

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-500351

(P2006-500351A)

(43) 公表日 平成18年1月5日(2006.1.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/54 (2006.01)	C O 7 D 239/54 Z C C B	4 C O 6 3
A61K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C O 6 5
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 7 2
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A61K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 105 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-527212 (P2004-527212)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月4日 (2003.8.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年4月14日 (2005.4.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/003525
 (87) 国際公開番号 W02004/014868
 (87) 国際公開日 平成16年2月19日 (2004.2.19)
 (31) 優先権主張番号 60/403,023
 (32) 優先日 平成14年8月13日 (2002.8.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391011308
 ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
 テッド、ライアビリティ、カンパニー
 WARNER-LAMBERT COMP
 ANY LLC
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
 9 5 O, モーリス・プレインズ, テーパー
 ・ロード 201
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

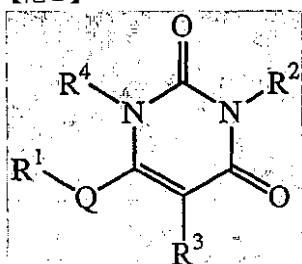
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ-1 3 阻害剤としてのピリミジン-2, 4-ジオン誘導体

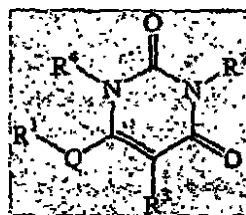
(57) 【要約】

本発明は、 R^1 、 Q 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が明細書で定義した通りである式 I により定義される化合物、又は薬学的に許容できるその塩を提供する。本発明は、式 I の化合物を含んでなる医薬組成物、MMP-1 3 阻害剤としての式 I の化合物の使用も提供する。

【化1】



(I)



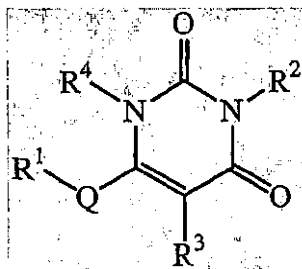
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、

式中：

R¹は、

C₅又はC₆シクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたC₅又はC₆シクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

C₈～C₁₀ビシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたC₈～C₁₀ビシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

20

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

8～10員ヘテロビシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された8～10員ヘテロビシクロアルキルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

フェニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたフェニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

ナフチルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたナフチルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロアリールー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された5又は6員ヘテロアリールー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

8～10員ヘテロビアリールー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

30

置換された8～10員ヘテロビアリールー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロシクロアルキルーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキルーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

ビフェニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたビフェニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロアリールーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された5又は6員ヘテロアリールーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロアリールー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

40

置換された5又は6員ヘテロアリールー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

フェニルーLー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたフェニルーLー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

8～10員ヘテロビアリールーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された8～10員ヘテロビアリールーフェニレニルー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

フェニルー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたフェニルー (5又は6員ヘテロアリーレニル)ー (C₁～C₈アルキレニル)_m；

；

50

ナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - (C₁~C₈アルキレニル)_m ;
置換されたナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - (C₁~C₈アルキレニル)_m

;

フェニル- (8~10員ヘテロビアリーレニル) - (C₁~C₈アルキレニル)_m ; 及び
置換されたフェニル- (8~10員ヘテロビアリーレニル) - (C₁~C₈アルキレニル)_m

から独立に選択され ;

R²は、

H ;

C₁~C₆アルキル ;

フェニル- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

置換されたフェニル- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

ナフチル- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

置換されたナフチル- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

5又は6員ヘテロアリール- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

置換された5又は6員ヘテロアリール- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

8~10員ヘテロビアリール- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

置換された8~10員ヘテロビアリール- (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

フェニル-O- (C₁~C₈アルキレニル) ;

置換されたフェニル-O- (C₁~C₈アルキレニル) ;

フェニル-S- (C₁~C₈アルキレニル) ;

置換されたフェニル-S- (C₁~C₈アルキレニル) ;

フェニル-S(O)- (C₁~C₈アルキレニル) ;

置換されたフェニル-S(O)- (C₁~C₈アルキレニル) ;

フェニル-S(O)₂- (C₁~C₈アルキレニル) ; 及び

置換されたフェニル-S(O)₂- (C₁~C₈アルキレニル)

から独立に選択され ;

各々の置換されたR¹及びR²基は、各々独立に炭素又は窒素原子上に、

C₁~C₆アルキル ;

CN ;

CF₃ ;

HO ;

(C₁~C₆アルキル) - O ;

(C₁~C₆アルキル) - S ;

(C₁~C₆アルキル) - S(O) ;

(C₁~C₆アルキル) - S(O)₂ ;

O₂N ;

H₂N ;

(C₁~C₆アルキル) - N(H) ;

(C₁~C₆アルキル)₂ - N ;

(C₁~C₆アルキル) - C(O)O - (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

(C₁~C₆アルキル) - C(O)O - (1~8員ヘテロアルキレニル)_m ;

(C₁~C₆アルキル) - C(O)N(H) - (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

(C₁~C₆アルキル) - C(O)N(H) - (1~8員ヘテロアルキレニル)_m ;

H₂NS(O)₂ - (C₁~C₈アルキレニル) ;

(C₁~C₆アルキル) - N(H)S(O)₂ - (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

(C₁~C₆アルキル)₂ - NS(O)₂ - (C₁~C₈アルキレニル)_m ;

3~6員ヘテロシクロアルキル-(G)_m ;

置換された3~6員ヘテロシクロアルキル-(G)_m ;

5又は6員ヘテロアリール-(G)_m ;

10

20

30

40

50

置換された 5 又は 6 員ヘテロアリール- $(G)_m$;

$(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - S(O)_2 - N(H) - C(O) - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキレニル})_m$; 及び

$(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - C(O) - N(H) - S(O)_2 - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキレニル})_m$

から独立に選択される 1 ~ 4 の置換基を含有し、この際、炭素原子上の各々の置換基は、更に、

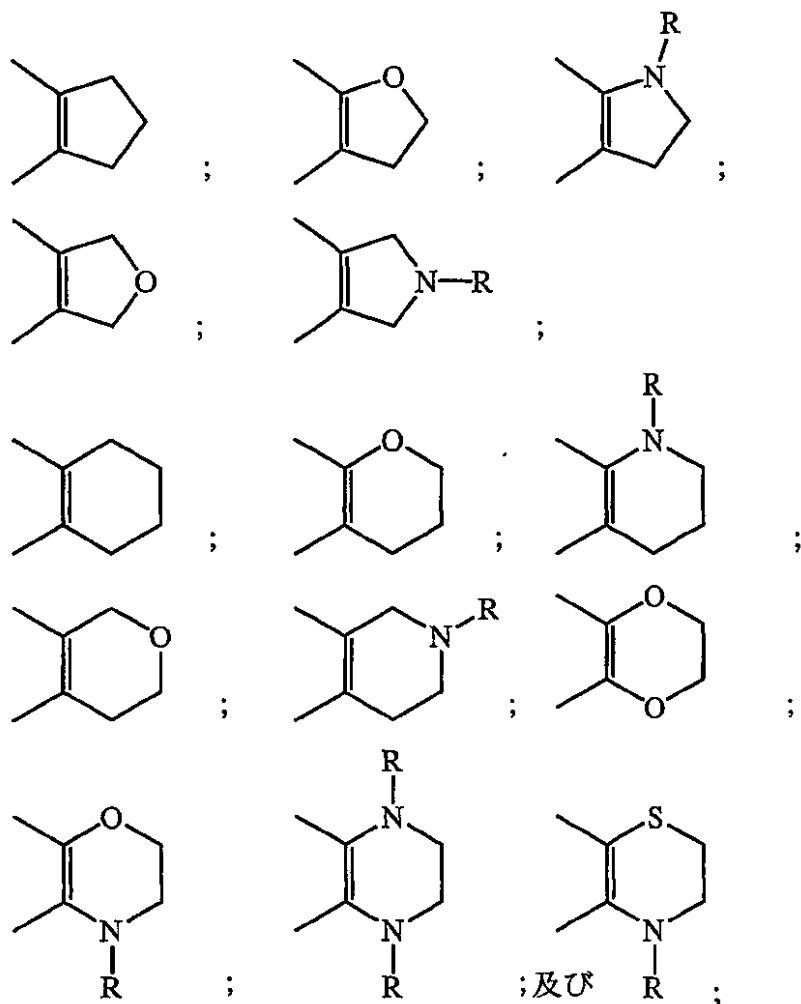
ハロ ; 及び

HO_2C

から独立に選択されることができ、ここで、2 の置換基が、それら両方が結合している炭素原子と一緒にあって、基 $C=O$ を形成しても、2 の隣接する実質的に sp^2 の炭素原子が 2 価置換基と一緒にあって、

10

【化 2】



20

30

から選択される環状 2 価基を形成してもよく ;

R は、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

40

G は、 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 、又は $S(O)_2$ であり ;

各々の m は、0 又は 1 の整数から独立に選択され ;

R^3 は、H、 CH_3 、 CH_3O 、 $CH=CH_2$ 、HO、 CF_3 、CN、 $HC(O)$ 、 $CH_3C(O)$ 、 $HC(NOH)$ 、 H_2N 、 $(CH_3)-N(H)$ 、 $(CH_3)_2-N$ 、 $H_2NC(O)$ 、 $(CH_3)-N(H)C(O)$ 、 $(CH_3)_2-NC(O)$ 、ハロ、及び CO_2H から独立に選択され ;

Q は、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び $N(R^5)$ から独立に選択され ;

L は、 CH_2 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び $N(R^6)$ から独立に選択され ;

R^4 、 R^5 及び R^6 は、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

ここで、各々の $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は 6,6-縮合二環式環である 8、9 又は 10 員炭素原子を含有する二環式炭素環で

50

あり、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素－炭素二重結合を含有してもよく；

各々の8～10員ヘテロビシクロアルキルは、炭素原子と、2O、1S、1S(O)、1S(O)₂、1N、4N(H)、及び4N(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有する二環式環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく、そして、該ヘテロビシクロアルキルは、それぞれ、5,5－縮合、6,5－縮合、又は6,6－縮合二環式環であり；

各々のヘテロシクロアルキルは、炭素原子と、2O、1S、1S(O)、1S(O)₂、1N、4N(H)、及び4N(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有する環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく；

各々の5員ヘテロアリールは、炭素原子と、1O、1S、1N(H)、1N(C₁～C₆アルキル)、及び4Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、各々の6員ヘテロアリールは、炭素原子と、N、N(H)、及びN(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1又は2のヘテロ原子とを含有し、そして、該5及び6員テロアリールは、単環式環であり；

各々のヘテロビアリールは、炭素原子と、1O、1S、1N(H)、1N(C₁～C₆アルキル)、及び4Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、8、9及び10員ヘテロビアリールは、それぞれ、5,5－縮合、6,5－縮合、又は6,6－縮合二環式環であり、そして、該二環式環の2の縮合環うちの少なくとも1は芳香族であり、そして、O及びS原子が両方存在するときは、該O及びS原子が相互に結合することではなく；

あらゆる(C₁～C₆アルキル)₂－N基で、該C₁～C₆アルキル基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成してもよく；そして

上記の各々の基及び各々の置換基は、独立に選択される、化合物又はその塩。

【請求項2】

請求項1の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Qが、O、S、又はN(R⁵)であり、R⁵が水素又はC₁～C₆アルキルである化合物又はその塩。

【請求項3】

請求項1又は2の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、R¹が、

フェニル－(C₁～C₈アルキレニル)；

置換されたフェニル－(C₁～C₈アルキレニル)；

5又は6員ヘテロアリール－(C₁～C₈アルキレニル)；

置換された5又は6員ヘテロアリール－(C₁～C₈アルキレニル)；

8～10員ヘテロビアリール－(C₁～C₈アルキレニル)；及び

置換された8～10員ヘテロビアリール－(C₁～C₈アルキレニル)

から独立に選択され；

R²が、

フェニル－(C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換されたフェニル－(C₁～C₈アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロアリール－(C₁～C₈アルキレニル)_m；

置換された5又は6員ヘテロアリール－(C₁～C₈アルキレニル)_m；

8～10員ヘテロビアリール－(C₁～C₈アルキレニル)_m；及び

置換された8～10員ヘテロビアリール－(C₁～C₈アルキレニル)_m

から独立に選択され；

10

20

30

40

50

mが、0又は1の整数であり；そして
各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、
化合物又はその塩。

【請求項4】

請求項1の化合物であって、 R^2 がベンジル又は置換ベンジルである化合物。

【請求項5】

請求項1の化合物であって：

3-ベンジル-6-{2-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イル]-2-オキソエチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(2-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

6-(4-アミノ-5-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

請求項1の化合物であって：

3-ベンジル-5-メチル-6-[5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-5-メチル-6-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-5-メチル-6-(2-フェニル-チアゾール-4-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-5-メチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

6-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；及び

3-ベンジル-6-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

請求項 1 の化合物であって：

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-ナフタレン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；及び

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

10

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる担体、賦形剤、又は希釈剤と混合して含んでなる医薬組成物。

【請求項 9】

20

骨関節炎を治療する方法であって、骨関節炎を患っている患者に無毒有効量の請求項 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【請求項 10】

慢性関節リウマチを治療する方法であって、慢性関節リウマチを患っている患者に無毒有効量の請求項 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ酵素を阻害するので、心臓疾患、心不全 (cardiac insufficiency)、炎症性腸疾患、多発性硬化症、骨関節炎及び慢性関節リウマチ、骨関節炎及び慢性関節リウマチ以外の関節炎、心不全 (heart failure)、加齢関連黄斑変性、慢性閉塞性肺疾患、喘息、歯周病、乾癬、アテローム硬化症、及び骨粗鬆症などの、MMP 媒介組織破壊から生ずる疾患を治療するのに有用であるピリミジン-2,4-ジオン誘導体に関する。

30

【発明の背景】

【0002】

マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP と言うことがある) は、殆どの哺乳動物に見られる天然に存在する酵素である。MMP の過剰発現及び活性化、又は MMP と MMP 阻害剤の間の不均衡は、細胞外マトリックス又は結合組織の破壊により特徴付けられる疾患の病因における因子として示唆されてきた。

40

【0003】

ストロメリシン-1 及びゼラチナーゼ A は、MMP ファミリーのメンバーである。他のメンバーには、線維芽細胞コラゲナーゼ (MW-8)、ゼラチナーゼ B (92 kDa ゼラチナーゼ) (MMP-9)、ストロメリシン-2 (MMP-10)、ストロメリシン-3 (MMP-11)、マトリリシン (MMP-7)、コラゲナーゼ 3 (MMP-13)、TNF- α 変換酵素 (TACE)、及び他の新たに発見された膜関連マトリックスメタロプロテイナーゼ (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., 及び Seiki M., Nature, 1994;370:61-65) が含まれる。これら酵素は、慢性関節リウマチ、骨関節炎、骨粗鬆症、歯周炎、多発性硬化症、歯肉炎、角膜表皮及び胃の潰瘍、粥状

50

動脈硬化症、再狭窄及び虚血性心不全をもたらす内膜増殖、及び腫瘍転移などの疾患を包含する結合組織の破壊から生ずる多くの疾患と関係している。これら及び他の疾患を予防する方法は、今日、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害することによりその疾患状態をもたらす結合組織の破壊を少なくするか及び／又は排除することによるものと認識されている。

【0004】

マトリックスメタロプロテイナーゼには、典型的には、阻害剤デザインのための焦点である触媒性亜鉛ドメインがある。亜鉛キレート形成基を導入することによる基質の修飾が、ペプチドヒドロキサメート及びチオール含有ペプチドなどの強力な阻害剤を生じさせてきた。MMPのペプチドヒドロキサメート及び天然の内因性阻害剤(TIMP)は、癌及び炎症の動物モデルを治療するのに良好に使用されてきた。MMP阻害剤は、うっ血性心不全及び他の心臓血管疾患を予防及び治療するのににも使用されてきた。米国特許第5,948,780号。

10

【0005】

現在知られているMMP阻害剤の使用に関する主要な限界は、特定の酵素に対する特異性の欠如である。最近のデータで、特異的なMMP酵素が幾つかの疾患に関連するものの、他には何の影響も及ぼさないことが確認されている。MMPは、一般に、それらの基質特異性に基づいて分類され、事実、コラゲナーゼサブファミリーのMMP-1、MMP-8、及びMMP-13は、天然間質性コラーゲンを選択的に開裂するので、そのような間質性コラーゲン組織に関連する疾患にだけ関連する。このことは、MMP-13だけが乳癌において過剰発現される一方で、MMP-1だけが乳頭状癌において過剰発現されるという最近の発見により証明されている(Chen et al., J. Am. Chem. Soc., 2000;122:9648-9654を参照のこと)。

20

【0006】

MMP-13の選択的阻害剤には、上掲のChen et al., 2000により報告されたWAY-170523が含まれ、他の化合物が、WO01/63244; WO00/09485; WO01/12611; WO02/34726; 及びWO02/34753、及びヨーロッパ特許出願第935,963及び1,138,680に報告されている。更に、米国特許第6,008,243号は、MMP-13の阻害剤を開示している。しかしながら、哺乳動物の何らかの疾患の治療のために承認され上市されたMMP-13の選択的阻害剤も非選択的阻害剤もない。従って、強力で選択的なMMP阻害剤でありかつ関連疾患状態の予防及び治療に臨床使用できるだけの毒性／有効性の許容できる治療的指数を有する、新規な低分子量化合物を見出す必要性が存在し続けている。この発明の目的は、ピリミジン-2,4-ジオン誘導体であるとして特徴付けられる一群の選択的MMP-13阻害剤化合物を提供することである。

30

【発明の要旨】

【0007】

この発明は、式Iにより定義されるピリミジン-2,4-ジオン誘導体化合物を提供する。

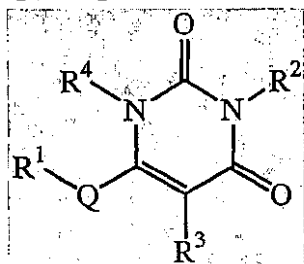
従って、本発明の態様には、以下のものが含まれる：

40

1. 式I：

【0008】

【化 1】



I

【0009】

10

の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、

式中：

R^1 は、

C_5 又は C_6 シクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された C_5 又は C_6 シクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

C_8 ～ C_{10} ビスシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された C_8 ～ C_{10} ビスシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビスシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

20

置換された8～10員ヘテロビスシクロアルキル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

フェニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

ナフチル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビアリール－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

30

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

ビフェニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたビフェニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

40

フェニル－L－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－L－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビアリール－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール－フェニレニル－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

フェニル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

；

ナフチル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－(C_1 ～ C_8 アルキレニル) $_m$ ；

50

;

フェニル- (8 ~ 10 員ヘテロビアリーレニル) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m; 及び
置換されたフェニル- (8 ~ 10 員ヘテロビアリーレニル) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)
)_m

から独立に選択され;

R²は、

H;

C₁ ~ C₆ アルキル;

フェニル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

置換されたフェニル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

ナフチル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

置換されたナフチル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

5 又は 6 員ヘテロアリール- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

置換された 5 又は 6 員ヘテロアリール- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

8 ~ 10 員ヘテロビアリール- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

置換された 8 ~ 10 員ヘテロビアリール- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

フェニル-O- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

置換されたフェニル-O- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

フェニル-S- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

置換されたフェニル-S- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

フェニル-S(O)- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

置換されたフェニル-S(O)- (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

フェニル-S(O)₂- (C₁ ~ C₈ アルキレニル); 及び

置換されたフェニル-S(O)₂- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)

から独立に選択され;

各々の置換された R¹ 及び R² 基は、各々独立に炭素又は窒素原子上に、

C₁ ~ C₆ アルキル;

CN;

CF₃;

HO;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - O;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O);

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O)₂;

O₂N;

H₂N;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - N(H);

(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ - N;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)O - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)O - (1 ~ 8 員ヘテロアルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)N(H) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)N(H) - (1 ~ 8 員ヘテロアルキレニル)_m;

H₂NS(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

(C₁ ~ C₆ アルキル) - N(H)S(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ - NS(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル-(G)_m;

置換された 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル-(G)_m;

5 又は 6 員ヘテロアリール-(G)_m;

置換された 5 又は 6 員ヘテロアリール-(G)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O)₂ - N(H) - C(O) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m; 及び

10

20

30

40

50

($C_1 \sim C_6$ アルキル)-C(O)-N(H)-S(O)₂-($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m
から独立に選択される1~4の置換基を含有し、この際、炭素原子上の各々の置換基は、更に、

ハロ；及び

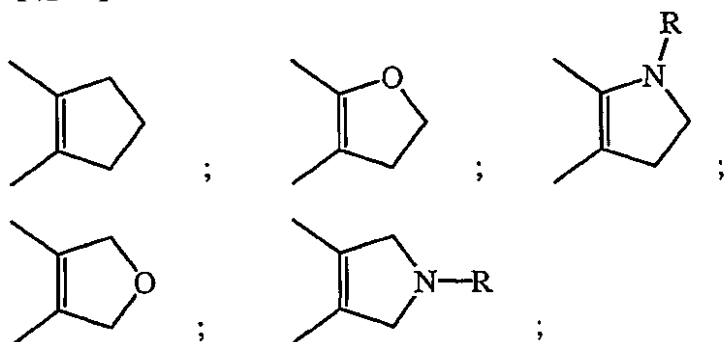
H O₂ C

から独立に選択されることができ、ここで、2の置換基が、それら両方が結合している炭素原子と一緒にあって、基C=Oを形成しても、2の隣接する実質的にs p²の炭素原子が2価置換基と一緒にあって、

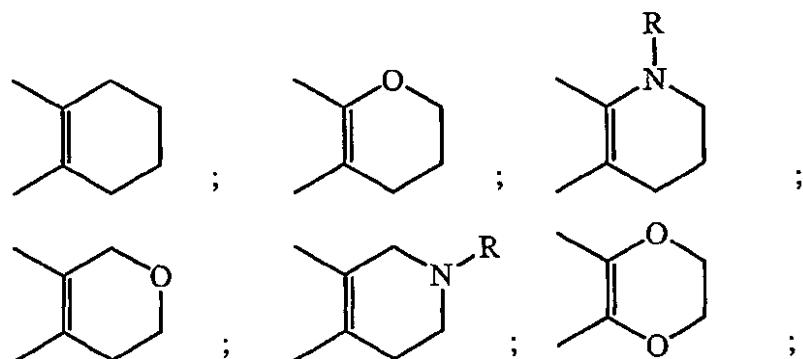
【0010】

【化2】

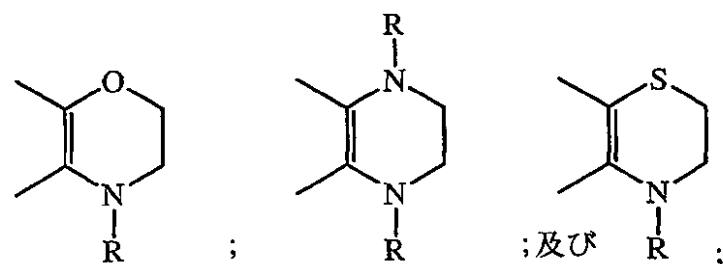
10



20



30



【0011】

から選択される環状2価基を形成してもよく；

Rは、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Gは、CH₂、O、S、S(O)、又はS(O)₂であり；

各々のmは、0又は1の整数から独立に選択され；

R³は、H、CH₃、CH₃O、CH=CH₂、HO、CF₃、CN、HC(O)、CH₃C(O)、HC(NOH)、H₂N、(CH₃)-N(H)、(CH₃)₂-N、H₂NC(O)、(CH₃)₂-N(H)C(O)、(CH₃)₂-NC(O)、ハロ、及びCO₂Hから独立に選択され；

Qは、O、S、S(O)、S(O)₂、及びN(R⁵)から独立に選択され；

Lは、CH₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、及びN(R⁶)から独立に選択され；

R⁴、R⁵及びR⁶は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

ここで、各々のC₈~C₁₀ビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環である8、9又は10員炭素原子を含有する二環式炭素環であり、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素-炭素二重結合を含有してもよく；

50

各々の 8 ～ 10 員ヘテロビシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び 4 N(C₁～C₆アルキル) から独立に選択される 1 ～ 4 のヘテロ原子とを含有する二環式環であり、そして、2 の O 原子又は 1 の O 原子と 1 の S 原子が存在するときは、該 2 の O 原子又は該 1 の O 原子と 1 の S 原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1 の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく、そして、該ヘテロビシクロアルキルは、それぞれ、5,5－縮合、6,5－縮合、又は 6,6－縮合二環式環であり；

各々のヘテロシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び 4 N(C₁～C₆アルキル) から独立に選択される 1 ～ 4 のヘテロ原子とを含有する環であり、そして、2 の O 原子又は 1 の O 原子と 1 の S 原子が存在するときは、該 2 の O 原子又は該 1 の O 原子と 1 の S 原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1 の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく；

各々の 5 員ヘテロアリールは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び 4 N から独立に選択される 1 ～ 4 のヘテロ原子とを含有し、そして、各々の 6 員ヘテロアリールは、炭素原子と、N、N(H)、及び N(C₁～C₆アルキル) から独立に選択される 1 又は 2 のヘテロ原子とを含有し、そして、該 5 及び 6 員テロアリールは、単環式環であり；

各々のヘテロビアリールは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び 4 N から独立に選択される 1 ～ 4 のヘテロ原子とを含有し、そして、8、9 及び 10 員ヘテロビアリールは、それぞれ、5,5－縮合、6,5－縮合、又は 6,6－縮合二環式環であり、そして、該二環式環の 2 の縮合環のうちの少なくとも 1 は芳香族であり、そして、O 及び S 原子が両方存在するときは、該 O 及び S 原子が相互に結合することではなく；

あらゆる (C₁～C₆アルキル)₂－N 基で、該 C₁～C₆アルキル基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 又は 6 員ヘテロシクロアルキルを形成してもよく；そして

上記の各々の基及び各々の置換基は、独立に選択される、化合物又はその塩。

【0012】

2. 態様 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Q が O である化合物又はその塩。

3. 態様 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Q が S である化合物又はその塩。

【0013】

4. 態様 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Q が S(O) である化合物又はその塩。

5. 態様 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Q が S(O)₂ である化合物又はその塩。

【0014】

6. 態様 1 の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、Q が N(R⁴) である化合物又はその塩。

7. 態様 1 ～ 6 のいずれか 1 態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、R³ 及び R⁴ の少なくとも 1 つが H である化合物又はその塩。

【0015】

8. 態様 1 ～ 7 のいずれか 1 態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、R³ 及び R⁴ の両方が H である化合物又はその塩。

9. 態様 1 ～ 6 のいずれか 1 態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、R³ 及び R⁴ の少なくとも 1 つが C₁～C₆アルキルである化合物又はその塩。

【0016】

10. 態様 1 ～ 6 及び 9 のいずれか 1 態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であ

10

20

30

40

50

って、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが CH_3 である化合物又はその塩。

11. 態様1～6、9及び10のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^3 及び R^4 が各々 CH_3 である化合物又はその塩。

【0017】

12. 態様1～7及び9のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^3 が $C_1\sim C_6$ アルキルであり R^4 がHである化合物又はその塩。

13. 態様1～7、9、10及び12のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^3 が CH_3 あり R^4 がHである化合物又はその塩。

【0018】

14. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 がビフェニルである化合物又はその塩。 10

15. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換されたビフェニルである化合物又はその塩。

【0019】

16. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が5又は6員ヘテロアリール-フェニレニル- ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0020】

17. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換された5又は6員ヘテロアリール-フェニレニル- ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。 20

【0021】

18. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が5又は6員ヘテロアリール- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0022】

19. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換された5又は6員ヘテロアリール- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0023】

20. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。 30

【0024】

21. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換された8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0025】

22. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 がフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。 40

【0026】

23. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換されたフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0027】

24. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 がフェニル- (8～10員ヘテロビアリーレニル) - ($C_1\sim C_8$ アルキレニル) である化合物又はその塩。

【0028】

25. 態様1～13のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が置換されたフェニル（8～10員ヘテロビアリーレニル）（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）である化合物又はその塩。

【0029】

26. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 がフェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

【0030】

27. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 が置換されたフェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

10

【0031】

28. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 が5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

【0032】

29. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 が置換された5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

20

【0033】

30. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 が8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

【0034】

31. 態様1～25のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^2 が置換された8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_mであり；mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

30

【0035】

33. 態様1の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が：
フェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）；

置換されたフェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）；

5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）；

置換された5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）；

8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）；及び

置換された8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）

から独立に選択され；そして

40

R^2 が：

フェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m；

置換されたフェニル（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m；

5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m；

置換された5又は6員ヘテロアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m；

8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m；及び

置換された8～10員ヘテロビアリール（ $C_1\sim C_8$ アルキレニル）_m

から独立に選択され；

mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

50

【0036】

34. 態様1の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が：

フェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；

置換されたフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；

5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；及び

置換された5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)

から独立に選択され；そして

R^2 が：

フェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m；

置換されたフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m；

5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m；及び

置換された5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m

から独立に選択され；

mが0又は1の整数であり；そして、各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

10

【0037】

35. 態様1の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、 R^1 が：

$C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；

置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；

3～6員ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)；及び

置換された3～6員ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)から独立に選択され；

各々の基及び各々の置換基が独立に選択される、化合物又はその塩。

20

【0038】

36. 態様1～35のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、各々の $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが、 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 、 $C(=O)$ 、又は CF_2 である、化合物又はその塩。

である、化合物又はその塩。

【0039】

37. 態様1～36のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、各々の $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが CH_2 である、化合物又はその塩。

30

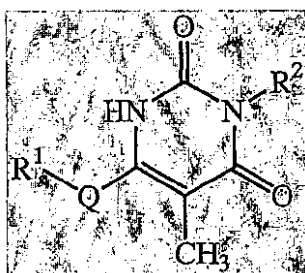
38. 態様1～37のいずれか1態様の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、少なくとも1の置換基が、 CO_2H 、 NO_2 、 NH_2 、 CH_3S 、 CH_3O 、及び CH_3 から独立に選択されるか、又は少なくとも2の置換基が各々C1又は各々Fであるか、又は2の置換基が一緒になって飽和炭素原子上でオキソ基を形成する、化合物又はその塩。

【0040】

39. 式II：

【0041】

【化3】



II

40

【0042】

の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、

式中：

50

R^1 は、

C_5 又は C_6 シクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された C_5 又は C_6 シクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

$C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビシクロアルキル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

フェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

ナフチル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

10

20

ビフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたビフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

フェニル-L- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル-L- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

30

8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

フェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

；

ナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

；

フェニル- (8～10員ヘテロビアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；及び

40

置換されたフェニル- (8～10員ヘテロビアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

から独立に選択され；

R^2 は、

フェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

から独立に選択され；

各々の置換された R^1 及び R^2 基は、各々独立に炭素又は窒素原子上に、

$C_1 \sim C_6$ アルキル；

CN；

50

C F_3 ;

H O ;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{O}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{S}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{S}(\text{O})$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{S}(\text{O})_2$;

$\text{O}_2 \text{ N}$;

$\text{H}_2 \text{ N}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{N}(\text{H})$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル })_2 - \text{N}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{C}(\text{O})\text{O} - (1 \sim 8 \text{ 員ヘテロアルキレニル })_{\text{m}}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}) - (1 \sim 8 \text{ 員ヘテロアルキレニル })_{\text{m}}$;

$\text{H}_2 \text{ N S}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル })_2 - \text{N S}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$;

$3 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクロアルキル} - (\text{G})_{\text{m}}$;

置換された $3 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクロアルキル} - (\text{G})_{\text{m}}$;

$5 \text{ 又は } 6 \text{ 員ヘテロアリール} - (\text{G})_{\text{m}}$;

置換された $5 \text{ 又は } 6 \text{ 員ヘテロアリール} - (\text{G})_{\text{m}}$;

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$; 及び

$(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル }) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{H}) - \text{S}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキレニル })_{\text{m}}$

から独立に選択される $1 \sim 4$ の置換基を含有し、この際、炭素原子上の各々の置換基は、更に、

ハロ ; 及び

$\text{H O}_2 \text{ C}$

から独立に選択されることができ、ここで、2 の置換基が、それら両方が結合している炭素原子と一緒にあって、基 $\text{C}=\text{O}$ を形成しても、2 の隣接する実質的に s p^2 の炭素原子が 2 価置換基と一緒にあって、

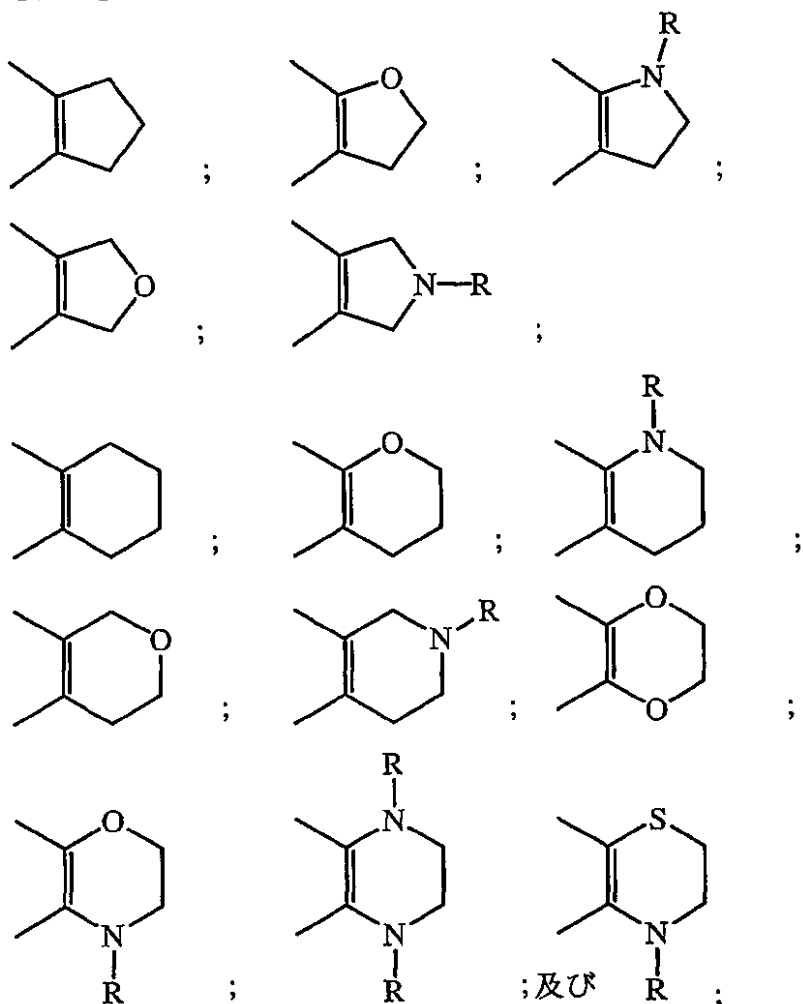
【 0 0 4 3 】

10

20

30

【化 4】



10

20

【0044】

から選択される環状2価基を形成してもよく；

Rは、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Gは、 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 、又は $S(O)_2$ であり；

各々のmは、0又は1の整数から独立に選択され；

Qは、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び $N(R^5)$ から独立に選択され；

Lは、 CH_2 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び $N(R^6)$ から独立に選択され；

R^5 及び R^6 は、独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

ここで、各々の $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環である8、9又は10員炭素原子を含有する二環式炭素環であり、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素-炭素二重結合を含有してもよく；

各々の8~10員ヘテロビシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 $S(O)$ 、1 $S(O)_2$ 、1 N、4 N(H)、及び4 N($C_1 \sim C_6$ アルキル)から独立に選択される1~4のヘテロ原子とを含有する二環式環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素-炭素又は炭素-窒素二重結合を含有してもよく、そして、該ヘテロビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環であり；

各々のヘテロシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 $S(O)$ 、1 $S(O)_2$ 、1 N、4 N(H)、及び4 N($C_1 \sim C_6$ アルキル)から独立に選択される1~4のヘテロ原子とを含有する環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、

30

40

50

該環は、飽和であっても、1の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく；

各々の5員ヘテロアリールは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、各々の6員ヘテロアリールは、炭素原子と、N、N(H)、及びN(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1又は2のヘテロ原子とを含有し、そして、該5及び6員ヘテロアリールは、単環式環であり；

各々のヘテロビアリールは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、8、9及び10員ヘテロビアリールは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環であり、そして、該二環式環の2の縮合環のうちの少なくとも1は芳香族であり、そして、O及びS原子が両方存在するときは、該O及びS原子は相互に結合することはない；

あらゆる(C₁～C₆アルキル)₂-N基で、該C₁～C₆アルキル基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成してもよく；そして

上記の各々の基及び各々の置換基は独立に選択される、化合物又はその塩。

【0045】

40. 態様1の化合物であって：

4-[4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]-安息香酸；

3-ベンジル-6-(ビフェニル-3-イルメタンスルフィニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；及び

3-ベンジル-6-(ビフェニル-4-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0046】

41. 態様39の化合物であって：

3-ベンジル-6-{2-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イル]-2-オキソ-エチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(2-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

6-(4-アミノ-5-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルフ

10

20

30

40

50

ァニル) - 3 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン
から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0047】

42. 態様39の化合物であって:

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - [5 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチルスルファニル] - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

と命名される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0048】

43. 態様39の化合物であって:

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (3 - フェニル - イソキサゾール - 5 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン;

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (5 - フェニル - イソキサゾール - 3 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン;

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (5 - フェニル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン;

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (2 - フェニル - チアゾール - 4 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0049】

44. 態様39の化合物であって:

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - [3 - (4 - ニトロ - ベンジル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン;

3 - ベンジル - 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル] - 5 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン
から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0050】

45. 態様39の化合物であって:

6 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル) - 3 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン; 及び

3 - ベンジル - 6 - (6 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0051】

46. 態様39の化合物であって:

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

と命名される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0052】

47. 態様39の化合物であって:

6 - (4 - ベンズオキサゾール 2 - イル - フェノキシ) - 3 - ベンジル - 5 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン; 及び

3 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - (4 - オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル - フェノキシ) - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

と命名される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0053】

48. 式III:

【0054】

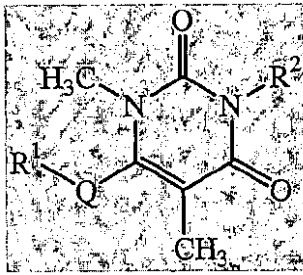
10

20

30

40

【化 5】



III

【0055】

10

の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、

式中：

R^1 は、

C_5 又は C_6 シクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された C_5 又は C_6 シクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

$C_8\sim C_{10}$ ビスシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された $C_8\sim C_{10}$ ビスシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビスシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

20

置換された8～10員ヘテロビスシクロアルキル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

フェニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

ナフチル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビアリール－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロシクロアルキル－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

30

置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

ビフェニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたビフェニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

5又は6員ヘテロアリール－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された5又は6員ヘテロアリール－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

40

フェニル－L－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－L－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

8～10員ヘテロビアリール－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換された8～10員ヘテロビアリール－フェニレニル－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

フェニル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたフェニル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

50

；

ナフチル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

置換されたナフチル－(5又は6員ヘテロアリーレニル)－($C_1\sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ；

;

フェニル- (8 ~ 10 員ヘテロビアリーレニル) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m; 及び
置換されたフェニル- (8 ~ 10 員ヘテロビアリーレニル) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)
)_m

から独立に選択され;

R² は、

フェニル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

置換されたフェニル- (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

から独立に選択され;

各々の置換された R¹ 及び R² 基は、各々独立に炭素又は窒素原子上に、

10

C₁ ~ C₆ アルキル;

CN;

CF₃;

HO;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - O;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O);

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O)₂;

O₂N;

H₂N;

20

(C₁ ~ C₆ アルキル) - N(H);

(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ - N;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)O - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)O - (1 ~ 8 員ヘテロアルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)N(H) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O)N(H) - (1 ~ 8 員ヘテロアルキレニル)_m;

H₂NS(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル);

(C₁ ~ C₆ アルキル) - N(H)S(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル)₂ - NS(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m;

3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル - (G)_m;

30

置換された 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル - (G)_m;

5 又は 6 員ヘテロアリール - (G)_m;

置換された 5 又は 6 員ヘテロアリール - (G)_m;

(C₁ ~ C₆ アルキル) - S(O)₂ - N(H) - C(O) - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m; 及び

(C₁ ~ C₆ アルキル) - C(O) - N(H) - S(O)₂ - (C₁ ~ C₈ アルキレニル)_m

から独立に選択される 1 ~ 4 の置換基を含有し、この際、炭素原子上の各々の置換基は、
更に、

ハロ; 及び

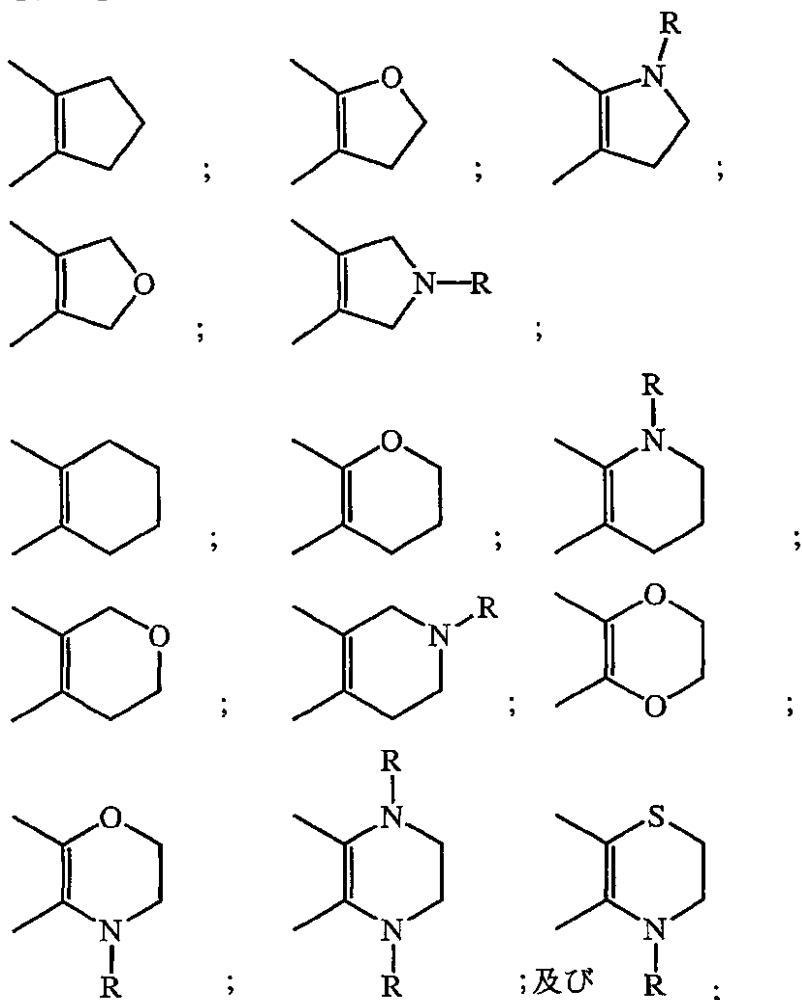
HO₂C

から独立に選択されることができ、ここで、2 の置換基が、それら両方が結合している炭
素原子と一緒にあって、基 C=O を形成しても、2 の隣接する実質的に s p² の炭素原子
が 2 価置換基と一緒にあって、

40

【0056】

【化 6】



10

20

【0057】

から選択される環状2価基を形成してもよく；

Rは、H又はC₁～C₆アルキルであり；

Gは、CH₂、O、S、S(O)、又はS(O)₂であり；

各々のmは、0又は1の整数から独立に選択され；

Qは、O、S、S(O)、S(O)₂、及びN(R⁵)から独立に選択され；

Lは、CH₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、及びN(R⁶)から独立に選択され；

R⁵及びR⁶は、独立にH又はC₁～C₆アルキルであり；

ここで、各々のC₈～C₁₀ビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環である8、9又は10員炭素原子を含有する二環式炭素環であり、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素-炭素二重結合を含有してもよく；

各々の8～10員ヘテロビシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び4 N(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有する二環式環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、該環は、飽和であっても、1の炭素-炭素又は炭素-窒素二重結合を含有してもよく、そして、該ヘテロビシクロアルキルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環であり；

各々のヘテロシクロアルキルは、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び4 N(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有する環であり、そして、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子は相互に結合することではなく、そして、

30

40

50

該環は、飽和であっても、1の炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよく；

各々の5員ヘテロアリアルは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、各々の6員ヘテロアリアルは、炭素原子と、N、N(H)、及びN(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1又は2のヘテロ原子とを含有し、そして、該5及び6員ヘテロアリアルは、単環式環であり；

各々のヘテロビアリアルは、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁～C₆アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有し、そして、8、9及び10員ヘテロビアリアルは、それぞれ、5,5-縮合、6,5-縮合、又は6,6-縮合二環式環であり、そして、該二環式環の2の縮合環のうちの少なくとも1は芳香族であり、そして、O及びS原子が両方存在するときは、該O及びS原子は相互に結合することはない；

あらゆる(C₁～C₆アルキル)₂-N基で、該C₁～C₆アルキル基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成してもよく；そして

上記の各々の基及び各々の置換基は独立に選択される、化合物又はその塩。

【0058】

49. 態様48の化合物であって：

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-ナフタレン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；及び

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0059】

50. 態様48の化合物であって：

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

と命名される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0060】

51. 3-ベンジル-6-{3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンと命名される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【0061】

52. 態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる担体、賦形剤、又は希釈剤と混合して含んでなる医薬組成物。

53. 態様52の医薬組成物であって、態様2～51のいずれか1態様の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる担体、賦形剤、又は希釈剤と混合して含んでなる医薬組成物。

【0062】

54. 動物においてMMP-13酵素を阻害する方法であって、該動物にMMP-13阻害量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

10

20

30

40

50

【0063】

55. 態様54の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

56. MMP-13酵素により媒介される疾患を治療する方法であって、そのような疾患を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0064】

57. 態様56の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

58. 関節炎を治療する方法であって、関節炎疾患を患っている患者に無毒抗関節炎有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。 10

【0065】

59. 態様58の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

60. 骨関節炎を治療する方法であって、骨関節炎を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0066】

61. 態様60の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 20

62. 慢性関節リウマチを治療する方法であって、慢性関節リウマチを患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0067】

63. 態様62の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

64. 乾癬性関節炎を治療する方法であって、乾癬性関節炎を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0068】

65. 態様64の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 30

66. 癌を治療する方法であって、癌を患っている患者に無毒抗癌有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0069】

67. 態様66の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

68. 乳癌を治療する方法であって、乳癌を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0070】

69. 態様68の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 40

70. 粥状動脈硬化症を治療する方法であって、粥状動脈硬化症を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0071】

71. 態様70の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

72. 炎症を治療する方法であって、炎症を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。 50

【0072】

73. 態様72の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

74. 心不全 (heart failure) を治療する方法であって、心不全を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0073】

75. 態様74の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

76. 加齢関連黄斑変性を治療する方法であって、加齢関連黄斑変性を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。 10

【0074】

77. 態様76の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

78. 慢性閉塞性肺疾患を治療する方法であって、慢性閉塞性肺疾患を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0075】

79. 態様78の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 20

80. 心臓疾患を治療する方法であって、心臓疾患を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0076】

81. 態様80の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

82. 多発性硬化症を治療する方法であって、多発性硬化症を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0077】

83. 態様82の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 30

84. 乾癬を治療する方法であって、乾癬を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0078】

85. 態様84の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

86. 喘息を治療する方法であって、喘息を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0079】

87. 態様86の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。 40

88. 心不全 (cardiac insufficiency) を治療する方法であって、心不全を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0080】

89. 態様88の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

90. 炎症性腸疾患を治療する方法であって、炎症性腸疾患を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる 50

方法。

【0081】

91. 態様90の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

92. 骨粗鬆症を治療する方法であって、骨粗鬆症を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。

【0082】

93. 態様92の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

94. 歯周病を治療する方法であって、歯周病を患っている患者に無毒有効量の態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法。 10

【0083】

95. 態様94の方法であって、式Iの化合物が、態様2～51のいずれか1態様のもの又は薬学的に許容できるその塩である方法。

96. 態様54～95のいずれか1態様の方法であって、態様1の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩が、態様52又は53の医薬組成物として投与される方法。

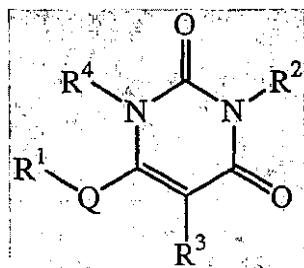
【発明の詳細な説明】

【0084】

この発明は、式I：

【0085】

【化7】



I

20

【0086】

(式中、 R^1 、 Q 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、上で定義した通りである。)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を提供する。

本発明は、上で定義した通りの式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物も提供する。

【0087】

本発明は、動物においてMMP-13酵素を阻害する方法であって、該動物に式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することを含んでなる方法も提供する。

本発明は、患者におけるMMP-13酵素により媒介される疾患を治療する方法であって、該患者に式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を単独で又は医薬組成物で投与することを含んでなる方法も提供する。 40

【0088】

本発明は、患者における、心臓疾患、多発性硬化症、骨関節炎及び慢性関節リウマチ、骨関節炎及び慢性関節リウマチ以外の関節炎、心不全 (cardiac insufficiency)、炎症性腸疾患、心不全 (heart failure)、加齢関連黄斑変性、慢性閉塞性肺疾患、喘息、歯周病、乾癬、粥状動脈硬化症、及び骨粗鬆症などの疾患を治療する方法であって、該患者に式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を単独で又は医薬組成物で投与することを含んでなる方法も提供する。

【0089】

本発明は、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩と記載される別の医薬活性成分との組合せ物をも提供する。

50

上記から分かるように、式 I の基には、“ $C_1 \sim C_6$ アルキル”基が含まれる。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1～6の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状炭素鎖である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2,2-ジメチルエチル、1-ペンチル、2-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、及び1-ヘキシルが含まれる。

【0090】

“置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル”という用語は、上のリストから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、 CH_2OH 、 CF_2OH 、 $CH_2C(CH_3)_2CO_2CH_3$ 、 CF_3 、 $C(O)CF_3$ 、 $C(O)-CH_3$ 、 $(CH_2)_4-S-CH_3$ 、 $CH(CO_2H)CH_2CH_2C(O)NMe_2$ 、 $(CH_2)_5NH-C(O)-NH_2$ 、 $CH_2-CH_2-C(H)-(4-フルオロフェニル)$ 、 $CH(OCH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2SO_2NH_2$ 、及び $CH(CH_3)CH_2CH_2OC(O)CH_3$ が含まれる。

【0091】

“ $C_2 \sim C_6$ アルケニル”という用語は、2～6の炭素原子及び1又は2の炭素-炭素二重結合を有する直鎖状又は分枝状の未置換炭化水素基を意味し、アレニル基が含まれる。 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基の典型例には、エテニル、1-プロペン-1-イル、1-プロペン-2-イル、2-プロペン-1-イル、1-ブテン-3-イル、2-ペンテン-2-イル、及び1-ヘキセン-6-イルが含まれる。

【0092】

“置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル”という用語は、上のリストから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの $C_2 \sim C_6$ アルケニルを意味する。置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル基の例には、 $C(H)=C(H)CH_2OH$ 、 $CH=CF_2$ 、 $CH_2C(H)=C(H)-(CH_2)_2CF_2OH$ 、 $CH_2C(=CH_2)CO_2CH_3$ 、 $C(H)=C(H)-CF_3$ 、 $CH_2-CH_2-C(H)=C(H)-C(O)-CH_3$ 、 $C(H)=C(CH_3)-S-CH_3$ 、 $C(H)=C(H)-C(H)=C(CH_3)-CO_2Me$ 、及び $C(H)=C=C(H)OC(O)CH_3$ が含まれる。

【0093】

“ $C_2 \sim C_6$ アルキニル”という用語は、2～6の炭素原子及び1又は2の炭素-炭素三重結合を有する直鎖状又は分枝状の未置換炭化水素基を意味する。 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基の典型例には、エチニル、1-プロピン-1-イル、1-プロピン-3-イル、1-ブチン-3-イル、2-ペンチン-1-イル、及び1-ヘキシン-6-イルが含まれる。

【0094】

“置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル”という用語は、上のリストから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの $C_2 \sim C_6$ アルキニルを意味する。置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル基の例には、 $C \equiv CCH_2OH$ 、 $C \equiv CF$ 、 $CH_2C \equiv C-(CH_2)_2CF_2OH$ 、 $C \equiv C-CH_2CO_2CH_3$ 、 $CH_2C \equiv C-CF_3$ 、 $CH_2-CH_2-C \equiv C-C(O)-CH_3$ 、 $C \equiv C-S-CH_3$ 、及び $C \equiv C-C(O)OC(O)CH_3$ が含まれる。

【0095】

“ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル”という用語は、3～6の炭素原子を有する未置換環状炭化水素基を意味する。 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、1つの炭素-炭素二重結合を含有してもよい。 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-4-イル、及びシクロヘキシルが含まれる。

【0096】

“置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル”という用語は、上のリストから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを意味する。置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基の例には、1-ヒドロキシシクロプロピル、シクロブタノン-3-イル、3-(3-フェニル-ウレイド)-シクロペント-1-イル、及び4-カルボキシシクロヘキシルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0097】

“3～6員ヘテロシクロアルキル”という用語は、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び4 N(C₁～C₆アルキル)から独立に選択される1又は2のヘテロ原子とを有する未置換飽和環基を意味し、2のO原子又は1のO原子と1のS原子が存在するときは、該2のO原子又は該1のO原子と1のS原子が相互に結合することはない。3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つの炭素－炭素又は炭素－窒素二重結合を含有してもよい。3～6員ヘテロシクロアルキルの例には、アジリジン－1－イル、1－オキサシクロブタン－2－イル、テトラヒドロフラン－3－イル、モルホリン－4－イル、2－チアシクロヘキサン－1－イル、2－オキソチアシクロヘキサン－1－イル、2,2－ジオキソ－2－チアシクロヘキサン－1－イル、及び4－メチルピペラジン－2－イルが含まれる。

10

【0098】

“置換された3～6員ヘテロシクロアルキル”という用語は、上のリストから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの3～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。置換された3～6員ヘテロシクロアルキルの例には、2－ヒドロキシアジリジン－1－イル、3－オキソ－1－オキサシクロブタン－2－イル、2,2－ジメチルテトラヒドロフラン－3－イル、3－カルボキシモルホリン－4－イル、及び1－シクロプロピル－4－メチルピペラジン－2－イルが含まれる。

【0099】

“C₁～C₈アルキレニル”という用語は、直鎖状又は分枝状でありかつ1～8の炭素原子を有する飽和の炭化水素二価基を意味する。2～8の炭素原子を有するC₁～C₈アルキレニルは、独立に1つの炭素－炭素二重結合を含有してもよい。C₁～C₈アルキレニルの例には、CH₂、CH₂CH₂、C(CH₃)H、C(H)(CH₃)CH₂CH₂、及びCH₂C(H)=C(H)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂が含まれる。

20

【0100】

mが0又は1の整数である“(C₁～C₈アルキレニル)_m”という用語は、存在しない(mが0)か又は存在する(mが1)かいずれかである、上で定義した通りのC₁～C₈アルキレニルを意味する。

【0101】

“1～8員ヘテロアルキレニル”という用語は、直鎖状又は分枝状であり、かつ1～7の炭素原子と、O、S、N(H)、及びN(C₁～C₆アルキル)から選択される1つのヘテロ原子とを含有する飽和の二価の鎖を意味する。2～8の鎖原子を有する2～8員ヘテロアルキレニルは、独立に1つの炭素－炭素二重結合を含有してもよい。1～8員ヘテロアルキレニルの例には、OCH₂、CH₂CH₂O、C(CH₃)HS、及びCH₂C(H)=C(H)CH₂N(H)CH₂CH₂CH₂が含まれる。

30

【0102】

“C₃～C₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)”という用語は、上で定義した通りのC₁～C₈アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りのC₃～C₆シクロアルキルを意味する。C₃～C₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)の例には、シクロプロピルメチル、1－シクロペンチル－2－ヘキシル、及び2－シクロブチル－2－ブチルが含まれる。

40

【0103】

“置換されたC₃～C₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)”という用語は、C₃～C₆シクロアルキル及び／又はC₁～C₈アルキレニル上が上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのC₃～C₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)を意味する。置換されたC₃～C₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)の例には、シクロプロピルカルボニル及び1－(1－アミノメチルシクロペンチル)－2－ヘキシルが含まれる。

【0104】

“C₅又はC₆シクロアルキル－(C₁～C₈アルキレニル)”という用語は、上で定義し

50

た通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したシクロペンチル又はシクロヘキシルを意味し、そのシクロアルキルは、1つの炭素－炭素二重結合を含有してもよい。

【0105】

“置換された C_5 又は C_6 シクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、置換基が上で定義した通りである置換されたシクロペンチル又はシクロヘキシルであって、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味し、そのシクロアルキルは、1つの炭素－炭素二重結合を含有してもよい。

【0106】

“ $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” は、別のシクロペンチル又はシクロヘキシルに縮合して、5,5－、5,6－、又は6,6－縮合二環式炭素環基を与えるシクロペンチル又はシクロヘキシルであって、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味し、そのビシクロアルキルは、1つの炭素－炭素二重結合を含有してもよい。

10

【0107】

“置換された $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” は、上で定義した通りの1～4の置換基で置換され、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの $C_8 \sim C_{10}$ ビシクロアルキルを意味する。

【0108】

“5又は6員ヘテロシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N、2 N(H)、及び2 N($C_1 \sim C_6$ アルキル) から選択される1又は2のヘテロ原子とを含有する、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した5又は6員環を意味する。

20

【0109】

“置換された5又は6員ヘテロシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、上で定義した通りの1～4の置換基で置換され、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロシクロアルキルを意味する。

【0110】

“8～10員ヘテロビシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、別の5又は6員環と縮合して、炭素原子と、2 O、1 S、1 S(O)、1 S(O)₂、1 N、4 N(H)、及び4 N($C_1 \sim C_6$ アルキル) から独立に選択される1～4のヘテロ原子とを含有する、5,5－、5,6－、又は6,6－縮合二環式基を与える5又は6員環であって、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味し、そのビシクロアルキルは、1つの炭素－炭素二重結合又は1つの炭素－窒素二重結合を含有してもよい。

30

【0111】

“置換された8～10員ヘテロビシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_6$ アルキレニル)” という用語は、上で定義した通りの1～4の置換基で置換され、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの8～10員ヘテロビシクロアルキルを意味する。

40

【0112】

“3～6員ヘテロシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの3～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。

【0113】

“置換された3～6員ヘテロシクロアルキル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。

【0114】

“フェニル－ ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレニル基を介

50

して結合したフェニル基を意味し、その $C_1 \sim C_8$ アルキレニルは、上で定義した通りである。フェニルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) の例には、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルー1-プロピル、及び3-フェニルーヘプチルが含まれる。

【0115】

“置換されたフェニルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、フェニル及び／又は $C_1 \sim C_8$ アルキレニル上が上に挙げたものから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) を意味する。置換されたフェニルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) の例には、4-フルオロフェニルメチル、2-(4-カルボキシフェニル)エチル、1-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソプロピル、及び1-フェニルー5,5-ジフルオロ-3-オクチルが含まれる。

10

【0116】

“ナフチル” という用語には、1-ナフチル及び2-ナフチルが含まれる。

“ナフチルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレニル二価基を介して結合した上で定義した通りのナフチルを意味し、その $C_1 \sim C_8$ アルキレニルは上で定義した通りである。ナフチルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) の例には、1-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、及び3-(2-ナフチル)-1-ヘプチルが含まれる。

【0117】

“置換されたナフチルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)” という用語は、ナフチル及び／又は $C_1 \sim C_8$ アルキレニル上が上に挙げたものから独立に選択される1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのナフチルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) を意味する。置換されたナフチルー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル) の例には、4-フルオロ-(1-ナフチル)メチル、2-(4-カルボキシ(1-ナフチル))エチル、1-(2,4-ジメトキシ(1-ナフチル))-2-オキソプロピル、及び1-(2-ナフチル)-5,5-ジフルオロヘプツ-2-イルが含まれる。

20

【0118】

“5又は6員ヘテロアリール” という用語は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを有する5員単環式ヘテロアリール、又は、炭素原子と、2 Nから選択される1又は2のヘテロ原子とを有する6員単環式ヘテロアリールを意味し、ここで：

30

(i) “5員単環式ヘテロアリール” という用語は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを有する、上で定義した通りの5員単環式芳香族環基を意味する。5員単環式ヘテロアリールの例には、チオフェン-2-イル、フラン-2-イル、ピロール-3-イル、ピロール-1-イル、イミダゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、テトラゾール-1-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、及びピラゾール-3-イルが含まれ；そして

(ii) “6員単環式ヘテロアリール” という用語は、炭素原子と、1 若しくは2 Nとを有する、上で定義した通りの6員単環式芳香族環基を意味する。6員単環式ヘテロアリールの例には、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリダジン-4-イル、及びピラジン-2-イルが含まれる。

40

【0119】

“8～10員ヘテロビアリール” という用語は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び4 Nから独立に選択される1～4のヘテロ原子とを有する、8員の5,5-縮合二環式ヘテロアリール、9員の6,5-縮合二環式ヘテロアリール、又は10員の6,6-縮合二環式ヘテロアリールを意味し、それら2つの縮合環のうち少なくとも1つは芳香族であり、そして、O原子とS原子が両方とも存在するときは、それらO原子とS原子は相互に結合することはない、以下に定義した通りのものである：

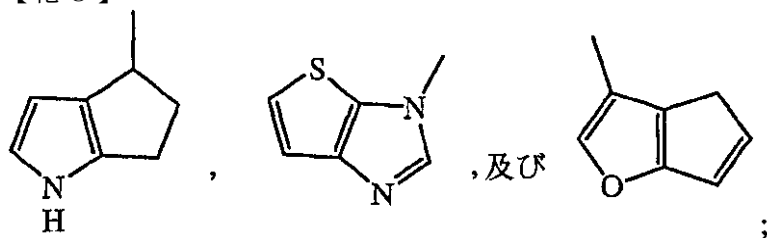
(i) “8員の5,5-縮合二環式ヘテロアリール” は、炭素原子と、1 O、1 S、1

50

N(H)、1 N(C₁~C₆アルキル)、及び4 Nから選択される1~4のヘテロ原子とを有する、上で定義した通りの8員の芳香族縮合二環式環基を意味する。8員の縮合二環式ヘテロアリールの例には、

【0120】

【化8】



10

【0121】

が含まれ；

(ii) “9員の6,5-縮合二環式ヘテロアリール”という用語は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁~C₆アルキル)、及び4 Nから選択される1~4のヘテロ原子とを有する、上で定義した通りの9員の芳香族縮合二環式環基を意味する。9員の縮合二環式ヘテロアリールの例には、インドール-2-イル、インドール-6-イル、イソインドール-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズトリアゾール-1-イル、ベンズトリアゾール-5-イル、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンズチオフェン-5-イル、及びベンゾフラン-3-イルが含まれ；そして

20

(iii) “10員の6,5-縮合二環式ヘテロアリール”は、炭素原子と、1 O、1 S、1 N(H)、1 N(C₁~C₆アルキル)、及び4 Nから選択される1~4のヘテロ原子とを有する、上で定義した通りの10員の芳香族縮合二環式環基を意味する。10員の縮合二環式ヘテロアリールの例には、キノリン-2-イル、イソキノリン-7-イル、及びベンゾピリミジン-2-イルが含まれる。

【0122】

“置換された5又は6員ヘテロアリール”及び“置換された8~10員ヘテロビアリール”という用語は、それぞれ、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリール、又は上で定義した通りの8~10員ヘテロビアリールであって、炭素(CH)原子上、及び／又は5、8~10員ヘテロビアリールの場合には窒素[N(H)]原子上が、上に挙げたものから独立に選択される1~4の置換基で置換されたものを意味する。

30

【0123】

置換された5員単環式ヘテロアリール基の例には、2-ヒドロキシオキサゾール-4-イル、5-クロロチオフェン-2-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、1-プロピルピロール-2-イル、1-アセチルピラゾール-4-イル、1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、及び2-ヘキシルテトラゾール-5-イルが含まれる。

【0124】

置換された6員単環式ヘテロアリール基の例には、4-アセチルピリジン-2-イル、3-フルオロピリジン-4-イル、5-カルボキシピリミジン-2-イル、6-tert-ブチルピリダジン-4-イル、及び5-ヒドロキシメチルピラジン-2-イルが含まれる。

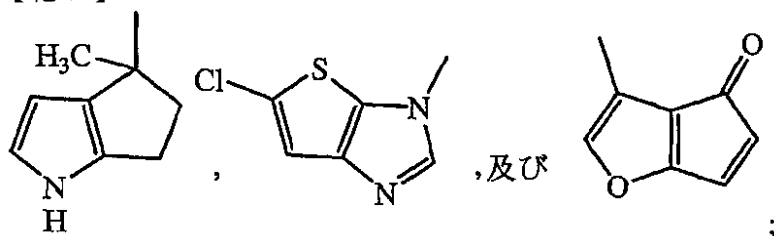
40

【0125】

置換された8員の5,5-縮合二環式ヘテロアリールの例には、

【0126】

【化 9】



【0127】

が含まれる。

置換された9員の5,6-縮合二環式ヘテロアリールの例には、3-(2-アミノメチル)-インドール-2-イル、2-カルボキシインドール-6-イル、1-(メタンスルホニル)-イソインドール-2-イル、5-トリフルオロメチル-6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチル-ベンズイミダゾール-2-イル、4-(3-メチルウレイド)-2-シアノ-ベンズイミダゾール-1-イル、1-メチルベンズイミダゾール-6-イル、1-アセチルベンズトリアゾール-7-イル、1-メタンスルホニルインドール-3-イル、1-シアノ-6-アザインドール-5-イル、及び1-(2,6-ジクロロフェニルメチル)-ベンズピラゾール-3-イルが含まれる。

【0128】

置換された10員の6,6-縮合二環式ヘテロアリールの例には、5,7-ジクロロキノリン-2-イル、イソキノリン-7-イル-1-カルボン酸エチルエステル、及び3-ブromo-ベンゾピリミジン-2-イルが含まれる。

【0129】

mが0又は1の整数である“5又は6員ヘテロアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニルを介して結合していてもよい、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールを意味する。

【0130】

“置換された5又は6員ヘテロアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_mであって、5又は6員ヘテロアリール上が、及び/又はC₁~C₈アルキレニル上が、上に挙げたものから独立に選択される1~4の置換基で置換されたものを意味する。

【0131】

置換された5員ヘテロアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m基の例には、2-ヒドロキシオキサゾール-4-イル、2-ヒドロキシオキサゾール-4-イルメチル、4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-ヘキシル、及び2-テトラゾール-5-イルオクチルが含まれる。

【0132】

置換された6員ヘテロアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m基の例には、4-アセチルピリジン-2-イル、4-アセチルピリジン-2-イルメチル、7-(3-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヘプチル、及び2-(5-ヒドロキシメチルピラジン-2-イル)-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-プロピルが含まれる。

【0133】

mが0又は1の整数である“8~10員ヘテロビアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニルを介して結合していてもよい、上で定義した通りの8~10員ヘテロビアリールを意味する。

【0134】

“置換された8~10員ヘテロビアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、上で定義した通りの8~10員ヘテロビアリール-(C₁~C₈アルキレニル)_mであって、8~10員ヘテロビアリール上が、及び/又はC₁~C₈アルキレニル上が、上に挙げたものから独立に選択される1~4の置換基で置換されたものを意味する。

10

20

30

40

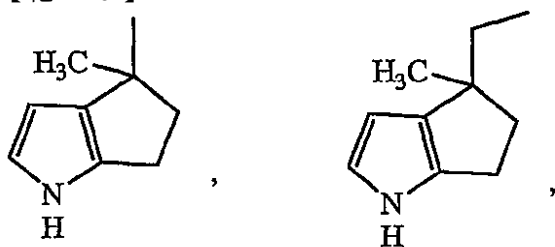
50

【0135】

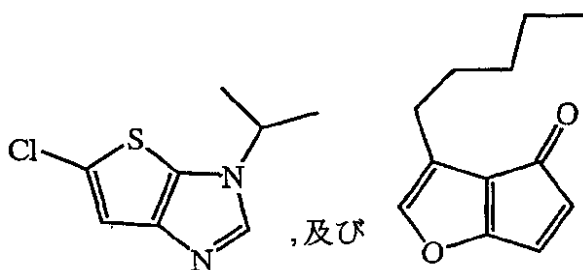
置換された8員ヘテロビアリールー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、

【0136】

【化10】



10



【0137】

が含まれる。

置換された9員ヘテロビアリールー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、3-(2-アミノメチル)-インドール-2-イル、3-(2-アミノメチル)-インドール-2-イルメチル、及び1-(1-(2,6-ジクロロフェニルメチル)-ベンズピラゾール-3-イル)-3-プロピルが含まれる。

20

【0138】

置換された10員ヘテロビアリールー ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、5,7-ジクロロキノリン-2-イル、5,7-ジクロロキノリン-2-イルメチル、及び5-(3-ブロモベンゾピリミジン-2-イル)-2-オクチルが含まれる。

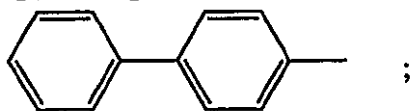
【0139】

“ビフェニル”という用語は、

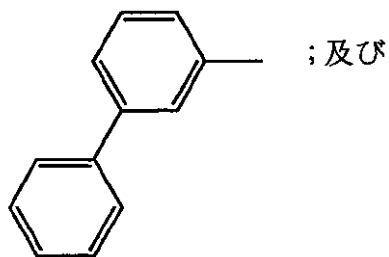
【0140】

30

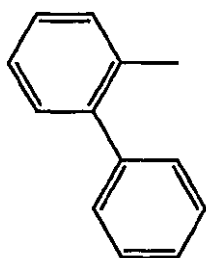
【化 1 1】



;



;及び



10

20

【0 1 4 1】

から選択される芳香族二環式基を意味する。

“置換されたビフェニル”という用語は、上で定義した通りのビフェニル基であって、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で独立に置換されたものを意味する。置換されたビフェニルの例には、4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル、3-カルボキシ-ビフェニル-2-イル、及び4-トリフルオロメチル-3',4'-ジメチルビフェニル-3-イルが含まれる。

【0 1 4 2】

m が0又は1の整数である“ビフェニル- $(C_1 \sim C_8 \text{アルキレニル})_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、上で定義した通りのビフェニルを意味し、 m が1であるときは、上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りのビフェニルを意味する。ビフェニル- $(C_1 \sim C_8 \text{アルキレニル})_m$ の例には、ビフェニル-4-イル、ビフェニル-4-イルメチル、及び1-(ビフェニル-2-イル)-プロピルが含まれる。

30

【0 1 4 3】

“置換されたビフェニル- $(C_1 \sim C_8 \text{アルキレニル})_m$ ”という用語は、上で定義した通りのビフェニル- $(C_1 \sim C_8 \text{アルキレニル})_m$ であって、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換されたものを意味する。置換されたビフェニル- $(C_1 \sim C_8 \text{アルキレニル})_m$ の例には、4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル、3-カルボキシ-ビフェニル-4-イルメチル、及び1-(4-トリフルオロメチル-3',4'-ジメチル-ビフェニル-2-イル)プロピルが含まれる。

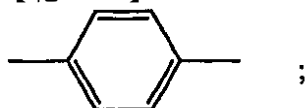
40

【0 1 4 4】

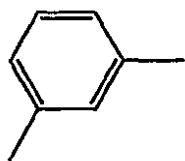
“フェニレニル”という用語は、

【0 1 4 5】

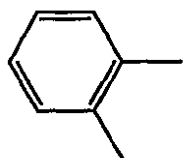
【化 1 2】



;



;及び



10

【0 1 4 6】

から選択される二価環を意味する。

mが0又は1の整数である“5又は6員ヘテロシクロアルキルフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロシクロアルキルを意味し、mが1であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロシクロアルキルであって、該フェニレニルが $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味する。5又は6員ヘテロシクロアルキルフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、4-モルホリン-4-イルフェニル及び4-モルホリン-4-イルフェニルメチルが含まれる。

20

【0 1 4 7】

mが0又は1の整数である“置換された5又は6員ヘテロシクロアルキルフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、上で定義した通りの5又は6員ヘテロシクロアルキルフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mであって、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換されたものを意味する。置換された5又は6員ヘテロシクロアルキルフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、2-フルオロ-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル及び4-モルホリン-4-イルフェニルカルボニルが含まれる。

30

【0 1 4 8】

mが0又は1の整数である“5又は6員ヘテロアリールフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールを意味し、mが1であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールであって、該フェニレニルが上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味する。5又は6員ヘテロアリールフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m基の例には、3-(チエン-2-イル)フェニル、3-[2-(4-ピリジル)フェニル]-3-メチル-1-ヘキシル、及び1-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]エチルが含まれる。

40

【0 1 4 9】

“置換された5又は6員ヘテロアリールフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mを意味する。置換された5又は6員ヘテロアリールフェニレニル ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、3-(5-クロロチエン-2-イル)フェニル、3-[2-(2-クロロ-4-ピリジル)-3,4-ジフルオロフェニル]-3-メチル-1-ヘキシル、及び2

50

ー [4- (イミダゾール-1-イル) -フェニル] -1-オキソ-エチルが含まれる。

【0150】

mが0又は1の整数である“8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの8～10員ヘテロビアリールを意味し、mが1であるときは、上で定義した通りのフェニレニルを介して結合した、上で定義した通りの8～10員ヘテロビアリールであって、該フェニレニルが上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味する。8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、4- (インドール-1-イル) -フェニル及び3- [3- (キノリン-2-イル) -フェニル] -プロピルが含まれる。

10

【0151】

“置換された8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りの8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mを意味する。置換された8～10員ヘテロビアリール-フェニレニル- ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、4- [3- (2-アミノエチル) -インドール-1-イル] -フェニル及び3- [3- (4-メトキシキノリン-2-イル) -2-シアノ-フェニル] -プロパン-1-オール-2-イルが含まれる。

【0152】

“5又は6員ヘテロアリーレニル”という用語は、上で定義した通りの5又は6員単環式ヘテロアリーレニルであって、環内C(H)又はN(H)原子から付加プロトンが外れて二価基を形成したものを意味する。5又は6員ヘテロアリーレニルの例には、チエン-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、及び1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイルが含まれる。

20

【0153】

mが0又は1の整数である“フェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合したフェニル基を意味し、mが1であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合したフェニル基であって、該5又は6員ヘテロアリーレニルが上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味する。フェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、5-フェニル-チエン-2-イル、3- (2-フェニルピリジン-4-イル) -ブチル、及び2- [5-フェニル- (1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)] -3-メチル-3-ヘキシルが含まれる。

30

【0154】

“置換されたフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、 R^1 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mを意味する。置換されたフェニル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_mの例には、5- (4-フルオロ-2-メチル-フェニル) -3-メチル-チエン-2-イル、3- (2-フェニルピリジン-4-イル) -1-オキソブチル、及び2- [5- (4-ヒドロキシフェニル) - (1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)] -3-トリフルオロメチル-3-ヘキシルが含まれる。

40

【0155】

mが0又は1の整数である“ナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合したナフチル基を意味し、mが1であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合したナフチル基であって、該5又は6員ヘテロアリーレニルが上で定義した通りの $C_1 \sim C_8$ アルキレニルを介して結合したものを意味する。ナフチル- (5又は6員ヘテロアリーレニル) - ($C_1 \sim C_8$ アルキ

50

レニル)_mの例には、5-(2-ナフチル)-チエン-2-イル、3-[2-(1-ナフチル)ピリジン-4-イル]-ブチル、及び2-[5-(1-ナフチル)-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)]-3-メチル-3-ヘキシルが含まれる。

【0156】

“置換されたナフチル-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、R¹について上で定義した通りの1~4の置換基で置換された、上で定義した通りのナフチル-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mを意味する。置換されたナフチル-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、5-(4-フルオロ-2-メチル-1-ナフチル)-3-メチル-チエン-2-イル、3-(2-(2-ナフチル)ピリジン-4-イル)-1-オキソブチル、及び2-[5-(4-ヒドロキシ-1-ナフチル)-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)]-3-トリフルオロメチル-3-ヘキシルが含まれる。

【0157】

mが0又は1の整数である“5又は6員ヘテロアリール-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールを意味し、mが1であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールであって、該5又は6員ヘテロアリーレニルが上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニルを介して結合したものを意味する。5又は6員ヘテロアリール-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、5-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル及び5-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルが含まれる。

【0158】

“置換された5又は6員ヘテロアリール-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、R¹について上で定義した通りの1~4の置換基で置換された、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリール-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mを意味する。置換された5又は6員ヘテロアリール-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル及び5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルが含まれる。

【0159】

mが0又は1の整数である“フェニル-L-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合した基Lを介して結合したフェニル基であって、該Lが式Iについて上で定義した通りであることを意味し、mが1であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリーレニルを介して結合した基Lを介して結合したフェニル基であって、該Lが式Iについて上で定義した通りであり、該5又は6員ヘテロアリーレニルが上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニルを介して結合したものを意味する。

【0160】

“置換されたフェニル-L-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、R¹について上で定義した通りの1~4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-L-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mを意味する。置換されたフェニル-L-(5又は6員ヘテロアリーレニル)-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、5-(4-クロロフェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル及び5-(4-クロロフェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチルが含まれる。

【0161】

“8~10員ヘテロビアリーレニル”という用語は、上で定義した通りの8~10員二

10

20

30

40

50

環式ヘテロアリールであって、環内C(H)又はN(H)原子から付加プロトンが外れて二価基を形成したものを意味する。8～10員ヘテロビアリーレニルの例には、インドール-1,5-ジイル、イソキノリン-1,3-ジイル、及びベンゾフラン-2,7-ジイルが含まれる。

【0162】

mが0又は1の整数である“フェニル-(8～10員ヘテロビアリーレニル)-(C₁～C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、上で定義した通りの8～10員ヘテロビアリーレニルを介して結合したフェニル基を意味し、mが1であるときは、上で定義した通りのC₁～C₈アルキレニルを介して結合した、上で定義した通りの8～10員ヘテロビアリーレニルを介して結合したフェニル基を意味する。フェニル-(8～10員ヘテロビアリーレニル)-(C₁～C₈アルキレニル)_mの例には、5-フェニル-インドール-1-イル、5-フェニル-インドール-1-イルメチル、3-(1-フェニル-イソキノリン-3-イル)-ブチル、及び1-(7-フェニルベンゾフラン-2-イル)-4-ヘキシルが含まれる。

10

【0163】

“置換されたフェニル-(8～10員ヘテロビアリーレニル)-(C₁～C₈アルキレニル)_m”という用語は、R¹について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-(8～10員ヘテロビアリーレニル)-(C₁～C₈アルキレニル)_mを意味する。置換されたフェニル-(8～10員ヘテロビアリーレニル)-(C₁～C₈アルキレニル)_mの例には、5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-インドール-1-イル、5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-インドール-1-イルカルボニル、3-[1-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジメチル-イソキノリン-3-イル]-3-ヒドロキシブチル、及び1,1-ジフルオロ-1-(7-フェニル-3-カルボキシエチル-ベンゾフラン-2-イル)-4-ヘキシルが含まれる。

20

【0164】

“(C₁～C₆アルキル)-O”という用語は、酸素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基を意味する。

“(C₁～C₆アルキル)-S”という用語は、硫黄原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基を意味する。

【0165】

“(C₁～C₆アルキル)-S(O)₂”という用語は、硫黄原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基であって、該硫黄原子が2つの酸素原子で置換されたものを意味する。

30

【0166】

“(C₁～C₆アルキル)-N(H)”という用語は、窒素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基であって、該窒素原子が水素原子に結合したものを意味する。

【0167】

“(C₁～C₆アルキル)₂-N”という用語は、環基を含む、上で定義した通りの独立に選択される2つのC₁～C₆アルキル基であって、該2つのC₁～C₆アルキルが、それら両方が結合している窒素原子と一緒に、窒素原子を介して結合した5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成するものを意味する。

40

【0168】

“(C₁～C₆アルキル)-OC(O)”という用語は、酸素原子-カルボニル炭素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキルを意味する。

mが0又は1の整数である“(C₁～C₆アルキル)-C(O)O-(C₁～C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、カルボニル炭素原子-酸素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基を意味し、mが1であるときは、カルボニル炭素原子-酸素原子-(C₁～C₈アルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りのC₁～C₆アルキル基であって、該C₁～C₈アルキレニルが上で定義した通りであるもの

50

を意味する。

【0169】

($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $C(O)O - (1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニル) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、カルボニル炭素原子-酸素原子を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味し、 m が1であるときは、カルボニル炭素原子-酸素原子-($1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、該 $1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニルが上で定義した通りであるものを意味する。

【0170】

m が0又は1の整数である“($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $C(O)N(H) - (C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、カルボニル炭素原子-窒素原子を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味し、 m が1であるときは、カルボニル炭素原子-窒素原子-($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、該 $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであり、かつ該窒素原子が水素原子に結合したものを意味する。

10

【0171】

m が0又は1の整数である“($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $C(O)N(H) - (1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニル) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、カルボニル炭素原子-窒素原子を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味し、 m が1であるときは、カルボニル炭素原子-窒素原子-($1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、該 $1 \sim 8$ 員ヘテロアルキレニルが上で定義した通りであり、かつ該窒素原子が水素原子に結合したものを意味する。

20

【0172】

“ $H_2NS(O)_2 - (C_1 \sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、硫黄原子-($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)を介して結合したアミノであって、該 $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであり、かつ該硫黄原子が2つの酸素原子に結合したものを意味する。

【0173】

m が0又は1の整数である“($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $N(H)S(O)_2 - (C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、窒素原子-硫黄原子を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキルを意味し、 m が1であるときは、窒素原子-硫黄原子-($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りの $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、該窒素原子が水素原子に結合しており、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、そして該 $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであるものを意味する。

30

【0174】

m が0又は1の整数である“($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2 - NS(O)_2 - (C_1 \sim C_8$ アルキレニル) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、環基を含む、上で定義した通りの2つの $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、該2つの $C_1 \sim C_6$ アルキルが、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、各々が窒素原子-硫黄原子を介して結合した5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成するものを意味し、 m が1であるときは、各々が窒素原子-硫黄原子-($C_1 \sim C_8$ アルキレニル)を介して結合した、上で定義した通りの2つの $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、該窒素原子が水素原子に結合しており、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、そして該 $C_1 \sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであるものを意味する。

40

【0175】

m が0又は1の整数である“ $3 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル-(G) $_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、上で定義した通りの $3 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルを意味し、 m が1であるときは、上で定義した通りの基 G を介して結合した、上で定義した通りの $3 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルを意味する。

【0176】

m が0又は1の整数である“置換された $3 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル-(G) $_m$ ”とい

50

う用語は、 m が0であるときは、上で定義した通りの置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを意味し、 m が1であるときは、上で定義した通りの基 G を介して結合した、上で定義した通りの置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。

【0177】

m が0又は1の整数である“5又は6員ヘテロアリール- $(G)_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールを意味し、 m が1であるときは、上で定義した通りの基 G を介して結合した、上で定義した通りの5又は6員ヘテロアリールを意味する。

【0178】

m が0又は1の整数である“置換された5又は6員ヘテロアリール- $(G)_m$ ”という用語は、 m が0であるときは、上で定義した通りの置換された5又は6員ヘテロアリールを意味し、 m が1であるときは、上で定義した通りの基 G を介して結合した、上で定義した通りの置換された5又は6員ヘテロアリールを意味する。

10

【0179】

“フェニル-O- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 $C_1\sim C_8$ アルキレニルを介して結合した酸素原子を介して結合したフェニルであって、該 $C_1\sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであるものを意味する。フェニル-O- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、フェノキシメチル及び2-フェノキシエチルが含まれる。

【0180】

“置換されたフェニル-O- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 R^2 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-O- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)基を意味する。置換されたフェニル-O- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、4-フルオロフェノキシメチル及び2-フェノキシメチルカルボニルが含まれる。

20

【0181】

“フェニル-S- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 $C_1\sim C_8$ アルキレニルを介して結合した硫黄原子を介して結合したフェニルであって、該 $C_1\sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであるものを意味する。フェニル-S- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、チオフェノキシメチル及び2-チオフェノキシエチルが含まれる。

【0182】

“置換されたフェニル-S- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 R^2 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-S- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)基を意味する。置換されたフェニル-S- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、4-フルオロチオフェノキシメチル及び2-チオフェノキシメチルカルボニルが含まれる。

30

【0183】

“フェニル-S(O)- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 $C_1\sim C_8$ アルキレニルを介して結合した硫黄原子を介して結合したフェニルであって、該 $C_1\sim C_8$ アルキレニルが上で定義した通りであり、かつ該硫黄原子も1つの酸素原子に結合したものを意味する。フェニル-S(O)- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、フェニル-S(=O)-CH₂及びフェニル-S(=O)-CH₂CH₂が含まれる。

40

【0184】

“置換されたフェニル-S(O)- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 R^2 について上で定義した通りの1～4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-S(O)- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)基を意味する。置換されたフェニル-S(O)- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)の例には、(4-フルオロフェニル)-S(=O)-CH₂及びフェニル-S(=O)-CH₂C(=O)が含まれる。

【0185】

“フェニル-S(O)₂- $(C_1\sim C_8$ アルキレニル)”という用語は、 $C_1\sim C_8$ アルキレニルを介して結合した硫黄原子を介して結合したフェニルであって、該 $C_1\sim C_8$ アルキレ

50

ニルが上で定義した通りであり、かつ該硫黄原子も2つの酸素原子に結合したものを意味する。フェニル-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)の例には、フェニル-S(=O)₂-CH₂及びフェニル-S(=O)₂-CH₂CH₂が含まれる。

【0186】

“置換されたフェニル-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)”という用語は、R²について上で定義した通りの1~4の置換基で置換された、上で定義した通りのフェニル-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)を意味する。置換されたフェニル-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)の例には、(4-フルオロフェニル)-S(=O)₂-CH₂及びフェニル-S(=O)₂-CH₂C(=O)が含まれる。

【0187】

mが0又は1の整数である“(C₁~C₆アルキル)-S(O)₂-N(H)-C(O)-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、炭素原子を介して結合した窒素原子を介して結合した硫黄原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁~C₆アルキル基であって、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、該窒素原子が水素原子に結合しており、そして該炭素原子が酸素原子と二重結合してカルボニル基を形成しているものを意味し；mが1であるときは、上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニル基を介して結合した炭素原子を介して結合した窒素原子を介して結合した硫黄原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁~C₆アルキル基であって、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、該窒素原子が水素原子に結合しており、そして該炭素原子が酸素原子と二重結合してカルボニル基を形成しているものを意味する。(C₁~C₆アルキル)-S(O)₂-N(H)-C(O)-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、CH₃-S(O)₂-N(H)-C(=O)及びCH₃-S(O)₂-N(H)-C(=O)-CH₂が含まれる。

【0188】

mが0又は1の整数である“(C₁~C₆アルキル)-C(O)-N(H)-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)_m”という用語は、mが0であるときは、硫黄原子を介して結合した窒素原子を介して結合した炭素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁~C₆アルキル基であって、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、該窒素原子が水素原子に結合しており、そして該炭素原子が酸素原子と二重結合してカルボニル基を形成しているものを意味し；mが1であるときは、上で定義した通りのC₁~C₈アルキレニル基を介して結合した硫黄原子を介して結合した窒素原子を介して結合した炭素原子を介して結合した、上で定義した通りのC₁~C₆アルキル基であって、該硫黄原子が2つの酸素原子に結合しており、該窒素原子が水素原子に結合しており、そして該炭素原子が酸素原子と二重結合してカルボニル基を形成しているものを意味する。(C₁~C₆アルキル)-C(O)-N(H)-S(O)₂-(C₁~C₈アルキレニル)_mの例には、CH₃-C(=O)-N(H)-S(=O)₂及びCH₃-C(=O)-N(H)-S(=O)₂CH₂が含まれる。

【0189】

置換されたフェニル、置換されたナフチル（即ち、置換された1-ナフチル又は置換された2-ナフチル）についての好ましい置換基、及び、置換された5員単環式ヘテロアリール、置換された6員単環式ヘテロアリール、及び置換された9又は10員縮合二環式ヘテロアリールについての炭素原子における好ましい置換基は、C₁~C₄アルキル、ハロ、OH、O-C₁~C₄アルキル、1,2-メチレンジオキシ、オキソ(“=O”), CN、NO₂、N₃、NH₂、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、C(O)CH₃、OC(O)-C₁~C₄アルキル、C(O)-H、CO₂H、CO₂-(C₁~C₄アルキル)、C(O)-N(H)OH、C(O)NH₂、C(O)NHMe、C(O)N(Me)₂、NHC(O)CH₃、N(H)C(O)NH₂、SH、S-C₁~C₄アルキル、C≡CH、C(=NOH)-H、C(=NOH)-CH₃、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂N(H)CH₃、CH₂N(CH₃)₂、C(H)F-OH、CF₂-OH、S(O)₂NH₂、S(O)₂N(H)CH₃、S(O)₂N(CH₃)₂、S(O)-CH₃、S(O)₂CH₃、S(O)₂CF₃、又はNHS(O)₂CH₃である。

【0190】

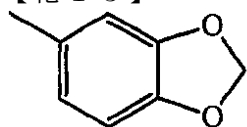
特に好ましい置換基は、1,2-メチレンジオキシ、メトキシ、エトキシ、-O-C(O)

) CH_3 、カルボキシ、カルボメトキシ、及びカルボエトキシである。

“1,2-メチレンジオキシ”という用語は、二価基 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ であって、該置換基1,2-メチレンジオキシが、置換された基の隣接する炭素原子に結合して5員環を形成ものを意味する。1,2-メチレンジオキシにより置換される基の例には、式B：

【0191】

【化13】



B

10

【0192】

の、1,2-メチレンジオキシにより置換されたフェニル基である1,3-ベンズオキサゾールが含まれる。

縮合二環式基は、2つの環系が2つ、2つだけの原子を共有する基である。

【0193】

ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル基は、酸素及び／又は硫黄原子である相互に結合した2つの環原子を含有しないことが理解されるべきである。

“オキシ”という用語は、 $=\text{O}$ を意味する。オキシは、特に断りがない限り炭素原子で結合する。オキシは、それが結合している炭素原子と一緒にになってカルボニル基（即ち、 $\text{C}=\text{O}$ ）を形成する。

20

【0194】

“ヘテロ原子”という用語には、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 N 、 $\text{N}(\text{H})$ 、及び $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6\text{アルキル})$ が含まれる。

“ハロ”という用語には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。

【0195】

“アミノ”という用語は、 NH_2 を意味する。

“2の隣接する実質的に sp^2 の炭素原子”という用語は、各々の炭素原子上が置換される能力がある炭素-炭素二重結合を含んでなる炭素原子を意味し、その際、該炭素-炭素二重結合が、芳香族若しくは非芳香族基、環状若しくは非環状基、又は炭素環若しくはヘテロ環基中に含有される。

30

【0196】

“3級有機アミン”という用語は、トリ置換された窒素基を意味し、該3置換基が $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキル、ベンジルから独立に選択されるか、又は、該置換基のうち2つが、それらが結合している該窒素原子と一緒にになって、1つの窒素原子と諸炭素原子を含有する5又は6員単環式ヘテロ環を形成し、そして3番目の置換基が $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル及びベンジルから選択されるか、又は、該3置換基が、それらが結合している該窒素原子と一緒にになって、1～2の窒素原子と諸炭素原子と、2つの窒素原子が存在するときは $\text{C}=\text{N}$ 二重結合とを含有する7～12員二環式ヘテロ環を形成する。3級有機アミンの例には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ベンジルジエニルアミノ、ジシクロヘキシルメチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(TED)、及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネンが含まれる。

40

【0197】

“医薬組成物”という用語は、医療又は獣医療での使用における投与に適する組成物を意味する。

“混合”及び“混合して”という用語は、同意語であり、均一又は不均一混合物の状態にあることを意味する。

【0198】

“患者”という用語は、哺乳動物を意味する。好ましい患者は、ヒト、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、及びヒツジである。

50

“動物”という用語は、上で定義した哺乳動物を意味する。好ましい動物には、ヒト、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サル、ラット、マウス、モルモット、及びウサギである。

【0199】

“哺乳動物”という用語には、ヒト、ネコやイヌなどの愛玩動物、サルやチンパンジーなどの霊長類、及び、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジなどの家畜が含まれる。

本明細書で使用される“家畜動物”という用語は、食肉及び種々の副産物のために思い浮かぶ動物、例えば、ウシ及びBos属の他のメンバーを含むウシ系動物、家畜ブタ及びSus属の他のメンバーを含むブタ系動物、ヒツジ及びOvis属の他のメンバーを含むヒツジ系動物、家畜ヤギ及びCapra属の他のメンバー；荷物運搬動物としての用途などの特化された労役のために思い浮かぶ四足獣、例えば、家畜ウマ及びEquus属Equidae科の他のメンバーを含むウマ系動物、又は、探索及び見張りのために思い浮かぶ四足獣、例えば、家イヌ及びCanis属の他のメンバーを含むイヌ系動物、及び、レジャー目的のために第1に思い浮かぶ家畜化された四足獣、例えば、Equus属及びCanis属のメンバー、並びに、家ネコ及びFelis属Felidae科の他のメンバーを含むネコ系動物、を包含する家畜化された四足獣のことを言う。

10

【0200】

“抗癌有効量”という用語は、特定の患者又は患者集団における治療されるべき癌を阻害又は停止させるか又はその退行を起こさせるのに十分な本発明化合物、又は薬学的に許容できるその塩、又はその互変異性体の量を意味する。例えば、ヒト及び他の哺乳動物では、抗癌有効量は、実験室又は臨床場面で実験的に決定されても、治療されるべき特定の癌及び患者について合衆国FDA又は対応する外国機関のガイドラインによって要求される量であってもよい。

20

【0201】

“抗関節炎有効量”という用語は、特定の患者又は患者集団における治療されるべき関節炎を阻害又は停止させるか又はその退行を起こさせるのに十分な本発明化合物、又は薬学的に許容できるその塩、又はその互変異性体の量を意味する。例えば、ヒト及び他の哺乳動物では、抗関節炎有効量は、実験室又は臨床場面で実験的に決定されても、治療されるべき特定の関節炎及び患者について合衆国FDA又は対応する外国機関のガイドラインによって要求される量であってもよい。

30

【0202】

“MMP-13阻害量”という用語は、特定の動物又は動物集団における酵素マトリックスメタロプロテイナーゼ-13であって、その触媒ドメインを含むトランケート形態を含むものを阻害するのに十分な本発明化合物、又は薬学的に許容できるその塩、又はその互変異性体の量を意味する。例えば、ヒト及び他の哺乳動物では、MMP-13阻害量は、実験室又は臨床場面で実験的に決定されても、特定のMMP-13酵素及び治療されるべき患者について合衆国FDA又は対応する外国機関のガイドラインによって要求される量であってもよい。

【0203】

適宜な投与形態、投与量、及び投与ルートは、薬学及び医学分野の当業者が適宜決められる事項であり、以下に記載される。

40

“有効量”及び“治療有効量”は同意語であって、MMP-13及び場合により0～12種の追加のMMP酵素によって媒介される疾患を患っている患者に投与されたときに治療される状態の改善をもたらすのに十分な、本発明の化合物、薬学的に許容できるその塩、又はその溶媒和物の量を意味する。

【0204】

“互変異性体”という用語は、本発明化合物の異性体形態を有する等価な状態で存在する本発明化合物の一形態を意味し、反応混合液、in vitro 生物学的アッセイを含む in situ 又は in vivo での異性化によって相互変換するその形態の能力のせいで、本発明化合物は、いずれの形態でも反応することができる。

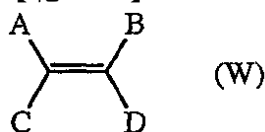
50

【0205】

“（E）”という用語は、entgegen を意味し、その用語が言及する二重結合の回りのコンフォメーションが、Cahn-Ingold-Prelog ランク付けシステムに従って決定される2つのより高いランクの置換基をその二重結合の相反する側に有するコンフォメーションであることを指す。（E）二重結合は、式（W）：

【0206】

【化14】



10

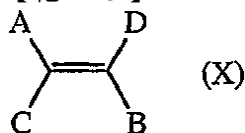
【0207】

（2つのより高いランクの置換基は基 A 及び D である。）
の化合物によって例示される。

“（Z）”という用語は、zusammen を意味し、その用語が言及する二重結合の回りのコンフォメーションが、Cahn-Ingold-Prelog ランク付けシステムに従って決定される2つのより高いランクの置換基をその二重結合の同じ側に有するコンフォメーションであることを指す。（Z）二重結合は、式（X）：

【0208】

【化15】



20

【0209】

（2つのより高いランクの置換基は基 A 及び D である。）
の化合物によって例示される。

MMP-13 の S1' 部位は、かつて、頂部で開口部を含有する大雑把に線状のチャンネルであり、その開口部が、基質分子からのアミノ酸側鎖が結合中に入り込んでその底部を閉鎖してしまうのを可能にすると考えられていたことが理解されるべきである。本発明者らは、S1' 部位は、実は、本発明者らが S1'' 部位と呼ぶ新たに発見されたポケットにぎこちなく連結している S1' チャンネルから構成されることを発見した。S1'' 部位は、底部で溶媒に対して開放されており、そこで、本発明者らの化合物の官能基を溶媒に曝すことができる。例示すれば、MMP-13 酵素の S1' 部位は、今では、爪先に孔が空いている靴下のようなものと考えることができ、その際、S1' チャンネルがおおよそ開口部からくるぶしまでの領域で、S1'' 部位がくるぶしより下の足領域であり、その足領域はくるぶし領域にぎこちなく連結している。

30

【0210】

より特定のには、S1' チャンネルは S1' 部位の特異的部分であって、Leu218、Val219、His222 により及び Leu239 から Tyr244 までの残基により主に形成されている。新たに発見された S1'' 結合部位は、Tyr246 ~ Pro255 によって定義される。S1'' 部位は、本発明化合物と相互作用する少なくとも2つの水素結合ドナーと芳香族基を含有する。

40

【0211】

いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、本発明者らは、S1'' 部位は、MMP-13 についての天然基質である三重らせんコラーゲンについての認識部位であると考え。S1'' 部位のコンフォメーションは、適切な化合物が MMP-13 に結合するときだけ修飾され、それによって、コラーゲン認識プロセスを干渉するといえる。この新たに発見された結合のパターンは、MMP-13 の既知の選択的阻害剤の結合パターンで達成可能であるよりも大きな選択性の可能性を与える。なお、既知の結合パター

50

ンは、活性部位における触媒性亜鉛原子の結紮と、S 1 "部位ではなくてS 1 'チャンネルの占領を必要とする。

【0 2 1 2】

“Thr 2 4 5”という用語は、MMP-1 3 酵素のスレオニン 2 4 5 を意味する。

“Thr 2 4 7”という用語は、MMP-1 3 酵素のスレオニン 2 4 7 を意味する。

“Met 2 5 3”という用語は、MMP-1 3 酵素のメチオニン 2 5 3 を意味する。

【0 2 1 3】

“His 2 5 1”という用語は、MMP-1 3 酵素のヒスチジン 2 5 1 を意味する。

マトリックスメタロプロテイナーゼには、次の酵素が含まれるが、それらに限定されない：

MMP-1, 間質性コラゲナーゼ、コラゲナーゼ-1、又は線維芽細胞型コラゲナーゼとしても知られる；

MMP-2, ゼラチナーゼ A 又は 7 2 k D a I V 型コラゲナーゼとしても知られる；

MMP-3, ストロメリシン又はストロメリシン-1 としても知られる；

MMP-7, マトリリシン又は P U M P-1 としても知られる；

MMP-8, コラゲナーゼ-2、好中球コラゲナーゼ又は多形核型（P M N 型）コラゲナーゼとしても知られる；

MMP-9, ゼラチナーゼ B 又は 9 2 k D a I V 型コラゲナーゼとしても知られる；

MMP-1 0, ストロメリシン-2 としても知られる；

MMP-1 1, ストロメリシン-3 としても知られる；

MMP-1 2, メタロエラスターゼとしても知られる；

MMP-1 3, コラゲナーゼ-3 としても知られる；

MMP-1 4, 膜型（M T）1-MMP 又は M T 1-MMP としても知られる；

MMP-1 5, M T 2-MMP としても知られる；

MMP-1 6, M T 3-MMP としても知られる；

MMP-1 7, M T 4-MMP としても知られる；

MMP-1 8；及び

MMP-1 9。

【0 2 1 4】

この発明の目的のために、“関節炎状態”という用語と同意語である“関節炎”という用語には、骨関節炎、慢性関節リウマチ、変性性関節疾患、脊椎関節症、痛風性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、及び乾癬性関節炎が含まれる。抗関節炎効果を有する全てのアロステリックな MMP-1 3 阻害剤は、上に挙げたいずれか 1 つの関節炎疾患及び障害の 1 又はそれを越える症状の進行を、部分的に又は全体として、阻害し、更なる進行を予防し、又は進行を逆転させる、上で定義した通りの化合物である。

【0 2 1 5】

“I C₅₀”という用語は、酵素の触媒活性を 5 0 % だけ阻害するのに必要な、通常はマイクロモル又はナノモルとして表現される、化合物の濃度を意味する。

“E D₄₀”という用語は、患者群の約 4 0 % において疾患を治療するのに必要な、通常はマイクロモル又はナノモルとして表現される、化合物の濃度を意味する。

【0 2 1 6】

“E D₃₀”という用語は、患者群の約 3 0 % において疾患を治療するのに必要な、通常はマイクロモル又はナノモルとして表現される、化合物の濃度を意味する。

“医薬組成物”という用語は、医療又は獣医療での使用における投与に適する組成物を意味する。

【0 2 1 7】

“混合”及び“混合して”という用語は、同意語であり、均一又は不均一混合物の状態にあることを意味する。好ましいのは、均一混合物である。

本明細書で使用される“軟骨損傷”という用語は、関与する関節におけるか又はその周囲の組織の肥厚によって特徴付けられるヒアリン軟骨及び肋軟骨の障害を意味し、ヒアリ

10

20

30

40

50

ン軟骨表面の悪化が伴っても伴わなくてもよい。

【0218】

“治療”及び“治療された”という用語に関連する“治療する”という用語は、上に挙げたいずれか1つの疾患及び障害の1又はそれを越える症状の進行を、部分的に又は全体として、阻害し、更なる進行を予防し、又は進行を逆転させる、上で定義した通りの本発明化合物を投与することを意味する。

【0219】

“本発明化合物”という用語は、上で十分に定義した通りの、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を意味する。

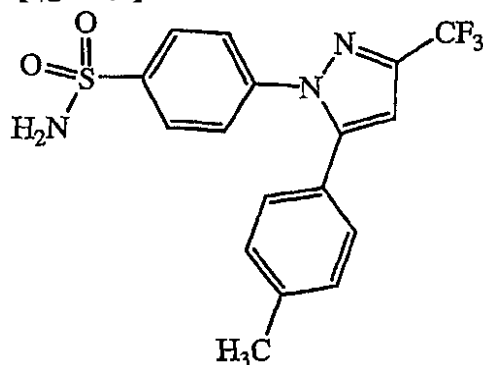
“無毒”という用語は、効力のある量が、10%又はそれを越える患者集団において毒作用が観察される量の10倍又はそれを越えることを意味する。 10

【0220】

“セレコキシブ”という用語は、4-(5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼンスルホンアミドという名称の化合物を意味する。セレコキシブは、骨関節炎、慢性関節リウマチ、及びポリープ症一家族性腺腫の治療用にFDAにより現在承認されている選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤である。セレコキシブは、商標“セレブレックス”のもとで上市されている。セレコキシブは、現在、膀胱癌、化学療法阻止性肺癌、及び手術後痛の治療用に臨床試験中であり、そして月経困難症の治療用に登録されている。セレコキシブは、以下に記載の構造を有する： 20

【0221】

【化16】



30

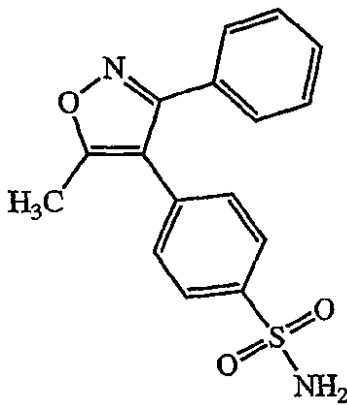
【0222】

“バルデコキシブ”という用語は、4-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)-ベンゼンスルホンアミドという名称の化合物を意味する。バルデコキシブは、骨関節炎、慢性関節リウマチ、月経困難症、及び一般的な痛みの治療用にFDAにより承認されている選択的COX-2阻害剤であり、商標“ベクストラ”のもとで上市されている。バルデコキシブは、偏頭痛の治療用に臨床試験中である。バルデコキシブは、以下に記載の構造を有する：

【0223】

40

【化 17】



10

【0224】

COX-2は、プロスタグランジンシンターゼ-2及びプロスタグランジンPGH₂シンターゼとしても知られることが理解されるべきである。

COX-2の選択的阻害剤は、COX-1に対する化合物についてのIC₅₀をCOX-2に対する化合物についてのIC₅₀で割った比率が5より大きい又は等しくなるように、COX-1に対抗してCOX-2を選択的に阻害する化合物を意味する。ある化合物が選択的COX-2阻害剤であるかどうかを決定するのに必要なのは、当該技術分野で周知の多くのアッセイの一種で化合物をアッセイすることだけである。

20

【0225】

“NSAID”という用語は、“非ステロイド系抗炎症剤”という用語の頭字語であって、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)及びシクロオキシゲナーゼ-2を阻害するあらゆる化合物を意味する。殆どのNSAIDは、次の5種の構造クラスの一に属する：(1)イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロシン、ジクロフェナック、及びケトプロフェンなどのプロピオン酸誘導体；(2)トルメチン及びスリンダックなどの酢酸誘導体；(3)メフェナミン酸及びメクロフェナミン酸などのフェナミン酸誘導体；(4)ジフルニサル及びフルフェニサルなどのピフェニルカルボン酸誘導体；及び(5)ピロキシム、ペロキシカム、スドキシカム、及びイソキシカムなどのオキシカム類。他の有用なNSAIDには、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、及びフェニルブタゾンが含まれる。上記のシクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤も、NSAIDであると考えられる。

30

【0226】

“薬剤”という用語は、“活性成分”及び“活性化合物”という用語と同意語であるが、それらには、セレコキシブ又は薬学的に許容できるその塩、バルデコキシブ又は薬学的に許容できるその塩、及びMMP-13のアロステリック阻害剤が含まれ、更に、上記の他の1又はそれを越える治療剤も含まれ得る。

【0227】

式Iの化合物、薬学的に許容できるその塩、又はその互変異性体には、本発明化合物である化合物が含まれる。MMP-13のアロステリック阻害剤は、MMP-13酵素の、S1'チャンネル及び新たに発見されたS1"部位を含むS1'部位の中に、そのMMP-13の触媒性亜鉛に結紮することも、調和することも、結合することもなく、アロステリックに結合するあらゆる式Iの化合物である。

40

【0228】

MMP-13のアロステリック阻害剤である本発明化合物は、以下の生物学的方法1及び2に記載のように、MMP-13の阻害についてのアルキン試験化合物をアッセイすることにより、そして、以下の生物学的方法3及び4に記載のように、MMP-13の触媒性亜鉛への阻害剤の存在下でのMMP-13の阻害についての本発明試験化合物をアッセイすることにより、薬学又は医学の分野における当業者によって容易に同定されることができる。

50

【0229】

更に、抗炎症作用、痛覚消失作用、抗関節炎作用、又は軟骨損傷阻害作用、又はこれら作用のあらゆる組合せを有する本発明化合物は、軟骨損傷、関節炎、炎症、又は痛みへの本発明化合物の効果を測定するための周知の多くのアッセイで本発明化合物をアッセイすることにより、薬学又は医学の分野における当業者によって容易に同定されることができる。これらアッセイには、軟骨サンプルを利用する *in vitro* アッセイ、及び、軟骨劣化、炎症の阻害、又は痛み軽減を測定する動物全身での *in vivo* アッセイが含まれる。

【0230】

例えば、*in vitro* での軟骨損傷をアッセイすることに関し、ある量の本発明化合物又はコントロールビヒクルが、軟骨への軟骨損傷剤と一緒に投与され、そして、両方の試験における軟骨損傷阻害作用が、その軟骨の肉眼的検査若しくは組織病理学的検査により、又は、例えば、プロテオグリカン含量又はヒドロキシプロリン含量などの軟骨損傷の生物学的マーカーの測定により研究される。更に、軟骨損傷をアッセイするための *in vivo* アッセイは、次のように行われることができる：ある量の本発明化合物又はコントロールビヒクルが、動物への軟骨損傷剤と一緒に投与され、そして、アッセイされる本発明化合物のその動物の軟骨への作用が、その軟骨の肉眼的検査若しくは組織病理学的検査により、軟骨損傷から生じた被害関節の機能限界への急性モデルにおける作用の観察により、又は、例えば、プロテオグリカン含量又はヒドロキシプロリン含量などの軟骨損傷の生物学的マーカーの測定により評価される。

【0231】

軟骨損傷阻害特性を有する本発明化合物を同定する幾つかの方法が以下に記載される。アッセイで投与される量は、用いられる特定のアッセイに依存するが、いかなる場合も、その特定のアッセイが効果的に行われる化合物の周知の最大量を越えてはならない。

【0232】

同じく、痛み軽減特性を有する本発明化合物は、多くの *in vivo* 痛み動物モデルの一種を用いて同定されることができる。

やはり同じく、抗炎症特性を有する本発明化合物は、多くの *in vivo* 炎症動物モデルの一種を用いて同定されることができる。例えば、炎症モデルの例については、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6,329,429 号を参照のこと。

【0233】

やはり同じく、抗関節炎特性を有する本発明化合物は、多くの *in vivo* 関節炎動物モデルの一種を用いて同定されることができる。例えば、関節炎モデルの例についても、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6,329,429 号を参照のこと。

【0234】

単独の又は以下に記載する医薬組成物中に含有される本発明化合物の投与により治療され得る他の哺乳動物疾患又は障害には：発熱（リウマチ熱及びインフルエンザや他のウイルス性感染症に伴う発熱を含む）、普通の風邪、月経困難症、月経性痙攣、炎症性腸疾患、クローン病、気腫、急性呼吸窮迫症候群、喘息、気管炎、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、臓器移植毒、悪液質、アレルギー反応、アレルギー性接触過敏症、癌（結腸癌、乳癌、肺癌及び前立腺癌を含む固体腫瘍癌；白血病及びリンパ腫を含む造血性悪性腫；ハドキン病；再生不良性貧血、皮膚癌及び家族性腺腫ポリープ症など）、組織潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、再発性胃腸傷害、胃腸出血、凝血、貧血、滑膜炎、痛風、強直性脊椎炎、再狭窄、歯周病、表皮水疱症、骨粗鬆症、人工関節インプラントの緩み、アテローム硬化症（アテローム性プラーク破裂を含む）、大動脈瘤（腹部大動脈瘤及び脳大動脈瘤を含む）、結節性動脈周囲炎、うっ血性心不全、心筋梗塞、卒中、大脳虚血、頭部外傷、脊髄外傷、神経痛、神経退行性障害（急性及び慢性）、自己免疫疾患、ハンチントン病、パーキンソン病、偏頭痛、うつ病、末梢神経障害、痛み（背中低部痛及び頸部痛、頭痛及び歯痛を含む）、歯肉炎、大脳アミロイド血管障害、認知又は認識亢進、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼の血管形成、角膜外傷、黄斑変性、結膜炎、異常創傷治癒、筋肉若しくは関節捻挫又は筋違い、腱鞘炎、皮膚障害（乾癬、

10

20

30

40

50

湿疹、強皮症及び皮膚炎など）、重症筋無力症、多発性筋炎、筋炎、滑液囊炎、火傷、糖尿病（I型及びII型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、及び糖尿病性腎症を含む）、腫瘍侵襲、腫瘍増殖、腫瘍転移、角膜瘢痕、強膜炎、免疫不全疾患（ヒトのAIDSやネコのFLV、FIVなど）、敗血症、早期分娩、低プロトロンビン血症、血友病、甲状腺炎、類肉腫症、ベーチェット症候群、高血圧症、腎臓疾患、リケッチア感染症（ライム病、エルリキオシスなど）、原生動物疾患（マラリア、ジアルジア、コクシジアなど）、生殖障害（好ましくは家畜におけるもの）、癲癇、痙攣、及び敗血症性ショックが含まれる。

【0235】

本発明の他の側面は、MMP-13に対して、他のMMP酵素又はTACEの少なくとも2種に対するよりも、 ≥ 10 、 ≥ 20 、 ≥ 50 、 ≥ 100 、又は ≥ 1000 倍強力な式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。

【0236】

本発明の他の側面は、MMP-13の選択的阻害剤であって、他のMMP酵素の2、3、4、5、6又は7種に対抗する、又はTACE及び他のMMP酵素の1、2、3、4、5、6又は7種に対抗する、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。

【0237】

式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩の選択性は、多くの他のMMP酵素及びTACEを包含するところの多次元性であって、それらより上回るMMP-13阻害のための選択性が存在し、かつ、MMP-13阻害の選択性の度合いは、例えば、他のMMP酵素又はTACEの阻害についての本化合物のマイクロモル濃度での IC_{50} を、MMP-13の阻害についての本化合物のマイクロモル濃度での IC_{50} で割ることにより測定されたときに、別の特定のMMP又はTACEを凌いでいることが理解されるべきである。

【0238】

上で説明したように、本発明の1つの側面は、酵素MMP-13の選択的阻害剤である新規化合物である。本発明で使用されるMMP-13の選択的阻害剤は、MMP-13に対して、例えば、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、又はMMP-14などの他のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の少なくとも1種に対してよりも、又は、腫瘍壊死因子 α 変換酵素（TACE）に対してよりも、*in vitro* で ≥ 5 倍強力な化合物である。本発明の好ましい側面は、MMP-1に対抗する、MMP-13の選択的阻害剤である新規化合物である。

【0239】

本発明は、いずれかのMMP酵素で、100マイクロモル未満又はそれに等しい IC_{50} を有する式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を提供する。好ましいのは、ヒト完全長MMP-13（hMMP-13FL）又はヒトMMP-13触媒ドメイン（hMMP-13CD）での IC_{50} であって、50マイクロモル未満か又はそれに等しい IC_{50} を有する式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。よりも好ましいのは、ヒト完全長MMP-13（hMMP-13FL）又はヒトMMP-13触媒ドメイン（hMMP-13CD）での IC_{50} であって、10マイクロモル未満か又はそれに等しい IC_{50} を有する式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。更により好ましいのは、ヒト完全長MMP-13（hMMP-13FL）又はヒトMMP-13触媒ドメイン（hMMP-13CD）での IC_{50} であって、1マイクロモル未満か又はそれに等しい IC_{50} を有する式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。

【0240】

本発明化合物についてMMPでの IC_{50} を測定するのに有用な生物学的方法の例は、生物学的方法1～4に記載されている。いずれかのMMP酵素で10マイクロモル未満か又はそれに等しい IC_{50} を有さないいずれの式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩又は上で定義したそのあらゆる形態も、本発明から排除される。

【0241】

本発明化合物のあるものは、更に、酸付加塩及び／又は塩基付加塩を含むがこれらに限

10

20

30

40

50

定されない無毒の薬学的に許容できるその塩を形成する能力がある。酸付加塩は、塩基性の本発明化合物から形成されるのに対して、塩基付加塩は、酸性の本発明化合物から形成される。これら形態の全ては、本発明で有用な化合物の範囲内に属する。

【0242】

塩基性の本発明化合物の薬学的に許容できる塩には、酸塩、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、リンなどの無機酸から誘導される無毒の塩、並びに、脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される無毒の塩が含まれる。従って、そのような塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スクシン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンズルホン酸塩等が含まれる。アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトン酸塩等のアミノ酸の塩も意図される（例えば、Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma. Sci., 1977;66:1 を参照のこと）。

10

【0243】

塩基性の本発明化合物の酸付加塩は、その化合物のフリー塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて無毒の塩を生成させることにより調製される。本発明化合物のフリー塩基形態は、そうして形成された酸付加塩を塩基と接触させて、慣用的なやり方でその化合物のフリー塩基形態を単離することにより再生させることができる。本発明の方法に従って調製された化合物のフリー塩基形態は、それらそれぞれの酸付加塩形態とは、溶解性、結晶構造、吸湿性等などの一定の物性が幾分異なっているが、他の点では、本発明のフリー塩基形態とそれらそれぞれの酸付加塩形態は、本発明の目的に関して等価である。

20

【0244】

酸性の本発明化合物の無毒の薬学的に許容できる塩基付加塩は、その化合物のフリー酸形態を、アルカリ又はアルカリ土類金属カチオン、又はアミン、特に有機アミンなどの金属カチオンと接触させることにより調製され得る。適する金属カチオンの例には、ナトリウムカチオン (Na^+)、カリウムカチオン (K^+)、マグネシウムカチオン (Mg^{2+})、カルシウムカチオン (Ca^{2+}) 等が含まれる。適するアミンの例は、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、及びプロカインである（例えば、Berge, 前掲, 1977 を参照のこと）。

30

【0245】

酸性の本発明化合物の塩基付加塩は、慣用的なやり方で、その化合物のフリー酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させてその塩を生成させることにより調製される。その化合物のフリー酸形態は、そうして形成された塩を酸と接触させて、慣用的なやり方でその化合物のフリー酸形態を単離することにより再生させることができる。本発明化合物のフリー酸形態の化合物は、それらそれぞれの塩形態とは、溶解性、結晶構造、吸湿性等などの一定の物性が幾分異なっているが、他の点では、それら塩は、それらそれぞれのフリー酸と本発明の目的に関して等価である。

40

【0246】

一定の本発明化合物は、非溶媒和形態でも、水和形態を含む溶媒和形態でも存在できる。一般に、水和形態を含む溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であるので、本発明の範囲内に包含される。

【0247】

一定の本発明化合物は1又はそれを越えるキラル中心を持ち、各々の中心はR配座でもS配座でも存在できる。本発明化合物には、本化合物のあらゆるジアステレオマー、

50

エナンチオマー又はエピマー形態、並びにそれらの混合物が含まれる。

【0248】

更に、一定の本発明化合物は、1,2-ジ置換アルケニル基の entgegen (E) 及び zusammen (Z) 異性体又はジ置換環基の cis 及び trans 異性体などの幾何異性体として存在することができる。本発明化合物には、その化合物のあらゆる cis、trans、syn、anti、entgegen (E) 又は zusammen (Z) 異性体、並びにそれらの混合物が含まれる。

【0249】

一定の本発明化合物は、1又はそれを越える互変異性形態として存在することができる。本発明化合物の互変異性形態は、例えば、エノール化／脱エノール化、1,2-ヒドリド、1,3-ヒドリド、又は1,4-ヒドリドシフト等を介して相互変換できる。本発明化合物には、その化合物のあらゆる互変異性形態、並びにそれらの混合物が含まれる。

【0250】

本発明のある化合物は、entgegen 又は zusammen コンフォメーションとして存在することができるアルケニル基を有し、その場合、全ての幾何形態、即ち、entgegen 及び zusammen の両方、cis 及び trans の両方、及びそれらの混合物は本発明の範囲内に属する。

【0251】

本発明のある化合物は、1を越える炭素原子で置換されていてもよいシクロアルキル基を有し、その場合、全ての幾何形態、即ち、cis 及び trans の両方、及びそれらの混合物は本発明の範囲内に属する。

【0252】

本発明化合物は、上に挙げたものと同一であるが、1又はそれを越える原子が自然界で普通に見出される原子量又は原子番号とは異なる原子量又は原子番号を有する原子によって置き換わっているという事実のために、同位元素標識されているとされる化合物をも包含する。本発明の化合物に取り込まれることができる同位元素の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl などの同位元素が含まれる。上記の同位元素及び／又は他の原子の他の同位元素を含有する本発明の化合物及び薬学的に許容できるその塩は、本発明の範囲内に属する。同位元素標識された一定の本発明化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位元素が取り込まれた化合物は、薬剤及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。トリチル化、即ち ^3H 、及び、炭素14、即ち ^{14}C の同位元素は、調製及び検出が容易なので特に好ましい。更に、重水素、即ち ^2H などのより重い同位元素での置換は、より大きな代謝安定性から生じる一定の治療的利点、例えば、in vivo 半減期の増加又は必要用量の低減を与えるので、ある状況では好ましい。この発明で上に記載した同位元素標識化合物は、概して、上で参照によって取り込まれた操作、又は以下のスキーム及び／又は実施例と製造例で開示した操作を行うことによって、容易に入手できる同位元素標識試薬で非同位元素標識試薬を置き換えることにより、調製されることができる。

【0253】

本発明化合物の上記の全ての形態は、“本発明化合物”、“式Iの化合物”、“式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩”という用語、又はあらゆるそれらの名付けられた種によって、具体的に排除されなければ、包含される。

【0254】

当業者は、本発明の化合物がさまざまな疾患を治療するのに有用であることが理解できるであろう。当業者は、本発明の化合物を具体的な疾患の治療に使用するとき、本発明の化合物がその疾患に使用される現存する種々の治療剤と組み合わせられ得ることが理解できるであろう。

【0255】

慢性関節リウマチの治療については、本発明化合物は、抗TNFモノクローナル抗体及びTNFレセプターイムノグロブリン分子 (Enbrel[®] など) などのTNF- α 阻害剤、低

10

20

30

40

50

用量のメトトレキセート、レフニミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィン、又は非経口若しくは経口の金などの薬剤と組み合わせられ得る。

【0256】

本発明化合物は、骨関節炎の治療のための現存する治療剤と組み合わせても使用され得る。組み合わせるのに適する薬剤には、ピロキシカム；ジクロフェナック；ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン及びイブプロフェンなどのプロピオン酸類；メフェナミン酸などのフェナミン酸類；インドメタシン；スリダック；アパゾン；フェニルブタゾンなどのピラゾロン類；アスピリンなどのサリチル酸類；エトリコキシブ及びロフェコキシブなどのCOX-2阻害剤；コルチコステロイド類などの鎮痛及び関節内治療剤；及びヒアルガン及びシンビスクなどのヒアルロン酸などの標準的な非ステロイド系抗炎症剤（以下、NSAIDという）が含まれる。 10

【0257】

この発明は、炎症性プロセス及び疾患を治療するための方法又は医薬組成物であって、この発明の化合物を、ヒト、ネコ、家畜又はイヌを含む哺乳動物に投与することを含んでなるものにも関し、その際、前記炎症性プロセス及び疾患が上で定義した通りであり、かつ、前記阻害性化合物が1又はそれを越える他の治療活性物質と組み合わせ、次の条件下で使用される：

A) 関節がひどく炎症を起こしているだけでなく、細菌、真菌、原生動物及び／又はウイルスにも感染しており、前記阻害性化合物が1又はそれを越える抗生物質、抗真菌、抗原生動物及び／又は抗ウイルス性治療剤と組み合わせ、投与される条件下； 20

B) 数倍の痛み及び炎症の治療が望まれ、前記阻害性化合物が、炎症の他の媒介物の阻害剤であって：

- (1) NSAID；
- (2) H_1 -レセプターアンタゴニスト；
- (3) キニン- B_1 -及び B_2 -レセプターアンタゴニスト；
- (4) PGD-、PGF-PGI₂-及びPGE-レセプターアンタゴニストからなる群から選択されるプロスタグランジン阻害剤；
- (5) トロンボキサンA₂ (TXA₂-) 阻害剤；
- (6) 5-、12-及び15-リポキシゲナーゼ阻害剤；
- (7) ロイコトリエンLTC₄-、LTD₄/LTE₄-及びLTB₄-阻害剤； 30
- (8) PAF-レセプターアンタゴニスト；
- (9) 1又はそれを越える親水性基と一緒にアウロチオ基の形態の金；
- (10) シクロスポリン、アザチオプリン及びメトトレキセートからなる群から選択される免疫抑制剤；

- (11) 抗炎症性グルココルチコイド類；
- (12) ペニシラミン；
- (13) ヒドロキシクロロキン；
- (14) コルヒチンを含む抗痛風剤；アロプリノールを含むキサンチンオキシダーゼ阻害剤；及び、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズブロマロンから選択される尿酸排泄剤 40

から本質的になる群から独立に選択される1又はそれを越えるメンバーを含んでなるものと組み合わせ、投与される条件下；

c) 老齢哺乳動物に見出される疾患状態、症候群及び症状について、年老いた哺乳動物が治療され、前記阻害性化合物が：

- (1) 記憶喪失及び記憶減損に反作用する認知治療剤；
- (2) アテローム硬化症、高血圧症、心筋虚血、アンギーナ、うっ血性心不全及び心筋梗塞の結果を相殺するために意図された抗高血圧剤及び他の心臓血管薬剤であって：
 - a. 利尿剤；
 - b. 血管拡張薬；
 - c. β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト； 50

- d. アンギオテンシン-II 変換酵素阻害剤 (ACE-阻害剤)、単独で又はニューtralエンドペプチダーゼ阻害剤と一緒に；
- e. アンギオテンシン-II レセプターアンタゴニスト；
- f. レニン阻害剤；
- g. カルシウムチャネル遮断薬；
- h. 交感神経遮断薬；
- i. α_2 -アドレナリン作動性アゴニスト；
- j. α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト；及び
- k. HMG-CoA-レダクターゼ阻害剤 (抗高コレステロール血症剤)

からなる群から選択されるもの；

(3) 抗腫瘍剤であって；

a. 抗細胞分裂剤であって；

i. ビンカアルカロイドであって；

[1] ビンブラスチン、及び

[2] ビンクリスチン

から選択されるビンカアルカロイド

から選択される抗細胞分裂剤

から選択されるもの；

(4) 成長ホルモン分泌促進物質；

(5) 強い鎮痛剤；

(6) 局所及び全身麻酔剤；及び

(7) H_2 -レセプターアンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤及び他の胃保護剤

から本質的になる群から独立に選択される1又はそれを越えるメンバーと組み合わせて投与される条件下。

【0258】

本発明の活性成分は、炎症の他の媒介物の阻害剤であって、そのような阻害剤のクラス及びその例から本質的になる群から選択される1又はそれを越えるメンバーを含んでなる阻害剤、と組み合わせて投与されることができ、その例には、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、アグレカナーゼ (aggrecanase) 阻害剤、TACE阻害剤、ロイコトリエンレセプターアンタゴニスト、IL-1プロセッシング及び放出阻害剤、IL α 、 H_1 -レセプターアンタゴニスト；キニン- B_1 -及び B_2 レセプターアンタゴニスト；PGD-、PGF-PGI $_2$ -及びPGE-レセプターアンタゴニストなどのプロスタグランジン阻害剤；トロンボキサン A_2 (TXA $_2$ -) 阻害剤；5-及び12-リポキシゲナーゼ阻害剤；ロイコトリエンLT C_4 -、LT D_4 /LT E_4 -及びLT B_4 -阻害剤；PAF-レセプターアンタゴニスト；種々の親水性基と一緒にのアウロチオ基の形態の金；免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリン及びメトトレキセート；抗炎症性グルココルチコイド類；ペニシラミン；ヒドロキシクロロキン；抗痛風剤、例えば、コルヒチン、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール、及び、尿酸排泄剤、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾンやベンズブロマロンが含まれる。

【0259】

本発明の化合物は、エンドスタチン及びアンギオスタチンなどの抗癌剤又はアドリアマイシンなどの細胞障害剤、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、タクソール、タクソテール、及びビンクリスチンなどのアルカロイド、及びメトトレキセートなどの抗代謝剤と組み合わせて使用されてもよい。

【0260】

本発明の化合物は、高血圧症、アンギーナを含む心筋虚血、うっ血性心不全及び心筋梗塞を含むアテローム硬化症の結果を相殺するために意図された抗高血圧剤及び他の心臓血管薬剤であって、ヒドララジンなどの血管拡張薬、プロプラノロールなどの β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、ニフェルジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬、クロニジンなどの α_2 -アドレナリン作動性アゴニスト、プラゾシンなどの α -アドレ

10

20

30

40

50

ナリン作動性レセプターアンタゴニスト、及びロバスタチン又はアトルバスタチンなどのHMG-C o A-レダクターゼ阻害剤（抗高コレステロール血症剤）から選択されるものと組み合わせて使用されてもよい。

【0261】

本発明の化合物は、1又はそれを越える抗生物質、抗真菌剤、抗原生動物剤、抗ウイルス剤又は類似の治療剤と一緒に投与されることもできる。

本発明の化合物は、抗うつ剤（セルトラリンなど）などのCNS剤、抗パーキンソン病薬（L-ドパ、レクイップ、ミラベックス、セレギンやラサギニンなどのMAOB阻害剤、タスマーなどのc o m P阻害剤、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト、及び神経硝酸シンターゼの阻害剤など）、及び、ドネペジル、タクリン、C O X-2阻害剤、プロペントフィリン又はメトリフォネートなどの抗アルツハイマー病薬と一緒に用いられてもよい。

10

【0262】

本発明の化合物は、ロロキシフェン、ラソフォキシフェン、ドロロキシフェン又はフォソマックスなどの骨粗鬆症剤、及びFK-506やラパマイシンなどの免疫抑制剤と一緒に用いられてもよい。

【0263】

本発明化合物は、C O X-2選択的阻害剤、より好ましくは、セレコキシブ（例えば、CELEBREX[®]）、バルデコキシブ（例えば、BEXTRA[®]）、パレコキシブ、ルミラコキシブ（例えば、PREXIGE[®]）、又はロフェコキシブ（例えば、VIOXX[®]）と一緒に、又はエタネルセプト（例えば、ENBREL[®]）、インフリキシマブ（例えば、REMICADE[®]）、レフルノミド（例えば、ARAVA[®]）又はメトトレキセートなどの化合物等と一緒に用いられてもよい。

20

【0264】

本発明化合物は、CP-870, エタネルセプト（腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）レセプターイムノグロブリン分子；商標 ENBREL[®] 及び ENBREL ENTANERCEPT[®], Immunex Corporation, Seattle, Washington)、インフリキシマブ（抗-TNF- α キメラIgG 1Kモノクローナル抗体；商標 REMICADE[®], Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania)、メトトレキセート（商標 RHEUMATREX[®], American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey）、及びアダリムマブ（ヒトモノクローナル抗体抗-TNF- α 抗体；商標 HUMIRA[®], Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois）を含む、関節炎状態を治療するのに有用な生物学的治療剤と一緒に用いられてもよい。

30

【0265】

本発明は、本発明の化合物単独での又は意図される組合せ物を形成する1又はそれを越える他の治療剤との製剤にも関し、それには、前記異なる薬剤が、異なる放出時間を有する前記薬剤の制御放出形態であって相対的に均一な投与を達成する形態を創り出すことにより変動する半減期を有するもの；非ヒト患者の場合には、組み合わせて使用される前記薬剤と一緒にその食餌組成物中に混ざって存在する薬剤混合食餌投与投与形態が含まれる。本発明により、更に、薬剤の組合せ物が、組み合わせて投与される前記薬剤の同時投与により達成されるところの同時投与が提供され、それには、異なる投与形態及び異なる投与経路による同時投与；異なるが規則正しくかつ継続的な投与スケジュールに従った同時投与の使用であって、それによって、前記組合せ物を構成する個々の薬剤が前記患者に同時に投与されないとしても、関与する前記薬剤の望まれる血漿レベルが治療される患者において維持される使用が含まれる。

40

【0266】

本発明方法は、1又はそれを越える上に挙げた疾患及び障害を患っている哺乳動物を治療するために、ヒト用の及び獣医用薬品として有用である。

この発明の方法を実施するのに必要なのは、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩を、治療されるべき状態を予防し、阻害し、又は逆転させるのに治療的に有効である量で、投与することだけである。本発明化合物は、直接にでも以下に説明する医薬組成物でも投与されることができる。

50

【0267】

本発明化合物の治療的に有効な量又は単に有効量は、概して、約1～約300mg/kg患者体重の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩であろう。典型的な用量は、組合せ物の各々の成分について、普通体重の成体で約10～約500mg/日であろう。臨床的背景では、例えば、合衆国のFDAなどの規制当局が、特定の治療有効量を要求し得る。

【0268】

本発明方法に従って治療される上記の疾患及び障害のいずれか1つの1又はそれを越える症状を治療し、予防し又は逆転させるための本発明化合物の無毒有効量又は治療有効量を何が構成するかを決定するに際し、医師又は獣医師の経験の観点から、医師又は獣医師によって、FDAガイドライン又は同等の当局からのガイドライン、公表された臨床研究、患者の（例えば、哺乳動物の）年齢、性別、体重及び普段の状態、並びに、治療される疾患、障害又は状態のタイプと程度、及びもしあれば患者による他の医薬品の使用を含む、多くの要因が広く考慮されるであろう。従って、投与された量は、個々の患者の要求、治療される状態の重さ、及び用いられる特定の治療製剤に依存して、上記の範囲又は濃度に入っても、それらから外れても、即ち、それら範囲を上回っても下回ってもよい。特定の状況についての妥当な用量の決定は、医療又は獣医療分野で適宜なし得る事項である。一般に、治療は、特定の患者に最適であるよりも少ない用量の本発明化合物を用いて開始され得る。その後、その用量は、その状況下で最大の効果が得られるまで少量ずつ増やされ得る。便宜のため、望ましいなら、総日量が分割されてその日の間に少しずつ投与されてもよい。

【0269】

ここに簡単に説明され、以下でより詳細に説明される、本発明組合せ医薬組成物は、本発明組合せ物を製剤上の担体と一緒に単位投与投与形態に配合することにより製造されることができる。単位投与投与形態の幾つかの例は、錠剤、カプセル剤、ピル剤、散剤、水性及び非水性の経口用溶液剤及び懸濁液剤、及び、1又はそれを越える数の投与単位を含有しかつ個別の用量に細分できる容器に詰められた非経口溶液剤である。また、本発明化合物は、分けて配合されることもできる。

【0270】

製剤上の希釈剤を含む適する製剤上の担体の幾つかの例は、ゼラチンカプセル；ラクトースやスクロースなどの糖類；コーンスターチやポテトスターチなどのスターチ類；ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、及び酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース誘導体；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；ピーナッツ油、綿実油、ごま油、オリーブ油、コーン油、及びココアバターなどの植物油；プロピレングリコール、グリセリン；ソルビトール；ポリエチレングリコール；水；寒天；アルギン酸；等張性生理食塩水、及びリン酸緩衝液；並びに、医薬製剤に普通に使用される他の適合性物質である。

【0271】

本発明において用いられる組成物は、着色剤、フレーバー付与剤、及び／又は保存剤などの他の成分も含有することができる。これら物質が存在する場合には、それらは、通常、比較的少量で用いられる。望ましければ、本組成物は、上に挙げた疾患及び障害のいずれかを治療するのに広く使用される他の治療剤を含有することもできる。

【0272】

前述の組成物中における活性成分の式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩のパーセンテージは、広い範囲で変動し得るが、実用目的のためには、好ましくは、固体組成物中に少なくとも10%の総濃度で存在し、そして一次液体組成物中に少なくとも2%の総濃度で存在する。最も満足できる組成物は、ずっと高い割合、例えば、約95%までの活性成分が存在する組成物である。

【0273】

本発明化合物の好ましい投与経路は経口又は非経口である。しかしながら、治療される

状態に依っては、別の投与経路も好ましい。例えば、皮膚又は関節に局所化した状態を治療するには、局所投与又は注射による投与が好ましい。経皮パッチ剤による投与は、例えば、持続的投与を行わせることが望まれる場合に好ましい。

【0274】

異なる投与経路が異なる投与量を必要とすることが理解されるべきである。例えば、通常の静脈内（IV）投与量は5～50mgであり、通常の経口投与量は20～800mgの式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩である。投与量は、上に挙げた疾患を治療するのに使用される投与範囲内であるか又は医師によって処方される患者の必要量によって決定される。

【0275】

本発明化合物は、いかなる形態で投与されてもよい。好ましくは、投与は単位投与形態である。この発明で使用する本発明化合物の単位投与形態は、上記の疾患の治療に有用である他の化合物を含んでもよい。本発明化合物及び本発明組合せ物を投与するのに有用な医薬製剤の更なる説明が以下に提供される。

10

【0276】

本発明組合せ物の諸活性成分は、一緒に配合されても別々に配合されても、一緒に投与されても別々に投与されてもよい。使用される特定の配合及び投与療法は、治療される特定の患者及び状態に応じて、医療又は獣医療分野における通常の医師によって調整されることができる。

【0277】

上記の発明の要旨において、用語“態様”はこの発明の一側面を意味することが理解されるべきである。発明の要旨における態様は、言及し易いので番号付けされたものである。

20

【0278】

本発明の方法に本発明化合物を使用する利点には、上記の治療有効量での該化合物の無毒性、それらの製造し易さ、該化合物が十分に許容されるという事実、及び、該薬剤の局所、IV又は経口投与のし易さが含まれる。

【0279】

別の重要な利点は、本発明化合物が、MMP-13の阻害に応答性である特定の疾患を、本発明化合物ではないMMP-13を阻害する類似の化合物よりも、より少ない望ましくない副作用でより効果的に標的にすることである。これは、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩が、直接にも、架橋性水分子を介して間接にも、MMP-13の触媒性亜鉛カチオンに結紮せず、調和せず、結合もせず、しかし、代わりに、天然物質がMMP-13に結合する位置とは異なる位置に結合するからである。アロステリックMMP-13結合部位の結合要件はMMP-13に特有なものである。他の何らかのMMP酵素に優ってMMP-13を阻害する本発明化合物の特異性の説明となる。こうした結合様式は、当該技術分野で今だ報告されることがない。実際、MMP-13の先行技術阻害剤は、他のMMP酵素の触媒性亜鉛カチオンだけでなく、MMP-13の触媒性亜鉛カチオンにも結合するので、最終的に有意に低いMMP-13酵素の選択的阻害剤でしかない。

30

【0280】

かくして、本発明化合物及び薬学的に許容できるその塩は、他のMMP-13の阻害剤や腫瘍壊死因子α変換酵素（TACE）さえよりも、他のMMP酵素又はTACEの阻害からの望ましくない副作用がより少ないので、治療的に優れている。例えば、事実上、これまでに臨床試験された全ての先行技術MMP阻害剤は、筋骨格症候群（MSS）として知られる望ましくない副作用を示した。MSSは、複数種のMMP酵素の阻害剤又はMMP-1などの特定MMP酵素の阻害剤を投与することと関係している。MSSは、先行技術MMP-13阻害剤の代わりに本発明化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することにより、そのタイプ及び重さが有意に少なく及び軽減されるであろう。本発明化合物は、上で説明したように、MMP-13の触媒性亜鉛カチオンと相互作用する類似の化合物よりも、たとえその類似の化合物がMMP-13についての一定の選択性を示すとして

40

50

も、優れている。

【0281】

全てでないまでも殆ど全ての式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩は、本発明化合物である。

本化合物のこの利点は、合衆国の FDA などの新薬の承認を規制する当局が、上で説明したような MMP-13 にアロステリックに結合しない競争相手の類似化合物に対抗して、それら 2 化合物が臨床試験で同じように挙動するといった起こりそうもない場合でされも、本化合物を承認するであろうとの蓋然性を有意に高めもする。これら規制当局は、制限された集団グループで薬剤を試験する臨床試験が常に安全性の問題を暴くとは限らず、従って、全ての他の事項が等しいときは、その薬剤を望ましくない副作用をもたらす可能性が最も低いものと最良めに見るであろうことに益々気付いている。 10

【0282】

別の重要な利点は、本発明化合物の疾患改善特性が、軟骨損傷、関節炎、好ましくは骨関節炎、炎症及び／又は痛みを患っている患者に、症状の安堵と、軟骨劣化などの根底にある疾患病因の予防又は阻害との両方を提供するという点である。骨関節炎における場合を含む軟骨損傷の疾患改善用に承認された薬剤は現時点では存在しない。

【0283】

本発明化合物はいずれも、商業的にでも有機化学の分野における当業者に周知の合成法によってでも容易に入手できる。具体的な合成については、以下の実施例及び以下のスキームに概略を示した本発明化合物の製造例を参照のこと。 20

【0284】

式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩の合成のための中間体は、上で参照により組み込まれ又は有機化学の分野で周知である種々の合成操作を適合させることによって、有機化学の分野の当業者により製造されることができる。これら合成操作は、文献中に、例えば、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; Wiley-Interscience による the series Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; Jerry March による the text Advanced Organic Chemistry, 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 1992; 又は Alan R. Katritzky による the Handbook of Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Ltd, London, 1985 中に見出されることができる。また、当業者は、例えば、Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio 又は MDL Information Systems GmbH (以前は、Beilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Germany から入手できるものなどの、入手可能なデータベースを広く検索することにより、化学文献中の中間体を製造するのに有用な方法を見い出すことができる。 30

【0285】

本発明化合物の製造は、商業的供給源から購入されても、文献又は上に引用した資源中の操作を適合させることによって容易に製造され得る、出発原料、試薬、溶媒、及び触媒を使用することができる。本発明化合物を製造するのに有用な出発原料、試薬、溶媒、及び触媒の商業的供給源には、例えば、Aldrich Chemical Company、及び、Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, BACHEM, BACHEM A.G., Switzerland 又は Lancaster Synthesis Ltd, United Kingdom の他の子会社が含まれる。 40

【0286】

幾つかの本発明化合物の合成は、反応性官能基を含有する出発原料、中間体又は反応生成物を利用することができる。化学反応の間、反応性官能基は、反応性官能基を、用いられる反応条件に対して実質的に不活性にする保護基によって保護されてもよい。保護基は、その保護基が必要とされる反応工程を行う前に出発原料中に導入される。保護基は、もはや必要でなくなると、除去されることができる。式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩の合成中に保護基を導入し、次いで、その後のそれらを除くことは、当業者が適宜なし得る事項である。保護基を導入して除去する操作は公知であり、例えば、参照に 50

より本明細書に組み込まれる Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Greene T.W. と Wuts P.G., John Wiley & Sons, New York: New York, 1991 を参照することができる。

【0287】

かくして、例えば、以下のような保護基が、アミノ、ヒドロキシ、及び他の基を保護するために用いられ得る：例えば、ホルミル、アセチル、及びトリフルオロアセチルなどのカルボン酸性アシル基；例えば、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、 β , β , β -トリクロロエトキシカルボニル (TCEC), 及び β -ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；例えば、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) などのアラルキルオキシカルボニル基；例えば、トリメチルシリル (TMS) 及びtert-ブチルジメチルシリル (TBDMs) などのトリアルキルシリル基；及び、例えば、トリフェニルメチル (トリチル)、テトラヒドロピラニル、ビニルオキシカルボニル、o-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィニル、p-トルエンスルホニル (Ts)、メシル、トリフルオロメタンスルホニル、及びベンジルなどの他の基。保護基を除去するための操作の例には、例えば、50 psi の水素ガスを10%パラジウム担持活性炭などの水素化触媒の存在下で用いるCBZ基の水素分解、例えば、ジクロロメタン中の塩化水素、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 (TFA) 等を使用するBOC基の酸分解、シリル基のフッ素イオンとの反応、及び亜鉛金属でのTCEC基の還元的開裂が含まれる。

10

20

【0288】

式 I の化合物の一般的合成が以下のスキーム 1 ~ 4 で概略が示される。例えば、Q が S、S(O)、又は S(O)₂ である式 I の化合物の合成が、以下のスキーム 1 で概略が示される。スキーム 1 において、R² が上で定義した通りである式 (1) の尿素が、エタノール (EtOH) 中のナトリウムエトキシド (NaOEt) などの適する塩基と溶媒の存在下で、式 (2) のマロン酸エステルと縮合されて、式 (3) のピリミジントリオンを与える。化合物 (3) は、例えば、オキシ塩化リン (POCl₃) で塩素化されて、化合物 (4) を与える。化合物 (4) は、ジメチルホルムアミド (DMF) などの極性溶媒中で硫化水素ナトリウム (NaSH) などの硫化試薬と反応させられた後に酸性にされて、化合物 (5) を与える。化合物 (5) は、R¹ が上で定義した通りで、X が Cl、Br、I、p-トルエンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等などの適する脱離基である化合物 (6) で、DMF などの極性非プロトン性溶媒中で、アルキル化、アシル化、又はヘテロアリール化されて、Q が S である式 I の化合物であるところの化合物 (7) を与える。化合物 (8) は、適する化学量論の m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) などの適する酸化剤で酸化されて、Q が S(O) 又は S(O)₂ である式 I の化合物であるところの化合物 (8) を与えてもよい。

30

【0289】

Q が O 又は N(R⁵) である式 I の化合物は、それぞれ、以下のスキーム 2 及び 3 で概略が示される通りに製造されることができる。スキーム 2 及び 3 では、R² が上で定義した通りである式 (1) のアルコール又はアミンが、Q が S である式 I の化合物の製造を示したスキーム 1 で説明したのと類似のやり方で、スキーム 1 における NaSH をそれぞれ NaOH 又は N(R⁵)H₂ と置き換えることにより製造されることができる。スキーム 2 及び 3 の化合物 (1) は、R¹ が上で定義した通りで、X が Cl、Br、I、p-トルエンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等などの適する脱離基である化合物 (2) で、ジイソプロピルエチルアミン [(iPr)₂Net] などの適する塩基を含む DMF などの極性非プロトン性溶媒中で、アルキル化、アシル化、又はヘテロアリール化されて、Q がそれぞれ O 又は N(R⁵) である式 I の化合物であるところの化合物 (3) を与える。ここで、R³、R⁴、及び R⁵ は、上で定義した通りである。

40

【0290】

式 I の化合物の別の合成が、以下のスキーム 4 で概略が示される。スキーム 4 では、ス

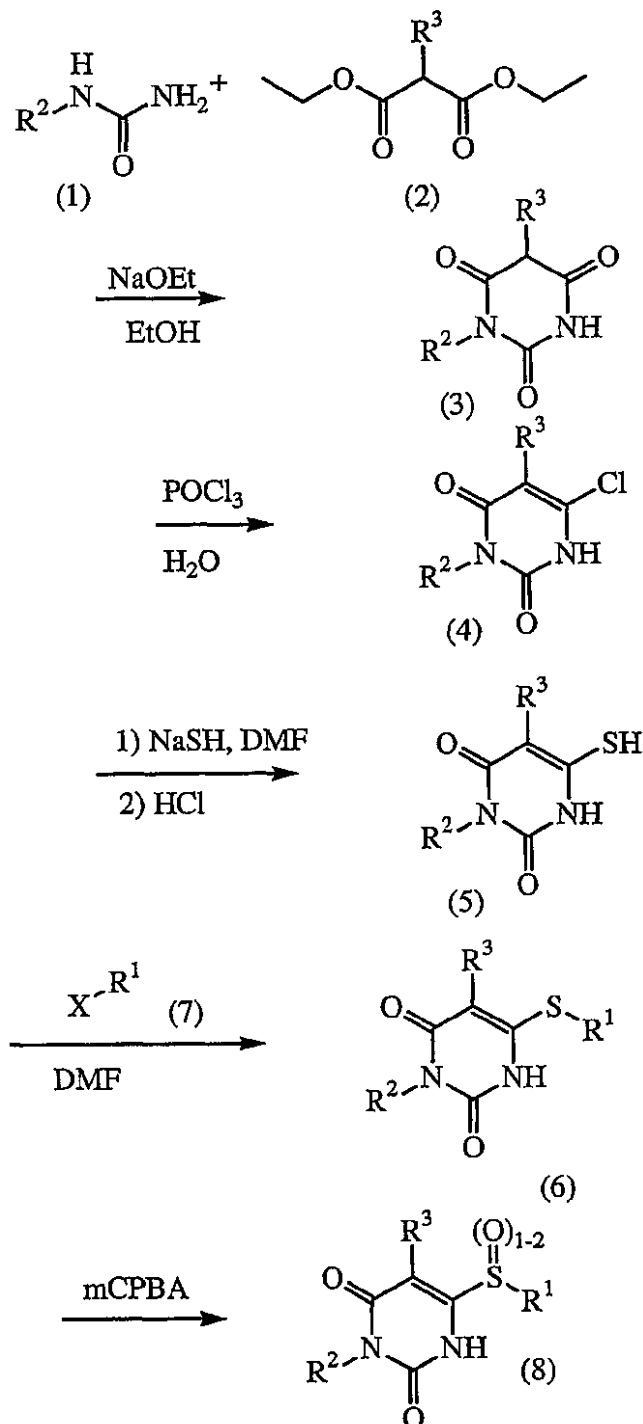
50

キーム 1 からの式 (7) 又は (8) の化合物、スキーム 2 からの R^4 が H である式 (3) の化合物、又はスキーム 3 からの R^4 が H である式 (3) の化合物などの、 R^4 が水素である式 I の化合物であるところの化合物 (1) が、炭酸カリウムなどの適する塩基及び DMF などの適する溶媒の存在下、 $C_1 \sim C_8$ アルキルハライド (例えば、ヨウ化メチル) などの適するアルキル化剤でアルキル化されて、 R^4 が $C_1 \sim C_8$ アルキルである式 I の化合物であるところの式 (2) の化合物を与える。

【0291】

【化18】

スキーム 1.



10

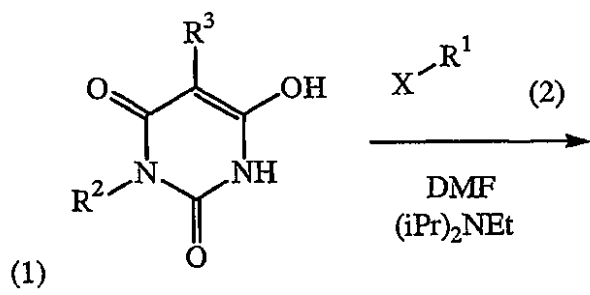
20

30

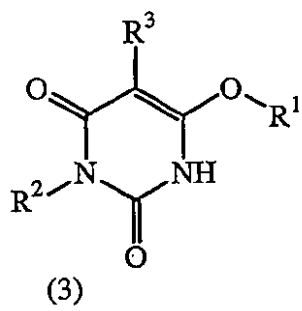
40

【0292】

【化 1 9】
スキーム 2.

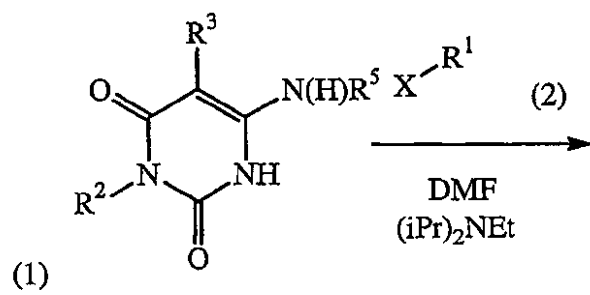


10

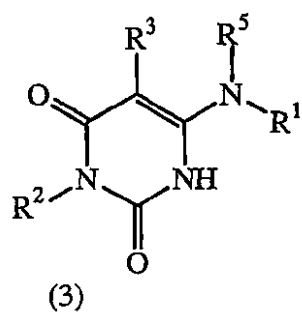


20

スキーム 3.



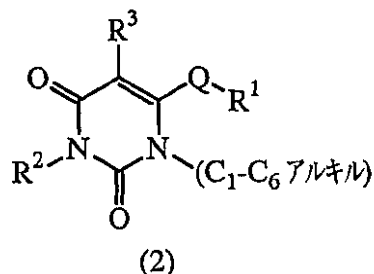
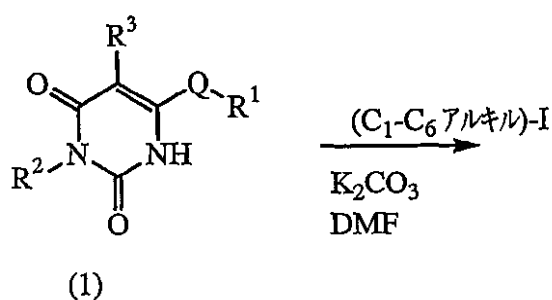
30



40

【 0 2 9 3 】

【化 20】
スキーム 4.



10

【0294】

式 I の化合物の合成が以下の実施例により更に例示される。

20

【実施例】

【0295】

実施例 1

4-〔4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル〕安息香酸

工程 (A) : 4-(4-クロロ-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル)安息香酸 tert-ブチルエステル

5-メチル-6-クロロピリミジン-2,4-ジオン (1.00 g, 6.22 mmol) がジメチルホルムアミド (15 mL) 中に溶解された。その溶液に、炭酸セシウム (2.02 g, 6.22 mmol) と 4-ブロモメチル安息香酸 tert-ブチル (1.69 g, 6.22 mmol) が加えられた。その混合液は、室温で 20 時間攪拌された。溶媒が 60℃ で減圧留去された。残渣がテトラヒドロフラン (50 mL) 及びメタノール (10 mL) と混合されて濾過された。濾液が琥珀色のオイルまで減圧留去された。そのオイルは、最初はジクロロメタンで次いでジクロロメタン：メタノール (19：1) で溶離される、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製されて目的生成物を与えた (0.88 g, 40% 収率)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

30

【0296】

工程 (B) : 4-(4-メルカプト-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル)安息香酸 tert-ブチルエステル

40

実施例 1 の工程 (A) の生成物 (0.54 g) がジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解されて、硫化水素ナトリウム (0.29 g) で処理され、そして 60℃ で 18 時間加熱された。溶媒が減圧留去されて、残渣が 1 M 塩酸 (15 mL) と 1 時間攪拌された。得られた固体が濾取され、水で濯がれ、そして室温で減圧乾燥され、4-(4-メルカプト-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル)安息香酸 tert-ブチルエステルを与えた (0.475 g, 91% 収率)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.99 (s), 7.76 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

【0297】

工程 (C) : 4-〔4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-

50

2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]安息香酸 tert-ブチルエステル

4-(4-メルカプト-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル)安息香酸 tert-ブチルエステル (0.100 g, 0.29 mmol) がジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解された。1-フェニル-3-ブロモメチルベンゼン (0.075 g, 0.3 mmol) が加えられ、その溶液は 60 °C で 3 時間加熱された。ジメチルホルムアミドが減圧留去された。残渣が、ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製されて、4-[4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]安息香酸 tert-ブチルエステルを与えた (0.075 g, 50 % 収率)。
MS (APCI+), m/z 515, 500, 459。

【0298】

工程 (D) : 4-[4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]安息香酸

4-[4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]安息香酸 tert-ブチルエステル (0.075 g) がトリフルオロ酢酸 (5 mL) と 2 時間攪拌された。酸は減圧留去された。得られた白色固体がジメチルエーテルで磨り潰されて、4-[4-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]安息香酸を与えた (0.028 g, 42 % 収率)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.37-7.46 (m, 5H), 7.20-7.32 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0299】

実施例 2

3-ベンジル-6-(ビフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

工程 (A) : 1-ベンジル-5-メチル-ピリミジン-2,4,6-トリオン

金属ナトリウム (7.68 g, 334 mmol) が 100 % エタノール (500 mL) 中に溶解され、ベンジル尿素 (25.12 g, 168 mmol) 及びマロン酸ジエチルメチル (29 mL, 169 mmol) が加えられ、その混合液はエタノール還流点より僅か下回って一晚加熱された。その反応混合液は、エタノールを除くために濃縮され、水 (200 mL) 及び 1 N 塩酸 (350 mL) が加えられ、そしてオイルが分離された。そのオイルは、結晶化しそうになく、クロマトグラフィーによっても精製できなかった。そのオイルは、エタノール／ナトリウムエトキシド (400 mL / 7.4 g, 322 mmol) で、エタノール還流点より僅か下回って一晚処理されて、結晶化しないオイルを与えた。この物質は、次工程にそのまま使用された。

【0300】

工程 (B) : 3-ベンジル-6-クロロ-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

上の実施例 2 の工程 (A) からの粗製ピリミジンジオンがテトラヒドロフラン (約 10 mL) に注に吸収され、水 (5 mL) が加えられ、テトラヒドロフランを除去するために濃縮され、そして、オキシ塩化リン (110 mL) が約 45 分かけて少しずつ加えられた。次いで、その混合液は 2 時間還流され、室温で一晩攪拌され、次いで、オキシ塩化リンがロータリーエバポレーターで除去された。砕氷 (約 300 g) が加えられ、その混合液はゆっくり室温まで温められ、そして、得られた暗色オイルは放置すると固化した。その固体が濾取され、水で洗浄され、テトラヒドロフランに吸収され、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして褐色固体になるまで濃縮された。その固体は、ヘキサン／酢酸エチル, 1 : 1, 容量／容量 (v / v) で磨り潰され、濾取され、そしてヘキサンで洗浄された。その生成物は 4 回に分けて得られた；合計 14 g (2 工程で 33.2 %)。

工程 (c) : 3-ベンジル-6-メルカプト-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

硫化水素ナトリウム (119.8 g, 2.14 モル) が、ジメチルホルムアミド (1 L) 中の 3-ベンジル-6-クロロ-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (178 g, 0.71 モル) の曇った溶液に加えられ、60 °C で 18 時間加熱されて、暗緑色溶液を与えた。この反応溶液は冷却され、1 M HCl (6 L) 中に注がれ、そして室温で 1 時間攪拌された。固体が濾取され、水で洗浄され、P₂O₅ で 45 °C で一晩減圧乾燥されて、177.4 g を与えた。¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.23-7.30 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 1.96 (s, 3H)。

【0301】

10

工程 (D) : 3-ベンジル-6-(ピフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

3-ベンジル-6-メルカプト-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (0.25 g, 1.0 mmol) がジメチルホルムアミド (10 mL) 中に溶解された。3-フェニルベンジルブロミド (0.25 g, 1.02 mmol) が加えられ、その反応液は 60 °C で 2 時間加熱された。ジメチルホルムアミドが減圧留去された。残渣が、ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製されて、3-ベンジル-6-(ピフェニル-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンを与えた (0.41 g, 99 % 収率)。MS (APCI⁺), m/z (%): 415 (100), 413 (30), 247 (100)。

20

【0302】

実施例 3

3-ベンジル-6-(ピフェニル-3-イルメタンスルフィニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

実施例 2 の工程 (D) の生成物 (0.338 g, 0.82 mmol) と 4-クロロ過安息香酸 (0.210 g, 1.22 mmol) がジクロロメタン中で 0 °C で 2.5 時間混合された。その反応液は、亜硫酸水素ナトリウムで処理され、そして層が分離した。有機層が 10 % 炭酸水素ナトリウムで洗浄され、乾燥 (MgSO₄) され、濾過され、そして無色オイルまで減圧濃縮された。ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製され、ヘキサン次いでジクロロメタンで磨り潰されて、3-ベンジル-6-(ピフェニル-3-イルメタンスルフィニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンを白色固体として与えた (0.275 g, 78 % 収率)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.23-7.58 (m, 13H), 7.06 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.14 (dd, 2H), 1.79 (s, 3H)。

30

【0303】

実施例 4

3-ベンジル-6-(ピフェニル-4-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

実施例 2 の工程 (C) の生成物が、実施例 2 の工程 (D) における通りに、4-フェニルベンジルブロミドで処理されて、3-ベンジル-6-(ピフェニル-4-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンを与えた。MS (APCI⁺), m/z ([M+H]⁺) 415。

40

【0304】

実施例 5

3-ベンジル-6-{2-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イル]-2-オキソエチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

8 mL のネジ栓バイアルに、ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 3-ベンジル-6-メルカプト-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (0.025 g, 0.1 mmol) の溶液、ジメチルホルムアミド (0.3 mL) 中の 2-ブロモ-1-[3-(2,4

50

ージクロロフェニル)ーイソキサゾールー5ーイル] エタノン (0.15 mmol) の溶液が加えられた。そのバイアルは栓がされ、そしてその反応混合液が60℃で24時間振盪された。溶媒が減圧留去された。逆相HPLC (ODS AC-18, 5 μ , 30 mm $\times$ 100 mm, アセトニトリル中3% n-プロパノールと水中3% n-プロパノールが10分間かけて10%から90%まで) を介して精製が行われて、3-ベンジル-6- {2- [3- (2,4-ジクロロフェニル)ーイソキサゾールー5ーイル]ー2-オキソエチルスルファニル}ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンを与えた。MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 502.0。

【0305】

実施例6～26の化合物が、実施例5の操作に従って製造された。

10

実施例6

3-ベンジル-6- [5- (4-クロロフェニル)ーイソキサゾールー3-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 440.1。

【0306】**実施例7**

3-ベンジル-6- [3- (4-メトキシフェニル)ーイソキサゾールー5-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 436.1。

【0307】**実施例8**

3-ベンジル-6- [3- (2,6-ジクロロフェニル)ーイソキサゾールー5-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 474.0。

【0308】**実施例9**

3-ベンジル-6- [5- (2-クロロフェニル)ーイソキサゾールー3-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 440.1。

【0309】**実施例10**

3-ベンジル-5-メチル-6- [5- (2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー3-イルメチルスルファニル]ー1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 454.1。

【0310】**実施例11**

3-ベンジル-5-メチル-6- (3-フェニル-イソキサゾールー5-イルメチルスルファニル)ー1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 406.1。

40

【0311】**実施例12**

3-ベンジル-6- [2- (4-クロロフェニル)ーチアゾールー4-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 456.1。

【0312】**実施例13**

3-ベンジル-6- [5- (4-メトキシフェニル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー3-イルメチルスルファニル]ー5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 437.1。

50

【0313】

実施例14

3-ベンジル-6-{3-[4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 547.1。

【0314】

実施例15

3-ベンジル-5-メチル-6-[3-(4-ニトロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 466.1。

【0315】

実施例16

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 406.1。

【0316】

実施例17

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 441.1。

【0317】

実施例18

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 407.1。

【0318】

実施例19

3-ベンジル-5-メチル-6-(2-フェニル-チアゾール-4-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 422.1。

【0319】

実施例20

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 440.1。

【0320】

実施例21

6-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 382.1。

【0321】

実施例22

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロ-フェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ([M+H]⁺) 441.1。

【0322】

実施例23

6-(4-アミノ-5-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 407.1。

【0323】

実施例 24

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 488.1。

【0324】

実施例 25

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン 10

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 480.1。

【0325】

実施例 26

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-ナフタレン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 471.1。

【0326】

実施例 27

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン 20

実施例 15 の生成物 (0.1 mmol) がジメチルホルムアミド (1 mL) 中に溶解された。これに、ジメチルホルムアミド (0.3 mL) 中のヨードメタン (0.15 mmol) と炭酸カリウム (20 mg) が加えられた。この反応液は室温で 24 時間振盪された。この反応液は濾過されて溶媒が減圧留去された。逆相 HPLC (ODS AC-18, 5 μ , 30 mm $\times$ 100 mm, アセトニトリル中 3% n-プロパノールと水中 3% n-プロパノールが 10 分間かけて 10% から 90% まで) を介して精製が行われて、3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオンを与えた。MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 480.1。 30

【0327】

実施例 28

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニルイソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

実施例 16 の化合物が実施例 27 の操作に従って処理された。MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 420.1。

【0328】

実施例 29

3-ベンジル-6-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン 40

8 mL のネジ栓バイアルに、ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 3-ベンジル-6-メルカプト-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (0.025 g, 0.1 mmol) の溶液、ジメチルホルムアミド (0.3 mL) 中の 2-ブロモ-6-メトキシベンゾチアゾール (0.15 mmol) の溶液及びジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.3 mmol) が加えられた。そのバイアルは栓がされ、そしてその反応混合液が 100 $^{\circ}$ C で 24 時間振盪された。溶媒が減圧留去された。逆相 HPLC (ODS AC-18, 5 μ , 30 mm $\times$ 100 mm, アセトニトリル中 3% n-プロパノールと水中 3% n-プロパノールが 10 分間かけて 10% から 90% まで) を介して精製が行われて、3-ベンジル-6-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-5-メチル-1 50

H-ピリミジン-2,4-ジオンを与えた。

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 395.1。

【0329】

実施例30～32の化合物が、実施例29の操作に従って製造された。

実施例30

3-ベンジル-5-メチル-6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-1
H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 393.1。

【0330】

実施例31

6-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-フェノキシ)-3-ベンジル-5-メチル
-1 H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 426.1。

【0331】

実施例32

3-ベンジル-5-メチル-6-(4-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル
-フェノキシ)-1 H-ピリミジン-2,4-ジオン

MS (APCI), m/z ($[M+H]^+$) 427.1。

【0332】

式Iの化合物は、以下の実施例33に記載のような、慣用的なコンビナトリアル化学方法を用いて合成されることができる。 20

実施例33

一般的コンビナトリアル合成操作が以下の一般的操作A～Cに例示される。

【0333】

一般的操作A：対応するアルキルハライドでのS-アルキル化 (QはSである)

8 mLのネジ栓バイアルに、ジメチルホルムアミド、DMF (1 mL) 中の3-ベンジル-6-メルカプト-5-メチル-1 H-ピリミジン-2,4-ジオン (0.025 g, 0.1 mmol) の溶液、及びDMF (300 μ L) 中の臭化アルキル (0.15 mmol) の溶液が加えられた。そのバイアルは栓がされ、そしてその反応混合液が60℃で24時間振盪された。溶媒が減圧留去された。逆相HPLC (溶離液として、アセトニトリル中3% n-プロパノールと水中3% n-プロパノール; C-18カラム) を介して精製が行われた。 30

【0334】

一般的操作B：対応するアミンでの6-クロロの追い出し (QはN(H)である)

8 mLのネジ栓バイアルに、DMF (1 mL) 中の3-ベンジル-6-クロロ-5-メチル-1 H-ピリミジン-2,4-ジオン (0.025 g, 0.1 mmol) の溶液、DMF (300 μ L) 中のアミン (0.15 mmol) の溶液、及びDMF (150 μ L) 中のトリエチルアミン (0.15 mmol) の溶液が加えられた。そのバイアルは栓がされ、そしてその反応混合液が60℃で24時間振盪された。溶媒が減圧留去された。逆相HPLC (溶離液として、アセトニトリル中3% n-プロパノールと水中3% n-プロパノール; C-18カラム) を介して精製が行われた。 40

【0335】

一般的操作C：官能化された1 H-ピリミジン-2,4-ジオン窒素のN-メチル化 (R⁴は水素ではない)

8 mLのネジ栓バイアルに、DMF (1 mL) 中の一般的操作A又はBからの生成物 (0.1 mmol) の溶液、DMF (300 μ L) 中のヨウ化メチル (0.15 mmol) の溶液、及び無水炭酸カリウム (0.020 g, 0.135 mmol) が加えられた。そのバイアルは栓がされ、そしてその反応混合液が室温で24時間振盪された。その反応混合液は濾過され、溶媒が減圧留去された。逆相HPLC (溶離液として、アセトニトリル中3% n-プロパノールと水中3% n-プロパノール; C-18カラム) を介して精製が行わ 50

れた。

【0336】

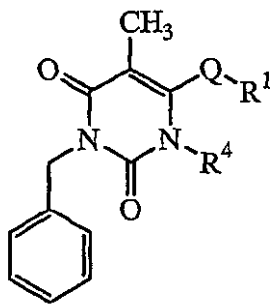
溶離液としてアセトニトリル中3% n-プロパノールと水中3% n-プロパノールを使用し、C-18逆相、30×100mm、5μカラムを利用する逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を介して精製が行われた。

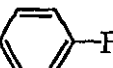
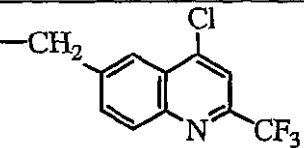
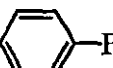
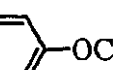
【0337】

実施例33の一般的操作を用いて製造された式Iの化合物が、以下の実施例の表1に、“分子量（g）”と表示された列にグラム（g）で表されたそれらの分子量、及び“[M+1]⁺（Da）”と表示された列にダルトン（Da）での質量分光分析の[M+1]⁺イオンと“純度（%）”と表示された列にパーセンテージ（%）で表された高速液体クロマトグラフィーによる純度を含む特性データと共に示される。一定の実施例が、実施例の表1に1回を越えて出現するが、これは、それらが、実施例33の操作に従って1回を越えて製造され、そして純度（%）がその都度異なったからである。

【0338】

【表1】



実施例 No.	Q	R ¹	R ⁴	[M+1] ⁺ (Da)	純度 (%)
33a	S	—(CH ₂) ₂ —O—  —F	CH ₃	401.1	100
33b	S	—CH ₂ — 	CH ₃	506.1	94.77
33c	S	—(CH ₂) ₃ —フェニル	CH ₃	381.2	100
33d	S	—(CH ₂) ₂ —  —F	CH ₃	413.1	100
33e	S	—CH ₂ —(2-ナフチル)	CH ₃	403.1	100
33f	S	—CH ₂ C(=O)—(ビフェニル-4-イル)	CH ₃	457.2	92
33g	S	—CH ₂ —(ビフェニル-2-イル)	CH ₃	429.2	100
33h	S	—(CH ₂) ₂ —  —OCH ₃	CH ₃	411.1	85

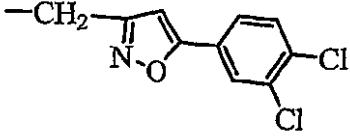
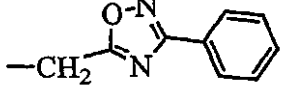
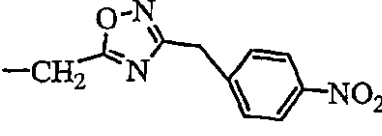
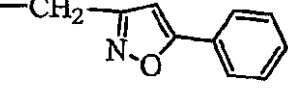
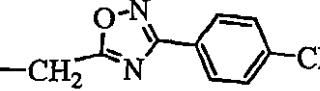
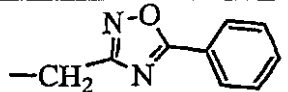
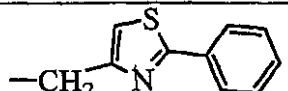
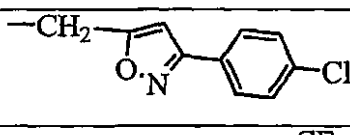
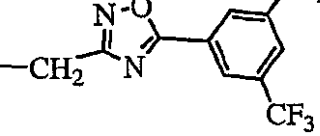
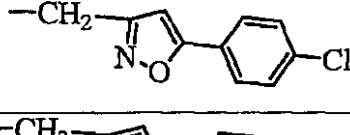
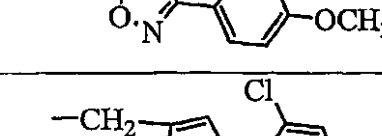
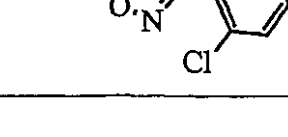
【0339】

【表 2】

33i	S		H	492.1	89.51
33j	S			448.1	100
33k	S		H	438.1	85
33l	S		H	434.1	96.71
33m	S	-(CH ₂) ₃ -フェニル	H	367.1	100
33n	S		H	399.1	100
33o	S	-CH ₂ -(2-ナフチル)	H	389.1	100
33p	S	-CH ₂ C(=O)-(ピフェニル-4-イル)	H	443.1	100
33q	S	-CH ₂ -(ベンズイミダゾール-2-イル)	H	379.1	90.9
33r	S		H	473.0	97.6
33s	S	-(CH ₂) ₄ -O-フェニル	H	397.2	100
33t	S		H	502.0	100
33u	S	-CH ₂ -(ピフェニル-2-イル)	H	415.1	90.83
33v	S		H	397.1	100
33w	S		H	511.1	94.29

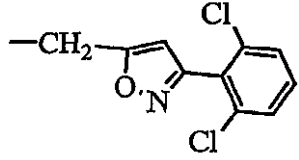
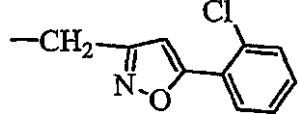
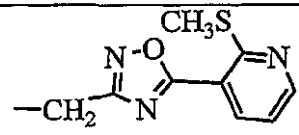
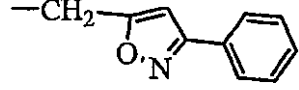
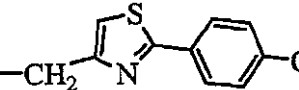
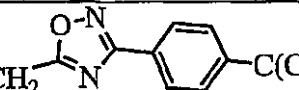
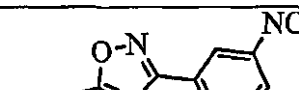
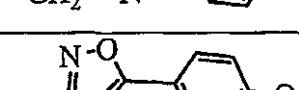
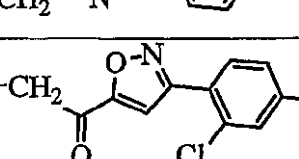
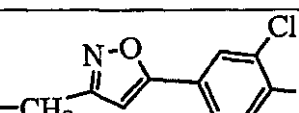
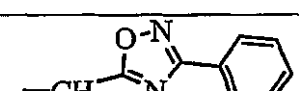
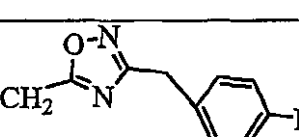
【 0 3 4 0 】

【表 3】

33x	S		H	474.0	97.67
33y	S		H	407.1	85
33z	S		H	466.1	91.9
33aa	S		H	406.1	95.18
33ab	S		H	441.1	99.1
33ac	S		H	407.1	97.13
33ad	S		H	422.1	85
33ae	S		H	440.1	100
33af	S		H	543.1	98.21
33ag	S		H	440.1	100
33ah	S		H	436.1	100
33ai	S		H	474.0	100

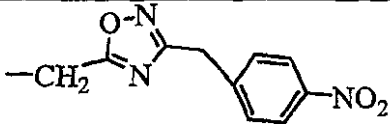
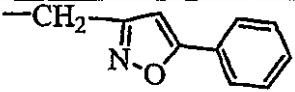
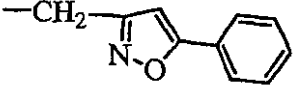
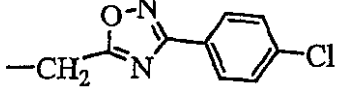
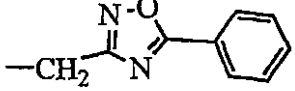
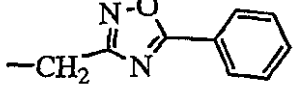
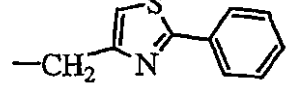
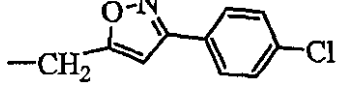
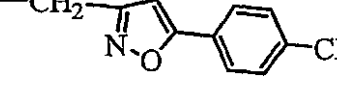
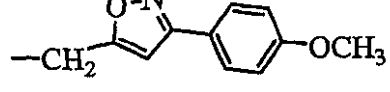
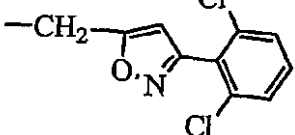
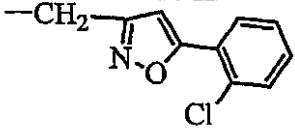
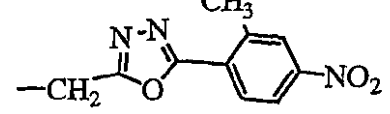
【 0 3 4 1 】

【表 4】

33ai	S		H	474.0	86.31
33aj	S		H	440.1	99.17
33ak	S		H	454.1	85
33al	S		H	406.1	97.09
33am	S		H	456.1	98.47
33an	S		H	463.2	100
33ao	S		H	452.1	100
33ap	S		H	437.1	92.4
33t	S		H	502.0	100
33aq	S		CH ₃	488.1	100
33ar	S		CH ₃	421.1	100
33as	S		CH ₃	480.1	100

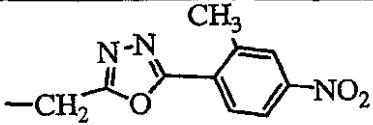
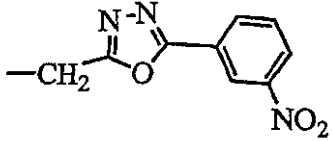
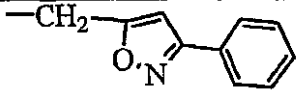
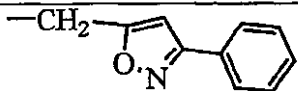
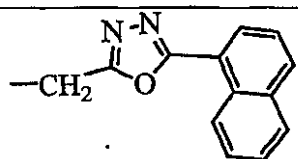
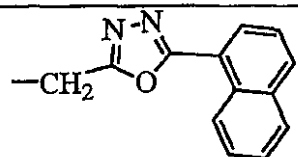
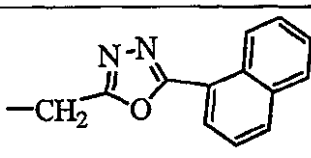
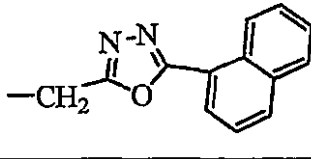
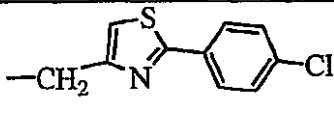
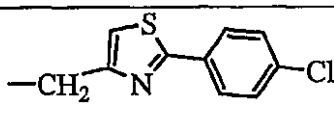
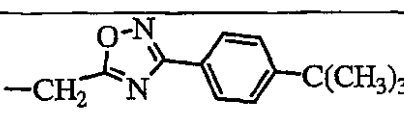
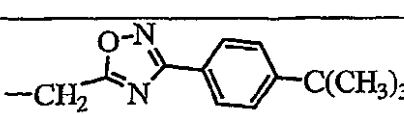
【 0 3 4 2 】

【表 5】

33as	S		CH ₃	480.1	94.64
33at	S		CH ₃	420.1	94.1
33at	S		CH ₃	420.1	97.09
33au	S		CH ₃	455.1	84.47
33av	S		CH ₃	421.1	93.51
33av	S		CH ₃	421.1	90.57
33aw	S		CH ₃	436.1	85
33ax	S		CH ₃	454.1	97.28
33ay	S		CH ₃	454.1	95.19
33az	S		CH ₃	450.1	91.58
33ba	S		CH ₃	488.1	100
33bb	S		CH ₃	454.1	100
33bc	S		CH ₃	480.1	97.61

【 0 3 4 3 】

【表 6】

33bc	S		CH ₃	480.1	100
33bd	S		CH ₃	466.1	100
33be	S		CH ₃	420.1	97.64
33be	S		CH ₃	420.1	100
33bf	S		CH ₃	471.1	100
33bf	S		CH ₃	471.1	96.21
33bg	S		CH ₃	471.1	85
33bg	S		CH ₃	471.1	100
33bh	S		CH ₃	470.1	94.39
33bh	S		CH ₃	470.1	85
33bi	S		CH ₃	477.2	100
33bi	S		CH ₃	477.2	85

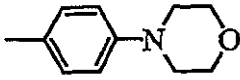
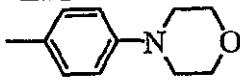
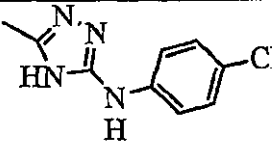
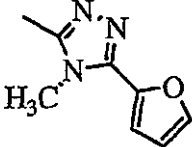
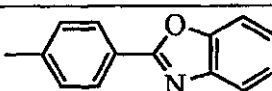
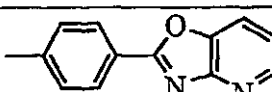
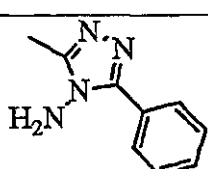
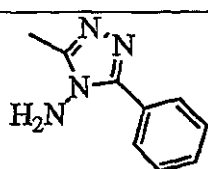
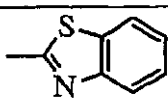
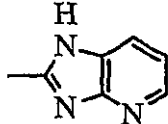
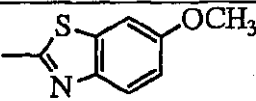
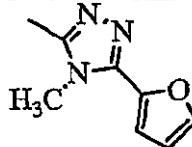
【 0 3 4 4 】

【表 7】

33bj	S		CH ₃	481.1	85
33bj	S		CH ₃	481.1	100
33bk	S		CH ₃	466.1	96.91
33bk	S		CH ₃	466.1	85
33bl	S		CH ₃	451.1	85.18
33bm	N(H)	CH ₂ C(OH)H-フェニル	H	352.2	100
33bn	N(H)		H	327.1	100
33bo	N(H)		H	340.2	85
33bp	S		H	408.1	100
33bq	S		H	382.1	100
33br	S		H	366.1	85
33bs	N(H)		H	392.1	85
33bt	N(H)		H	395.1	85
33bu	N(H)		H	300.1	85

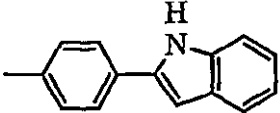
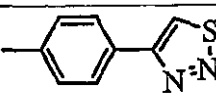
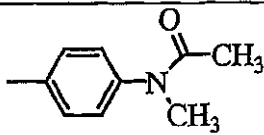
【 0 3 4 5 】

【表 8】

33bv	N(H)		H	393.2	100
33bv	N(H)		H	393.2	88.11
33w	S		H	441.1	89.96
33x	S		H	396.1	100
33by	O		H	426.1	96.1
33bz	O		H	427.1	100
33ca	S		H	407.1	94.45
33ca	S		H	407.1	100
33cb	S		CH ₃	396.1	100
33cc	S		CH ₃	380.1	97.13
33cd	N(H)		CH ₃	409.1	100
33ce	S		CH ₃	410.1	85

【 0 3 4 6 】

【表 9】

33cf	O		CH ₃	438.2	96.12
33cg	N(H)		CH ₃	406.1	100
33ch	N(H)		CH ₃	393.2	93.5

10

【0347】

実施例の表 1 の化合物は、次の化学名（実施例 No）を有する：

3-ベンジル-6-[2-(4-フルオロフェノキシ)-エチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33a)；

3-ベンジル-6-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメチルスルファニル)-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33b)；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33c)；

3-ベンジル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33d)；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33e)；

3-ベンジル-6-(2-ビフェニル-4-イル-2-オキソエチルスルファニル)-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33f)；

3-ベンジル-6-(ビフェニル-2-イルメチルスルファニル)-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33g)；

3-ベンジル-6-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33h)；

3-ベンジル-6-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33i)；

3-ベンジル-5-メチル-6-[2-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソエチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33j)；

3-ベンジル-6-(7-メトキシ-2-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-イルメチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33k)；

3-ベンジル-5-メチル-6-[2-オキソ-2-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-エチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33l)；

3-ベンジル-5-メチル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33m)；

3-ベンジル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33n)；

3-ベンジル-5-メチル-6-(ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33o)；

3-ベンジル-6-(2-ビフェニル-4-イル-2-オキソエチルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33p)；

6-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチルスルファニル)-3-ベンジル-5

50

ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33q);

3ーベンジルー6ー[4ー(4ーブロモーフェニル)ー4ーオキソーブチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33r);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(4ーフェノキシーブチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33s);

3ーベンジルー6ー{2ー[3ー(2,4ージクロローフェニル)ーイソキサゾールー5ーイル]ー2ーオキソーエチルスルファニル}ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33t);

3ーベンジルー6ー(ピフェニルー2ーイルメチルスルファニル)ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33u);

3ーベンジルー6ー[2ー(4ーメトキシーフェニル)ー2ーオキソーエチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33v);

3ーベンジルー6ー[3ー(4ー[1,3]ジチオランー2ーイルーフェニル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33w);

3ーベンジルー6ー[5ー(3,4ージクロローフェニル)ーイソキサゾールー3ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33x);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(3ーフェニルー[1,2,4]オキサジアゾールー5ーイルメチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33y);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー[3ー(4ーニトローベンジル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33z);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(5ーフェニルーイソキサゾールー3ーイルメチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33aa);

3ーベンジルー6ー[3ー(4ークロローフェニル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ab);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(5ーフェニルー[1,2,4]オキサジアゾールー3ーイルメチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ac);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(2ーフェニルーチアゾールー4ーイルメチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ad);

3ーベンジルー6ー[3ー(4ークロローフェニル)ーイソキサゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ae);

3ーベンジルー6ー[5ー(3,5ービルートリフルオロメチルーフェニル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー3ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33af);

3ーベンジルー6ー[5ー(4ークロローフェニル)ーイソキサゾールー3ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ag);

3ーベンジルー6ー[3ー(4ーメトキシーフェニル)ーイソキサゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ah);

3ーベンジルー6ー[3ー(2,6ージクロローフェニル)ーイソキサゾールー5ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ai);

3ーベンジルー6ー[5ー(2ークロローフェニル)ーイソキサゾールー3ーイルメチルスルファニル]ー5ーメチルー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33aj);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー[5ー(2ーメチルスルファニルーピリジンー3ーイル)ー[1,2,4]オキサジアゾールー3ーイルメチルスルファニル]ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33ak);

3ーベンジルー5ーメチルー6ー(3ーフェニルーイソキサゾールー5ーイルメチルスルファニル)ー1Hーピリミジンー2,4ージオン(33al);

10

20

30

40

50

3-ベンジル-6-[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33am);

3-ベンジル-6-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33an);

3-ベンジル-5-メチル-6-[3-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ao);

3-ベンジル-6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ap); 10

3-ベンジル-6-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33aq);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ar);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33as);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33at); 20

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33au);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33av);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33aw);

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ax); 30

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ay);

3-ベンジル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33az);

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33ba);

3-ベンジル-6-[5-(2-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33bb); 40

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33bc);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33bd);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(33be);

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-ナフタレン-1-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(50

3 3 b f) ;

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-ナフタレン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b g) ;

3-ベンジル-6-[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b h) ;

3-ベンジル-6-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b i) ;

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[4-(4-ニトロフェニル)-チアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b j) ; 10

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b k) ;

3-ベンジル-6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b l) ;

3-ベンジル-6-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b m) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-[(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-アミノ]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b n) ; 20

3-ベンジル-5-メチル-6-[2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エチルアミノ]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b o) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-(4-フェニルチアゾール-2-イルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b p) ;

6-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b q) ;

3-ベンジル-6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b r) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-(3-フェニル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルアミノ)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b s) ; 30

3-ベンジル-6-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b t) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-(1H-テトラゾール-5-イルアミノ)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b u) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-(4-モルホリン-4-イルフェニルアミノ)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b v) ;

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b w) ; 40

3-ベンジル-6-(5-フラン-2-イル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b x) ;

6-(4-ベンゾオキサゾール-2-イルフェノキシ)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b y) ;

3-ベンジル-5-メチル-6-(4-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルフェノキシ)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 b z) ;

6-(4-アミノ-5-フェニル-4H-[1,2,4]チアゾール-3-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3 3 c a) ;

6-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-3-ベンジル-1,5-ジメチル 50

－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c b) ；

3－ベンジル－ 6－ (1 H－イミダゾ [4 , 5－b] ピリジン－ 2－イルスルファニル)－ 1 , 5－ジメチル－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c c) ；

3－ベンジル－ 6－ (6－メトキシ－ベンゾチアゾール－ 2－イルアミノ)－ 1 , 5－ジメチル－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c d) ；

3－ベンジル－ 6－ (5－フラン－ 2－イル－ 4－メチル－ 4 H－ [1 , 2 , 4] トリアゾール－ 3－イルスルファニル)－ 1 , 5－ジメチル－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c e) ；

3－ベンジル－ 6－ [4－ (1 H－インドール－ 2－イル)－フェノキシ]－ 1 , 5－ジメチル－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c f) ；

3－ベンジル－ 1 , 5－ジメチル－ 6－ (4－ [1 , 2 , 3] チアジアゾール－ 4－イル－フェニルアミノ)－ 1 H－ピリミジン－ 2 , 4－ジオン (3 3 c g) ；及び

N－ [4－ (1－ベンジル－ 3 , 5－ジメチル－ 2 , 6－ジオキソ－ 1 , 2 , 3 , 6－テトラヒドロ－ピリミジン－ 4－イルアミノ)－フェニル]－N－メチル－アセトアミド (3 3 c h) 。

10

【 0 3 4 8 】

式 I の化合物は、MMP 酵素の触媒活性を阻害するそれらの能力について、標準的アッセイで評価されることができる。本発明化合物の MMP 生活性を評価するのに使用されるアッセイは周知であるので、MMP 阻害剤及び臨床的狀態を治療するためのそれらの用途の研究に従事する当業者によって日常的に使用されている。例えば、式 I の化合物は、試験化合物を MMP－ 1 3 の阻害について生物学的方法 1 又は 2 に従ってアッセイすることにより、そして、その試験化合物を MMP－ 1 3 のアロステリック阻害について生物学的方法 3 又は 4 に従ってアッセイすることにより、以下に記載するように、容易に特定されることができる。

20

【 0 3 4 9 】

式 I の化合物が MMP－ 1 3 触媒ドメインの強力な阻害剤であることが示される。IC₅₀により測定したときの、本発明化合物についての MMP－ 1 3 触媒ドメインでの強力さは、典型的には、約 0 . 0 0 1 μ M ～ 約 9 0 μ M である。例えば、実施例 7 及び 2 9 の化合物は、約 0 . 4 4 μ M の、MMP－ 1 3 触媒ドメインでの IC₅₀ を有する。実施例 2 0 の化合物は、約 1 . 2 μ M の、MMP－ 1 3 触媒ドメインでの IC₅₀ を有する。実施例 6 30 の化合物は、約 2 . 1 の、MMP－ 1 3 触媒ドメインでの IC₅₀ を有する。

【 0 3 5 0 】

実施例 3 3 の一定の式 I の化合物が、以下の生物学の表 1 の “ MMP－ 1 3 C D I C₅₀ (μ M) ” の列に示されるように、MMP－ 1 3 触媒ドメインでの阻害性についてアッセイされた。

【 0 3 5 1 】

【表 10】

実施例 No.	MMP- 13CD IC ₅₀ (μ M)	実施例 No.	MMP- 13CD IC ₅₀ (μ M)	実施例 No.	MMP- 13CD IC ₅₀ (μ M)
33a	>100	33b	>100	33c	>100
33d	>100	33e	>100	33f	>100
33g	>100	33h	>100	33i	>100
33j	23	33k	>30	33l	>30
33m	>100	33n	>30	33o	>100
33p	>30	33q	>100	33r	>100
33s	>100	33t	>30	33u	>100
33v	18				

10

【0352】

本発明化合物を、完全長MMP-2、完全長MMP-7、完全長MMP-9、及びMMP-14触媒ドメインで更にスクリーニングして、MMP-13での本阻害剤の選択性を、他のMMP酵素に対抗して確認することができる。比較MMP酵素での阻害剤についてのIC₅₀を、MMP-13触媒ドメインでの阻害剤のIC₅₀で割ることにより決定された、MMP-13触媒ドメインについての本発明化合物の他のMMP酵素（完全長又は触媒ドメイン）に対抗した選択性は、5～50,000倍の範囲と考えられる。

20

【0353】

阻害性プロフィールを決定するために、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩は、種々のMMP酵素の触媒活性を阻害する能力について、標準的アッセイで評価されることができる。本発明化合物のMMP生活性を評価するために使用されるアッセイは周知であるので、MMP阻害剤及び臨床的狀態を治療するためのそれらの用途の研究に従事する当業者によって日常的に使用されている。式Iの化合物は、MMP-13CDの阻害が、MMP-1FL、MMP-2FL、MMP-3CD、MMP-7FL、MMP-9FL、MMP-12CD、又はMMP-14CDでの式Iの化合物のIC₅₀を、MMP-13CDでの式Iの化合物のIC₅₀で割ることにより決定されたときに約50～約500倍の範囲の典型的な選択性を有することで、MMP-1FL、MMP-2FL、MMP-3CD、MMP-7FL、MMP-9FL、MMP-12CD、及びMMP-14CDに対抗して選択的であることが示される。

30

【0354】

それらアッセイは、試験化合物が、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素により触媒されたチオペプトリド基質の加水分解を低減する量を測定するものである。そのようなアッセイは、参照により本明細書に組み込まれるYeら、Biochemistry, 1992;31(45):1123-11235により詳細に説明されている。そのようなアッセイの1つが、以下の生物学的方法1に記載されている。

40

【0355】

以下に記載される幾つかの特定の方法は、対応する完全長酵素、つまりMMP-13ではなくて、MMP-13酵素の触媒ドメイン、即ち、マトリックスメタロプロテイナーゼ-13触媒ドメイン（MMP-13CD）を使用する。Ye Qi-Zhuang, Hupe D., 及び Johnson L. (Current Medicinal Chemistry, 1996;3:407-418) により、これまでに、MMPの触媒ドメインに対する阻害活性は、それぞれの完全長MMP酵素に対する阻害活性を予測するものであるということが示されている。

50

【0356】

生物学的方法 1

チオペプトリド基質は、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の不存在下では、中性 pH 又はそれ未満で事実上分解も加水分解も示さない。アッセイに普通に使用される典型的なチオペプトリド基質は、Ac-Pro-Leu-Gly-チオエステル-Leu-Leu-Gly-OEt である。100 μ L のアッセイ混合液が、50 mM の N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液 (HEPES, pH 7.0)、10 mM の CaCl₂、100 μ M のチオペプトリド基質、及び 1 mM の 5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸) (DTNB) を含有する。チオペプトリド基質濃度を、例えば、10 から 800 μ M まで変動させて、K_m 値及び K_{cat} 値を得ることができる。405 nm における吸収の変化が、Thermo Max マイクロプレートリーダー (molecular Devices, Menlo Park, CA) で室温 (22 °C) で追跡される。チオペプトリド基質の加水分解の量の計算は、DTNB-由来生成物である 3-カルボキシ-4-ニトロチオフェノキシドについての $E_{412} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ に基づく。アッセイは、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤化合物有り又は無しで行われ、そして、試験化合物の阻害活性を決めるために加水分解の量が比較される。

10

【0357】

試験化合物は、それらそれぞれの IC₅₀ 値、つまりそれぞれの酵素の触媒活性の 50 % 阻害を起こすのに必要な化合物のマイクロモル濃度、を出すために種々の濃度で評価された。

20

【0358】

MMP-3 CD と使用されるアッセイ緩衝液は、上記の pH 7.0 の HEPES 緩衝液ではなくて、pH 6.0 の 50 mM N-モルホリノエタンスルホネート (MES) であったことが理解されるべきである。

【0359】

MMP-13 の阻害について上に記載した試験は、式 I の化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9、MMP-12 及び MMP-14 を阻害する能力を確認するためにも適合させかつ使用されることができる。

【0360】

生物学的方法 2

式 I の幾つかの代表的化合物が、MMP-13 を阻害する能力について評価された。諸化合物での他の MMP に対抗する阻害活性は、例えば、完全長間質性コラゲナーゼを意味する MMP-1 FL；完全長ゼラチナーゼ A を意味する MMP-2 FL；ストロメリシンの触媒ドメインを意味する MMP-3 CD；完全長マトリリシンを意味する MMP-7 FL；完全長ゼラチナーゼ B を意味する MMP-9 FL；コラゲナーゼ 3 の触媒ドメインを意味する MMP-13 CD；及び MMP-14 の触媒ドメインを意味する MMP-14 CD を使用して、決定されることができる。試験化合物は、それらそれぞれの IC₅₀ 値、つまりそれぞれの酵素の加水分解活性の 50 % 阻害を起こすのに必要な化合物のマイクロモル濃度、を出すために種々の濃度で評価されることができる。

30

40

【0361】

他の MMP での上記アッセイの結果は、式 I の化合物が MMP 酵素の強力な阻害剤であり、そして、それらの MMP-13 の選択的阻害に起因して特に有用であることを明らかにする。この強力で選択的な阻害活性の故に、本化合物は、MMP 酵素により媒介される疾患を治療するのに特に有用である。

【0362】

式 I の化合物である MMP-13 のアロステリック阻害剤は、以下の生物学的方法 3 及び 4 に記載される方法に従って、試験化合物を MMP-13 の阻害についてアッセイすることにより容易に特定されることができる。

【0363】

50

生物学的方法 3

式 I の化合物を MMP-13 のアロステリック阻害剤として特定するための蛍光発生性 (fluorogenic) ペプチド-1 基質に基づくアッセイ:

最終アッセイ条件:

50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.0)

10 mM CaCl_2

10 mM 蛍光発生性ペプチド-1 (FP1) 基質

0 又は 15 mM アセトヒドロキサム酸 (AcNH OH) = 1 Kd

2 % DMSO (阻害剤試験化合物有り又は無し)

0.5 nM MMP-13 CD 酵素

10

ストック溶液:

1) 10×アッセイ緩衝液: 500 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.0) + 100 mM CaCl_2

2) 10 mM FP1 基質: (Mca)-Pro-Leu-Gly-Leu-(Dnp)-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, M-1895; “マトリックスメタロプロテイナーゼの感度ある継続的アッセイのための新規なクマリン標識ペプチド”, Knight C.G., Willenbrock F. と Murphy, G-FEBS Lett., 1992;296:263-266)。5 mg の FP1 を 0.457 mL の DMSO 中に溶解せることにより調製された 10 mM ストック。

3) 3 M AcNH OH : 4 mL の H₂O と 1 mL の 10×アッセイ緩衝液を 2.25 g の AcNH OH (Aldrich 15,903-4) に加えることにより調製された。pH を NaOH で 7.0 に調節した。H₂O で 10 mL に希釈した。最終溶液は、3 M の AcNH OH 、50 mM の HEPES 緩衝液 (pH 7.0)、及び 10 mM の CaCl_2 を含有する。

20

4) AcNH OH 希釈緩衝液: 50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.0) + 10 mM CaCl_2 。

5) MMP-13 CD 酵素: ストック濃度 = 250 nM。

6) 酵素希釈緩衝液: 50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.0)、10 mM CaCl_2 、及び 0.005 % BRIJ 35 洗剤 (Calbiochem. 203728; Protein Grade, 10%) 操作 (1つの96ウェルマイクロプレートについて):

A. 調製されたアッセイ混合液:

1100 μL の 10×アッセイ緩衝液

30

11 μL の 10 mM FP1

55 μL の 3 M AcNH OH 又は 55 μL の AcNH OH 希釈緩衝液

8500 μL の H₂O

B. 5 nM に希釈された MMP-13 CD 使用ストック:

22 μL の MMP-13 CD (250 nM)

1078 μL の 酵素希釈緩衝液

C. 速度論アッセイの実施:

1. 2 μL の阻害剤試験サンプル (100 % DMSO 中) をウェルに注加する。

2. 88 μL のアッセイ混合液を加えて泡が出ないようによく混合する。

3. 10 μL の 5 nM MMP-13 CD で反応を開始させ; 泡が出ないようによく混合する。

40

4. すぐに室温で反応の速度を測定する。

蛍光光度計: Fmax Fluorescence Microplate Reader & SOFTMAX PRO Version 1.1 ソフトウェア (Molecular Devices Corporation; Sunnyvale, CA 94089)。

プロトコルメニュー:

励起: 320 nm

放射: 405 nm

ラン時間: 15 分

間隔: 29 秒

RFUmin: -10

RFUmax: 200

Vmax 点: 32/32

D. コントロール活性及び/又は IC₅₀ を阻害剤試験化合物 ± AcNH OH と比較する

50

。

【0364】

蛍光発生性ペプチド-1基質〔(Mca)-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂; Bachem カタログ番号M-1895〕(“Mca”は、(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチルであり、“Dpa”は、3-[2,4-ジニトロフェニル]-L-2,3-ジアミノプロピオニルである)の加水分解が、MMP-13触媒ドメイン(CD)阻害剤をスクリーニングするために使用される。(Dpaは“Dnp”としても略記される)。反応液(100 μL)は、0.05 MのHepes緩衝液(pH 7)、0.01 Mの塩化カルシウム、0.005 %のポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル(Brij 35)、0又は15 mMのアセトヒドロキサム酸、10 μLのF P 1、及びDMSO中の0.1 mM~0.5 nMの阻害剤(2 %が最終)を含有する。

【0365】

組換えヒトMMP-13 CD(0.5 nMが最終)が加えられて反応が始まった後、F P 1加水分解の初速度が、マイクロプレートリーダー上、室温で405 nm(320 nmでの励起で)における蛍光の増加を30分間まで連続的に追跡することにより測定される。また、エンドポイント読み取りも、反応速度を測定するのに使用されることができる。但し、酵素の添加前に記録される溶液の初期蛍光がその反応混合液の最終蛍光から差し引かれるものとする。阻害剤は、例えば、100 μM、10 μM、1 μM、100 nM、10 nM、及び1 nMなどの異なる濃度値においてアッセイされる。次いで、Y軸上の、阻害実験について観察されるコントロール活性の非阻害実験に対するパーセンテージ(即ち、(阻害剤有りの速度)/(阻害剤無しの速度)×100)に対して阻害剤濃度がX軸上にプロットされてIC₅₀が決まる。この決定は、アセトヒドロキサム酸の存在下で行われた実験についても不存在下で行われた実験についても行われる。データは、非線形最小二乗曲線当て嵌め等式回帰(non-linear least-squares curve-fitting equation regression)を使用して、次の等式に当て嵌められる: コントロール活性(%) = 100 / [1 + ([I] / IC₅₀)^{slope}] (式中、[I]は阻害剤濃度であり、IC₅₀はコントロールと比較して反応速度が50 %阻害される阻害剤の濃度であり、そして、slopeは曲線の屈折点におけるIC₅₀曲線の傾きである。)

【0366】

結果は、MMP-13の触媒性亜鉛への阻害剤有りでのMMP-13での阻害剤のIC₅₀をMMP-13の触媒性亜鉛への阻害剤無しでのMMP-13での阻害剤のIC₅₀で割った比率を意味するIC₅₀比率(+/-)比率として表されることができる。MMP-13のアロステリック阻害剤である式Iの化合物は、1未満のIC₅₀比率(+/-)比率を有することが期待され、そして、例えばAcNH₂OHなどのMMP-13の触媒性亜鉛への阻害剤と相乗的であることが期待される。MMP-13のアロステリック阻害剤ではない式Iの化合物は、特記されない限り、このアッセイでは不活性であるか又は1より大きなIC₅₀比率(+/-)を持つ。結果は、生化学の分野で周知である速度論実験により確認することができる。

【0367】

生物学的方法4

マトリックスメタロプロテイナーゼ-13触媒ドメイン(MMP-13 CD)のアロステリック阻害剤を特定するための蛍光発生性ペプチド-1基質に基づくアッセイ:

生物学的方法3に類似のやり方で、式Iの化合物を特定するために、1,10-フェナントロリンがアセトヒドロキサム酸に置き換わったアッセイが行われた。

【0368】

式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩が、軟骨損傷を予防し、治療しそして阻害するのに有用であり、かくして、例えば、骨関節炎を治療するのに有用であることを確認するために、動物モデルが使用されてもよい。そのような動物モデルの例が、以下の生物学的方法5及び6に記載される。

【0369】

生物学的方法 5

軟骨損傷のラットモデル（M I Aラット）におけるヨード酢酸モノナトリウム誘発骨関節炎

組織学的分析により確認されるこのモデルにおける骨関節炎誘発の一つの終局的結果は、トルイジンブルー染色及び骨増殖体の形成の消失により特徴付けられる害された関節内での骨関節炎状態の発生である。その組織学的変化に関係するのは、害された関節を含む足の後ろ足体重分布への影響、生化学分析での関節におけるプロテオグリカン又はヒドロキシプロリンの量の増加、又は骨関節炎病巣の組織学的分析により証明されるところの、関節軟骨の濃度依存的劣化である。

【0370】

一般に、0日目のM I Aラットモデルでは、雄ウィスターラット（150 g）の右関節炎関節と左健康関節の間の後ろ足体重分布差は、活動不能テスター、モデル2 K G（Lint on Instrumentation, Norfolk, United Kingdom）で測定される。この活動不能テスターは、頂部にチャンバーを有し、外側に向かって傾斜するフロントウォールがあり、それが、ラットの前足と各々が後ろ足用の2つの体重感知パッドとを保持し、この測定を容易にする。次いで、ラットがイソフルオリンで麻酔をかけられ、そして、右後ろ足膝関節に1.0 m gのモノヨード酢酸（M I A）が膝蓋下靱帯を介して注射される。関節へのM I Aの注射は、解糖作用の阻害と周辺軟骨細胞の終局的死をもたらす。ラットは、更に、本発明化合物又はビヒクル（この場合は水）のいずれかを14日間又は28日間毎日投与される。本発明化合物は、典型的には、1日当たり1 k gのラット当たり30 m g（30 m g / k g / 日）の用量で投与されるが、本発明化合物は、試験される化合物の必要に応じて、例えば、10 m g / k g / 日、60 m g / k g / 日、90 m g / k g / 日、又は100 m g / k g / 日などの他の用量で投与されてもよい。このモデルでの本発明化合物の妥当な用量を決めるのは、薬学分野の当業者が適宜なし得る事項である。このモデルでの本発明化合物の投与は、経口投与であっても浸透圧ポンプを介した静脈内投与であってもよい。2週間試験では7日後及び14日後に、4週間試験では7日後、14日後、及び28日後に、後ろ足体重分布が再度測定される。典型的には、ビヒクルだけを投与された動物は、右後ろ足よりも害されていない左後ろ足により大きな体重をかけるが、本発明化合物を投与された動物は、それら後ろ足間でより正常な（即ち、より健康な動物のように）体重分布を示す。この体重分布の変化は、関節軟骨損傷の度合いに比例した。後ろ足関節機能における変化の阻害率（%）は、治療動物についてのコントロール動物に比較した後ろ足体重分布における変化率（%）として計算される。例えば、2週間試験については、

後ろ足体重分布における変化の阻害率（%）

$$= \{ 1 - [(\Delta W_G) / (\Delta W_C)] \} \times 100$$

である。式中、 ΔW_G は、14日目に測定した、ビヒクルだけを投与されたコントロール動物の健康な左足と関節炎の足の間の後ろ足体重差であり； ΔW_C は、14日目に測定した、本発明化合物を投与された動物の健康な左足と関節炎の足の間の後ろ足体重差である。

【0371】

M I Aラットモデルにおける生化学的又は組織病理学的エンドポイントを測定するために、上記試験における何匹かの動物が犠牲にされ、そして骨関節炎右膝関節と反対側の左膝関節の両方におけるフリーのプロテオグリカンの量が生化学的分析により測定されてもよい。反対側の左膝関節におけるフリーのプロテオグリカンの量は、健康な関節におけるフリーのプロテオグリカンの量についてのベースライン値を提供する。本発明化合物を投与された動物における骨関節炎右膝関節のプロテオグリカンの量、及びビヒクルだけを投与された動物における骨関節炎右膝関節のプロテオグリカンの量は、反対側左膝関節のプロテオグリカンの量と独立に比較される。骨関節炎右膝関節で失われたプロテオグリカンの量は、反対側左膝関節コントロールと比較したプロテオグリカンの損失率（%）として表される。プロテオグリカン損失の阻害率（%）は、 $\{ (\text{ビヒクルでの関節からのプロテオグリカン損失}(\%)) - (\text{本発明化合物での関節からのプロテオグリカン損失}) \div (\text{ビヒクルでの関節からのプロテオグリカン損失}(\%)) \}$ として計算される。

ヒクルでの関節からのプロテオグリカン損失 (%)) } × 100として計算され得る。

【0372】

プロテオグリカン損失の分析から期待されるMIAラットデータは、本発明化合物が軟骨損傷と炎症を阻害し及び／又はヒトを含む哺乳動物患者における痛みの軽減に効果的であることを確かなものにする。

【0373】

経口投与でのこれら試験の結果は、表のフォーマットに、IJFLが関節機能限界の阻害 (Inhibition of Joint Function Limitation) を意味する “ I J F L (% + / - S E M) ”、S D C E Sが軟骨浸蝕の重さの有意な減少 (Significant Decrease In Cartilage Erosion Severity) を意味する “ S D C E S ”、及びS I J W H L Eが後ろ足浸蝕がない関節における有意な増加 (Significant Increase in Joints Without Hind Limb Erosion) を意味する “ S I J W H L E ” と名付けられた列に提示されてもよい。

10

【0374】

後ろ足浸蝕のない検体の割合は、Exact Sequential Cochran-Annitage Trend 試験 (SAS^R Institute, 1999) により分析されることができる。この Cochran-Annitage Trend 試験は、正又は “ Y e s ” の応答動物の割合が治療の増加レベルと共に増加するか減少するかを確認したいときに用いられる。特定の試験については、関節浸蝕のない動物の数が投与量の増加と共に増加したと考えられる。

【0375】

このリジト (ridit) な分析は、全般的な浸蝕重度の差を確認するのに用いられることができる。このパラメーターは、浸蝕等級 (0 = 浸蝕なし、I = 表層又は中間層内に及ぶ浸蝕、又はII = 深層浸蝕) と面積 (小、中及び大、各々のスコアにおける最大浸蝕の面積を3つに分割することにより定量化) の両方を同時に考慮に入れたものである。この分析は、各々の重度の単位が異なることを認識するが、単位間の数学的関係を憶測するものではない。

20

【0376】

本発明化合物の軟骨損傷及び炎症及び／又は痛みへの効果を測定するための別の動物モデルが、次の生物学的方法6で説明される。

生物学的方法6

ウサギにおける実験的骨関節炎の誘発 (ウサギにおけるEOA)

30

正常なウサギが麻酔をかけられて、右膝の前中心部が切開される。前方十字型靱帯が露出されて切断される。傷口が閉じられてその動物は個々のカゴに収容され、運動をさせられ、そして自由に餌を摂らせられる。ウサギ達は、ビヒクル (水) 又は本発明化合物のいずれかを1日当たり3回で投与当たり30mg/kg又は10mg/kg与えられる。本発明化合物は、試験される本発明化合物の必要に応じて、例えば、20mg/kg/日で3回又は60mg/kg/日で3回などの他の量で投与されてもよい。ウサギ達は、手術後8週間で安楽死され、脛骨の近位端と大腿骨の遠位端が各々の動物から取り出される。

【0377】

顕微鏡での等級付け

大腿骨顆及び脛骨プラトー上での軟骨変化が、解剖顕微鏡 (Stereozoom, Bausch & Lomb, Rochester, NY) 下で別々に等級付けされる。浸蝕の深さは、次の0～4の尺度で等級付けされる：等級0 = 正常表面；等級1 = 表面の最小の原繊維形成又は僅かな黄変；等級2 = 表層又は中間層内だけに及ぶ浸蝕；等級3 = 深層内に及ぶ浸蝕；等級4 = 肋軟骨に及ぶ浸蝕。表面積変化が測定され、mm²で表される。代表的試験片は、組織学的等級付けにも使用されることができる (以下を参照)。

40

【0378】

組織学的等級付け

大腿骨顆及び脛骨プラトーの病巣領域からの軟骨の矢状切片で組織学的評価が行われる。連続切片 (5 μm) が調製されてサフラニン-Oで染色される。OA病巣の重度が、2人の独立観察者により Mankin らの組織学的-組織化学的尺度を使用して0～14の尺度

50

で等級付けされる。この尺度は、サフラニン－O 染色の損失（尺度 0～4）、細胞変化（尺度 0～3）、血管による潮位線の侵入（尺度 0～1）及び構造的変化（尺度 0～6）に基づく OA 病巣の重度を評価する。この後者の尺度に関し、0 は正常軟骨構造を示し 6 は肋軟骨に下降する軟骨の浸蝕を示す。この尺度付けシステムは、複数切片における最も重い組織学的変化に基づく。

【0379】

中央及び側面の膝区画からの滑膜の代表的試験片が下部組織から切除される。その試験片は、固定され、埋め込まれ、上記のように切片（5 μm）にされ、そしてヘマトキシリン－エオシンで染色される。各々の区画について、2つの滑膜試験片が評点付けの目的のために検査され、そして各々の区画からの最高評点が残される。平均評点が計算されて膝全体についての単位として考慮される。滑膜炎の重度が2人の独立観察者によって尺度 0～10 で等級付けされ、3つの組織学的基準の評点が加えられる：滑膜ライニング細胞過形成（尺度 0～2）；絨毛過形成（尺度 0～3）；並びに単核及び多形核細胞による細胞性浸潤（尺度 0～5）：0 は、正常な構造を示す。

10

【0380】

統計学的分析

平均値及び S E M が計算され、Mann-Whitney U-試験を用いて統計学的分析がなされた。

【0381】

これら試験の結果は、本発明化合物が脛骨プラトー上の病巣のサイズ、及びおそらくは脛骨における又は大腿骨顆上の損傷を小さくすることを示すと考えられる。結論として、これら結果は、本発明化合物が軟骨への損傷に有意な阻害効果を有することを示す。

20

【0382】

前述の試験は、本発明化合物が軟骨損傷と炎症の阻害及び／又は痛みの軽減に効果的であるので、ヒトにおける骨関節炎又は慢性関節リウマチ、及び他の哺乳動物の障害の治療に有用であることを確認するものである。そのような治療は、痛み又は炎症又は他の二次的症状を緩和するに過ぎない現行の治療よりも明確な利点を与える。このモデルにおける本発明化合物の有効性は、本発明化合物が、軟骨損傷、痛み及び／又は炎症を予防及び／又は治療するのに臨床的に有用な効果を有するであろうことを示す。

【0383】

本発明方法に従う、上に挙げた疾患を治療するための本発明化合物の哺乳動物への投与は、好ましくは、必ずしもそうでなくてよいが、医薬投与形態にある本化合物又は薬学的に許容できるその塩を投与することにより達成される。

30

【0384】

式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩は、本発明方法に従って多種多様な経口及び非経口の投与形態に製造されて投与される。かくして、式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩は、注射、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、又は腹腔内により投与されることができる。更に、式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩は、経皮的に投与されることができる。以下の投与形態がその活性成分として本発明化合物を含んでなることが当業者には自明であろう。本発明化合物は、一般に、製剤の重量を基準として約 5～約 95% の濃度で存在する。

40

【0385】

式 I の化合物又は薬学的に許容できるその塩（即ち、活性成分）から医薬組成物を製造するために、薬学的に許容できる担体は、固体又は液体のいずれであってもよい。固体形態製剤が好ましい。固体形態製剤には、散剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、フレーバー付与剤、溶解剤、滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル被包材料としても働くことができる 1 又はそれを越える物質であることができる。

【0386】

散剤では、担体は、微粉碎された活性成分との混合物である微粉碎された固体である。

50

静脈投与又は注射による投与に適する散剤は、凍結乾燥されていてもよい。

錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と適する割合で混合され、そして望まれる形状及び大きさに圧縮される。

【0387】

散剤及び錠剤は、好ましくは、全部で約5～約70%の活性成分を含有する。適する担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどである。“製剤”という用語は、担体としての、活性成分が他の担体と共に又はそれなしでその担体によって取り囲まれているカプセルを提供するカプセル被包材料、を伴う活性成分の配合物を含むことが意図される。同じく、カシェ剤及びロゼンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、ピル剤、カシェ剤、及びロゼンジ剤は、経口投与に適する固体投与形態として使用されることができる。

【0388】

坐剤を製造するには、まず、脂肪酸グリコシドの混合物又はココアバターなどの低融点ワックスが溶融され、活性成分がその中に攪拌によって均一に分散される。次いで、その溶融均一混合物が適宜の大きさの鋳型に注ぎ込まれ、放冷され、そしてそれによって固化される。

【0389】

液体形態製剤には、溶液剤、懸濁液剤、及び乳液剤、例えば、水又は水性プロピレングリコール溶液剤が含まれる。非経口注射液剤については、液体製剤は、水性プロピレングリコール溶液剤中の溶液に配合される。

【0390】

経口用途に適する水性溶液剤は、活性成分を水中に溶解させて、望まれる場合には、適する着色剤、フレーバー、及び増粘剤を加えることのより、調製されることができる。

経口投与に適する水性懸濁液剤は、微粉碎された活性成分を、天然又は合成のガム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース及び他の周知の懸濁剤などの増粘剤と一緒に水中に分散させることにより製造されることができる。

【0391】

使用直前に経口投与のための液体製剤に変換されることが意図される固体形態製剤も含まれる。そのような液体形態に、溶液剤、懸濁液剤、及び乳液剤が含まれる。これら製剤は、活性成分に加えて、着色剤、フレーバー、安定剤、緩衝剤、人工又は天然の甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤等を含有することができる。

【0392】

本医薬製剤は、好ましくは、単位投与形態である。そのような形態では、本製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位投与形態は、小分けされた錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプルに入った散剤などの少量の製剤を含有するパッケージ製剤であることができる。また、単位投与形態は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤又はロゼンジ剤自体であることも、パッケージされた形態にある適切な数のこれらのいずれかであることもできる。

【0393】

単位投与製剤中の活性成分の量は、特定の用途及び活性成分の強力さに依存して、0.01～100mg、好ましくは1～500mgで変動又は調節されることができる。望ましければ、本組成物は、他の適合する治療剤を含有してもよい。

【0394】

上に挙げた疾患を治療するための薬剤としての治療用途では、式Iの化合物又は薬学的に許容できるその塩は、治療される疾患又は障害の少なくとも1つの症状を治療するのに有効である用量で投与される。一日当たり約1～約100mg/kgの活性成分の初期用量が効果的であろう。約25～約75mg/kgの活性成分の一日当たりの用量範囲が好ましい。しかしながら、患者の要求、治療される状態の重さ、及び本発明の組合せ物で用

10

20

30

40

50

いられる特定の発明化合物に依存して、変動させることができる。特定の状況についての妥当な用量の決定は、上記のように当業者が適宜なし得る事項である。典型的な用量は、約 0.1 ～ 約 500 mg / kg、理想的には、治療される特定の疾患又は障害を治療するのに効果的である量になる約 25 ～ 約 250 mg / kg であろう。

【0395】

イヌについて好ましい組成物は、治療されるイヌの飲料水に加えられてもよい、溶液剤、懸濁液剤、乳液剤、逆乳液剤、エリキシル、抽出液、チンキ剤及び濃厚液からなる群から選択される経口摂取性の液体投与形態を含んでなる。これら液体投与形態のいずれも、当該技術分野で周知の方法に従って配合されるときは、治療されるイヌに直接投与されても、治療されるイヌの飲料水に加えられてもよい。一方、濃厚液形態は、まず所与の量の水に加えられるように配合され、それから一定分量がイヌへの直接投与のため又はイヌの飲料水に加えるために引き抜かれることができる。

【0396】

好ましい組成物は、本発明化合物の遅放出、持続放出、及び／又は制御放出を提供する。そのような好ましい組成物には、軟骨劣化の $\geq 40\%$ 阻害をもたらし、そして、少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 4 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは少なくとも 12 時間、更に好ましくは少なくとも 16 時間、更により好ましくは少なくとも 20 時間、そして最も好ましくは少なくとも 24 時間の間に、活性成分の ED₄₀ の少なくとも 3 倍の活性成分の血漿濃度になるような全ての投与形態が含まれる。好ましくは、軟骨劣化の $\geq 40\%$ 阻害をもたらし、そして、少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは少なくとも 12 時間、更により好ましくは少なくとも 20 時間、そして最も好ましくは少なくとも 24 時間の間に、活性成分の ED₄₀ の少なくとも 5 倍の活性成分の血漿濃度になる投与形態が上記の投与形態に含まれる。より好ましくは、軟骨劣化の $\geq 50\%$ 阻害をもたらし、そして、少なくとも 2 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは少なくとも 12 時間、更に好ましくは少なくとも 20 時間、そして最も好ましくは少なくとも 24 時間の間に、活性成分の ED₄₀ の少なくとも 5 倍の活性成分の血漿濃度になる上記の投与形態が含まれる。

【0397】

以下の製剤例 1 ～ 8 は、本発明の医薬組成物を例示するものである。製剤が本発明化合物及び薬学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含むときは、それらは、軟骨損傷治療有効量、又は、例えば抗骨関節炎有効量などの治療有効量の、本発明化合物を含有する。それら例は、代表例に過ぎず、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0398】

製剤例 1

錠剤製剤：

【0399】

【表 11】

成分	量(mg)
発明化合物	25
ラクトース	50
コーンスターチ(混合用)	10
コーンスターチ(ペースト用)	10
ステアリン酸マグネシウム(1%)	5
合計	100

【0400】

本発明化合物、ラクトース、及びコーンスターチが均一になるまでブレンドされる。コ

ーンスターチ（ペースト用）が200 mLの水中に懸濁され、攪拌されながら加熱されてペーストを形成する。このペーストが、混合された粉末を顆粒にするために使用される。湿った顆粒がNo. 8の手篩に通されて80℃で乾燥される。乾燥した顆粒が1%ステアリン酸マグネシウムで滑らかにされ、そして錠剤に圧縮される。そのような錠剤は、軟骨損傷を阻害するため又は骨関節炎を治療するために、一日に1～4回ヒトに投与されることができる。

【0401】

製剤例2

コーテッド錠剤：

製剤例1の錠剤が、スクロース、ポテトスターチ、タルク、トラガカント、及び着色剤のコーティングで、通例のやり方でコートされる。 10

【0402】

製剤例3

注射用バイアル剤：

3 Lの2回蒸留水中の500 gの本発明化合物と5 gのリン酸水素二ナトリウムの溶液のpHが、2 M塩酸を使用してpH 6.5に調節される。この溶液は滅菌濾過され、そしてその濾液が注射用バイアル中に充填され、無菌条件下で凍結乾燥され、そして無菌のままシールされる。各々の注射用バイアルは、25 mgの本発明化合物を含有する。

【0403】

製剤例4

坐剤：

25 gの本発明化合物、100 gの大豆レシチン、及び1400 gのココアバターの混合物が融合され、鋳型に注がれ、そして放冷される。各々の坐剤は25 mgの本発明化合物を含有する。

【0404】

製剤例5

溶液剤：

940 mLの2回蒸留水中の、1 gの本発明化合物、9.38 gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、及び0.1 gの塩化ベンザルコニウムの溶液が調製される。その溶液のpHが2 M塩酸を使用してpH 6.8に調節される。その溶液が2回蒸留水で1.0 Lに希釈され、そして照射により滅菌される。25 mL容量のその溶液は、25 mgの本発明化合物を含有する。 30

【0405】

製剤例6

軟膏剤：

500 mgの本発明化合物が、無菌条件下で99.5 gの石油ゼリーと混合される。5 gのこの軟膏は25 mgの本発明化合物を含有する。

【0406】

製剤例7

カプセル剤：

2 kgの本発明化合物が、ハードゼラチンカプセルの中に、各々のカプセルが25 mgの本発明化合物を含有するように充填される。 40

【0407】

製剤例8

アンプル剤：

2.5 kgの本発明化合物が60 Lの2回蒸留水に溶解される。その溶液は、滅菌濾過され、そしてその濾液がアンプル中に充填される。それらアンプルは、無菌条件下で凍結乾燥され、そして無菌のまま封をされる。各々のアンプルは25 mgの本発明化合物を含有する。

【0408】

以下の製剤例 9～16 は、単一の製剤中に、本発明化合物と薬学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含有する本発明の医薬組成物を例示するものである。

製剤例 9

錠剤製剤：

【0409】

【表 12】

成分	量 (mg)
発明化合物	25
COX-2 阻害剤	20
ラクトース	50
コーンスターチ (混合用)	10
コーンスターチ (ペースト用)	10
ステアリン酸マグネシウム (1%)	5
合計	120

10

【0410】

本発明化合物又は COX-2 阻害剤、ラクトース、及びコーンスターチ (混合用) が均一になるまでブレンドされる。コーンスターチ (ペースト用) が 200 mL の水中に懸濁され、攪拌されながら加熱されてペーストを形成する。このペーストが、混合された粉末を顆粒にするために使用される。湿った顆粒が No. 8 の手篩に通されて 80℃ で乾燥される。乾燥した顆粒が 1% ステアリン酸マグネシウムで滑らかにされ、そして錠剤に圧縮される。そのような錠剤は、上に挙げた疾患の 1 種を治療するために、一日に 1～4 回ヒトに投与されることができる。

20

【0411】

製剤例 10

コーテッド錠剤：

製剤例 9 の錠剤が、スクロース、ポテトスターチ、タルク、トラガカント、及び着色剤のコーティングで、通例のやり方でコートされる。

30

【0412】

製剤例 11

注射用バイアル剤：

3 L の 2 回蒸留水中の 250 g の COX-2 阻害剤、500 g の本発明化合物、及び 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液の pH が、2 M 塩酸を使用して pH 6.5 に調節される。この溶液は滅菌濾過され、そしてその濾液が注射用バイアル中に充填され、無菌条件下で凍結乾燥され、そして無菌のままシールされる。各々の注射用バイアルは、12.5 mg の COX-2 阻害剤と 25 mg の本発明化合物を含有する。

40

【0413】

製剤例 12

坐剤：

50 g の COX-2 阻害剤、25 g の本発明化合物、100 g の大豆レシチン、及び 1400 g のココアバターの混合物が融合され、鋳型に注がれ、そして放冷される。各々の坐剤は、50 mg の COX-2 阻害剤と 25 mg の本発明化合物を含有する。

【0414】

製剤例 13

溶液剤：

940 mL の 2 回蒸留水中の、0.5 g の COX-2 阻害剤、1 g の本発明化合物、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、及び 0.1

50

g の塩化ベンザルコニウムの溶液が調製される。その溶液の pH が 2 M 塩酸を使用して pH 6.8 に調節される。その溶液が 2 回蒸留水で 1.0 L に希釈され、そして照射により滅菌される。25 mL 容量のその溶液は、12.5 mg の COX-2 阻害剤と 25 mg の本発明化合物を含有する。

【0415】

製剤例 14

軟膏剤：

100 mg の COX-2 阻害剤、500 mg の本発明化合物が、無菌条件下で 99.4 g の石油ゼリーと混合される。5 g のこの軟膏は、5 mg の COX-2 阻害剤と 25 mg の本発明化合物を含有する。

10

【0416】

製剤例 15

カプセル剤：

2 kg の COX-2 阻害剤と 20 kg の本発明化合物が、ハードゼラチンカプセルの中に、各々のカプセルが 25 mg の COX-2 阻害剤と 250 mg の本発明化合物を含有するように充填される。

【0417】

製剤例 16

アンプル剤：

2.5 kg の COX-2 阻害剤と 2.5 kg の本発明化合物が 60 L の 2 回蒸留水に溶解される。その溶液は、滅菌濾過され、そしてその濾液がアンプル中に充填される。それらアンプルは、無菌条件下で凍結乾燥され、そして無菌のまま封をされる。各々のアンプルは 25 mg の COX-2 阻害剤と本発明化合物各々を含有する。

20

【0418】

同時投与のためには、COX-2 阻害剤と本発明化合物とを一緒に 1 つのカプセル剤、錠剤、アンプル剤、溶液剤等に配合するのが望ましいが、本発明を実施する目的のために必ずしも必要ではない。COX-2 阻害剤と本発明化合物は、例えば、製剤例 1～16 のいずれか 1 つなどの何らかの形態で独立に製剤されることができ、患者に同時でも異なる時間にでも投与されることができる。

【0419】

以下の実施例は、本発明の組合せ物の活性成分と薬学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤とのばらばらの製剤を含有する本発明医薬組成物を例示するものである。これら実施例は、代表例に過ぎず、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

30

【0420】

製剤例 17

本発明化合物の錠剤製剤：

【0421】

【表 13】

成分	量(mg)
発明化合物	25
ラクトース	50
コーンスターチ(混合用)	10
コーンスターチ(ペースト用)	10
ステアリン酸マグネシウム(1%)	5
合計	100

40

【0422】

50

本発明化合物、ラクトース、及びコーンスターチ（混合用）が均一になるまでブレンドされる。コーンスターチ（ペースト用）が200mLの水中に懸濁され、攪拌されながら加熱されてペーストを形成する。このペーストが、混合された粉末を顆粒にするために使用される。湿った顆粒がNo.8の手篩に通されて80℃で乾燥される。乾燥した顆粒が1%ステアリン酸マグネシウムで滑らかにされ、そして錠剤に圧縮される。

C O X - 2 阻 害 剤 の 注 射 用 バ イ ア ル 製 剤 :

3Lの2回蒸留水中の500gのC O X - 2 阻 害 剤及び5gのリン酸水素二ナトリウムの溶液のpHが、2M塩酸を使用してpH6.5に調節される。この溶液は滅菌濾過され、そしてその濾液が注射用バイアル中に充填され、無菌条件下で凍結乾燥され、そして無菌のままシールされる。各々の注射用バイアルは、25mgのC O X - 2 阻 害 剤を含有する。 10

【0423】

本発明化合物を含有する錠剤が、上に挙げた疾患の治療のために一日に1～4回ヒトに投与されることができ、そして、C O X - 2 阻 害 剤を含有するこの注射溶液が、一日当たり1又は2回ヒトに投与されることができ、その際、注射による投与は、上に挙げた疾患のうちの1つの治療のために、錠剤の投与と同時に異なる時間でもよい。

【0424】

製剤例18

本発明化合物を含有するコーテッド錠剤:

製剤例17の錠剤が、スクロース、ポテトスターチ、タルク、トラガカント、及び着色剤のコーティングで、通例のやり方でコートされる。 20

バルデコキシブ又はセレコキシブを含有するカプセル剤:

2kgのC O X - 2 阻 害 剤が、ハードゼラチンカプセルの中に、各々のカプセルが25mgのC O X - 2 阻 害 剤を含有するように充填される。

【0425】

本発明化合物を含有するコーテッド錠剤が、上に挙げた疾患の治療のために一日に1～4回ヒトに投与されることができ、そして、C O X - 2 阻 害 剤を含有するこのカプセル剤が、一日当たり1又は2回ヒトに投与されることができ、その際、カプセル剤の投与は、上に挙げた疾患のうちの1つの治療のために、錠剤の投与と同時に異なる時間でもよい。 30

【0426】

更に、上に挙げた疾患又は障害を治療するための、哺乳動物に本発明化合物を投与することを含んでなる本発明方法は、異なる疾患を同時に治療するために使用されることができ。例えば、本発明の組合せに従うC O X - 2 阻 害 剤の投与が、炎症、関節痛、月経性痙攣に伴う痛み、及び偏頭痛を治療するために上記のように行われる一方で、本発明化合物が、OAを治療するため又は軟骨損傷を阻害するために投与されることができ。

【0427】

上で示したように、本発明化合物を投与することを含んでなる本発明方法は、軟骨損傷を含んでなるOAなどの疾患のための、痛み又は二次的症狀を緩和するに過ぎず疾患緩和効果を示さない現行の治療よりも明確な利点を与える。 40

【0428】

本発明が、特定の態様に言及することにより説明され例示されてきたが、当業者は、操作やプロトコルの種々の調節、変更、修飾、置き換え、削除、又は付加が、本発明の精神や範囲から逸脱することなく、行われ得ることが分かるであろう。従って、特許請求の範囲によって定義される発明ができるだけ合理的に広く解釈されるべきであることが意図される。

【0429】

上で引用した全ての文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

本発明方法が説明されてきたので、本発明の授受の態様が特許請求される。

【手続補正書】

【提出日】平成16年8月10日(2004.8.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

3-ベンジル-6-{2-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イル]-2-オキソエチルスルファニル}-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[5-(2-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[3-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

6-(4-アミノ-5-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項2】

3-ベンジル-5-メチル-6-[5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-5-メチル-6-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-5-メチル-6-(5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-5-メチル-6-(2-フェニル-チアゾール-4-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-5-メチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

3-ベンジル-6-[5-(4-クロロフェニルアミノ)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン;

6-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-3-ベンジル-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン; 及び

3-ベンジル-6-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

3-ベンジル-6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-5-イルメチルスルファニル]-1,5-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[5-ナフタレン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン；及び

3-ベンジル-1,5-ジメチル-6-[3-(4-ニトロベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

から選択される化合物又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれか 1 項の化合物又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる担体、賦形剤、又は希釈剤と混合して含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

骨関節炎を患っている患者における骨関節炎を治療するのに有用な医薬品の製造における、無毒有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項の化合物又は薬学的に許容できるその塩の使用。

【請求項 6】

慢性関節リウマチを患っている患者における慢性関節リウマチを治療するのに有用な医薬品の製造における、無毒有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項の化合物又は薬学的に許容できるその塩の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Internet Application No PCT/IB 03/03525
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/513 C07D239/54 C07D403/12 C07D401/14 C07D471/04 C07D401/12 C07D403/14 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/12 C07D405/14 A61P29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	WO 01 29010 A (ALI AMJAD ;GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26 April 2001 (2001-04-26)					1-4
A	page 10; examples page 25, line 15 -page 29, line 5; claims 1,3-7					5-10
X	EP 0 420 763 A (MITSUBISHI CHEM IND) 3 April 1991 (1991-04-03)					1-4
A	compounds 28,29,88-90,116-118,178,257,294 page 104, line 15 -page 107, line 35; claim 1					5-10
-/--						
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search					Date of mailing of the international search report	
5 November 2003					20/01/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016					Authorized officer Gavriliu, D	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/IB 03/03525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1999:503727 XP002260312	1-4
A	RN:246043-97-0 abstract & TARANTINO, PAUL M., JR ET AL.: "Inhibitors of DNA polymerase III as novel antimicrobial agents against Gram-positive eubacteria" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 43, no. 8, 1999, pages 1982-1987,	5-10
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1995:392279 XP002260313	1-4
A	RN: 162222-03-9 abstract & JP 06 313967 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 8 November 1994 (1994-11-08) abstract	5-10
	--- -/--	

Form PCTISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/IB 03/03525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1987:18608 XP002260314	1-4
A	abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-62-7 XP002261915 abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-61-6 XP002261916 abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-57-0 XP002261917 abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-58-1 XP002261918 abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-55-8 XP002261919 abstract -& DATABASE REGISTRY 'Online! retrieved from STN Database accession no. RN 105950-54-7 XP002261920 abstract & JP 61 205261 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER JAPAN) 11 September 1986 (1986-09-11)	5-10
X	DATABASE "CHEMCATS" 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002260315	1-4
A	order number: AB-232/13887016/ON & "Interchim Intermediates" 9 July 2002 (2002-07-09), "INTERCHIM", "213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUÇON, 03103, FRANCE" --- -/--	5-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internet	Application No
PCT/IB	03/03525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 284 226 A (AKAD WISSENSCHAFTEN DDR) 7 November 1990 (1990-11-07)	1-3
A	page 2, last paragraph; claim 1; examples 3-7	4-10
A	EP 1 069 110 A (SANKYO CO) 17 January 2001 (2001-01-17) page 150, line 35 -page 155, line 32; tables 4,5,7-9	1-10
A	WO 01 72718 A (YAMAMOTO KAZUHIRO ;ISHIKAWA TOSHIO (JP); KIMURA HIROHIKO (JP); MIY) 4 October 2001 (2001-10-04) abstract page 19 -page 20	1-10

International Application No. PCT/IB 03 /03525

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present Claims 1-3 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, Claim 1 contains so many options, variables, possible permutations that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of Claims 1-3 impossible. The Claim 1 can in no way be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples since it include numerous possibilities which cannot be considered as equivalents, homologues or analogues of the examples. Consequently, the search was carried out for those parts of the application which do appear to be clear (concise and supported by the examples), namely for the compounds for which R2 is a benzyl moiety as defined in Claims 4. All the examples have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/03525

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internal Application No
 PCT/IB 03/03525

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0129010	A	26-04-2001	AU 2247701 A WO 0129010 A1	30-04-2001 26-04-2001
EP 0420763	A	03-04-1991	AT 182587 T AT 222891 T AU 642906 B2 AU 6326290 A CA 2026226 A1 DD 299297 A5 DE 69033223 D1 DE 69033223 T2 DE 69033998 D1 DE 69033998 T2 DK 420763 T3 DK 829476 T3 EP 0420763 A2 EP 0829476 A2 ES 2134758 T3 ES 2177861 T3 GR 3031231 T3 HU 55006 A2 KR 155168 B1 US 5461060 A US RE37979 E1 JP 2017110 C JP 3279366 A JP 7051567 B ZA 9007701 A	15-08-1999 15-09-2002 04-11-1993 11-04-1991 30-03-1991 09-04-1992 02-09-1999 23-12-1999 02-10-2002 08-05-2003 06-03-2000 11-11-2002 03-04-1991 18-03-1998 16-10-1999 16-12-2002 31-12-1999 29-04-1991 16-11-1998 24-10-1995 04-02-2003 19-02-1996 10-12-1991 05-06-1995 31-07-1991
JP 6313967	A	08-11-1994	JP 3153387 B2	09-04-2001
DD 284226	A	07-11-1990	DD 284226 A5	07-11-1990
EP 1069110	A	17-01-2001	AU 756248 B2 AU 2961599 A BR 9909398 A CA 2327290 A1 EP 1069110 A1 NO 20004949 A NZ 507187 A PL 343361 A1 CN 1304402 T HU 0102196 A2 JP 2000319250 A WO 9951572 A1 TR 200002877 T2 ZA 200005342 A	09-01-2003 25-10-1999 26-12-2000 14-10-1999 17-01-2001 07-11-2000 25-10-2002 13-08-2001 18-07-2001 29-06-2002 21-11-2000 14-10-1999 22-01-2001 05-12-2002
WO 0172718	A	04-10-2001	AU 4281901 A WO 0172718 A1 JP 2001342181 A	08-10-2001 04-10-2001 11-12-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	239/60	(2006.01)	C 0 7 D	239/60	C S P
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 A
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 0 5

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

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100098590

弁理士 中田 隆

(72)発明者 ヒックス, ジェイムズ・レスター

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, プリマス・ロード 2800, ファイザ
ー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

(72)発明者 ローク, ウィリアム・ハワード

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, プリマス・ロード 2800, ファイザ
ー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC12 CC29 CC41 CC47 CC51 CC54

CC58 CC62 CC67 CC75 DD06 DD14 DD31 EE01

4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL09 PP03

PP14

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG01 HH01 HH07 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB05 CB22 GA02 GA03 GA07 GA08

GA09 GA10 GA12 MA04 MA17 MA28 MA35 MA37 MA52 MA55

MA66 NA14 ZA01 ZA36 ZA45 ZA59 ZA67 ZA68 ZA89 ZA96

ZA97 ZB15 ZC20 ZC61