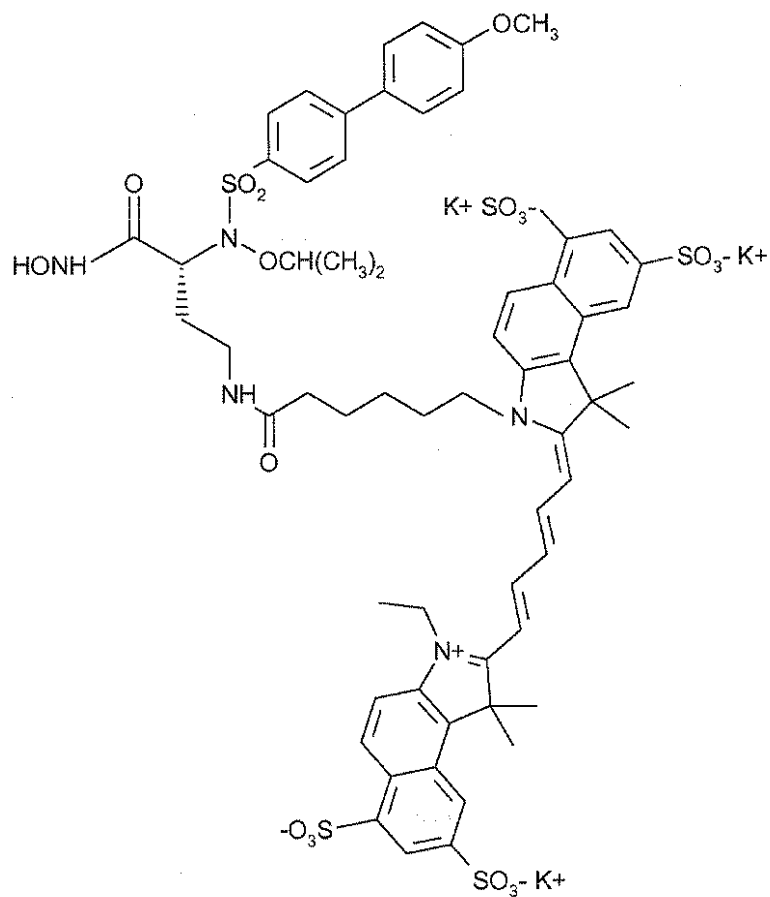
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.88 (d, J= 8.2Hz, 2H); 7.6 (m, 4H); 7.26 (s, 5H); 6.96 (d, J= 8.8Hz, 2H); 5.09 (s, 2H); 4.34 (m, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.62 (m, 6H); 3.45 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 2.46 (m, 4H); 2.28 (q, J= 7.5Hz, 2H); 1.68 (m, 2H); 1.11 (t, J= 7.5Hz, 3H).

【0235】

[実施例16]

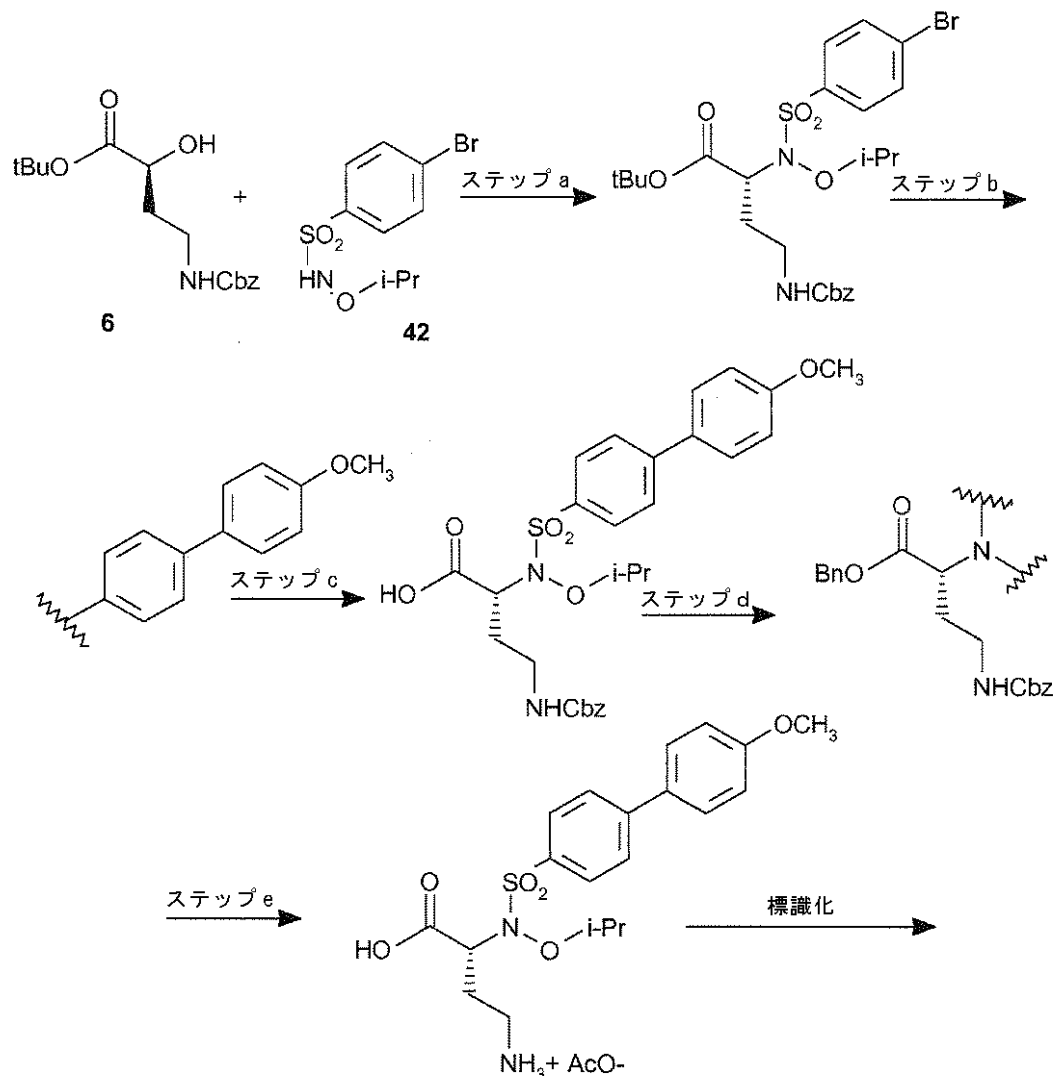
1つの光学イメージング部分により標識された、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を含む本発明の化合物の製造は、以下の式で表される(スキーム7の化合物5):

【化 3 9】



標題化合物は以下のスキームに従い製造される：

【化 40】



工程a

実施例1に記載した方法で製造したスルホンアミド 42 (2.29 g ; 7.77 mmol)、実施例1に記載した方法で製造したアルコール6 (1.85 g、5.98 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (4.7 g ; 17.9 mmol)の乾燥THF (77 mL)溶液に、DIAD (2.9 mL、14.9 mol)を0℃において滴下した。

混合物は室温終夜攪拌し、続いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン/酢酸エチル 8/3)、工程(a)の結果物を黄色油状物として67%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.7 (m, 4H); 7.35 (s, 5H); 5.09 (s, 2H); 4.39 (hept., J= 6.2 Hz, 1H); 4.09 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.24 (s, 9H), 1.19 (ds, J= 6.2 Hz, 6H).

工程b

前工程(a)の化合物 (700 mg、1.96 mmol)及びp-メトキシフェニルボロン酸(309 mg、2.03 mmol)の混合物をジオキサン/水 (12/2.6 mL)に溶解させ、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (69 mg、0.06 mmol)及びK₃P₄O₄ (584 mg、2.75 mmol)を加えた。

反応混合物は、80℃で30分間攪拌した。混合物は、続いて室温まで冷却し、NaHCO₃で中和した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空下濃縮し、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン/酢酸エチル)、工程(b)の結果物を油状物として78%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.92 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.68 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.54

10

20

30

40

50

(d, J= 8.4 Hz, 2H); 7.35 (s, 5H); 7.0 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 5.08 (s, 2H); 4.43 (hept., J= 6 Hz, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.23 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.24 (s, 9H), 1.2 (ds, J= 6 Hz, 6H).

工程c

0°C下、工程(b) tert-ブチル エステル(380 mg、0.64 mmol)の乾燥CH₂Cl₂ (6 mL)溶液に、TFA (2.9 mL、38 mmol)を滴下した。反応混合物を0°Cで1時間、及び室温で4時間攪拌した。その後、溶媒及びTFAを除去し、対応する酸を84%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.9 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.67 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.56 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 7.33 (s, 5H); 6.98 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 5.06 (s, 2H); 4.42 (hept., J= 6.4 Hz, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.22 (ds, J= 6.4 Hz, 6H).

10

工程d

O-ベンジルヒドロキシルアミン HCl (142 mg、0.89 mmol)のCH₂Cl₂ (16 mL)溶液に、N-メチルモルホリン (0.1 mL、0.9 mmol)、続いて工程(c)で得た酸のCH₂Cl₂ (9 mL)溶液及びEDCI (170.6 mg、0.89 mmol)を加えた。

反応混合物は、室温で24時間攪拌し、続いてCH₂Cl₂で希釈し食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物は、フラッシュクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン/酢酸エチル 1/1)、対応するベンジルオキシ化合物を油状物として 65%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.9 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.67 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 7.32 (s, 5H); 7.34 (s, 5H); 7.0 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 5.06 (s, 2H); 4.96 (m, 1H); 4.37 (hept., J= 6.4 Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.12 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.23 (ds, J= 6.4 Hz, 6H).

20

工程e

工程(d)の化合物 (70 mg、0.106 mmol)をMeOH/CH₃COOH (1/1、20 mL)の混合溶媒に溶解させ、続いて10%Pd/C (70 mg)を加えた。生成した懸濁液を、水素雰囲気下、室温で攪拌した。20時間後、混合物をセライト濾過し、濾液を真空下濃縮し、対応するヒドロキサム酸誘導体を白色の固形物として75%の収率で得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz): 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.89 (d, J= 8.2 Hz, 2H); 7.71 (d, J= 7.9 Hz, 2H); 7.06 (d, J= 7.9 Hz, 2H); 4.42 (m, 2H); 3.86 (s, 3H); 2.76 (m, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.66 (m, 2H); 1.22 (ds, 6H).

30

【0236】

標題化合物の製造(スキーム7の5)

CyDye5.5モノNHSエステル(1 mg、0.886 μmol)をDMSO (500 μl)に溶解させ、工程(e)の化合物(0.4 mg、0.8 μmol)のDMSO (500 μl)に加えた。続いてトリエチルアミン (25 μl)を一度に反応混合物に加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、室温で、暗室で23時間攪拌し、これを冷Et₂O (10 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。青色の沈殿がセー齊した。溶液を-15°C冷凍し、続いて室温まで昇温し、溶媒をデカントして、沈殿を乾燥し(真空下、暗室)、青色固体の標題化合物を定量的に得た(1.19 mg)。

C₆₁H₆₆N₅O₁₉S₅K₃ (MW = 1450.82)

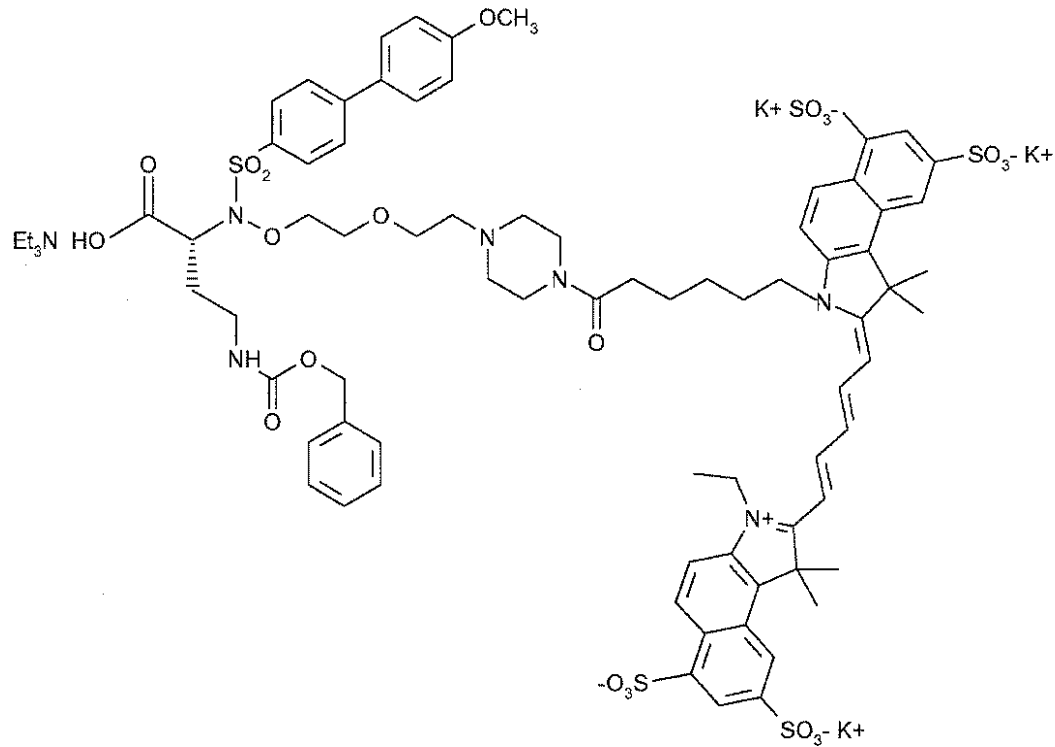
【0237】

40

[実施例17]

以下の式(スキーム9の化合物6a)を有する、1つの光学イメージング部分で標識された、式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤の製造:

【化 4 1】



10

20

標題化合物 (6a) の製造

CyDye5.5モノNHS エステル (1 mg、0.886 μmol)をDMSO (400 μl)に溶解させ、実施例13の化合物(1i) (0.72 mg、0.797 μmol) のDMSO (400 μl) 溶液に加えた。トリエチルアミン (50 μl)を一度に反応混合物に加えた。反応混合物は、アルゴン雰囲気下、暗室で、室温で23時間攪拌し、続いて冷Et₂O (10 mL)を注ぎ、10分間攪拌した。青色の沈殿が観察された。溶液は-15°Cに冷凍した後、室温まで昇温し、溶媒をデカントし、沈殿を乾燥させ (真空下、暗室)、標題化合物を青色固体として80%の収率で得た(1.09 mg)。

C₇₄H₈₀N₆O₂₁S₅K₃ (MW = 1666.1)

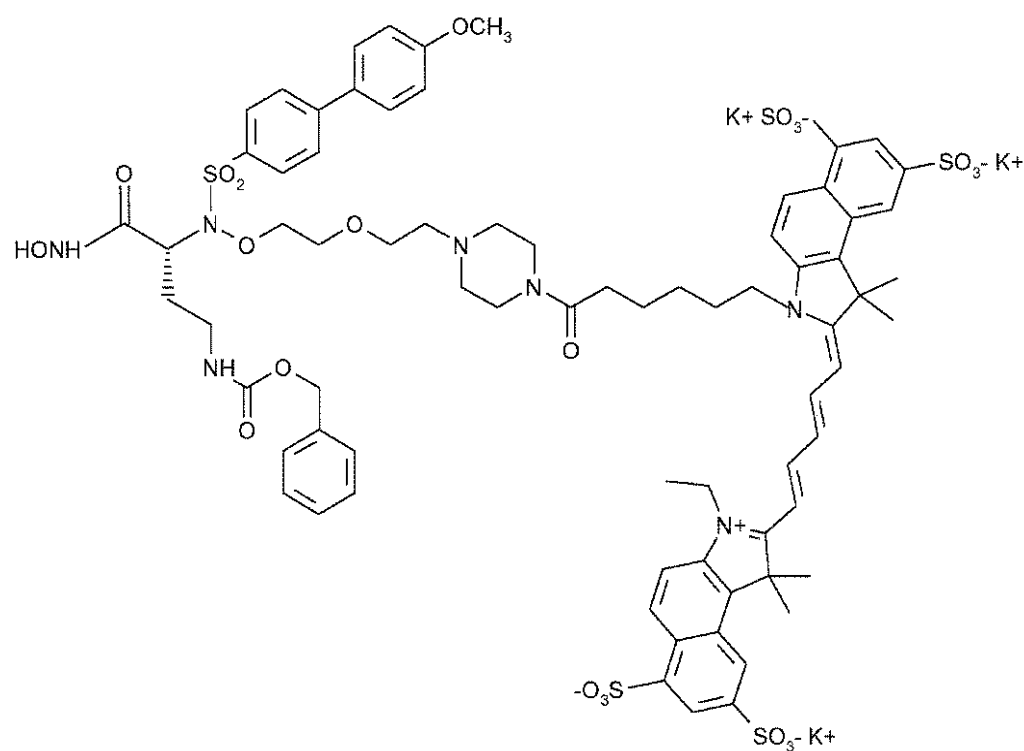
30

【 0 2 3 8 】

[実施例18]

1つの光学イメージング部分で標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を含む以下の式(スキーム9の化合物6b)を有する本発明化合物の製造:

【化 4 2】



10

20

【 0 2 3 9】

標題化合物(6b)の製造

CyDye5.5モノNHS エステル (1 mg、0.886 μmol)をDMSO (400 μl)に溶解させ、実施例14の化合物(1j)(0.73 mg、0.797 μmol)のDMSO (400 μl) 溶液を加えた。トリエチルアミン (50 μl)を一度に反応混合物に加えた。反応混合物は、アルゴン雰囲気下、暗室で、室温で23時間攪拌し、続いて冷 Et_2O (10 mL)を注ぎ、10分間攪拌した。青色の沈殿が観察された。溶液は -15°C に冷凍した後、室温に昇温し、溶媒をデカントし、沈殿を乾燥させ(真空下、暗室)、標題化合物を青色固体として80%の収率で得た(1.07 mg)。

30

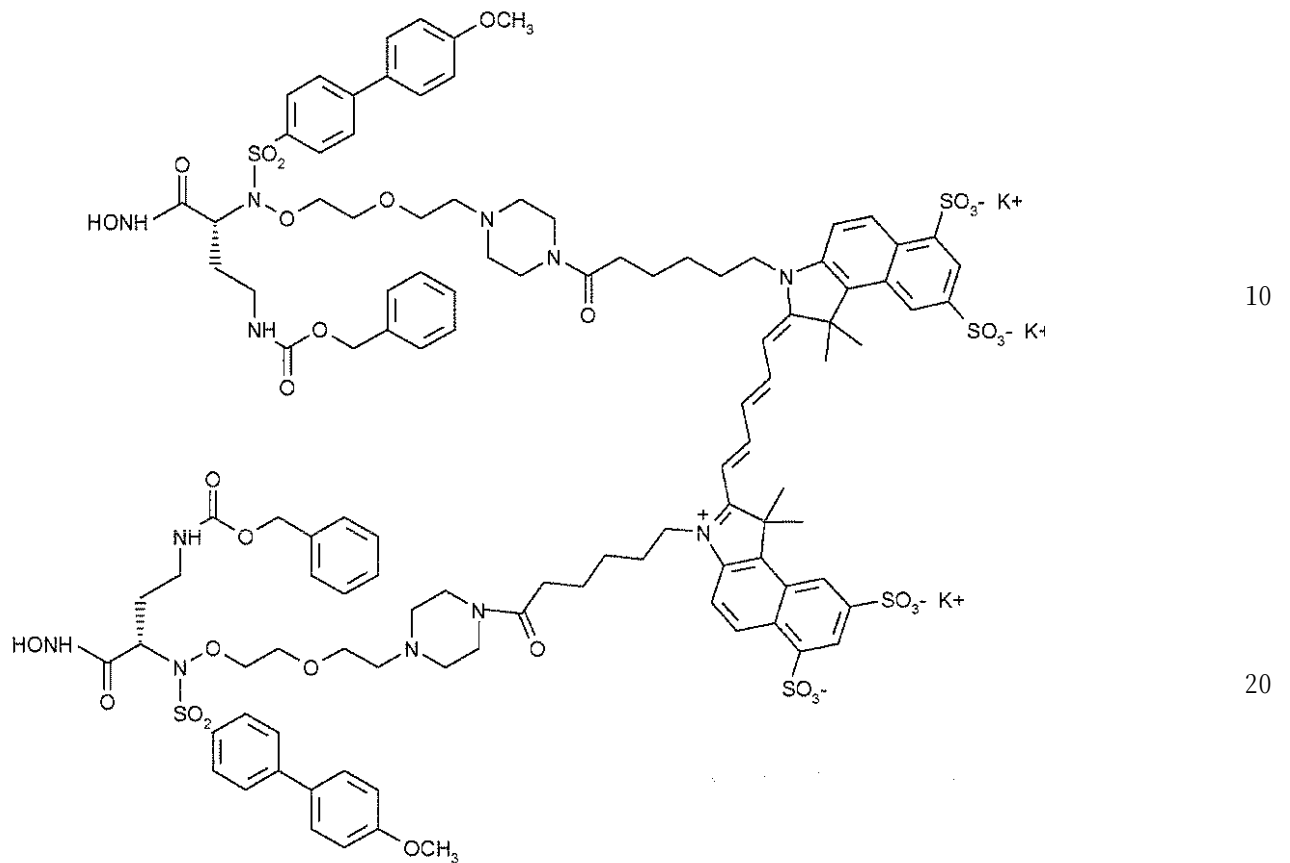
$\text{C}_{74}\text{H}_{82}\text{N}_7\text{O}_{22}\text{S}_5\text{K}_3$ (MW = 1699.1)

【 0 2 4 0】

[実施例19]

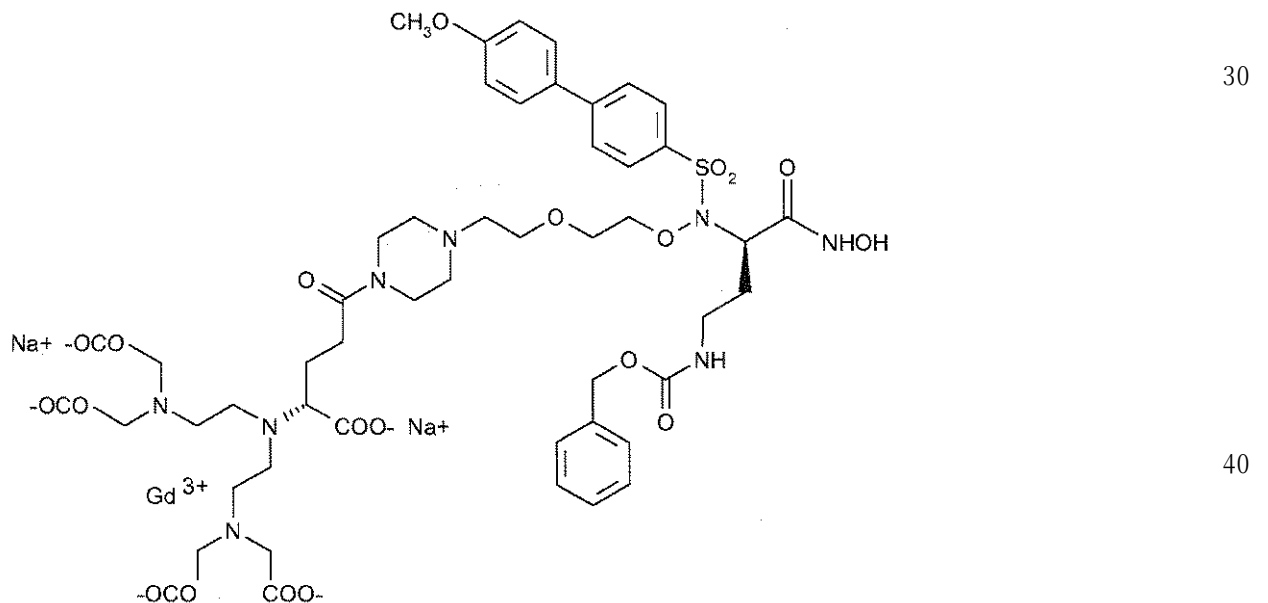
以下の式(スキーム10化合物7)を有する、2つの残基を有する、1つの光学イメージング部分で標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を含む本発明化合物の製造：

【化 4 3】



【 0 2 4 1】

【化 4 4】



標題化合物(7)の製造

CyDye5.5 ビス NHS エステル (5 mg、3.81 μmol)をDMSO(1 mL)に溶解させ、実施例14の化合物(1j)(6.27 mg、6.86 μmol)のDMSO (1 mL)溶液を加えた。続いてトリエチルアミン (0.5 mL)を一度に反応混合物に加えた。反応混合物は、アルゴン雰囲気下、暗室で、室温で23時間攪拌し、続いて冷 Et_2O (10 mL)を加え、10分間攪拌した。青色の沈殿が観察された。溶液を -15°C で凍結させた後、室温で溶媒をデカントし、沈殿を乾燥させ(真空下

、暗室)、標題化合物を青色固体として71%の収率で得た(6 mg)。

C111H130N12O32S6K3 (MW = 2454)

【0242】

[実施例20]

以下の式 (スキーム11の化合物8) を有する、1つのMRIイメージング部分で標識された式(I)のメタロプロテアーゼ阻害剤を含む本発明化合物の製造:

【0243】

スキーム11の化合物(21)の製造

スキーム11の酸(20)(0.039 mmol)及びHBTU (0.048 mmol)の乾燥CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液に、実施例14の化合物(1j) (0.022 mmol)及びDIPEA (0.11 mmol)の乾燥CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で18時間、続いてさらにCH₂Cl₂ (5 mL)を加えた。溶液は飽和NaHCO₃水溶液 (2 x 5 mL)で洗浄し、続いて1M KHSO₄水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して黄色油状物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し (9:1 DCM/MeOH)、化合物(21)を無色の油状物として17%の収率で得た (5.2 mg)。

C69H106N8O20S (MW=1399.7)

スキーム11の化合物(21a)の製造

化合物(21) (0.0064 mmol)のTFA/DCM溶液を室温で5時間攪拌した。混合物を留去し、残渣をトリチュレーションにより精製し、白色の固形物として84%の収率で得た。

C50H68N8O20S (MW=1133.18)

¹H-NMR ((CD₃)₂SO-d₆, 200MHz): 8.1 (s, 1H); 7.89 (d, 4H); 7.72 (m, J= 8.6Hz, 2H); 7.34 (s, 5H); 7.06 (d, J= 8.6Hz, 2H); 5.00 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.6-3.05 (m, 22H); 2.9- 2.66 (m, 14H); 2.46- 1.90 (m, 4H).

【0244】

標題化合物8の製造

当該分野において知られた方法により操作し、化合物(21a)の前段階の化合物を適切に、対応するGdキレート錯体に変換した。

【0245】

[実施例21]

スキーム1 ビスの化合物の製造

(ST228)蒸留水(3 mL)及び4-アミノ-(S)-2-ヒドロキシ酪酸(1g、8.4 mmol)及び水酸化ナトリウム (672 mg、16.8 mmol)を混合し、5°C以下に冷却した。続いてプロピオニルクロライド(861 μl、9.24 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液をゆっくりと冷却混合物に滴下した。室温で2時間後、反応を停止させ、10°Cで真空下濃縮し、1N HCl水溶液を加えて、pHを1-2以下にした。生じた混合物を濃縮した。クロマトグラフィー(アイソルート(Isolute))(登録商標) Si II (50g)、CH₂Cl₂/メタノール 9/1)により精製し、ST228を油状物として57%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, アセトン-d₆) δ: 7.74 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.12 (m, 2H); 2.08 (q, J= 7Hz, 2H); 1.98-1.52 (m, 2H); 0.97 (t, J= 7Hz, 3H).

(EN222)塩化アセチル (0.65mL、9.2mmol)を0°CでST288 (700mg、4mmol)に加え、混合物を高めの室温に昇温し、20時間攪拌した。濃縮後、粗生成物はオレンジ色の油状物として得られ、さらなる精製を行わずに次のステップに用いた(定量的)。

【0246】

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 7.86 (m, 1H); 4.78 (m, 1H); 3.11 (m, 2H); 2.08 (q, J= 7Hz, 2H); 1.95-1.50 (m, 2H); 1.90 (s, 3H); 0.97 (t, J= 7Hz, 3H).

(ST231) EN222 (840mg、3.87mmol)のCH₂Cl₂ (20mL)溶液をO-ベンジルヒドロキシルアミン・HCl (740mg、4.64mmol)及びN-メチルモルホリン(510 μl、4.64mmol)のCH₂Cl₂ 10mL溶液に加え、続いてEDC (1.01g、5.42mmol)を加えた。混合物は、24時間攪拌した。続いて、CH₂Cl₂ 20 mLに溶かし、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、ST231を油状物として55%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 9.68 (s, 1H); 7.37 (m, 5H); 6.98 (s, 1H); 4.99 (m, 1H); 4.91 (s, 2H); 3.43-3.12 (m, 2H); 2.15 (q, J= 7Hz, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.03 (m, 2H); 1.11 (t, J= 7Hz, 3H).

(ST232) ST231 (310mg, 0.96mmol)のTHF10mL溶液に、Ph₃P (1.05g, 2.88mmol)、ベンジルアルコール (100 μl, 0.96mmol)を加え、続いて0℃でDIADを滴下した(473 μl, 2.4mmol)。黄色の溶液を高めの室温に昇温し、5時間攪拌した。反応溶液を濃縮して粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物ST232を無色の油状物として28%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (m, 5H); 7.30(m, 5H); 5.62 (m, 1H); 5.33(s, 2H); 5.19 (t, J= 6.9Hz, 1H); 5.00 (s, 2H); 3.31-3.02 (m, 2H); 2.05 (q, J= 7Hz, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.91 (m, 2H); 1.08 (t, J= 7Hz, 3H).

(ST233): ST232をLiOHで処置することにより、遊離のヒドロキシル官能基を得られる。

【0247】

[実施例22]

スキーム2 ビスの化合物の製造

(ST154) 塩化アセチル (5mL)を、0℃下、S-(+)-α-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-2-イソインドリンブチル酪酸39 (365mg, 1.46mmol)にゆっくりと加え、混合物を高めの室温に昇温し、3時間攪拌した。濃縮後、油状の粗生成物を得、さらなる精製を行わずに混合物を次の反応に用いた(定量的)。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.88-7.70 (m, 4H); 5.02 (m, 1H); 3.86 (m, 2H); 2.40 -2.15 (m, 2H); 2.12 (m, 3H)

(ST160) ST154 (420mg, 1.44mmol)のCH₂Cl₂ (5mL)溶液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン・HCl (267mg, 1.73mmol)のCH₂Cl₂ (10mL)溶液を加え、0℃でN-メチルモルホリン(200 μl, 1.73mmol)のCH₂Cl₂ 10mL溶液を加え、続いてEDC (387mg, 1.73mmol)を加えた。混合物は、20時間攪拌した。続いてこれをCH₂Cl₂ 20 mLに溶解させ、食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮しした。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、ST160を固体で54%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 8.96 (s, 1H); 7.88-7.70 (m, 4H); 7.37 (m, 5H); 4.93 (s, 2H); 3.78 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 1.99 (s, 3H).

(ST220) ST160 (100mg, 0.25mmol)のTHF4mL溶液にPh₃P (196mg, 0.75mmol)、ベンジルアルコール (26 μl, 0.25mmol)を加え、続いて0℃でDIAD (120 μl, 0.62mmol)を滴下した。

黄色の溶液を高めの室温に昇温し、3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物EN220を油状物として34%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.85-7.68 (m, 4H); 7.33(m, 5H); 7.26(m, 5H); 5.31 (m, 2H); 5.18 (m, 1H); 4.98 (s, 2H); 3.43 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 1.94 (s, 3H)

(EN220a): EN220をLiOHで処置することにより、遊離のヒドロキシル官能基を得られる。

(EN221): EN220 (40mg, 0.08mmol)の10mL MeOH溶液に、Pd/C(12mg)及びPd(OH)₂ (12mg)を加え、室温でH₂雰囲気下11時間反応させた。反応混合物は、濾過し、濾液を濃縮した。目的物は、クロマトグラフィー (Isolute SiII, 5g)により52%の収率で白色の固形物として得た。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 10.697 (s, 1H), 8.83(s, 1H); 7.88-7.83 (m, 4H); 4.71 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.99 (s, 3H)

【0248】

[実施例23]

スキーム4 ビスの化合物の製造

ST221) 2-[2-(Fmocアミノ)エトキシ]エタノール (500mg, 1.52mmol)のTHF(15mL)溶液に、Ph₃P (600mg, 2.28mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド(250mg, 1.52mmol)を加え、続いて0℃で DIAD (450 μl, 2.28mmol)を加えた。反応混合物は、室温で、5時間攪拌した(TLC : n-ヘキサン/酢酸エチル=1:1)。溶媒を留去し、オレンジ色の油状物を得た。クロマトグ

ラフィー(n-ヘキサン/ 酢酸エチル 1:1)で精製し、白色の固形物として57%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (m, 7H); 7.33 (m, 5H); 5.69 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.36 (m, 2H); 4.24 (m, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 3.40 (m, 2H). ST222) ST222 (256mg、0.89mmol)のEtOH (abs) 15 mL溶液にNH₂NH₂・H₂O (3.11mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。白色の沈殿を濾過し、濾液を濃縮し、酢酸エチル15 mLに溶解させ、続いて再び濾過した。得られた濾液を真空下濃縮し、無色の油状物として69%の収率で得、さらなる精製を行わずに次のステップに用いた。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (m, 8H); 6.07 (s, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.64 (m, 4H); 3.49 (m, 2H); 2.87 (m, 2H).

(ST224) ST222 (210mg、0.61mmol)のTHF3mL溶液に、N-メチルモルホリン (67 μl、0.61mmol)、続いて、4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-スルホニルクロライド56 (192.3mg、0.68mmol)のTHF3mL溶液を加えた。反応は室温で24時間行った。酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄し、続いて乾燥し、濃縮した。こうして得られたオレンジ色の油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル 1:1)により精製した。目的物を白色の固形物として18%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.92 (m, 2H); 7.83-7.78 (m, 2H); 7.72-7.67 (m, 2H); 7.61-7.46 (m, 6H); 7.35 (s, 1H); 7.00-6.95 (m, 4H); 5.11 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 3.86 (bs, 6H); 3.65 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 3.15 (m, 2H).

(A) Fmocの除去による方法を用いることによりST244から得られる。※

(STAR8 及び STAR9) それぞれSTAR6及びSTAR7の製造に用いた方法により化合物Aから得られる。

【0249】

[実施例24]

スキーム10 ビスの化合物の製造

(ST229)化合物10 (190mg、0.4mmol)のCH₂Cl₂ 4mL溶液に、0℃においてTFA(1.24mL、16.12mmol)を処置した。反応溶液は、0℃において室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、茶色の油状物を得、クロマトグラフィー (Isolute(登録商標) Si II (5g))により精製した。ST229を油状物として80%の収率で得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.96-7.92 (m, 2H); 7.70-7.66 (m, 2H); 7.56-7.52 (m, 2H); 7.00-6.96 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.68 (m, 4H); 3.33 (m, 8H); 3.00 (m, 2H).

¹³C-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 160.95; 146.89; 135.17; 129.73; 129.22; 127.69; 115.31; 76.12; 70.19; 67.20; 56.18; 50.54; 43.07; 31.73.

【0250】

STAR7: 「暗室での反応」: CyDye5.5 ビス NHS エステル (1mg、0.76 μmol)のDMSO (200 μl) 溶液に、化合物ST229 (0.73mg、1.67 μmol)及びEt₃N(10 μl)のDMSO(400 μl)溶液を加えた。反応混合物は、アルゴン雰囲気下、暗室で、室温で20時間攪拌し、続いて冷Et₂O (10mL)を加え、10分攪拌したところ、青色の沈殿が観察された。溶液は-15℃に冷凍し、つづいて高めの室温に昇温し、溶媒をデカントし、沈殿を乾燥させた。青色沈殿のHPLC分析 (コロナ社: Zorbax Eclipse XDB8 4.6 x 150mm; (0.001%NH₄OAc水溶液/CH₃CN) CH₃CN 5%ないし60%/25分の勾配、流速 = 1.2mL/分、UV 650nm) からTR= 16.98 分(47%)であった。

【0251】

STAR6: 「暗室での反応」: CyDye5.5モノNHS エステル (1mg、0.886 μmol)のDMSO (500 μl)溶液に、化合物ST229 (0.38mg、0.87 μmol)のDMSO (500 μl)溶液を加え、続いて反応混合物にEt₃N (25 μl)を一度に加えた。反応混合物は、アルゴン雰囲気下、暗室において室温で23時間攪拌し、続いて冷Et₂O (10mL)を加え、10分攪拌したところ、青色沈殿が観察された。溶液は、-15℃で冷凍し、続いて高めの室温に昇温し、溶媒をデカントして、沈殿を真空下乾燥した。

【0252】

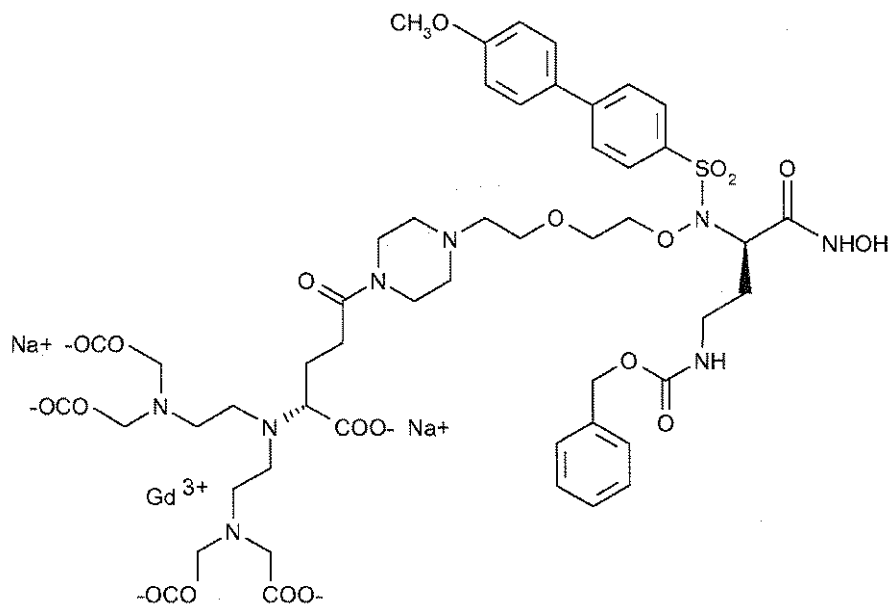
[実施例25]

スキーム10タートの化合物の製造

化合物ST223及びST224は「遊離ピペラジン」MMP阻害剤の合成のビルディングブロックであり、CyDye5.5モノ-及びビス-標識誘導体に対応する。

「遊離ピペラジン」CyDye5.5モノ-及びビス-標識MMPIsの構造は以下の通りである：

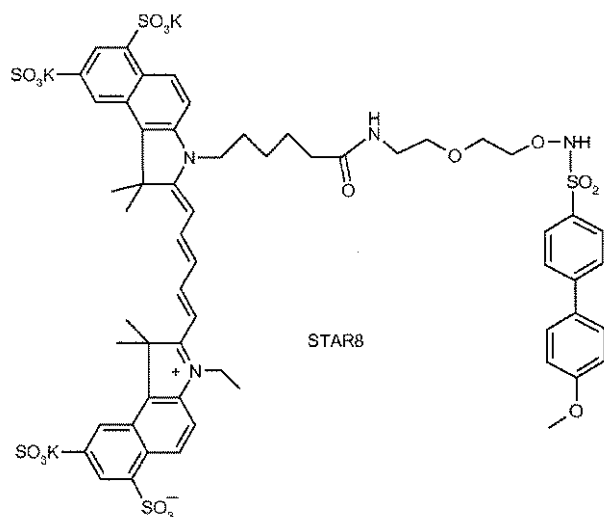
【化45】



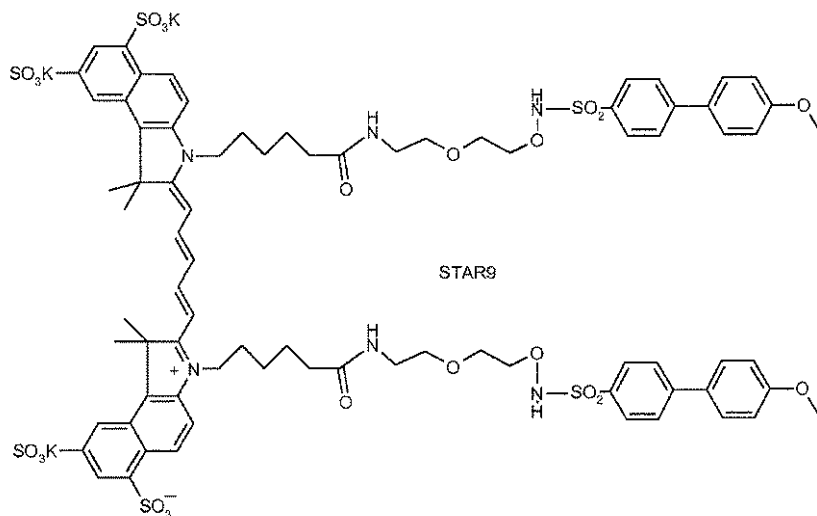
10

20

【化 4 6】



10



20

30

【 0 2 5 3 】

[実施例26]

MMP阻害アッセイ

形質転換したマウス骨髄腫細胞からの遺伝子組換えプロゼラチナーゼA (プロ-MMP-2) 及びB (プロ-MMP-9)、MMP-16、及びMMP-14触媒ドメインは、ギリアン・マーフィー教授(腫瘍学、英国ケンブリッジ大学)から供給された。プロ-MMP-1、プロ-MMP-8、プロ-MMP-3、プロ-MMP-13は、カルビオケム(Calbiochem)から購入した。MMP-12は、RDシステムズから提供された。

40

プロ酵素は、1時間、37℃において、p-アミノフェニル酢酸水銀を用いて直前に活性化した(APMA 2 mM、37℃で1時間：MMP-2、MMP-1及びMMP-8。APMA 1 mM、37℃で1時間：MMP-9及びMMP-13)。

プロ酵素は、使用直前に活性化した。プロ-MMP-3は、トリプシン 5 µg/mL 30分間で 37℃で、続いて大豆トリプシン阻害剤 (SBTI) 62 µg/mLで活性化した。

アッセイには、阻害剤のストック溶液(DMSO、100 mM)を、各MMPについて、蛍光アッセイ緩衝液(FAB: トリス 50 mM、pH = 7.5、NaCl 150 mM、CaCl₂ 10 mM、Brij 35 0.05%及びDMSO 1%)中、7つの異なる濃度にさらに希釈した(0.01 nM - 300 µM)。活性化した酵素(最終濃度、MMP-2について2.9 nM、MMP-9について2.7 nM、MMP-8について1.5 nM、MMP-13に

50

ついて0.3 nM、MMP-3について5 nM、MMP-14cdについて1 nM、MMP-16cdについて15 nM、及びMMP-1について2.0 nM、MMP12について1nM。)及び、阻害剤溶液は、4時間、25℃においてアッセイ緩衝液でインキュベートした。

MMP-3について、蛍光性物質 Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂ (シグマ)の溶液を、他の全ての酵素については、Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dap(Dnp)-Ala-Arg-NH₂ (バクケム社) (Neumann, U.; Kubota, H.; Frei, K.; Ganu, V.; Leppert, D. Anal. Biochem. 2004, 328, 166)のDMSO(最終濃度2 μM)溶液を、200 μM追加し、加水分解を15秒ごとに20分間モニターした。モレキュラーデバイス・スペクトラマックス・ジェミニXSプレートリーダーを用いて蛍光の増強を記録した(λ_{ex} = 325 nm、λ_{em} = 395 nm)。アッセイは、96ウェルマイクロタイタープレート (コーニング、ブラック、NBS)において合計200 μl/ウェルとなるように各3回行った。コントロールウェルは阻害剤を含まない。MMP阻害活性は、相対蛍光単位(RFU)で表した。阻害剤を含まないコントロールの反応から阻害パーセントを計算した。IC₅₀は、式： $V_i/V_o = 1/(1 + [I]/IC_{50})$ を用いて計算した。ここで、V_iは、阻害剤の存在下、濃度[I]における基質の開裂の初期速度であり、及びV_oは、阻害剤非存在下での初期速度である。結果は、ソフトマックスプロ・ソフトウェア及びグラフィット・ソフトウェアを用いて分析した。

【表 10】

化合物	IC ₅₀ MMP-2 (nM)	IC ₅₀ MMP-13 (nM)	IC ₅₀ MMP-14 (nM)
実施例14の参照化合物1j	0.3 ± 0.03	0.2 ± 0.01	27 ± 1
実施例18の化合物6b	0.6 ± 0.06	0.17 ± 0.02	67 ± 3.4
実施例17の化合物6a	73.5 ± 5.7	50 ± 4.3	-----
実施例16化合物5	56 ± 8	82 ± 13	-----
実施例19化合物7	0.93 ± 0.1	0.69 ± 0.036	177 ± 10
実施例20化合物21a	0.2 ± 0.03	0.085 ± 0.0057	3.98 ± 0.6

【0254】

表1において明らかに示されるように、いくつかの代表的な本発明の化合物(実施例16ないし20の化合物)は、試験した酵素に対して顕著に親和性を示した。

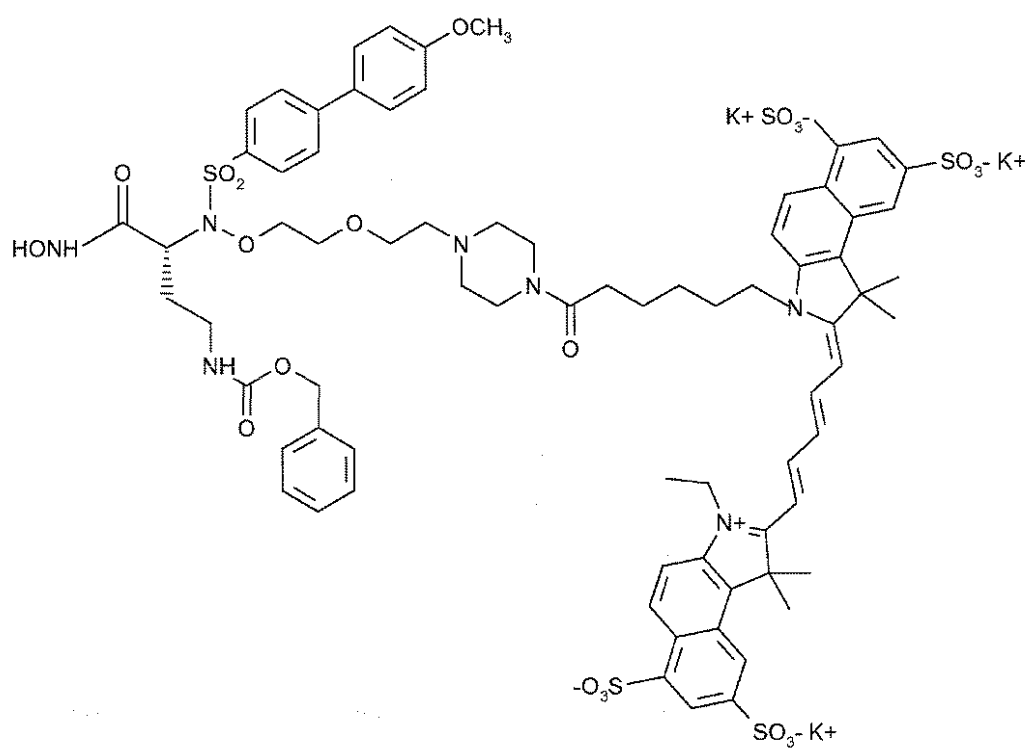
驚いたことに、この阻害活性を評価する高度に実用的な方法に基づき、本発明の化合物は、それらが誘導された親化合物と少なくとも同程度の親和性を示した。それゆえ、本発明による標識は、少なくとも顕著な割合で、メタロプロテアーゼの活性を損傷することはないことを示した。

【0255】

加えて、蛍光部分により適切に標識された代表的な実施例18化合物6bは、式(I)の親化合物(実施例14化合物1j)及び、蛍光基(実施例15化合物1k)の代わりにアシル基を有し、構造的に類似する式(I)の化合物(例えばプロピオニル)を比較のため、一群のメタロプロテアーゼに対して試験した。これらの化合物の式は以下に示す：

実施例18化合物6b

【化 4 7】

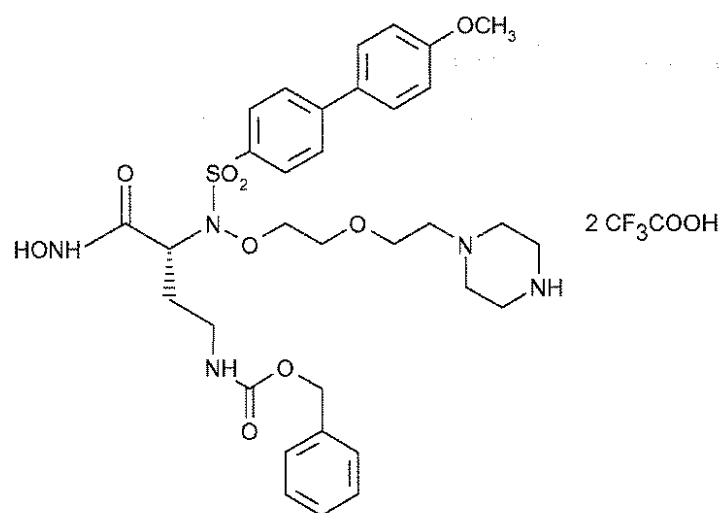


10

20

式(I)の実施例14参照化合物(1j)：

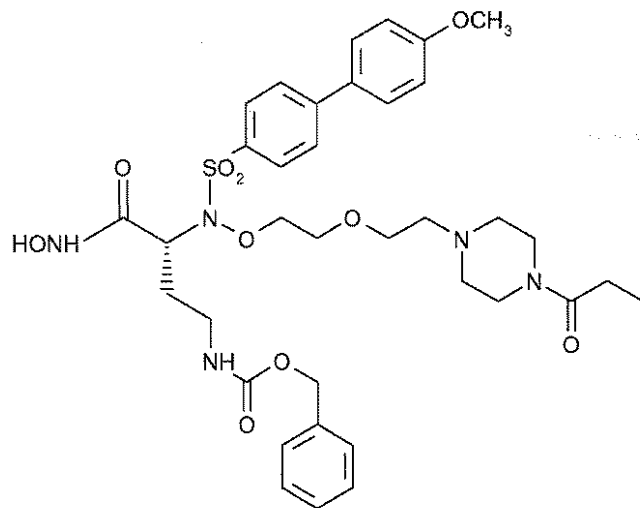
【化 4 8】



30

式(I)の実施例15参照化合物(1k)：

【化 4 9】



10

【0 2 5 6】

上述から熟練者にとっては明らかであるが、化学的観点からすると、該化合物は、ピペラジンN原子の部分の置換基の存在による違いがある。特に、式(I)の化合物(1j)は、H原子を有し、ジ-トリフルオロ酢酸塩の形態で存在し、式(I)化合物(1k)は、プロピオニル基

20

【0 2 5 7】

【表 1 1】

IC ₅₀ (nM)	実施例18の化合物	参照化合物 1j	参照化合物 1k
MMP-2	0.6 ± 0.06	0.3 ± 0.03	47.9 ± 4.9
MMP-3	53 ± 4.5	39 ± 3.3	1990 ± 90
MMP-8	6.5 ± 0.6	3.2 ± 0.2	-----
MMP-9	3.3 ± 0.1	1.7 ± 0.14	187 ± 11
MMP-12	0.67 ± 0.06	0.4 ± 0.05	22 ± 4
MMP-13	0.17 ± 0.02	0.2 ± 0.01	24.4 ± 2.5
MMP-14	67 ± 3.4	27 ± 1	1698 ± 305
MMP-16	30 ± 2.3	10 ± 1	1262 ± 59

30

該化合物の一群のメタロプロテアーゼに対する親和性データは以下の表2に示す：

式(I)の親化合物(1j)から得られた本発明化合物の選択した一群のメタロプロテアーゼに対する集めたデータからは、選択した蛍光部分に関しては、イメージング部分によって標識したことによって、メタロプロテアーゼに対する親和性を損なわないことが明らかとなった。

40

式(I)化合物(1k)に構造的に近い他の化合物に対応する考察によりさらに驚くべき有利な効果が得られた。

事実、化合物(1j)及び(1k)の比較から、特にプロピオニルのようなアシル基の置換基の存在下、試験したメタロプロテアーゼに対する親和性は減少したように見えたのに対し、程度は異なるが、同じ位置に、かさ高い置換基の存在する場合、例えば、選択した蛍光部分が存在する場合、メタロプロテアーゼに対する顕著な親和性の増加がみられた。

上述のすべてから、本発明の化合物は、メタロプロテアーゼの過剰発現に対するヒトの

50

臓器、組織、領域又は区分の診断イメージングに強力なツールとなることが証明された。さらに、放射線治療のための部分で適切に標識された場合、過発現に関連する病態の治療にも用いられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 49/02	C
A 6 1 K 41/00	(2006.01)	C 1 2 Q 1/37	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 K 41/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
		A 6 1 P 11/00	
		A 6 1 P 1/04	
		A 6 1 P 31/04	
		A 6 1 P 35/00	

- (72)発明者 アルマンド・ロッセロ
 イタリア、イー５６１２６ピサ、ヴィア・ボナンノ・ヌメロ６、ディパルティメント・ディ・シエンツェ・ファルマチェウティケ、ウニヴェルシタ・ディ・ピサ
- (72)発明者 エリーサ・ヌーティ
 イタリア、イー５６１２６ピサ、ヴィア・ボナンノ・ヌメロ６、ディパルティメント・ディ・シエンツェ・ファルマチェウティケ、ウニヴェルシタ・ディ・ピサ
- (72)発明者 スタニスラヴァ・イヴァノヴァ・アヴラモヴァ
 イタリア、イー５６１２６ピサ、ヴィア・ボナンノ・ヌメロ６、ディパルティメント・ディ・シエンツェ・ファルマチェウティケ、ウニヴェルシタ・ディ・ピサ
- (72)発明者 フルヴィオ・ウッジェーリ
 イタリア、イー１００１０イヴレア、コレレット・ジャコーサ、ヴィア・リベス５番、ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ペル・アチオニーチエッレビ
- (72)発明者 アレッサンドロ・マイオッキ
 イタリア、イー１００１０イヴレア、コレレット・ジャコーサ、ヴィア・リベス５番、ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ペル・アチオニーチエッレビ

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特表２００７－５１１４９４（ＪＰ，Ａ）
 特表２００３－５２２８０７（ＪＰ，Ａ）
 特表２００６－５１９２１６（ＪＰ，Ａ）
 特表２００２－５０３７２０（ＪＰ，Ａ）
 特表２００７－５１６２４５（ＪＰ，Ａ）
 特表２００７－５２５４０６（ＪＰ，Ａ）
 米国特許出願公開第２００５／０２２７９９４（ＵＳ，Ａ１）
 米国特許第０５９８５９００（ＵＳ，Ａ）
 特開２００１－３１６２５４（ＪＰ，Ａ）

特表2002-513409 (JP, A)

米国特許第06500948 (US, B1)

FAUST ANDREAS, SYNTHESIS AND EVALUATION OF A NOVEL FLUORESCENT PHOTOPROBE FOR IMAGING MATRIX METALLOPROTEINASES, BIOCONJUGATE CHEMISTRY, 2008年 5月, V19 N5, P1001-1008

OLTENFREITER R, SYNTHESIS, RADIOSYNTHESIS, IN VITRO AND PRELIMINARY IN VIVO EVALUATION OF BIPHENYL 以下備考, APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, 英国, ELSEVIER, 2005年 6月 1日, V62 N6, P903-913, CARBOXYLIC AND HYDROXAMIC MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP) INHIBITORS

OLTENFREITER R, TRYPTOPHAN-BASED BIPHENYLSULFONAMIDE MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS AS TUMOR IMAGING AGENTS, CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS, 2005年, V20 N6, P639-647

ZHENG Q-H, SYNTHESIS AND PRELIMINARY BIOLOGICAL EVALUATION OF MMP INHIBITOR RADIOTRACERS 以下備考, NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, 米国, ELSEVIER, 2002年10月 1日, V29 N7, P761-770, [11C]METHYL-HALO-CGS 27023A ANALOGS, NEW POTENTIAL PET BREAST CANCER IMAGING AGENTS

WAGNER S, NOVEL FLUORINATED DERIVATIVES OF THE BROAD-SPECTRUM MMP INHIBITORS 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2007年11月15日, V50 N23, P5752-5764, N-HYDROXY-2(R)-[[(4-METHOXYPHENYL)SULFONYL](BENZYL)-AND(3-PICOLYL)-AMINO]-3-METHYL-BUTANAMIDE ROSSELLO A, N-I-PROPOXY-N-BIPHENYLSULFONYLAMINO BUTYLHYDROXAMIC ACIDS AS POTENT 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, ELSEVIER SCIENCE, 2005年 3月 1日, V15 N5, P1321-1326, AND SELECTIVE INHIBITORS OF MMP-2 AND MT1-MMP

TUCCINARDI T, AMBER FORCE FIELD IMPLEMENTATION, MOLECULAR MODELLING STUDY, SYNTHESIS 以下備考, BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, 2006年 6月15日, V14 N12, P4260-4276, AND MMP-1/MMP-2 INHIBITION PROFILE

ROSSELLO A, A NEW DEVELOPMENT OF MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS: 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, ELSEVIER SCIENCE, 2005年 5月 2日, V15 N9, P2311-2314, TWIN HYDROXAMIC ACIDS AS POTENT INHIBITORS OF MMPs

TAMURA Y, HIGHLY SELECTIVE AND ORALLY ACTIVE INHIBITORS OF TYPE IV COLLAGENASE (MMP-9 AND MMP-2): 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1998年 1月 1日, V41 N4, P640-649, N-SULFONYLAMINO ACID DERIVATIVES

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 295/08

A61K 31/495

A61K 31/496

A61K 41/00

A61K 49/00

A61K 51/00

A61P 1/04

A61P 9/00

A61P 9/04

A61P 9/10

A61P 11/00

A61P 19/02

A61P 21/00

A61P 25/00

A61P 25/28

A61P 31/04

A61P 35/00

A61P 37/06

A61P 43/00

C12Q 1/37

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)