

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3875264号

(P3875264)

(45) 発行日 平成19年1月31日(2007.1.31)

(24) 登録日 平成18年11月2日(2006.11.2)

(51) Int. Cl. F I

|                    |                  |             |
|--------------------|------------------|-------------|
| <b>CO7C 311/19</b> | <b>(2006.01)</b> | CO7C 311/19 |
| <b>CO7D 207/08</b> | <b>(2006.01)</b> | CO7D 207/08 |
| <b>CO7D 211/34</b> | <b>(2006.01)</b> | CO7D 211/34 |
| <b>CO7D 213/71</b> | <b>(2006.01)</b> | CO7D 213/71 |
| <b>CO7D 401/12</b> | <b>(2006.01)</b> | CO7D 401/12 |

請求項の数 7 (全 33 頁)

|               |                       |           |                                                                                           |
|---------------|-----------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願平8-502968           | (73) 特許権者 | ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト<br>スイス国, 4002 バーゼル, シュバル<br>ツバルトアレー 215                               |
| (86) (22) 出願日 | 平成7年6月12日(1995.6.12)  | (74) 代理人  | 弁理士 石田 敬                                                                                  |
| (65) 公表番号     | 特表平11-505502          | (74) 代理人  | 弁理士 吉田 維夫                                                                                 |
| (43) 公表日      | 平成11年5月21日(1999.5.21) | (74) 代理人  | 弁理士 西山 雅也                                                                                 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/IB1995/000464     | (72) 発明者  | マクファーソン, ローレンス ジョセフ<br>アメリカ合衆国, ニュージャージー 08<br>827, ハンプトン, ベリービル ロード<br>、ボックス 25ビー, ロード 1 |
| (87) 国際公開番号   | W01996/000214         |           |                                                                                           |
| (87) 国際公開日    | 平成8年1月4日(1996.1.4)    |           |                                                                                           |
| 審査請求日         | 平成14年5月20日(2002.5.20) |           |                                                                                           |
| (31) 優先権主張番号  | 08/265,296            |           |                                                                                           |
| (32) 優先日      | 平成6年6月24日(1994.6.24)  |           |                                                                                           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)               |           |                                                                                           |

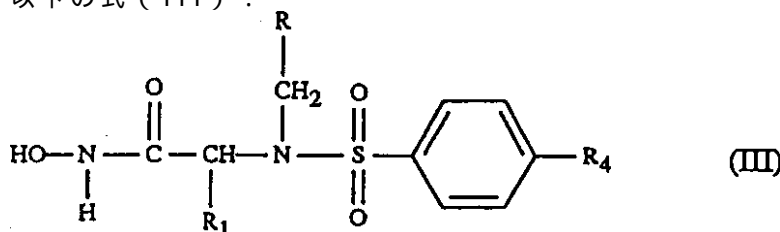
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤としてのアリアルスルホンアミド置換ヒドロキサム酸類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(III)：



{ 式中、R がテトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリルおよびピリジルであって各々は非置換または低級アルキルにより置換されたものから選択された複素環式単環式アリアルであり；またはR がフェニル、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルにより置換されたフェニルであり；R<sub>1</sub> が2 - または3 - テトラヒドロフランニルであり；そしてR<sub>4</sub> は低級アルコキシまたはフェニル - 低級アルコキシである。 } で表される化合物；またはその医薬として許容されうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容されうる塩。

【請求項2】

式中、R が2 - , 3 - もしくは4 - ピリジルまたはフェニルであり；R<sub>1</sub> が2 - または3 - テトラヒドロフランニルであり；そしてR<sub>4</sub> は低級アルコキシである、請求項1に記載の式(III)の化合物；その医薬として許容されうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬

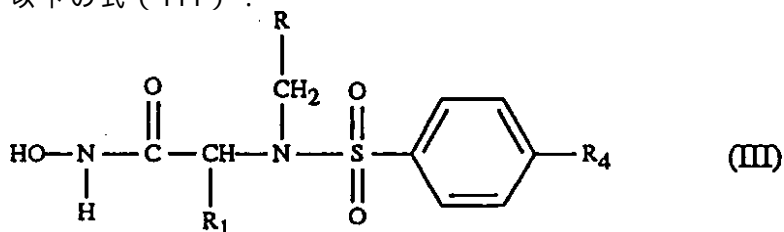
10

20

として許容されうる塩。

【請求項 3】

以下の式 (III) :



{ 式中、R が低級アルキル、2 - , 3 - もしくは 4 - ピリジルまたはフェニルであり ; R<sub>1</sub> が C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、( N - 低級アルコキシカルボニル - ピペリジル ) - ( 低級アルコキシ ) - 低級アルキル、ピロリジニル、( N - 低級アルコキシカルボニルまたはジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイル ) - ( ピペリジルまたはピロリジニル )、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、ヒドロキシ - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、( ヒドロキシ ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、( ジ - 低級アルキルアミノ , ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイルアミノまたは低級アルコキシカルボニルアミノ ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルまたは 2 - オキソ - ピペリジルであり ; そして R<sub>4</sub> が低級アルコキシである。 } で表される化合物 ; またはその医薬として許容されうるプロドラッグ誘導体 ; またはその医薬として許容されうる塩。

【請求項 4】

式中、R<sub>1</sub> がそれに結合するところの不整炭素原子が、( R ) - 立体配置である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

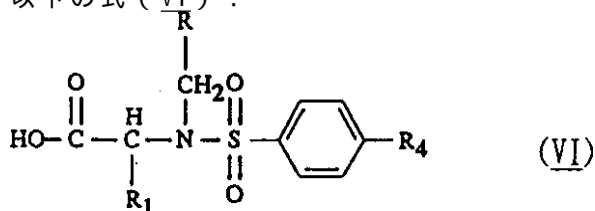
N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - テトラヒドロフランニル ) - アセトアミドまたは医薬として許容されうる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( N - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル ) - アセトアミドまたは医薬として許容されうる塩である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

以下の式 (VI) :



( 式中、R、R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> は請求項 1 または 3 で定義した意味を有する ) で表されるカルボン酸またはその反応性官能誘導体を、場合によっては保護された形の、以下の式 ( V )



で表されるヒドロキシルアミン、またはその塩と縮合させ ;

そして必要ならば、妨害するいずれの反応基も一時的に保護し、そして本発明の得られた化合物を遊離し ; そして、必要に応じてまたは所望により、得られた本発明化合物を本発明の他の化合物へ変換し、そして / または所望により、得られた遊離化合物を塩へまたは得られた塩を遊離化合物もしくは他の化合物へ変換し ; そして / または得られた異性体またはラセミ体の混合物を一の異性体またはラセミ体へ分離し ; そして / または所望により、ラセミ体を光学対掌体へ分割することを含む、請求項 1 または 3 に記載の式 ( III ) の化合物の製造方法。

10

20

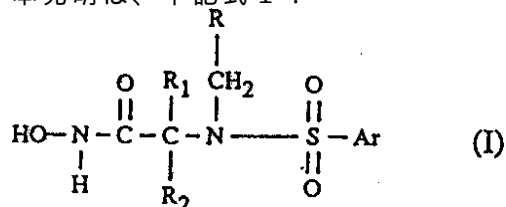
30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

本発明は、下記式 I :



〔式中、Arは炭素環式または複素環式アリールであり；

Rは水素、低級アルキル、炭素環式アリール - 低級アルキル、炭素環式アリール、複素環式アリール、ピアリール、ピアリール - 低級アルキル、複素環式アリール - 低級アルキル、モノ - もしくはポリ - ハロ - 低級アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル、(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、〔(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル〕 - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、低級アルキル - (チオ、スルフィニルもしくはスルホニル) - 低級アルキル、(アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ) - 低級アルキル、アシルアミノ - 低級アルキル、(N - 低級アルキル - ピペラジノまたはN - 炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルキルピペラジノ) - 低級アルキル、または(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくはN - 低級ピペリジル) - 低級アルキルであり；

R<sub>1</sub>はC<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(N - アシル - ピペリジル) - 低級アルキル、(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジル、N - アシルもしくはN - 低級アルキルピペリジル) - (ヒドロキシもしくは低級アルコキシ) - 低級アルキル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、N - 低級アルキル - (ヘキサヒドロアゼピニルもしくはピロリジニル)、N - アシル - (ヘキサヒドロアゼピニル、ピペリジルもしくはピロリジニル)、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - チアシクロアルキル、(ヒドロキシもしくはオキソ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(ヒドロキシもしくはオキソ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - チアシクロアルキル、(アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノもしくは低級アシルアミノ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、2 - オキソ - (ピロリジニル、ピペリジルもしくはヘキサヒドロアゼピニル)であり；

R<sub>2</sub>は水素または低級アルキルである〕

で表される化合物；その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；およびその医薬として許容しうる塩に関し、さらにこれら化合物の製造方法、これら化合物を含んでなる医薬組成物、ヒトもしくは動物の身体の治療処置または医薬組成物の製造のためのこれらの化合物の使用に関する。

好ましい化合物は、前記式 I で表され、式中、Arが単環式炭素環式アリールで例えばフェニル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルコキシ、ヒドロキシ、炭素環式もしくは複素環式アリール - 低級アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルコキシ、(低級アルキル、炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルキルまたはC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル) - チオ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - (スルフィニルもしくはスルホニル)、アミノ、またはモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノによってモノ、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニルであり；またはArが隣接する炭素原子をC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシもしくはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンで置換されたフェニルであり；またはArが複素環式単環式アリール例えばチエニル、または低級アルキルで置換されたチエニルであり；その外の記号は前記定義と同じ意味である化合物；その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；ならびにその医薬として許容しうる塩である。

さらに好ましい化合物は、前記式 I で表され、式中、Arは、未置換のフェニルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、ヒドロキシによってモノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニル

10

20

30

40

50

; フェニル - 低級アルコキシ (ここで、フェニルは未置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルによって置換されている); 複素環式アリール - 低級アルコキシ (ここで、複素環式アリールは、ピリジル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリルおよびキノリニルから選択され、その各々が未置換であるかまたは低級アルキルもしくはハロゲンによってモノ - もしくはジ - 置換されている); または Ar は  $C_3 - C_7$  - シクロアルキル - 低級アルコキシ、(低級アルキル、フェニル - 低級アルキルもしくは  $C_3 - C_7$  シクロアルキル - 低級アルキル) - チオ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - (スルフィニルもしくはスルホニル)、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノで置換されたフェニルであり; または Ar は隣接する炭素原子を  $C_1 - C_2$  - アルキレンジオキシもしくはオキシ -  $C_2 - C_3$  - アルキレンで置換されたフェニルであり; または Ar はチエニル、イソオキサゾリルもしくはチアゾリルであって、それらの各々は未置換であるかまたは低級アルキルによってモノ - もしくはジ - 置換されており;

10

R は水素、低級アルキル、フェニル低級アルキル (ここで、フェニルは未置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルで置換されている); 未置換フェニル、または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - (チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノによってモノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニル、または隣接する炭素原子を  $C_1 - C_2$  - アルキレンジオキシもしくはオキシ -  $C_2 - C_3$  アルキレンで置換されたフェニル; またはピリジル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリルおよびキノリニルから選択され、各々未置換であるかまたは低級アルキルもしくはハロゲンでモノ - もしくはジ - 置換されている複素環式アリール基; 未置換のビフェニリル、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはシアノで置換されたビフェニリル (biphenyl); ビフェニリルが未置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはシアノによって置換されているビフェニリル - 低級アルキル; (ピリジル、チエニル、キノリニルもしくはチアゾリル) - 低級アルキル、トリフルオロメチル、 $C_3 - C_7$  - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  - シクロアルキル - 低級アルキル、(オキサもしくはチア) -  $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、[(オキサもしくはチア) -  $C_3 - C_6$  - シクロアルキル] - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、低級アルキル - (チオ、スルフィニルもしくはスルホニル) - 低級アルキル、(アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ) - 低級アルキル、低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル、(N - 低級アルキル - ピペラジノもしくは N - フェニル - 低級アルキルピペラジノ) - 低級アルキルまたは (モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくは N - 低級アルキルピペリジル) - 低級アルキルであり;

20

30

$R_1$  はピロリジニル; ヘキサヒドロアゼピニル; N - 低級アルキル - (ヘキサヒドロアゼピニルもしくはピロリジニル); N - アシル - (ヘキサヒドロアゼピニル、ピペリジルもしくはピロリジニル);  $C_5 - C_{10}$  - オキサシクロアルキル;  $C_5 - C_{10}$  - チアシクロアルキル; (ヒドロキシもしくはオキソ) -  $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキル; (ヒドロキシもしくはオキソ) -  $C_5 - C_{10}$  - チアアシルシクロアルキル; (ヒドロキシもしくはオキソ) -  $C_5 - C_{10}$  - オキサシクロアルキル; または (アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノまたは低級アルカノイルアミノ) -  $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキルであり;

40

$R_2$  は水素または低級アルキルである化合物; その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体; またはその医薬として許容しうる塩である。

時に好ましい化合物は、式 I で表され、式中、

Ar が、未置換フェニルであるか、または  $C_1 - C_7$  アルコキシ、ヒドロキシ、フェニル - 低級アルコキシ、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル - 低級アルコキシ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキ

50

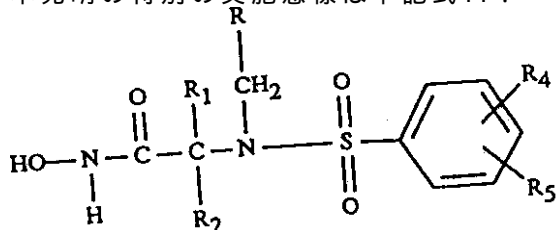
ル - (スルフィニルもしくはスルホニル)、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノでモノ -、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニル、または隣接する炭素原子が C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシもしくはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンによって置換されたフェニルであり；またはArがチエニル、イソオキサゾリルまたはチアゾリルであってその各々が未置換かまたは低級アルキルでモノ - もしくはジ - 置換されており；

Rが水素；低級アルキル、フェニル低級アルキル；未置換フェニルであるか、または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチルでモノ -、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニルまたは隣接した炭素原子を C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシもしくはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンによって置換されたフェニル；ピリジル、チアゾリルおよびキノリニルから選択され、各々が未置換であるかまたは低級アルキルでモノ - もしくはジ - 置換されている複素環アリール基；ピフェニリル；ピフェニリル - 低級アルキル；(ピリジルもしくはチエニル) - 低級アルキル；トリフルオロメチル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル；(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル；[(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル] - 低級アルキル；ヒドロキシ - 低級アルキル；(N - 低級アルキル - ピペラジノもしくはN - フェニル - 低級アルキルピペラジノ) - 低級アルキル；または(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくはN - 低級アルキルピペリジル) - 低級アルキルであり；

R<sub>1</sub>がピロリジニル；ヘキサヒドロアゼピニル；N - 低級アルキル - (ヘキサヒドロアゼピニルもしくはピロリジニル)；N - アシル - (ヘキサヒドロアゼピニル、ピペリジルもしくはピロリジニル)；C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル；C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - チアシクロアルキル；(ヒドロキシもしくはオキソ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル；(ヒドロキシもしくはオキソ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - チアシクロアルキル；または(アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノまたは低級アルカノイルアミノ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルであり；

R<sub>2</sub>が水素または低級アルキルである化合物；その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩である。

本発明の特別の実施態様は下記式II：



[式中、Rは水素、低級アルキル、炭素環式アリール - 低級アルキル、炭素環式アリール、複素環式アリール、ビアリール、ビアリール - 低級アルキル、複素環式アリール - 低級アルキル、モノ - もしくはポリ - ハロ - 低級アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル、(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、[(オキサもしくはチア) - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル] - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、低級アルキル - (チオ、スルフィニルもしくはスルホニル) - 低級アルキル、(アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ) - 低級アルキル、アシルアミノ - 低級アルキル、(N - 低級アルキル - ピペラジノまたはN - 炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルキルピペラジノ) - 低級アルキル、または(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノもしくはN - 低級アルキルピペリジル) - 低級アルキルであり；

R<sub>1</sub>はピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、N - 低級アルキル - (ピロリジニルもしくはヘキサヒドロアゼピニル)、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> - オキサシクロアルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> - チアシクロアルキル、(ヒドロキシもしくはオキソ) - シクロヘキシル、(アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ) - シクロヘキシル、または2 - オキソ - ヘキサヒドロアゼピニルであり；

10

20

30

40

50

R<sub>2</sub>は水素であり；

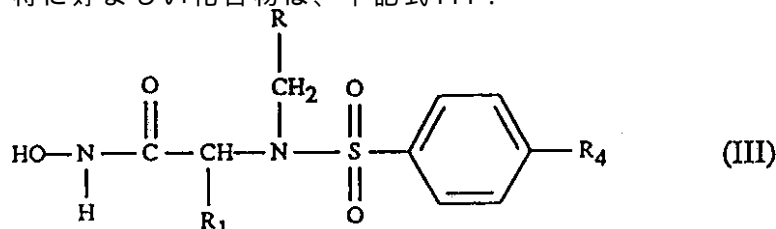
R<sub>4</sub>は水素、低級アルコキシ、ヒドロキシ、炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルコキシ、低級アルキルチオまたは炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルキルチオ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、ニトロ、またはシアノであり；

R<sub>5</sub>は水素、低級アルキルまたはハロゲンであり；または

R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は、隣接する炭素原子ともにメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、オキシエチレンまたはオキシプロピレンを表す)で表される化合物；

またはその医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩に関する。

特に好ましい化合物は、下記式III：



で表され、式中、Rは低級アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル、(オキサもしくはチア) - C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub> - シクロアルキル、ピアリール、炭素環式単環式アリール、または複素環式単環式アリールであり；R<sub>1</sub>はC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>オキサシクロアルキルまたは(ヒドロキシ、オキソもしくはジ - 低級アルキルアミノ) - シクロヘキシルであり；R<sub>4</sub>は低級アルコキシまたは炭素環式もしくは複素環式のアリール - 低級アルコキシである化合物；またはその医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩である。

さらに好ましい化合物は、式IIIで表され、式中Rが単環式炭素環式アリールまたは単環式複素環式アリールであり；R<sub>1</sub>とR<sub>4</sub>が前記定義と同じものを意味する化合物；その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；およびその医薬として許容しうる塩である。

さらに好ましい化合物は、式IIIで表され、式中Rがテトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリルおよびピリジルから選択され、各々未置換であるかもしくは低級アルキルで置換されている複素環式単環式アリールであり；またはRがフェニルであるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルであり；R<sub>1</sub>が2 - もしくは3 - テトラヒドロフラニルであり；そしてR<sub>4</sub>が低級アルコキシもしくはフェニル - 低級アルコキシである化合物；またはその医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩である。

さらに好ましい実施態様は、前記式IIIで表され、式中Rが2 - 、3 - もしくは4 - ピリジルまたはフェニルであり；R<sub>1</sub>が2 - もしくは3 - テトラヒドロフラニルであり；およびR<sub>4</sub>が低級アルコキシである化合物；またはその医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩に関する。

特に好ましい化合物は、前記式IIIで表され、式中Rが3 - ピリジルまたは4 - ピリジルであり；R<sub>1</sub>が2 - テトラヒドロフラニルであり；およびR<sub>4</sub>が低級アルコキシである化合物；またはその医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩である。

上記式Iで表される化合物のグループのサブグループとしては以下のものが挙げられる：すなわち

(a) 式Iで表され、式中R<sub>1</sub>がC<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(N - 低級アルコキシカルボニル - ピペリジル) - (低級アルコキシ) - 低級アルキル、ピロリジニル、N - (低級アルコキシカルボニルもしくはジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイル) - (ピペリジルもしくはピロリジニル)、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、ヒドロキシ - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(ヒドロキシ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、(ジ - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイルアミノもしくは低級アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニルアミノ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル、または2 - オキソ - ピペリジルである化合物；

(b) 式Iで表され、式中R<sub>1</sub>がC<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(N - 低級アルコキシカルボニル - ピペリジル) - (低級アルコキシ) - 低級アルキル、ピロリジニル、N - (低級アルコキシカルボニルもしくはジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイル) - (ピペリジルもしくはピロリジニル)、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、ヒドロキシ - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、(ヒドロキシ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - オキサシクロアルキル、(ジ - 低級アルキルアミノもしくはジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイルアミノ) - C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、または2 - オキソ - ピペリジルである化合物；

(c) 式Iで表され、式中Rが低級アルキル、2 - , 3 - もしくは4 - ピリジル、またはフェニルである化合物； 10

(d) 式Iで表され、式中Rが2 - , 3 - もしくは4 - ピリジル、またはフェニルである化合物；

(e) 式Iで表され、Arが低級アルコキシ - フェニルである化合物である。

本発明は特に、本願の諸実施例に記載の特定の化合物類、その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体およびその医薬として許容しうる塩に関し、そして特に諸実施例に記載の特定の化合物類およびその医薬として許容しうる塩に関する。

医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体は、加溶媒分解によってまたは生理的条件下で本発明の遊離ヒドロキサム酸類に転化可能な誘導体であり、そのCONHOH基がO - アシル誘導体または任意に置換されたO - ベンジル誘導体の形態に誘導体化されているヒドロキサム酸類である。好ましいのは任意に置換されたO - ベンジル誘導体である。 20

本発明の化合物は、置換基の種類によっては1個以上の不斉炭素原子をもっている。得られるジアステレオマーとエナンチオマーは本発明に含まれる。

好ましいのは、上記式中の不斉炭素原子(R<sub>1</sub>および/またはR<sub>2</sub>が結合している)が、D - アミノ酸前駆体の不斉炭素原子に相当しそして(R) - 立体配置に割当てられている本発明の化合物である。

本明細書で用いる一般定義は、特にことわらない限り、本発明の範囲内で以下の意味をもっている。

有機基または有機化合物それぞれとともにすでに引用しおよび以後に引用する用語“低級”は、7個まで、好ましくは4個まで、有利なのは1個もしくは2個の炭素原子を有する分枝鎖もしくは直鎖を意味するものと定義される。 30

低級アルキル基は、分枝鎖もしくは直鎖の基であり、1 ~ 7個の炭素原子好ましくは1 ~ 4個の炭素原子を含有し、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルまたはイソブチルを表す。

低級アルコキシ(すなわちアルキルオキシ)基は好ましくは、1 ~ 4個の炭素原子、有利なのは1 ~ 3個の炭素原子を含有し、例えばエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたは最も有利なものとしてメトキシを表す。

ハロゲン(ハロ)は好ましくは塩素またはフッ素を表すが臭素またはヨウ素の場合もある。

モノ - もしくはポリ - ハロ - 低級アルキルは、好ましくは1, 2もしくは3個のハロゲン好ましくはフッ素もしくは塩素で置換された低級アルキルを表し、例えばトリフルオロメチルまたはトリフルオロエチルを表す。 40

アリールは炭素環式アリールまたは複素環式アリールを表す。

プロドラッグアシル誘導体は、好ましくは、有機炭酸、有機カルボン酸またはカルバミン酸から誘導される誘導体である。

有機カルボン酸から誘導されるアシル誘導体は、例えば低級アルカノイル、フェニル - 低級アルカノイルまたは未置換もしくは置換のアロイル例えばベンゾイルである。

有機炭酸から誘導されるアシル誘導体は、例えば、未置換かまたは炭素環式もしくは複素環式のアリールで置換されたアルコキシカルボニル特に低級アルコキシカルボニル、または未置換かまたは低級アルキルで置換されたシクロアルコキシカルボニル特にC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - 50

シクロアルキルオキシカルボニルである。

カルバミン酸から誘導されるアシル誘導体は、例えば、低級アルキル、炭素環式もしくは複素環式のアリール低級アルキル、炭素環式もしくは複素環式のアリール、低級アルキレン、またはOもしくはSが挿入された低級アルキレンで置換されたアミノ-カルボニルである。

プロドラッグの任意に置換されたO-ベンジル誘導体は、好ましくはベンジルか、または例えば低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、ニトロ、ハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルでモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されたベンジルである。

炭素環式アリールは単環式もしくは二環式のアリールを表し、例えばフェニル；または低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキレンジオキシおよびオキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-アルキレンから選択される1個、2個または3個の基でモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されているフェニル；または1-もしくは2-ナフチルを表す。低級アルキレンジオキシはフェニルの2個の隣接炭素原子に結合される二価の置換基であり、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシである。オキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-アルキレンもフェニルの2個の隣接炭素原子に結合される二価の置換基であり、例えばオキシエチレンまたはオキシプロピレンである。オキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-アルキレン-フェニルの例は2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルである。

炭素環式アリールとして好ましいのは、フェニル、または低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキルもしくはトリフルオロメチルでモノ置換されたフェニルであり、特にフェニル、または低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルによってモノ置換されたフェニルであり、特にフェニルである。

複素環式アリールは、単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、例えばピリジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、または例えば低級アルキルもしくはハロゲンによって特にモノ-もしくはジ-置換された前記のいずれかの基である。ピリジルは2-,3-もしくは4-ピリジルを表し有利なのは2-もしくは3-ピリジルである。チエニルは2-もしくは3-チエニルを表し有利なのは2-チエニルである。キノリニルは好ましくは2-,3-もしくは4-キノリニルを表し有利なのは2-キノリニルである。イソキノリニルは好ましくは1-,3-もしくは4-イソキノリニルである。ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニルはそれぞれ好ましくは3-ベンゾピラニルもしくは3-ベンゾチオピラニルを表す。チアゾリルは好ましくは2-もしくは4-チアゾリルを表し有利なのは4-チアゾリルである。トリアゾリルは好ましくは1-,2-もしくは5-(1,2,4-トリアゾリル)である。テトラゾリルは好ましくは5-テトラゾリルである。イミダゾリルは好ましくは4-イミダゾリルである。

複素環式アリールは好ましくは、ピリジル、キノリニル、ピロリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、または置換された前記のいずれの基、特に低級アルキルもしくはハロゲンによってモノ-もしくはジ-置換された前記の基であり、特にピリジルである。

ビアリールは好ましくは炭素環式ビアリールであり例えばビフェニル、すなわち2-,3-もしくは4-ビフェニル、有利なのは4-ビフェニルであり、各々、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはシアノによって任意に置換されている。

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキル例えばC<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキルは、低級アルキルで任意に置換された飽和環式炭化水素を表し、これは3~10個または8~10個の環炭素を含有しており、有利なのはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルでありこれらは低級アルキルで任意に置換されている。

(オキサまたはチア)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルは、1もしくは2個好ましくは1個の酸素原子もしくは硫黄原子および好ましくは4~5個の炭素原子が環を形成している飽和環式基を表し、例えばテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオ

10

20

30

40

50

ピラニルまたはテトラヒドロチエニルである。(オキサもしくはチア) -  $C_7 - C_{10}$  - シクロアルキルは、同様に定義され、例えばオキサシクロヘプチルまたはオキサシクロオクチルを表す。

オキサ - シクロヘキサンはテトラヒドロフランを意味し、そしてチア、シクロヘキサンはテトラヒドロチオピランを意味する。 $C_5$  - (オキサもしくはチア)シクロアルキルはそれぞれテトラヒドロフランまたはテトラヒドロチエニルを意味する〔各々4個の環炭素原子および1個の環ヘテロ原子(それぞれ酸素または硫黄)を含有している〕。

オキソは置換基 = O を表し、例えば4 - オキソシクロヘキシルは“シクロヘキサノン - 4 - イル”と同一である。

炭素環式アリール - 低級アルキルは好ましくは、炭素環式アリールが上記定義の意味を有する直鎖もしくは分枝鎖のアリール -  $C_1 - C_4$  アルキルを表し、例えばベンジルまたはフェニル - (エチル、プロピルもしくはブチル) であり、上記炭素環式アリールに関する定義のように各々フェニル環が未置換かまたは置換れており、有利なのは任意に置換されたベンジルである。

10

複素環式アリール - 低級アルキルは好ましくは、複素環式アリールが上記定義の意味を有する直鎖もしくは分枝鎖の複素環式アリール -  $C_1 - C_4$  - アルキルを表し、例えば2 - , 3 - もしくは4 - ピリジルメチルまたは(2 - , 3 - もしくは4 - ピリジル) - (エチル、プロピルもしくはブチル) ; または2 - もしくは3 - チエニルメチルまたは(2 - もしくは3 - チエニル) - (エチル、プロピルもしくはブチル) ; 2 - , 3 - もしくは4 - キノリニルメチルまたは(2 - , 3 - もしくは4 - キノリニル) - (エチル、プロピルもしくはブチル) ; または2 - もしくは4 - チアゾリルメチルまたは(2 - もしくは4 - チアゾリル) - (エチル、プロピルもしくはブチル) である。

20

シクロアルキル低級アルキルは、例えば(シクロペンチル - もしくはシクロヘキシル) - (メチルもしくはエチル) を表す。

ビアリール - 低級アルキルは例えば4 - ビフェニル - (メチルもしくはエチル) を表す。

アシルは有機カルボン酸、炭酸またはカルバミン酸から誘導される。

アシルは、例えば低級アルカノイル、炭素環式アリール - 低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ジ - 低級アルキルアミノカルボニル、またはジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイルを表す。好ましくはアシルは低級アルカノイルである。

30

アシルアミノは、例えば低級アルカノイルアミノまたは低級アルコキシカルボニルアミノを表す。

R におけるアシルアミノ - 低級アルキルは  $R_3 - CONH -$  低級アルキルであり、その  $R_3$  は例えば低級アルキル、低級アルコキシ、アリール - 低級アルキル、アリール - 低級アルコキシ、炭素環式もしくは複素環式のアリール、ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、N - アルキルピペリジル、または(ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピリジルもしくはN - 低級アルキルピペリジルノ - 低級アルキル) を表す。

低級アルカノイルは、例えばホルミルを含めて  $C_1 - C_7$  - アルカノイルを表し、そして好ましくはアセチルまたはプロピオニルのような  $C_2 - C_4$  - アルカノイルである。

40

アロイルは、例えばベンゾイル、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびトリフルオロメチルから選択される1個または2個の基でモノ - もしくはジ - 置換されたベンゾイル ; または1 - もしくは2 - ナフトイル ; および例えばピリジルカルボニルを表す。

低級アルコキシカルボニルは好ましくは  $C_1 - C_4$  - アルコキシカルボニル例えばエトキシカルボニルを表す。

低級アルキレンは、1 ~ 7 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレンを表し、そして好ましくは1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖アルキレン例えばメチレン、エチレン、プロピレンもしくはブチレンの連鎖、または  $C_1 - C_3$  - アルキル(メチルが有利) でモ

50

ノ - 置換されているかまたは C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル (メチルが有利) で同じかもしくは異なる炭素原子をジ - 置換されている前記メチレン、エチレン、プロピレンもしくはブチレン連鎖を表し、炭素原子の合計数は7個までである。

エステル化カルボキシルは例えば低級アルコキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルである。

アミド化カルボキシルは例えばアミノカルボニル、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノカルボニルである。

本発明の酸化化合物の医薬として許容しうる塩は、塩基によって生成する塩、すなわちカチオン塩類、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムの塩のようなアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、ならびにアンモニウム、トリメチル - アンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス - (ヒドロキシメチル) - メチル - アンモニウムの塩のようなアンモニウム塩である。

10

同様に、鉱酸類、有機カルボン酸類および有機スルホン酸類、例えば塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の酸付加塩も、ピリジルのごとき塩基性基が構造の一部を構成する場合可能である。

本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類に価値のある薬理特性を示し、特にマトリックス分解性メタロプロテイナーゼ酵素 (matrix-degrading metalloproteinase enzyme) (=メタロプロテイナーゼ) の阻害剤として有用である。

マトリックス分解性メタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロメリシン (stromelysin) およびコラゲナーゼは、組織マトリックスの分解 (例えばコラーゲンの崩壊) 10  
に  
関  
与  
し、そして異常な結合組織および基底膜のマトリックス代謝を伴う多くの病的状態、例えば関節炎 (例えば骨関節症およびリウマチ様関節炎)、組織潰瘍化 (例えば角膜潰瘍、表皮潰瘍および胃潰瘍)、異常な創傷治癒、歯周疾患、骨疾患 (例えばパジェット病および骨粗しょう症)、腫瘍の転移もしくは侵入ならびにHIV感染症に関与している (例えば J. Leuk. Biol., 52(2)巻、244~248頁、1992年に報告されている)。

本発明の化合物は、ストロメリシン、ゼラチナーゼおよび/またはコラゲナーゼの阻害剤なのでマトリックスの分解を阻害するから、例えば骨関節症、リウマチ様関節炎、角膜潰瘍、歯周疾患、腫瘍の転移、HIV感染症の悪化とHIV感染症関連の障害および骨粗しょう症の治療に用いる薬剤として哺乳類に特に有用である。

マトリックス分解性メタロプロテイナーゼ阻害活性を示して、本発明の化合物は、外因性 30  
ま  
た  
は  
内  
因  
性  
の  
ス  
ト  
ロ  
メ  
リ  
シ  
ン  
が  
哺  
乳  
類  
に  
起  
こ  
す  
軟  
骨  
の  
分  
解  
を  
防  
止  
す  
る。本発明の化合物は、例えばストロメリシンが誘発する、哺乳類のアグレカン (aggrecan) (大きな凝集プロテオグリカン)、リンクタンパク質またはIX型コラーゲンの分解を阻害する。

有益な作用は、本明細書に示すように当該技術分野で一般に公知の薬理試験法で評価する。

上記特性は、ラット、モルモット、イヌ、ウサギのような哺乳類、または単離された器官と組織、ならびに哺乳類酵素の製剤を有利に用いて、生体外と生体内での試験で実証することができる。前記化合物は、生体外では溶液の形態で例えば好ましくは水溶液の形態で利用し、そして生体内では懸濁液としてまたは水溶液で経腸または非経口で有利には経口 40  
で  
用  
い  
る  
こ  
と  
が  
可  
能  
である。生体外での投与量は約 10<sup>-5</sup> モル濃度 ~ 10<sup>-10</sup> モル濃度の範囲内でのよい。生体内投与では、投与経路によって、約 0.1 ~ 50mg / kg の範囲内でのよい。

ストロメリシン活性の阻害を測定する一つの試験法は、Harrisonらの改変法 (Harrison R.A., Teahan J. および Stein R., "A semicontinuous, high performance chromatography based assay for stromelysin", Anal. Biochem., 180巻、110~113頁、1989年) を用い、ストロメリシンによるサブスタンス P の加水分解に基づいている。この検定法では、サブスタンス P が組換えヒトストロメリシンによって加水分解されてフラグメントのサブスタンス P 7 - 11 を生成し、これらフラグメントは HPLC で定量できる。一般的な検定では、被検化合物の 10mM 原液を検定緩衝液で 50 μ M まで希釈し、8 μ g の組換えヒトストロメリシン (分子量 45 ~ 47kDa、2 単位; 1 単位は 30 分間でサブスタンス P 7 - 11 を 20mmol 生成する) と 1 : 1 で混合し、次に最終容積 0.125ml で 0.5mM のサブスタンス P とともに 37 50

にて30分間インキュベートする。10mMのEDTAを添加することによって反応を停止させ次いでRP-8 HPLCでサブスタンス P 7-11を定量する。ストロメリシン活性の阻害に対する $IC_{50}$ と $K_i$ を阻害剤なしの対照反応から算出する。一般に10~200nMの $K_i$ 値が得られる。

ストロメリシンの活性はヒトのアグレカンを基質として用いて測定することもできる。この検定法によって、ある化合物が、高い負の電荷を有する、ストロメリシンの天然基質：アグレカン（大きな凝集プロテオグリカン）に対するストロメリシンの作用を阻害できるということを生体外で確認することができる。プロテオグリカンは、軟骨中に、ヒアルロネートに結合した凝集物として存在している。ヒアルロネートに凝結したヒトプロテオグリカンを酵素の基質として使用する。検定は、化合物を迅速に評価できる96ウエル微量滴定プレートを用いて設定する。検定は下記の主要3ステップで行う。

1) プレートをアルロネート（ヒト臍帯、400 $\mu$ g/ml）でコートし、BSA（5mg/ml）でブロックし次にプロテオグリカン（ヒトの関節軟骨D1-コンドロイチナーゼABCで消化、2mg/ml）を上記ヒアルロネートに結合させる。プレートは各ステップ間で洗浄する。

2) 緩衝液 + 阻害剤（1~5,000nM）+ 組換えヒトストロメリシン（1~3単位/ウエル）をウエルに添加する。これらプレートをテープでシールし、37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートする。次にこれらプレートを洗浄する。

3) 一次（3B3）抗体（マウスIgM, 1:10,000）を用いて残留フラグメントを検出する。二次抗体のペルオキシダーゼ連結抗-IgMを一次抗体に結合させる。次にOPDを上記ペルオキシダーゼに対する基質として添加し次に硫酸で反応を停止させる。ストロメリシン活性の阻害に対する $IC_{50}$ 値をグラフに求め、 $K_i$ 値を算出する。約50nMまたはこれを超える $K_i$ 値が得られる。

コラゲナーゼ活性は以下のようにして測定する。96ウエル平底微量滴定プレートをまず、湿潤雰囲気次いで乾燥雰囲気を用いて、30 $^{\circ}$ Cにて2日間にわたって、ウシI型コラーゲン（35 $\mu$ g/ウエル）でコートする。なおプレートはすすぎ、3~4時間風乾し、サララップでシールし冷蔵庫内に保管する。ヒト組換え線維芽細胞コラゲナーゼと試験化合物（または緩衝液）をウエルに添加し（全容積=0.1ml）、次にプレートと湿潤条件下35 $^{\circ}$ Cにて2時間インキュベートする。1ウエル当り用いられるコラゲナーゼの量は、コラーゲンを最高約80%消化する量である。培地をウエルから除き次いで緩衝液ですすぎ続いて水ですすぐ。クーマシブルー染料とウエルに添加し、25分間後に除去し、次いでウエルを水で再びすすぐ。ドデシル硫酸ナトリウム（ジメチルホルムアミド50%水液中20%の濃度）を添加して、残留している染色されたコラーゲンを可溶化し、次いで570nm波長における光学濃度を測定する。コラゲナーゼによる光学濃度の（酵素なしの場合のコラーゲンの光学濃度からの）減少を、試験化合物の存在下での酵素による光学濃度の減少と比較して、酵素活性の阻害百分率を計算する。 $IC_{50}$ 値は阻害剤のある濃度範囲から測定（4~5種の濃度、各々3回ずつ試験する）し、 $K_i$ 値を算出する。約50nMまたはこの値を超える $K_i$ 値が得られる。

本発明の化合物の生体内での作用はウサギで実施できる。一般に4頭のウサギに本発明の化合物を経口投与した後、4時間までの間に、20nMトリス、10mM CaCl<sub>2</sub>および0.15M NaCl（pH7.5）に溶解した組換えヒトストロメリシン40単位を、両方の膝（N=8）に関節内注射を行う。2時間後、これらウサギを殺し、滑液洗浄液（synovial lavage）を収集し、次に、関節中に放出されたケラタン硫酸（KS）と硫酸化グリコサミノグリカン（S-GAG）のフラグメントを定量する。ケラタン硫酸は、Thonarの方法（Thonar, E.J. M.A., Lenz, M.E., Klinsworth, G.K., Caterson, B., Pachman, L.M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K.E., "Quantitation of Keratan sulfate in blood as a marker of cartilage catabolism", *Arthr. Rheum.*, 28巻、1367~1376頁、1985年）を用い、阻害ELISAによって測定する。硫酸化グリコサミノグリカン類は、まず滑液洗浄液をストレプトマイセスヒアルロニダーゼで消化し次にGoldbergの方法（Goldberg, R.L.およびKolibas, L., "An improved method for determining proteoglycan synthesized by chondrocytes in culture", *Connect. Tiss. Res.*, 24巻、265~275頁、1990年）を用いDMB染料の結合を測定する。静脈内（i.v.）試験を行うには化合物をPEG-400 1mlで可溶化し、そ

10

20

30

40

50



(c)  $R_1$ と $R_2$ がそれらが結合されている炭素原子とともに、未置換かまたは低級アルキルによって置換されている $C_3$ - $C_7$ -シクロアルカン；オキサ-シクロヘキサン；チア-シクロヘキサン；インダン；テトラリン；ピペリジン；またはアシル、低級アルキル、炭素環式もしくは複素環式のアリール-低級アルキル、(カルボキシ、エステル化もしくはアミド化されたカルボキシ)-低級アルキル、または低級アルキルスルホニルによって窒素が置換されたピペリジンから選ばれる環系を形成し；そしてArとRが(a)で定義したのと同じ意味を有する)で表される化合物；

その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；およびその医薬として許容しうる塩の、マクロファージのメタロエラスターゼ活性の阻害に応答する症状の治療、アテローム性動脈硬化症と再狭窄の治療または翼状片、角膜炎、円錐角膜、開放角緑内障もしくは網膜症

10

の治療から選択される眼科の用途に用いる(医薬を製造するための)使用、ならびに副作用を最小にするためリフラクティブサージェリー(refractive surgery(レーザーもしくは切開))とともに用いる使用に関する。

マクロファージメタロエラスターゼ(MME)阻害活性は、例えば下記のように、先端切断型(truncated)組換えマウスマクロファージメタロエラスターゼによる $[^3H]$ -エラスチンの分解の阻害を測定することによって求めることができる。

Q-セファロースのカラムクロマトグラフィーによって精製した、先端切断型組換えマウスマクロファージメタロエラスターゼ(FASEBジャーナル、8巻、A151巻、1994年)約2ngを、5nM  $CaCl_2$ 、400nM NaCl、 $[^3H]$ エラスチン(60,000cpm/試験管)および2mM トリス、pH8.0の存在下、所望の濃度の試験化合物とともに37℃で一夜インキュベートする。

20

。試料を12,000rpmで15分間微量遠心分離器で遠心分離にかける。上澄み液の一部をシンチレーションカウンターで計数して分解した $[^3H]$ エラスチンを定量する。 $IC_{50}$ 値を試験化合物の濃度の範囲から求めて、酵素活性の阻害百分率が得られる。一般に、1~10nMまたは10nMを超える $IC_{50}$ 値が得られる。

本発明の化合物は、エラスチンの分解に関与するマクロファージメタロエラスターゼを阻害するので、肺(気管支)の疾患、例えば気腫を治療するのに適している。気腫を治療するのに用いる場合の本発明の化合物の効果は、例えばAmerican Review of Respiratory Disease, 117巻、1109頁、1978年に記載されている動物モデルで測定する。

アテローム性動脈硬化症に対する本発明の化合物の効果。マトリックスメタロプロテナーゼによる哺乳類のアステローム硬化プラーク(atherosclerotic plaque)の破壊または破裂は、哺乳類のアテローム性動脈硬化症において起こる急性冠状動脈症候群、心臓発作および心臓拍動に関与する因子である。本発明の化合物は、アステローム硬化プラークを安定化し(その破裂を阻害する)するので哺乳類のアテローム動脈硬化症を治療するのに有用である。

30

コレステロールを給飼されたウサギ由来のアテローム硬化プラークは、Sukhovaら、Circulation, 90巻、I404頁、1994年に記載されているような活性化されたメタロプロテナーゼを含有している。ウサギのアテローム硬化プラーク中のマトリックスメタロプロテナーゼ酵素活性に対する本発明の化合物の阻害活性は、Gatisら、J. Clin., 94巻、2493頁、1994年に記載されているような原位置ツアイモグラフィー(in situ zymography)で測定され、プラークの安定化を示す。

40

本発明の化合物の再狭窄に対する効果。本発明の化合物は、例えば血管形成術またはアテレクトミー(atherectomy)の後の再狭窄と血管再造形に対して効果を示し、バルーンを行ったラットの頸動脈のモデルでのバルーンによる損傷に続いて早期に(7日目および9日目に)血管内膜の損傷が起こるのを阻害する。

好ましくは、本発明は、式Iで表され、

式中(a)Arが未置換フェニル、または $C_1$ - $C_{10}$ -アルコキシ、ヒドロキシでモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されたフェニル；フェニルが未置換かまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルによって置換されたフェニル低級アルコキシ；複素環アリールが、ピリジル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリルおよびキノリニルから選択され、各々未置換かまたは低級アルキルも

50

しくはハロゲンによってモノ - もしくはジ - 置換されている複素環アリール低級アルコキシであり；またはArがC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルコキシ、（低級アルキル、フェニル - 低級アルキルもしくはC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル - 低級アルキル） - チオ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - （スルフィニルもしくはスルホニル）、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノで置換されたフェニルであり；またはArが隣接する炭素原子がC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシまたはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンで置換されたフェニルであり；またはArがチエニル、イソオキサゾリルまたはチアゾリルであり各々未置換かまたは低級アルキルによってモノ - もしくはジ - 置換されており；

Rが水素；低級アルキル；フェニルが未置換かまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルで置換されているフェニル低級アルキル；未置換フェニル、または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - （チオ、スルフィニルもしくはスルホニル）、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノでモノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニル、または隣接する炭素原子がC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシもしくはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンで置換されたフェニル；ピリジル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリルおよびキノリニルから選択され、各々未置換かまたは低級アルキルもしくはハロゲンによってモノ - もしくはジ - 置換されている複素環式アリール基；未置換かまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはシアノによって置換されているピフェニル；ピフェニルが未置換かまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはシアノによって置換されているピフェニル - 低級アルキル；（ピリジル、チエニル、キノリニルもしくはチアゾリル） - 低級アルキル；トリフルオロメチル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル；（オキサもしくはチア） - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル；〔（オキサもしくはチア） - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル〕 - 低級アルキル；ヒドロキシ - 低級アルキル；低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル；低級アルコキシ - 低級アルキル；低級アルキル - （チオ、スルフィニルまたはスルホニル） - 低級アルキル；（アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ） - 低級アルキル；低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル；（N - 低級アルキル - ピペラジノもしくはN - フェニル - 低級アルキルピペラジノ） - 低級アルキル；または（モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくはN - 低級アルキルピペリジル） - 低級アルキルであり；

R<sub>1</sub>が水素；低級アルキル；フェニルが未置換かまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルによって置換されているか、または隣接する炭素原子がC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシもしくはオキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレンによって置換されているフェニル - 低級アルキル；未置換フェニル、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルによって置換されているフェニル；ピリジル；チエニル；ピフェニル；ピフェニル - 低級アルキル；複素環式アリールがチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、イミダゾリルおよびテトラゾリルから選択され各々未置換かまたは低級アルキルで置換されている複素環式アリール - 低級アルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - 低級アルキル；ヒドロキシ - 低級アルキル；低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル；低級アルコキシ - 低級アルキル；（フェニルもしくはピリジル） - 低級アルコキシ - 低級アルキル；低級アルキル - （チオ、スルフィニルもしくはスルホニルノ - 低級アルキル；（アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ） - 低級アルキル；（N - 低級アルキル - ピペラジノもしくはN - フェニル - 低級アルキルピペラジノ） - 低級アルキル；（モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくはN - 低級アルキルピペリジル） - 低級アルキル；低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル；R<sub>3</sub> - CONH - 低級アルキル（式中R<sub>3</sub>は（ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノもしくはN - アルキルピペリジル） - 低級アルキルを表す）；ピペリジル；ピロリジニル；ヘキサヒドロアゼピニル；N - 低級アルキル - もしくはN - アシル - （ヘキサヒドロ

10

20

30

40

50

アゼピニル、ピペリジルもしくはピロリジニル) ;  $C_5 - C_{10}$  - オキサシクロアルキル ;  $C_5 - C_{10}$  - チアシクロアルキル ; (ヒドロキシ - もしくはオキソ - )  $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキル ; (ヒドロキシ - もしくはオキソ - )  $C_5 - C_{10}$  - チアシクロアルキル ; (ヒドロキシ - もしくはオキソ - )  $C_5 - C_{10}$  - オキサシクロアルキル ; (アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノまたは低級アルカノイルアミノ) -  $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキルであり ;

$R_2$  が水素または低級アルキルであるか ; または

( b )  $R$  と  $R_1$  がそれらが結合している連鎖とともに 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、ピペリジン、オキサゾリジン、チアゾリジンまたはピロリジンの環を形成し各々が未置換かまたは低級アルキルによってモノ - もしくはジ - 置換されており ; かつ Ar と  $R_2$  が ( a ) における定義と同じ意味をもっているか ; または

( c )  $R_1$  と  $R_2$  がそれらが結合している炭素原子とともに、未置換かもしくは低級アルキルで置換されている  $C_3 - C_7$  シクロアルカン ; オキサ - シクロヘキサン ; チア - シクロヘキサン ; インダン ; テトラリン ; および未置換ピペリジン、または窒素が、低級アルカノイル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、(モノホリノ、チオモルホリノもしくはピペリジノ) - カルボニル、低級アルキル、(フェニルもしくはピリジル) - 低級アルキル、(カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノカルボニルまたはモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキル、または低級アルキルスルホニルで置換されたピペリジンから選択される環系を形成し ; そして Ar と  $R$  が ( a ) に定義したのと同じ意味を有する化合物 ;

その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体 ; またはその医薬として許容しうる塩 ; の使用に関する。

特に本発明は、式 I で表され、

式中、( a ) Ar が未置換フェニル、または  $C_1 - C_7$  アルコキシ、ヒドロキシ、フェニル - 低級アルコキシ、 $C_3 - C_7$  - シクロアルキル - 低級アルコキシ、低級アルキルオキシ - 低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル - (スルフィニルもしくはスルホニル)、アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノで置換されたフェニル、または隣接する炭素原子が  $C_1 - C_2$  - アルキレンジオキシまたはオキシ -  $C_2 - C_3$  - アルキレンによって置換されたフェニルであり ; または Ar がチエニル、イソオキサゾリルもしくはチアゾリルであり各々未置換かまたは低級アルキルでモノ - もしくはジ - 置換されており ;

$R$  が水素 ; 低級アルキル、フェニル低級アルキル ; 未置換フェニル、または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチルによってモノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されたフェニル、または隣接する炭素原子が  $C_1 - C_2$  - アルキレンジオキシもしくはオキシ -  $C_2 - C_3$  - アルキレンによって置換されたフェニル ; ピリジル、チアゾリルおよびキノリニルから選択され各々未置換かまたは低級アルキルによってモノ - もしくはジ - 置換された複素環式アリーール基 ; ビフェニリル ; ビフェニリル - 低級アルキル ; (ピリジルまたはチエニル) - 低級アルキル ; トリフルオロメチル ;  $C_3 - C_7$  - シクロアルキル ;  $C_3 - C_7$  - シクロアルキル - 低級アルキル ; (オキサもしくはチア) -  $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、{ (オキサもしくはチア) -  $C_3 - C_6$  - シクロアルキル } - 低級アルキル ; ヒドロキシ - 低級アルキル ; ( N - 低級アルキル - ピペラジノもしくは N - フェニル - 低級アルキルピペラジノ) - 低級アルキル ; または (モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくは N - 低級アルキルピペリジル) - 低級アルキルであり ;

$R_1$  が水素 ; 低級アルキル ; フェニルが未置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルで置換されているかまたは隣接する炭素原子が  $C_1 - C_1$  - アルキレンジオキシで置換されているフェニル - 低級アルキル ; ビフェニリル - 低級アルキル ; 複素環式アリーールがチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、イミダゾリルおよびテトラゾリルから選択され各々未置換であるかまたは低級アルキルによって置換され

10

20

30

40

50

ている複素環式アリール - 低級アルキルによって置換されている複素環式アリール - 低級アルキル； $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル； $C_3 - C_7$  - シクロアルキル - 低級アルキル；ヒドロキシ - 低級アルキル；（フェニルもしくはピリジル） - 低級アルコキシ - 低級アルキル；低級アルキル - （チオ、スルフィニルもしくはスルホニル） - 低級アルキル；（アミノ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ） - 低級アルキル；（ $N$  - 低級アルキル - ピペラジノもしくは $N$  - フェニル - 低級アルキルピペラジノ） - 低級アルキル；（モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジルもしくは $N$  - 低級アルキルピペリジル） - 低級アルキル；低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル； $R_3$  - CONH - 低級アルキル（式中 $R_3$ は（ジ - 低級アルキルアミノ、 $N$  - 低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ、ピロリジノもしくは $N$  - アルキルピペリジル） - 低級アルキルを表す）；ピペリジル；ピロリジニル；ヘキサヒドロアゼピニル； $N$  - 低級アルキル - もしくは $N$  - アシル - （ヘキサヒドロアゼピニル、ピペリジルもしくはピロリジニル）； $C_5 - C_{10}$  - オキサシクロアルキル； $C_5 - C_{10}$  - チアシクロアルキル；（ヒドロキシ - もしくはオキソ - ） $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキル；（ヒドロキシもしくはオキソ - ） $C_5 - C_{10}$  - チアシクロアルキル；（ヒドロキシ - もしくはオキソ - ）オキサシクロアルキル；（アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノまたは低級アルカノイルアミノ） -  $C_5 - C_{10}$  - シクロアルキルであり；

$R_2$ が水素または低級アルキルであるか；または

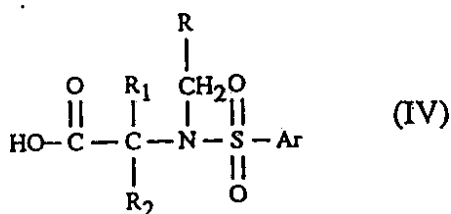
（ $b$ ） $R$ と $R_1$ がそれらが結合している連鎖とともにチアゾリジンまたはピロリジンの環を形成し各々が未置換であるかまたは低級アルキルでモノ - もしくはジ - 置換されており；かつ $Ar$ と $R_2$ が（ $a$ ）における定義と同じ意味をもっているか；または

（ $c$ ） $R_1$ と $R_2$ がそれらが結合している炭素原子とともに、未置換かもしくは低級アルキルで置換されている $C_3 - C_7$  - シクロアルカン；オキサシクロヘキサン；チア - シクロヘキサン；および未置換ピペリジン、または窒素が、低級アルカノイル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、（モルホリノ、チオモルホリノもしくはピペリジノ） - カルボニル、低級アルキル、（フェニルもしくはピリジル） - 低級アルキル、（カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニルまたはモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノカルボニル） - 低級アルキル、または低級アルキルスルホニルで置換されたピペリジンから選択される環系を形成し；ならびに $Ar$ と $R$ が（ $a$ ）に定義したのと同じ意味をもっている化合物；

その医薬として許容しうるプロドラッグ誘導体；またはその医薬として許容しうる塩；の使用に関する。

特に、諸実施例に開示された特定の化合物は本発明によって使用することができる。

式 I で表される化合物は例えば次のようにして製造することができる。すなわち下記式 IV



（式中、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ および $Ar$ は請求項 1 に定義したのと同じ意味を有している）で表されるカルボン酸またはその反応性機能誘導体と、下記式 V：



で表され任意に保護された形態のヒドロキシアミンまたその塩を縮合させ；および必要に応じて、妨害反応性基を一時的に保護し、次いで生成した本発明の化合物を遊離させ；次いで必要もしくは所望の場合、生成した本発明の化合物を本発明の他の化合物に転化しおよび/または所望により、生成した遊離化合物を塩に転化しまたは生成した塩を遊離化合物もしくは他の塩に転化し；および/または得られた異性体もしくはラセミ化合物の混合物を単一の異性体もしくはラセミ化合物に分離し；および/または所望によりラセ

10

20

30

40

50

ミ化合物を光学的鏡像異性体に分割することによって製造することができる。

本明細書に記載の方式で本発明の化合物に転化される出発化合物と中間体に存在する官能基、例えばアミノ基、カルボキシ基およびヒドロキシ基は、調製有機化学では共通の通常のプロテクト基によって任意に保護される。保護されたアミノ基、カルボキシ基およびヒドロキシ基は、緩やかな条件下で、分子の骨格を破壊することなくまたは他の望ましくない副反応を起こさずに、遊離のアミノ基およびヒドロキシ基に転化することができる。

保護基を導入する目的は、所望の化学的変換を実施するのに用いる条件下で、官能基が反応成分と望ましくない反応をしないように保護することである。特定の反応に対し保護基が必要なこととその選択は、当該技術分野の当業者にとって公知であり、そして保護される官能基（ヒドロキシ基、アミノ基など）の種類、置換基がその一部分である分子の構造と安定性および反応条件に依存している。

これらの条件を満たす公知のプロテクト基およびその導入と除去については、例えばJ.F.W. McOmie著“Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press社、ロンドン、ニューヨーク、1973年；およびT.W. Greene著“Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley社、ニューヨーク、1991年に記載されている。

上記方法における、カルボン酸類の機能誘導体は、例えば、その酸無水物特に混成酸無水物、酸ハロゲン化物、酸アジド、低級アルキルエステルおよび活性化エステルである。混成酸無水物としてはピバル酸または炭酸の低級アルカリ（エチル、イソブチル）ヘミエステル由来のものが好ましく；酸ハロゲン化物は例えば塩化物または臭化物であり；活性化エステルは例えばスクシンイミド、フタルイミドまたは4-ニトロフェニルのエステルであり；低級アルキルエステルは例えばメチルまたはエチルのエステルである。

本明細書で引用する反応のいずれかにおけるアルコールの反応性エステル誘導体は、強酸でエステル化された前記アルコールであり、特に、ハロゲン水素酸（hydrohalic acid）特に塩酸、臭化水素酸もしくはヨウ化水素酸、または硫酸のような無機強酸、または特に脂肪族もしくは芳香族のスルホン酸のような有機強スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸もしくは4-プロモベンゼンスルホン酸のごとき有機強酸によるエステルである。前記反応性エステル化誘導体は、特にハロ、例えばクロロ、プロモもしくはヨード誘導体、または脂肪族もしくは芳香族で置換されたスルホニルオキシ例えばメタンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ（トシルオキシ）誘導体である。

本発明の化合物を合成する上記方法は、ヒドロキサム酸類およびその誘導体を製造する、当該技術分野で一般に公知の方法にしたがって実施することができる。

上記方法（式IVで表される遊離カルボン酸と式Vで表される任意にヒドロキシ基が保護されたヒドロキシルアミン誘導体の縮合を行う）による合成は、縮合剤、例えば1,1-カルボニルジイミダゾール、またはN-(ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールでありもしくはなしで、ジメチルホルムアミドもしくはジクロロメタンのような不活性極性溶媒中、好ましくは室温で実施することができる。

上記の式IVの酸の反応性機能誘導体、例えば酸塩化物または混成酸無水物と、任意にヒドロキシを保護されたヒドロキシルアミンまたはその塩との縮合をトリエチルアミンのような塩基の存在下で行なう合成は、好ましくは約 -78 ~ +75 の範囲内の温度で、ジクロロメタンまたはトルエンのような不活性有機溶媒中で実施することができる。

上記方法における、保護された形態の（式Vの）ヒドロキシルアミンは、そのヒドロキシ基が例えばt-ブチルエーテル、ベンジルエーテルまたはテトラヒドロピラニルエーテルとして保護されているヒドロキシルアミンである。前記保護基は当該技術分野で公知の方法例えば水素化分解または加水分解で除去する。ヒドロキシルアミンは、塩酸ヒドロキシルアミンのようなヒドロキシルアミンの塩からその場で生成させることが好ましい。

式IVで表される出発カルボン酸は次のようにして製造することができる。

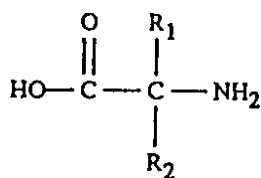
次式VI：

10

20

30

40



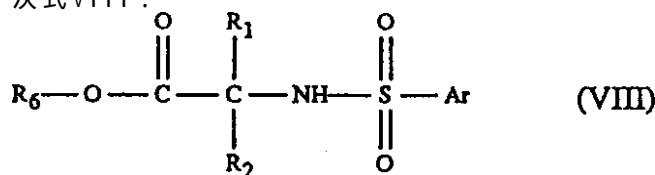
(式中、 $R_1$ と $R_2$ は本明細書で定義したのと同じ意味を有している)で表されるアミノ酸を、第一に、例えば塩化チオニルの存在下、低級アルコール例えばメタノールでエステル化し、得られたアミノエステルを、

次式VII:

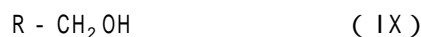


(式中、Arは上記定義と同じ意味を有する)で表される適当なアリアルスルホン酸の反応性機能誘導体、例えばアリアルスルホニルクロリドで、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリルのような極性溶媒を用いて処理して、

次式VIII:



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ およびArは本明細書で定義したのと同じ意味を有し、そして $R_6$ は保護基、例えば低級アルキルである)で表される化合物を得る。上記式VIIIで表される化合物を、適当な塩基、例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で、式IX:



(式中、Rは本明細書での定義と同じ意味を有する)で表されるアルコールの反応性エステル誘導体、例えば塩化物、臭化物またはヨウ化物の誘導体のようなハロゲン化物で処理する。式IVの化合物のエステルに相当する生成化合物を、好ましくは酸性条件下、標準の緩和なエステル加水分解法を用いて加水分解して式IVで表される酸が得られる。

式VI、VIIおよびIXで表される出発物質は当該技術分野で公知であり、当該技術分野で公知の方法または本明細書に記載の方法で製造することができる。

式VIで表される光学的に活性なD-アミノ酸類(R-エナンチオマー類)は、当該技術分野で公知の方法、例えばTetrahedron Letters, 28巻、39頁、1987年; J. Am. Chem. Soc., 109巻、7151頁、1987年およびJ. Am. Chem. Soc., 110巻、1547頁、1988年に記載されている方法によって製造することができる。

上記反応は、標準の方法で、例えば試薬に対して不活性でかつ試薬の溶媒である希釈剤、触媒、縮合剤もしくは他の試薬それぞれおよび/または不活性雰囲気ありまたは無しで、低温、室温または高温(使用される溶媒の沸点またはその近傍が好ましい)でかつ大気圧または大気圧を超える圧力下で実施される。

さらに本発明には上記方法の各種変形が含まれ、そのいずれかの段階で得ることができる中間生成物を出発物質として用いて残りのステップを実施するかもしれない方法そのいずれかの段階で停止するか、または出発物質を反応条件下その場で生成させるか、または反応成分をその塩もしくは任意に光学的に純品の鏡像異性体の形態で用いる。

また本発明の化合物および中間体はそれ自体公知の方法にしたがって互いに転化することができる。

また本発明は新規な出発物質およびその製造方法に関する。

出発物質と方法を選択することによって、これらの新しい化合物は、可能な異性体またはその混合物のうちの一つの形態になり、例えば、実質的に純品の幾何異性体(シスもしくはトランス)、光学異性体(鏡像異性体)、ラセミ化合物またはその混合物がある。上記の可能な異性体またはその混合物はこの発明の範囲に含まれる。

10

20

30

40

50

得られた異性体の混合物は、成分の物理化学的な差異に基づき、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶法によって、純品の幾何異性体もしくは光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ化合物に分離することができる。

得られた最終生成物または中間体のラセミ化合物は、公知の方法、例えば光学的に活性な酸または塩基によって得られる上記ラセミ化合物のジアステレオ異性体の塩を分離し次いでその光学的に活性の酸性もしくは塩基性の化合物を遊離させることによって、光学的鏡像異性体に分割することができる。したがって、本発明のヒドロキサム酸類またはカルボン酸中間体類は、例えばdもしくはl-(d-メチルベンジルアミン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、エフェドリン、デヒドロアピエチルアミン、ブルシンもしくはストリキニーネ)-塩類の分別結晶法によって、本発明の化合物の光学的鏡像異性体に分割することができる。

10

最終的に本発明の酸性化合物は、遊離型またはその塩として得られる。

本発明の酸性化合物は、エーテル系もしくはアルコール系の溶媒、例えば低級アルコールの存在下、有利に、医薬として許容しうる塩基例えばアルカリ金属水酸化物の水溶液によって、塩類に転化することができる。低級アルコールの溶液から、塩類とエーテル例えばジエーテルで沈澱させることができる。得られた塩は、酸で処理することによって遊離化合物に転化させることができる。またこれらのまたは他の塩類は得られる化合物を精製するのに使用できる。

本発明の遊離化合物とその塩の形態の化合物は密接に関連しているので、化合物は、本明細書で言及される場合はいつでも、対応する塩がその環境下で可能もしくは適当であるならば、対応する塩も意味する。

20

また本発明の化合物はその塩を含めて、その水和物の形態で得ることができ、またはその結晶化に用いられる他の溶媒を含有させることもできる。

本発明の医薬組成物は、ヒトを含めて哺乳類に経腸投与例えば経口もしくは直腸投与、経皮投与および非経口投与してマトリックス分解性メタロプロテイナーゼを阻害し、および該メタロプロテイナーゼに应答する障害を治療するのに適しており、そして本発明の薬理学的に活性の化合物の有効量を、単独または1種以上の医薬として許容しうる担体と組合わせて含有している。

本発明の薬理学的活性の化合物は、その有効量を、経腸もしくは非経口の投与に適している賦形剤または担体とともにまたは混合して含有している医薬組成物を製造するのに有用である。好ましいのは有効成分を下記の物質とともに含有する錠剤またはカプセルであり、それら物質は、a)希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン; b)滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸のマグネシウム塩もしくはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール; 錠剤用にc)結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン; 所望によりd)崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩または発泡混合物; および/またはe)吸収剤、着色剤、着香剤および甘味剤である。注射用組成物は等張水溶液または懸濁液が好ましく、そして坐剤は脂肪のエマルジョンまたは懸濁液から有利に製造される。前記組成物は、滅菌されおよび/または添加剤を含有していてもよい。添加剤としては例えば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧に調整する塩類および/または緩衝剤がある。さらに前記組成物はその外の治療上価値のある物質を含有していてもよい。前記組成分はそれぞれ、通常の混合法、造粒法またはコーティング法によって製造され、有効成分を、約0.1~75%好ましくは約1~50%含有している。

30

40

経皮投与用に適した配合物は、有効量の本発明の化合物を担体として含有している。有利な担体としては、宿主の皮膚を透過するのを助ける吸収性の薬理学的に許容しうる溶媒がある。経皮用具として典型的なのは、バックグ部材、化合物を任意に担体とともに含有する貯留部、宿主の皮膚に、制御され予め決められた速度で長期間にわたって、本発明の化合物を送達する速度制御バリアー(任意)、および皮膚に該用具を固定する手段を含ん

50

でなる包帯の形態の用具である。

局所例えば皮膚および眼に投与するのに適した配合物としては、当該技術分野で公知の水溶液、軟膏、クリーム剤またゲル剤が好ましい。

本発明の医薬配合物は、マトリックス分解性メタロプロテイナーゼを阻害する、上記定義の本発明の化合物の有効量を単独でまたは他の治療剤、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有する抗炎症剤と組合わせて、各々当該技術分野で報告されている有効な治療薬量で含有している。このような治療剤は当該技術分野で公知である。

シクロオキシゲナーゼ阻害活性を有する抗炎症剤の例はジクロフェナックナトリウム、ナプロキセン、イブプロフェンなどである。

本発明の化合物は、別の有効成分とともに、他の有効成分と同時に、他の有効成分の前にもしくは後に、同じかもしくは異なる投与経路で別々に、またはともに同じ医薬配合物で投与することができる。

10

投与される活性化化合物の投与量は、温血動物（哺乳類）の種、体重、年齢、および個体の症状、ならびに投与の形態に依存している。体重が約50～70kgの哺乳類に対して経口投与するのに用いる一回服用製剤は約25～250mgの有効成分を含有している。

以下の実施例は、本発明を例証するのを目的とするものであり本発明を限定するものではない。温度は で示してある。特にことわらない限り、蒸発はすべて減圧下で、好ましくは約15～100mmHg (= 20～133mbar) で実施する。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準的分析法、例えば微量分析法および分光特性値（例えばMS, IR, NMR）によって確認する。使用される略語は当該技術分野で普通の略語である。〔 〕<sub>0</sub>測定のための濃度はmg/lで示してある。

20

実施例 1 :

驚くべきことに、マクロファージメタロエラスターゼ活性の阻害に対応する症状の治療ならびにアテローム性動脈硬化および再狭窄の治療ならびに翼状片、角膜炎、円錐角膜、開放隅角緑内障または網膜症の治療から選択される眼症状の治療ならびに有害な作用を最小化するための屈折率手術（レーザーまたは切開）と組み合わせたこれらの適用における新規使用に対する以下の化合物がヨーロッパ特許第606 046号にすでに開示されている。

(a) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、これらの塩酸塩、L - 酒石酸塩、メタンサルホン酸塩およびマレイン酸塩、

30

(b) N - ヒドロキシ - 2 ( S ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩、

(c) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド塩酸塩、

(d) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 6 - クロロピペロニル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド、

(e) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ピペロニル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド、

(f) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピコリル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド、

40

(g) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩、

(h) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 4 , 4 - ジメチルペンタンアミド塩酸塩、

(i) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド塩酸塩、

(j) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ) - 5 - スルホニル ] - ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩、

(k) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) - アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩、

50

- ( l ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - エトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) - アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩、
- ( m ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド塩酸塩、
- ( n ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド塩酸塩、
- ( o ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - メチルキノリルメチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド塩酸塩、
- ( p ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド、
- ( q ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - フェニルアセトアミド、
- ( r ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - t - ブチルアセトアミド、
- ( s ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタンアミド、
- ( t ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- ( u ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 4 , 4 - ジメチルペンタンアミド、
- ( v ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 3 - ヒドロキシプロパンアミド、
- ( w ) N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] - 5 , 5 - ジメチルチアゾリジン - 4 ( S ) - カルボキシアミド、
- ( x ) N - ヒドロキシ - 1 - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ピロリジン - 2 ( S ) ) - カルボキシアミド、
- ( y ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - モルホリノ ) エチル ] アセトアミド、
- ( z ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - モルホリノ ) エチル ] アセトアミド、
- ( aa ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - モルホリノ ) エチル ] アセトアミド二塩酸塩、
- ( ab ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - モルホリノ ) エチル ] アセトアミド二塩酸塩、
- ( ac ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - モルホリノ ) エチル ] アセトアミド二塩酸塩、
- ( ad ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - チオモルホリノ ) エチル ] アセトアミド、
- ( ae ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ 2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル ] アセトアミド、
- ( af ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ 6 - [ クロロピペロニル ] アセトアミド、
- ( ag ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ 1 - ( ピラゾリル ) メチル ] アセトアミド、
- ( ah ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - [ 3 - ピコリル ] アセトアミド二塩酸塩、
- ( ai ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ ( 1 - メチル - 4 - イミダゾリル ) メチル ] アセトアミド塩酸塩、
- ( aj ) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミ

10

20

30

40

50

- ノ] - 2 - [(1 - メチル - 4 - イミダゾリル)メチル]アセトアミド塩酸塩、  
 (ak) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](3 - ピコリル)アミノ] - 2 - [(1 - メチル - 4 - イミダゾリル)メチル]アセトアミド塩酸塩、  
 (al) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](2 - ピコリル)アミノ] - 2 - [(1 - メチル - 4 - イミダゾリル)メチル]アセトアミド塩酸塩、  
 (am) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル)アミノ] - 2 - [(1 - メチル - 4 - イミダゾリル)メチル]アセトアミド塩酸塩、  
 (an) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ピペロニル)アミノ] - 2 - [(1 - メチル - 4 - イミダゾリル)メチル]アセトアミド塩酸塩、  
 (ao) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ]プロピオンアミド、  
 (ap) メチル 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ]プロピオノエート、  
 (aq) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 4 - チオメチルブチルアミド、  
 (ar) N - ヒドロキシ - 2 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 4 - (メチルスルホニル)ブチルアミド、  
 (as) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - プロピオンアミド、  
 (at) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 2 - ベンジルアセトアミド、  
 (au) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 6 - (N, N - ジメチルアミノ)ヘキサナムド塩酸塩、  
 (av) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](3 - ピコリル)アミノ] - 6 - (N, N - ジメチルアミノ)ヘキサナムド二塩酸塩、  
 (aw) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](2 - ピコリル)アミノ] - 6 - (N, N - ジメチルアミノ)ヘキサナムド二塩酸塩、  
 (ax) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 6 - [(N, N - ジメチルグリシル)アミノ]ヘキサナムド塩酸塩、  
 (ay) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - テトラヒドロチオピラン、  
 (az) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - テトラヒドロピラン、  
 (ba) 1 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 1 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - シクロヘキサン、  
 (bb) 1 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 1 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - シクロペンタン、  
 (bc) 1 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 1 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](3 - ピコリル)アミノ] - シクロヘキサン、  
 (bd) 1 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 1 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](3 - ピコリル)アミノ] - シクロプロパン塩酸塩、  
 (be) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 1 - [ベンジル] - ピペリジン、  
 (bf) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル)アミノ] - 1 - [ジメチルアミノアセチル] - ピペリジン塩酸塩、  
 (bg) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル) - アミノ] - 1 - [3 - ピコリル] - ピペリジン二塩酸塩、  
 (bh) 4 - [N - ヒドロキシ - カルバモイル] - 4 - [[4 - メトキシベンゼンスルホニル](ベンジル) - アミノ] - 1 - [カルボメトキシメチル] - ピペリジン塩酸塩、

10

20

30

40

50

- (bi) 4 - [ N - ヒドロキシ - カルバモイル ] - 4 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - ピペリジン トリフルオロアセテート、
- (bj) 4 - [ N - ヒドロキシ - カルバモイル ] - 4 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) - アミノ ] - 1 - [ t - ブトキシカルボニル ] - ピペリジン、
- (bk) 4 - [ N - ヒドロキシカルバモイル ] - 4 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) - アミノ ] - 1 - [ メチルスルホニル ] - ピペリジン、
- (bl) 4 - [ N - ヒドロキシカルバモイル ] - 4 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 1 - [ メチル ] - ピペリジン 塩酸塩、
- (bm) 4 - [ N - ヒドロキシカルバモイル ] - 4 - [ [ メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 1 - [ モルホリノカルボニル ] - ピペリジン、
- (bn) 4 - [ N - ヒドロキシカルバモイル ] - 4 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 1 - [ 4 - ピコリル ] - ピペリジン二塩酸塩、
- (bo) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] アセトアミド、
- (bp) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (bq) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (シクロヘキシルメチル) アミノ ] アセトアミド、
- (br) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (シクロヘキシル) アミノ ] アセトアミド、
- (bs) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (フェネチル) アミノ ] アセトアミド、
- (bt) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (3 - メチルブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (bu) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (sec - ブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (bv) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (tert - ブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (bw) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (4 - フルオロベンジル) アミノ ] アセトアミド、
- (bx) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (4 - クロロベンジル) アミノ ] アセトアミド、
- (by) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (イソプロピル) アミノ ] アセトアミド、
- (bz) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (4 - メチルベンジル) アミノ ] アセトアミド、
- (ca) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (3 - フェニル - 1 - プロピル) アミノ ] アセトアミド、
- (cb) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (4 - フェニルブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (cc) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ ] アセトアミド、
- (cd) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (4 - フェニルベンジル) アミノ ] アセトアミド、
- (ce) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (2, 2, 2 - トリフルオロメチル) アミノ ] アセトアミド、
- (cf) N - ヒドロキシ - 2 - [ ベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (cg) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - トリフルホロメチルベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、

10

20

30

40

50

- (ch) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - クロロベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (ci) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メチルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cj) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - フルオロベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (ck) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ ベンゼンスルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cl) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ニトロベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cm) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ( tert ) - ブチルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cn) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メチルスルホニルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (co) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cp) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cq) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 2 , 5 - ジメトキシベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cr) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cs) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル ] ( イソブチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (ct) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - スルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cu) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホニル ] ( ベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cv) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - メトキシベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cw) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピコリル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cx) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cy) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( ピペロニル ) アミノ ] アセトアミド、
- (cz) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ピペリジニルエチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (da) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - キノリニルメチル ) アミノ ] アセトアミド、
- (db) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - ピコリル ) アミノ ] アセトアミド、
- (dc) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 6 - クロロピペロニルアミノ ) アセトアミド、
- (dd) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3,4,5 - トリメトキシベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (de) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - メトキシベンジル ) アミノ ] アセトアミド、
- (df) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - [ 4 - モルホリノ ] エチル ) アミノ ] アセトアミド、

10

20

30

40

50

- (dg) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - アミノベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dh) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ジメチルアミノベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (di) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ヘキシルオキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dj) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - エトキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dk) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ブチルオキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dl) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ( 3 - メチル ) ブチルオキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dm) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ヘプチルオキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dn) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - ( シクロヘキシルメトキシ ) ベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (do) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - イソプロピルオキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dp) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - エトキシエトキシベンゼンスルホニル ] (イソブチル) アミノ ] アセトアミド、
- (dq) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 2 - [ ( 2 - メチル - 5 - テトラゾリル ) メチル ] アセトアミド、
- (dr) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 2 - [ ( 1 - メチル - 5 - テトラゾリル ) メチル ] アセトアミド、
- (ds) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] (ベンジル) アミノ ] - 2 - [ ( 5 - テトラゾリル ) メチル ] アセトアミド、
- (dt) N - ヒドロキシ - 2 - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - フェニルベンジル ) アミノ ] - 2 - [ ( 5 - テトラゾリル ) メチル ] アセトアミド、
- (du) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミドおよびその塩酸塩、
- (dv) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミドおよびその塩酸塩、
- (dw) N - ( ベンジルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- (dx) N - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- (dy) N - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- (dz) N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- (ea) N - ( 2 - メトキシベンジルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド、
- (eb) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 ( R ) - ( 3 - ピコリルオキシ ) ブタンアミド二塩酸塩、
- (ec) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシル ) アセトアミド塩酸塩、
- (ed) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - ( 2 - ピリジル ) エチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド、
- (ee) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ( 3 - ピリジル ) プロピル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド、

10

20

30

40

50

(ef) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 2 - メチル - ピリド - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド、

(eg) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 4 - テトラヒドロピランメチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド、

(eh) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - N - メチルピペリジニル ) アセトアミド塩酸塩。

実施例 1 で言及した各化合物は中性の形でまたは医薬として許容されうる塩たとえば前記リストに言及した特定の塩の形のいずれかで使用される。

比較例 A ( ヨーロッパ特許第 606046 号の実施例 1 ( a ) に相当 ) :

( a ) N - ( t - ブチルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド ( 4.1g , 9.13 ミリモル ) を、丸底フラスコ中でエタノール ( 0.53ml , 9.13 ミリモル ) を含むジクロロエタン ( 150ml ) に溶かし、反応物を - 10 まで冷却する。塩酸ガス ( レクチャービン ( lecture bottle ) から ) 30 分間泡状にして通す。反応物をシールし、室温までゆっくり温め、そして 2 日間攪拌する。溶媒を蒸発により 1/3 の容量まで減らし、エーテルとともに磨砕する。混合物を濾過し、濾過ケーキを除去し、減圧下に乾燥すると、白色個体として N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミド塩酸塩が得られる、m.p. 169 - 170 ( 分解 )。

出発物質は以下のように調製される :

( b ) 室温でトリエチルアミン ( 19.4g , 192.0 ミリモル ) を含む 1 : 1 ジオキサン / 水 ( 200 ml ) に D - バリン ( 15.0g , 128.0 ミリモル ) が溶解している液へ、4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド ( 29.0g , 141.0 ミリモル ) を添加し、そして反応混合物を室温で一晩攪拌する。次いで混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N 塩酸水溶液および水で洗浄する。有機層を再びブラインで洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、溶媒を蒸発すると、粗生成物として N - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] - ( D ) - バリンが得られる。この粗生成物 ( 15.0g ) が N , N - ジメチルホルムアミド - ジ - t - ブチルアセタール ( 50ml , 206.5 ミリモル ) を含むトルエン ( 100ml ) に溶解している液を、95 まで 3 時間加熱する。次いで溶媒を蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 30% 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製すると、N - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] - ( D ) - バリン t - ブチルエステルが得られる。

( c ) ジメチルホルムアミド ( 200ml ) 中に N - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] - ( D ) - バリン t - ブチルエステル ( 4.38g , 13.0 ミリモル ) が溶解している液へ、3 - ピコリルクロリド ( 2.3g , 14.0 ミリモル ) 次いで炭酸カリウム ( 17.94g , 130.0 ミリモル ) を添加する。反応混合物を室温で 2 日間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、溶媒を蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 酢酸エチル ) により精製すると t - ブチル 2 ( R ) - [ N - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] - ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノンが得られる。

( d ) t - ブチル 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノエート ( 5.3g , 12.2 ミリモル ) を塩化メチレン ( 150ml ) に溶かし、- 10 まで冷却する。塩酸ガスを溶液へ 10 分間泡状に通す。反応混合物をシールし、室温まで温め、4 時間攪拌する。次いで溶媒を蒸発すると、2 ( R ) - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタン酸塩酸塩が得られる。

( e ) 2 ( R ) - [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタン酸塩酸塩 ( 5.0g , 12.06 ミリモル )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1.63g , 12.06 ミリモル )、4 - メチルモルホリン ( 6.6ml , 60.31 ミリモル ) および 0 - t - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 54.55g , 36.19 ミリモル ) を、塩化メチレン ( 200ml ) に溶かす。N - [ ジメチルアミノプロピル ] - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 3.01 g , 15.68 ミリモル ) を添加し、反応物を一晩攪拌する。反応物を次いで水で希釈し、塩化

10

20

30

40

50

メチレンで抽出する。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (2%メタノール/塩化メチレン) により精製すると N - ( t - ブチルオキシ ) - 2 ( R ) - [ [ 4 - メトキシベンゼンスルホニル ] ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンアミドが得られる。

比較例 B ( ヨーロッパ特許第606046号の実施例32に相当 ) :

( a ) N - ( t - ブチルオキシ ) - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - N - メチルピペリジニル ) アセトアミド ( 733.0mg , 1.46ミリモル ) を、エタノール ( 67.0mg , 146ミリモル ) を含む塩化メチレン ( 60ml ) に溶かし、反応物を - 10 まで冷却する。塩酸ガス ( レクチャーピンから ) を15分間泡状に通す。反応物をシールし、室温までゆっくり温め、そして6日間攪拌する。溶媒を蒸発により 1/3 の容量まで減らし、エーテルで磨砕する。混合物を濾過し、濾過ケーキを除去し、減圧下に乾燥すると、N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - N - メチルピペリジニル ) アセトアミド塩酸塩が明るい黄褐色固体が得られる、m.p.>160 ( 分解 ) 。

10

出発物質は以下のように調製される :

( b ) 2 N 塩酸 ( 100ml ) 中にエチル 4 - ピリジルアセテート ( 11.17g , 67.62ミリモル ) が溶解している液へ酸化白金 ( IV ) ( 275mg ) を添加する。混合物をパール水素添加装置中で60時間水素圧 50psi (=3.45パール) 下に振盪する。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH 8 - 9 まで塩基性化し、塩化メチレンで洗浄する。水層を減圧下に濃縮すると白色固体としてナトリウム 4 - ピペリジルアセテートが得られる。0 で 3 : 1 水/ジオキサン ( 200ml ) 中に粗生成物 ( 5.0g , 30.3ミリモル ) が溶解している液へ、ジオキサン ( 25ml ) 中にジ - t - ブチルジカルボネート ( 6.38g , 39.3ミリモル ) が溶解している液を一度に加える。濁った反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌する。混合物を濾過し、0 まで冷却し、冷 6 N 塩酸 ( pH = 2 - 3 ) で酸性化する。この溶液を酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を蒸発すると N - t - BOC - ピペリジン - 4 - 酢酸が白色結晶固体として得られる。

20

( c ) - 78 でテトラヒドロフラン中に N - t - BOC - ピペリジン - 4 - 酢酸 ( 4.67g , 19.22ミリモル ) が溶解している液へ、トリエチルアミン ( 2.53g , 24.99ミリモル ) 、次いで塩化ピバロイル ( 2.55g , 21.14ミリモル ) を添加する。得られた白色スラリーを - 78 で15分間攪拌し、45分間 0 まで温め、- 78 まで再冷却する。分離フラスコにおいて ( R ) - ( + ) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン ( 4.09g , 23.1ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 50ml ) に溶かし、ヘキサン中の 1M n - ブチルリチウム ( 14.4ml , 23.06ミリモル ) を - 78 で滴下する。溶液をカニューレを介して前記の白色スラリーへ - 78 で添加する。反応混合物を - 78 で15分間攪拌し、室温まで2.5時間かけて温める。混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で急冷し、テトラヒドロフランを減圧下に蒸発する。残りの水層を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、溶媒を減圧下に蒸発する。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( 75% - 50%ヘキサン/酢酸エチル ) により精製すると、3 - [ 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) - 1 - オキソエチル ] - 4 ( R ) - ( ベンジル ) - 2 - オキサゾリジノンが得られる。

30

40

( d ) - 78 でテトラヒドロフラン ( 175ml ) に 3 - [ 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) - 1 - オキソエチル ] - 4 ( R ) - ( ベンジル ) - 2 - オキサゾリジノン ( 7.54g , 18.76ミリモル ) が溶解している液へ、トルエン ( 37.5ml , 18.76ミリモル ) 中に 0.5M カリウムビス ( トリメチルシリルアミド ) が溶解している液を添加する。混合物を - 78 で 20 分間攪拌後、テトラヒドロフラン ( 55ml ) にトリシラジド ( 7.25g , 23.4ミリモル ) が溶解し予 - 冷却した溶液を、カニューレを介して - 78 で添加する。反応混合物を - 78 で 15 分間攪拌し、酢酸 ( 3.38g , 56.28ミリモル ) を添加し、次いで水浴に浸漬して直ちに室温まで温める。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。テトラヒドロフランを減圧下に除去し、得られた残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルの間に分配する。水層を除去し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し

50

、減圧下に濃縮する。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（30% - 50%酢酸エチル/ヘキサン）により精製すると、3 - [ 2 - ( R ) - アジド - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) - 1 - オキソエチル ] - 4 ( R ) - ( ベンジル ) - 2 - オキサゾリジノンが得られる。

( e ) 0 で 3 : 1 テトラヒドロフラン/水 ( 200ml ) 中に 3 - [ 2 - ( R ) - アジド - 2 - ( N - BOC - 4 - ピペリジニル ) - 1 - オキソエチル ] - 4 ( R ) - ( ベンジル ) - 2 - オキサゾリジノン ( 5.84g , 13.17ミリモル ) が溶解した液へ、30%過酸化水素水溶液 ( 5.12ml , 52.67ミリモル ) 次いで水酸化リチウム-水和物 ( 1.11g , 26.34ミリモル ) を添加する。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。混合物を 0 で亜硫酸ナトリウム ( 7.1g ) を添加することにより急冷する。テトラヒドロフランを減圧下に除去し、残りの水層をさらに水で希釈する。次いでこの水層を塩化メチレンで洗浄し、1 N 塩酸で酸性化する。得られる酸性水層を酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧下に濃縮すると、粗 2 - ( R ) - アジド - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) 酢酸が得られる。

( f ) 0 でメタノール ( 100ml ) に塩化ズ ( II ) ( 3.14g , 16.55ミリモル ) が溶解した予め攪拌した液へ、メタノール ( 25ml ) 中に 2 - ( R ) - アジド - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) 酢酸 ( 2.35g , 8.27ミリモル ) が溶解した液を滴下する。反応混合物を 0 で 10 分間攪拌し次いで一晩室温まで温める。メタノールを減圧下に除去すると、粗 R - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) グリシンが得られ、これは精製することなく次の反応に直接使用される。前記反応からの粗生成物を 2:1 ジオキサン/水 ( 120ml ) およびトリエチルアミン ( 7.53g , 74.43ミリモル ) に溶かし、0 まで冷却する。この混合物へ 4 - メトキシベンジルスルホニルクロリド ( 2.22g , 10.75ミリモル ) を添加し次いで反応混合物を室温まで一晩温める。ジオキサンを減圧下に除去し、残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルの間に分配する。塩基性水層を除去し、1 N 塩酸で酸性化し、そして酢酸エチルで抽出する。得られたエマルジンを、酢酸エチルで洗浄するセライトパットに通す。有機濾液を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧下に濃縮すると、2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) 酢酸が粗生成物として得られる。

( g ) N , N - ジシクロヘキシルアミン ( 1.22g , 6.73ミリモル ) およびベンジルブロミド ( 1.15g , 6.73ミリモル ) を含むジメチルホルムアミド ( 60ml ) 中に、粗 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) 酢酸 ( 2.88g ) が溶解している液を、室温で 3.5 時間攪拌する。この同じ反応混合物へ、再びベンジルブロミド ( 1.26g , 7.4ミリモル ) 続いて炭酸カリウム ( 6.5g , 47.11ミリモル ) を添加する。反応混合物を、週末にかけて室温で攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出物を、ブライン洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧下に濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( 15% - 25%酢酸エチル/ヘキサン ) により精製すると、ベンジル 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) アセテートが得られる。

( h ) ジクロロメタン ( 50ml ) にベンジル 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) アセテート ( 2.0g , 3.3ミリモル ) が溶解した液を 0 まで冷却し、塩酸ガス ( レクチャービンから ) を 10 分間泡状に通す。反応混合物を 30 分間室温まで温める。溶媒を減圧下に除去すると、ベンジル 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) アセテート塩酸塩が白色泡状物として得られる。

( i ) 還流するまで加熱したベンジル 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( N - t - BOC - 4 - ピペリジニル ) アセテート塩酸塩 ( 1.28g , 2.35ミリモル ) の溶液へ、蟻酸ナトリウム ( 480.0mg , 7.06ミリモル ) およびホルムアルデヒド ( 0.57ml , 7.06ミリモル ) を添加する。反応混合物を 10 分間還流し、追加のホルムアルデヒドのアリコート ( 0.57ml , 7.06ミリモル ) を二回 10 分間隔で添加する。反応混合物をさらに 3 時間還流する。蟻酸を減圧下に除去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム

10

20

30

40

50

水溶液および酢酸エチルの間に分配する。塩基性水層をさらに酢酸エチルで抽出する。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧下に濃縮するとベンジル 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (4 - N - メチルピペリジニル) アセテートが粗生成物として得られる。この粗生成物 (1.23g) を 3 N HCl (40ml) に溶解した液を、120 °C で 2 日間還流する。混合物を減圧下に濃縮すると酸が粗生成物として得られる。この粗生成物 (1.08g) が塩化メチレン (75ml) に溶解した液へ、1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール (0.312g, 2.31ミリモル)、4 - メチルホルリン (1.64g, 16.17ミリモル)、0 - t - ブチルヒドロキシアミン塩酸塩 (870.0mg, 6.93ミリモル)、続いて N - [ジメチルアミノプロピル] - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (576.0mg, 3.0ミリモル) を添加する。反応混合物を一晩室温で攪拌する。反応物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、溶媒を蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (3% - 7%メタノール/0.5%水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン) により精製すると、N - (t - ブチルオキシ) - 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (4 - N - メチルピペリジニル) アセトアミドが得られる。

10

**実施例 2:** (a) N - ヒドロキシ - 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (N - (ジメチルアミノアセチル) - 4 - ピペリジニル) アセトアミド, m.p. 130-150 °C, を、N - ヒドロキシ 2 (R) - [ [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (4 - N - メチルピペリジニル) アセトアミド塩酸塩と同様にして製造する [ 参考例 B 又は EP-A-606 046, 例 32, 34-35 頁参照 ]。

20

必要な中間体を次の如く製造する:

塩化メチレン (50ml) に溶解したベンジル - 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] 2 - (4 - ピペリジニル) アセタート [ 0.866g、常法で、例えば HCl ガスで処理することにより、参考例 B (g) の生成物中の BOC 基を分離して放出させることによって得られる ] に、N, N - ジメチルグリシン (0.172g)、N - メチルホルリン (0.7ml)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.215g) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0.610g) を添加する。混合物を、週末にわたって室温で攪拌し、水で希釈し次いで塩化メチレンで抽出する。一緒にした有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥しそして蒸発乾固しベンジル 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 [ N - ジメチルアミノアセチル) - 4 - ピペリジニル ] アセタートを得る。このベンジルエステルを、例えば Pd/C の存在下水素化により対応する酸に変換する。BOC - 保護ヒドロキサム酸への酸の変換は、参考例 B (i) に記載される如く行なわれる。BOC 基は参考例 A (a) で記載される如く除去される。

30

(b) N - t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジン酢酸から出発し、N - ヒドロキシ - 2 - (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (3 - ピロリジニル) - アセトアミド塩酸塩, m.p. 160 °C (分解) もまた同様に製造される - 特に、参考例 B (c) ~ (i) および参考例 A (a) を参照のこと -。

(c) N - t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジン酢酸から出発し、N - ヒドロキシ - 2 - (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (ベンジル) アミノ ] - 2 - (N - t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) - アセトアミド塩酸塩, m.p. 120 °C (分解) もまた同様に製造される - 特に、参考例 B (c) ~ (i) および参考例 A (a) を参照のこと。

40

(d) テトラヒドロピラニル - 4 - 酢酸から出発し、N - ヒドロキシ - 2 - (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (4 - ピコリル) アミノ ] - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド塩酸塩, m.p. 152 °C (分解) もまた同様に製造される - 特に、参考例 B および参考例 A (a) を参照のこと -。

**実施例 3:** 参考例 A および B (並びに EP-A-606046 の実施例 1 ~ 32)、特に参考例 A に準じ、N - ヒドロキシ - 2 (R) - [ (4 - メトキシベンゼンスルホニル) (3 - ピコリル) アミノ ] - 2 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - アセトアミド塩酸塩, m.p. 130-155 °C を製造する出発物質を次のように製造する:

50

D - 4 - ヒドロキシフェニルグリシン (10g) を、3 N 水酸化ナトリウム (20ml) に溶解する。水 (180ml) およびラネーニッケル (27g) を添加する。反応混合物を約 3 気圧 (= 3.04バール) および 50 ~ 80 °C で一夜水素化する。

反応混合物を濾過し次いで容量を約 85ml の減少させそしてジオキサン (85ml) を加える。4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシン (Coll. Czech. Chem. Comm. 49, 712-742(1984)) の溶液を、0 °C に冷却し次いでトリエチルアミン (11.37ml) および塩化 4 - メトキシベンゼンスルホニルで処理する。反応混合物を室温まで放温させ次いで週末にわたって攪拌する。ジオキサンを真空下で除去し次いで残りの水性溶液を 1 N 塩酸で希釈する。生成沈殿物を集め、水およびエーテルで洗い (R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシンを得、これを塩化チオニルの存在下、メタノールで処理しメチルエステルに変換する。塩化メチレン (8 ml) に溶解した (R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシン) - メチルエステル (0.859g) の溶液に、無水酢酸 (2.26ml) およびピリジン (3.90ml) を添加する。反応混合物を室温で一夜攪拌し、メタノールで急冷し、1 N 塩酸で洗いそして塩化メチレンで抽出する。塩化メチレン抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し次いで蒸発乾固し、(R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - アセチルオキシシクロヘキシルグリシンメチルエステルを生成する。24時間還流下で 3 N HCl と共に加熱させ、(R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシンを生成する。

10

実施例 4 : 参考例 A および B 並びに実施例 2 ~ 3 ( および EP-A-606046 の実施例 1 ~ 32 ) に準じて以下の化合物 ( a ) および ( b ) を製造する。

20

( a ) N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( トランス - 4 - ジメチルアミノシクロヘキシル ) アセトアミド塩酸塩 , m.p. 138-146 ( 特に参考例 A を参照のこと ) 。

塩化メチレン (30ml) に溶解した塩化オキサリル (1.25g) の溶液を、徐々に添加する。反応混合物を、- 78 °C で約 30 分間攪拌し次いで塩化メチレン (30ml) に溶解した (R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシン - メチルエステル (2.34g) を滴下する攪拌を、- 78 °C で 30 分間継続し次いで 0 °C で 30 分間継続する。反応混合物を再び - 78 °C に冷却し、トリエチルアミン (7.3ml) を滴下し、次いで反応混合物を - 78 °C で 30 分間攪拌し、一時間にわたって室温に加温させ、塩化メチレンで希釈し、先ず 1 N 塩酸で洗い次いでブラインで洗う。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し次いで得られた生成物をヘキサン中の 50 ~ 60% 酢酸エチルを用いフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として (R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - オキシシクロヘキシルグリシンメチルエステルを得る。室温で炭酸カリウムの存在下、DMF 中で臭化ベンジルで処理することにより、(R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - N - ベンジル - 4 - オキシシクロヘキシルグリシン - メチルエステルをオイルとして得る。ケトン (2.2g) を、塩化メチレン (3 ml) およびイソプロパノール (60ml) 中に溶解する。モレキュラーシーブ (3 Å, 1.5g)、水素化ホウ素シアノナトリウム (0.311g) および酢酸アンモニウム (3.81g) を添加する。反応混合物を室温で一夜攪拌し、濾過し次いで蒸発乾固する。残留物を水および塩化メチレン間に分配し次いで生成物を塩化メチレンで抽出する。得られた生成物を、溶離剤としてメタノール / 塩化メチレン / 0.5% 水酸化アンモニウムを用いフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - N - ベンジル - 4 - アミノシクロヘキシルグリシンメチルエステルを得た。ギ酸 / ホルムアルデヒド / 蟻酸ナトリウムを用い還流温度で N - メチル化し、次いで還流温度で 3 N 塩酸を用いて加水分解し、2 - (R) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( トランス - 4 - ジメチルアミノシクロヘキシル ) - 酢酸を得る。

30

40

( b ) 一方では (R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルグリシンベンジルエステル (特に実施例 2 ( a ) および参考例 A を参照のこと) から製造される、(R) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - N - ベンジル - 4 -

50

アミノシクロヘキシルグリシンベンジルエステルから得られる、N - ヒドロキシ - ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ トランス - 4 - ( ジメチルアミノアセチルアミノ ) シクロヘキシル ] アセトアミド塩酸塩、m.p. 163 ~ 170 。

実施例 5 : 参考例 A および B および実施例 2 ~ 4 ( 並びに EP-A-606046 の実施例 1 ~ 32 ) に準じて以下の化合物を製造する :

( a ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - テトラヒドロフラニル ) - アセトアミド , m.p. 89-92 , [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 4.82 ( c 8 , CH<sub>3</sub>OH ) .

出発物質、R - ( 2 - テトラヒドロフラニル ) - グリシンを、J. Am. Chem. Soc. 110 ( 1988 ) 1547 に従って製造する。 10

( b ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - テトラヒドロフラニル ) - アセトアミド , m.p. 91-93 , [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 0.62 ( c 7.0 , CH<sub>3</sub>OH ) ;

( c ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - テトラヒドロフラニル ) - アセトアミド , m.p. 143-144 ; [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 1.03 ( c 6.4 , CH<sub>3</sub>OH ) ;

( d ) N - ヒドロキシ - 2 ( S ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 3 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - テトラヒドロフラニル ) - アセトアミド , m.p. 162-163 ; [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 4.22 ( c 6.5 , CH<sub>3</sub>OH ) ; 20

( e ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( トランス - 4 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロフラニル ) - アセトアミド , m.p. 53-56 , ジアステレオ異性体の混合物として ; 出発物質、トランス - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - テトラヒドロフラニル ) グリシンを J. Am. Chem. Soc. 110 ( 1988 ) 4533 に従って製造する ;

( f ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - オキサシクロオクチル ) アセトアミド , m.p. 152-157 , ジアステレオ異性体の混合物として ;

( g ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) - アミノ ] - 2 - ( 4 - オキサシクロヘプチル ) アセトアミド塩酸塩、m.p. 130-145 , ジアステレオ異性体の混合物として ; 30

( h ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - シクロオクチル - アセトアミド塩酸塩、m.p. 124-140 ;

( i ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - オキソヘキサヒドロ - アゼピン - 5 - イル ) アセトアミド塩酸塩、ジアステレオ異性体 A , m.p. 160-172 ( 分解 )

( j ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - オキソヘキサヒドロ - アゼピン - 5 - イル ) アセトアミド塩酸塩、ジアステレオ異性体 B , m.p. 155-170 ;

( k ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - オキソヘキサヒドロ - アゼピン - 5 - イル ) アセトアミド、ジアステレオ異性体 A , m.p. 115-130 ; 40

( l ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - ( 2 - オキソヘキサ - ヒドロアゼピン - 5 - イル ) アセトアミド、ジアステレオ異性体 B , m.p. 120-140 ;

( m ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( n - プロピル ) アミノ ] - 3 , 4 - ジメトキシ - ブタンアミド、m.p. 53-55 ;

( n ) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( n - プロピル ) アミノ ] - 3 - メトキシ - 3 - ( N - 第三ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル ) プロピオンアミド、m.p. 102-103 ; 50

(o) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( N - エトキシ - カルボニル - 4 - ピペリジル ) - アセトアミド塩酸塩、m.p. 145-158 ° ( 分解 ) ; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 19.83 ( c = 5.56mg / ml、メタノール ) ;

(p) N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - アセトアミド塩酸塩、ジアステレオ異性体A, m.p. 169-170 ° ( 分解 ) ;

(q) N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - アセトアミド塩酸塩、ジアステレオ異性体B, m.p. 158-161 ° ( 分解 ) ;

(r) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( 4 - ピコリル ) アミノ ] - 2 - ( シス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセトアミド塩酸塩、m.p. 175-180 ° , [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 14.04 ( c = 6.37mg / ml、メタノール ) ;

(s) N - ヒドロキシ - 2 ( R ) - [ ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) ( ベンジル ) アミノ ] - 2 - [ トランス - 4 - ( エトキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシル ] - アセトアミド、m.p. 105-115 ° .

実施例 6 : 各々が、25mgの活性成分、例えば実施例 1 ~ 5 の 1 つで述べられた化合物を含有する3000個のカプセル剤の製造 :

|                             |         |    |
|-----------------------------|---------|----|
| 活性成分                        | 75.00g  |    |
| ラクトース                       | 750.00g |    |
| アビセルPH 102                  | 300.00g | 20 |
| ( 微結晶セルロース )                |         |    |
| ポリプラスドン ( Polyplasdone ) XL | 30.00g  |    |
| ( ポリビニルピロリドン )              |         |    |
| 精製水                         | 適量      |    |
| ステアリン酸マグネシウム                | 9.00g   |    |

活性成分を、No. 30手動篩を通過させる。

活性成分、ラクトースPH 102およびポリプラスドンXLをミキサー中で15分間ブレンドする。ブレンドを、十分な水 ( 約500ml ) で造粒し、35 でオープン中で一夜乾燥し、次いでNo. 20篩を通過させる。

ステアリン酸マグネシウムをNo. 20篩を通過させ、造粒混合物に添加し、次いで混合物をミキサー中で5分間ブレンドする。ブレンドを、各25mgの活性成分に相当するブレンドの量を含むNo. 0硬ゼラチンカプセル中に封入する。

10

20

30

---

フロントページの続き

(72)発明者 パーカー, デビット トーマス  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 07039, リビングストン, イースト ノースフィールド  
ロード 291

(72)発明者 ジェン, アルコ インチェウ  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08854, ピスカタウェイ, ピッツバーグ アベニュー 5

審査官 吉良 優子

(56)参考文献 特開平06-256293(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C311/19

C07D207/08

C07D211/34

C07D213/71

C07D401/12

CA(STN)

REGISTRY(STN)