

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4909281号
(P4909281)

(45) 発行日 平成24年4月4日(2012.4.4)

(24) 登録日 平成24年1月20日(2012.1.20)

(51) Int. Cl.

F 1

| | | | |
|------------------------|------------------|-----------------|-------|
| C O 7 D 233/34 | (2006.01) | C O 7 D 233/34 | C S P |
| C O 7 D 401/06 | (2006.01) | C O 7 D 401/06 | |
| C O 7 D 401/12 | (2006.01) | C O 7 D 401/12 | |
| C O 7 D 405/06 | (2006.01) | C O 7 D 405/06 | |
| A 6 1 K 31/4166 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4166 | |

請求項の数 5 (全 41 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2007-545879 (P2007-545879) |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年12月1日 (2005.12.1) |
| (65) 公表番号 | 特表2008-523123 (P2008-523123A) |
| (43) 公表日 | 平成20年7月3日 (2008.7.3) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2005/012799 |
| (87) 国際公開番号 | W02006/066693 |
| (87) 国際公開日 | 平成18年6月29日 (2006.6.29) |
| 審査請求日 | 平成20年11月28日 (2008.11.28) |
| (31) 優先権主張番号 | 102004060229.8 |
| (32) 優先日 | 平成16年12月15日 (2004.12.15) |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 397056695 |
| | サノフィーアベンティス・ドイツュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング |
| | ドイツ連邦共和国デー65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50 |
| (74) 代理人 | 100091731 |
| | 弁理士 高木 千嘉 |
| (74) 代理人 | 100127926 |
| | 弁理士 結田 純次 |
| (74) 代理人 | 100105290 |
| | 弁理士 三輪 昭次 |
| (74) 代理人 | 100140132 |
| | 弁理士 竹林 則幸 |

最終頁に続く

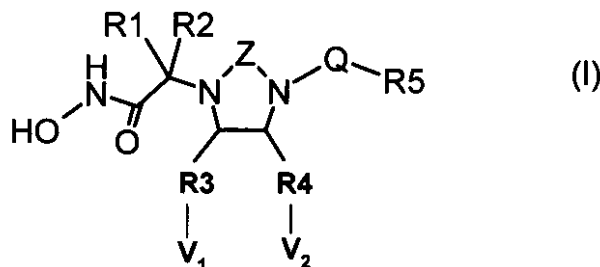
(54) 【発明の名称】 メタロプロテアーゼの阻害剤として使用される新規な環状尿素類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



の化合物及び/又は式 I の化合物のすべての立体異性体形態及び/又はこれらの形態の任意の比率での混合物、及び/又は式 I の化合物の生理学的に許容される塩。

式中、

Z は - C (O) - であり、

R 1 及び R 2 は同一か又は異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) - (C ₁ - C ₆) - アルキル、

c) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

d) - (C₂ - C₄) - アルキル - H e t (ここで H e t は、少なくとも 1 個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの 1 個、2 個、3 個又は 4 個のヘテロ原子とを含む単環式又は二環式の 4 ~ 15 員複素環であり、ここで複素環は非置換であるか又は 1 回、2 回もしくは 3 回 R 8 で置換される)、もしくは

e) - (C₂ - C₄) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールは非置換であるか又は 1 回もしくは 2 回 R 8 で置換される) であるか、又は

R 1 および R 2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に、

a) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル若しくは

b) 少なくとも 1 個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの 1 個、2 個、3 個又は 4 個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 (ここで複素環は非置換であるかまたは 1 回、2 回もしくは 3 回 R 8 で置換される) を形成し、

R 3 および R 4 は、同一か又は異なり、そして互いに独立して共有結合、- (CH₂)_m -、- (C₁ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_n -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n -、

- (CH₂)_m - CH(OH) - (CH₂)_n -、- (C₁ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰)

- (CH₂)_n -、- (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_n -、

- (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n -、- (CH₂)_m - O - C(O)

- NR¹⁰ - (CH₂)_n -、- (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_n -、- (C

H₂)_m - S - (CH₂)_n -、- (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_n -、-

(C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_n -、- (C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂

- NH - (R¹⁰)、- (CH₂)_m - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n -、- (CH₂)_m - NR¹⁰

⁰ - SO₂ - (CH₂)_n - 又は - (CH₂)_m - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n - であ

り、ここで

n 及び m は互いに独立して、同一か又は異なり、そして m は整数 1、2、3、4、5 または 6 であり、そして n は整数 0、1、2、3、4、5 または 6 であり、そしてここで -

(CH₂)_m - または - (CH₂)_n - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるか又はハロゲン、- NH₂ もしくは - OH で 1 回、2 回もしくは 3 回置換されるか、又は

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル (ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、- NH₂ もしくは - OH で 1 回、2 回もしくは 3 回置換される) を形成し、

R¹⁰ は、水素原子、- (C₁ - C₆) - アルキル、- (C₀ - C₄) - アルキル - OH、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - (C₁ - C₄) - アルキル又は - (C₁ - C₃) - ペルフルオロアルキルであり、

V₁、V₂ 及び R 5 は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールは非置換であるかまたは R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回もしくは 2 回置換される)、又は

c) 少なくとも 1 個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの 1 個、2 個、3 個又は 4 個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 (ここで複素環は非置換であるかまたは 1 回、2 回もしくは 3 回 R 8 もしくはラジカル - G - M で置換される) であり、

M は、a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールは非置換であるかまたは R 8 で 1 回もしくは 2 回置換される)、又は

c) 少なくとも 1 個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの 1 個、2 個、3 個又は 4 個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 (ここで複素環は非置換であるかまたは 1 回、2 回もしくは 3 回 R 8 で置換される) であり、

R 8 は、1) ハロゲン、

2) - NO₂、

10

20

30

40

50

- 3) - CN、
 4) - C(O) - NH₂、
 5) - SO₂ - NH₂、
 6) - OH、
 7) - NH₂、
 8) - O - CF₃、
 9) - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここでアリールは非置換であるかまたはハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₈) - アルキルで1回もしくは2回置換される)、
 10) - (C₁ - C₈) - アルキル(ここでアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される)、
 11) - O - (C₁ - C₈) - アルキル(ここでアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される)、
 12) - SO₂ - CH₃又は
 13) - SO₂ - CF₃であり、

10

Gは、共有結合、- (CH₂)_o -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - CH(OH) - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰)
 - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - O - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - S - (CH₂)_p -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_p -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、- (CH₂)_o - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₂ - C₄) - アルケニレン - 又は - (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p - であり、ここで

20

o及びpは同一かまたは異なり、そして互いに独立して整数0、1、2、3、4、5または6であり、そしてここで - (CH₂)_o - 又は - (CH₂)_p - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるかまたはハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回もしくは3回置換されるか、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここでシクロアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回もしくは3回置換される)を形成し、そしてR¹⁰は上記定義のとおりであり、そして

30

Qは、共有結合、- (C₁ - C₃) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

ラジカルV₁、V₂又はR⁵の少なくとも1つが - (C₆ - C₁₄) - アリール又は単環式若しくは二環式の4 ~ 15員複素環(ここでアリール又は複素環は非置換であるかまたはR⁸若しくはラジカル - G - Mで1回もしくは2回置換される)である。

40

【請求項2】

式中、

Zは - C(O) - であり、

R¹及びR²は同一かまたは異なり、そして互いに独立して水素原子若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルであるか、又は

R¹及びR²は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に - (C₃ - C₆) - シクロアルキルを形成し、

R³及びR⁴は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

共有結合、- (CH₂)_m -、- (C₁ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン -、

50

- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_n - 、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、
 - (CH₂)_m - CH(OH) - (CH₂)_n - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰) - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_n - 、
 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - O - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、
 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - S - (CH₂)_n - 、
 - (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_n - 、
 - (C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_n - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、 - (CH₂)_m - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_n - 又は - (CH₂)_m - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n - であり、ここで

10

n 及び m は互いに独立して、同一かまたは異なり、そして m は整数 1、2、3、4、5 又は 6 であり、そして n は整数 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、そしてここで - (CH₂)_m - 又は - (CH₂)_n - により形成されるアルキレンラジカルは非置換であるか又はハロゲン、-NH₂ 若しくは -OH で 1 回、2 回若しくは 3 回置換されるか、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル (ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、-NH₂ 若しくは -OH で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される) を形成し、

R¹⁰ は、水素原子、- (C₁ - C₆) - アルキル、- (C₀ - C₄) - アルキル - OH、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - (C₁ - C₄) - アルキル又は - (C₁ - C₃) - ペルフルオロアルキルであり、

20

V₁、V₂ 及び R₅ は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールは、フェニル、ナフチル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントリル又はフルオレニルの組からのラジカルであり、非置換であるか又は R₈ 若しくはラジカル - G - M で 1 回もしくは 2 回置換される)、又は

c) 単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 (ここで複素環は、アクリジニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソール、ベンゾジアジン、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、ベータ - カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフラン、ジチアジニル、ジチアゾリル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロ - イソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロ - アゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサンテニルの組からのラジカルで

30

40

50

あり、ここで複素環は非置換であるか又はR 8若しくはラジカル - G - Mで1回、2回若しくは3回置換される)であり、

Mはa)水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここでアリールは上記定義のとおりであり、そして非置換であるか又はR 8で1回若しくは2回置換される)、又は

c) 単環式又は二環式の4 ~ 15員複素環(ここで複素環は、上記定義のとおりであり、そしてここで複素環は非置換であるか又はR 8で1回、2回若しくは3回置換される)であり、

R 8は1)ハロゲン、

2) - NO₂、

3) - CN、

4) - C(O) - NH₂、

5) - SO₂ - NH₂、

6) - OH、

7) - NH₂、

8) - O - CF₃、

9) - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここでアリールは非置換であるか又はハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₈) - アルキルで1回若しくは2回置換される)、

10) - (C₁ - C₈) - アルキル(ここでアルキルは非置換であるか又はハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される)、

11) - O - (C₁ - C₈) - アルキル(ここでアルキルは非置換であるか又はハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される)、

12) - SO₂ - CH₃又は

13) - SO₂ - CF₃であり、

Gは、共有結合、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン、- (CH₂)_o - CH(OH) - (CH₂)_p - 、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_p - 、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - 、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰) - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - O - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - S - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p - 、-

- (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_p - 、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_p - 、- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_p - 、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、- (CH₂)_o - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p - 、- (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_p - 、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₂ - C₄) - アルケニレン - 、又は - (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p - であり、ここで

o及びpは同一か又は異なり、そして互いに独立して整数0、1、2、3、4、5又は6であり、そしてここで - (CH₂)_o - 又は - (CH₂)_p - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるか又はハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回若しくは3回置換され、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回若しくは3回置換される)であり、そしてR¹⁰は上記定義のとおりであり、そして

Qは、共有結合、- (C₁ - C₃) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

ラジカルV₁、V₂又はR 5の少なくとも1つが - (C₆ - C₁₄) - アリール又は単環式若しくは二環式の4 ~ 15員複素環(ここでアリール又は複素環は、非置換であるか又はR 8若しくはラジカル - G - Mで1回若しくは2回置換される)である、

請求項1に記載の式Iの化合物。

10

20

30

40

50

【請求項3】

式中、

Zは - C(O) - であり、

R₁及びR₂は同一か若しくは異なり、そして互いに独立して水素原子若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルであるか、又はR₁及びR₂は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に - (C₃ - C₆) - シクロアルキルを形成し、

R₃及びR₄は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

共有結合、 - (CH₂)_m - 又は - (C₁ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン - であり、ここで

mは整数1であり、そしてここで - (CH₂)_m - により形成されるアルキレンラジカルは非置換であるか又は - OHで1回置換され、

V₂は水素原子であり、

V₁及びR₅は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールはフェニルであり、そして非置換であるか又はR₈若しくはラジカル - G - Mで1回若しくは2回置換される)、又は

c) 単環式若しくは二環式の4～15員複素環 (ここで複素環は、ベンゾジオキソール、キノリニル又はピリジルの組からのラジカルであり、ここで複素環は非置換であるか又はR₈若しくはラジカル - G - Mで1回、2回若しくは3回置換される) であり、

Mは a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここでアリールはフェニルであり、そして非置換であるか又はR₈で1回若しくは2回置換される)、又は

c) 単環式若しくは二環式の4～15員複素環 (ここで複素環は上記定義のとおりであり、そしてここで複素環は非置換であるか又はR₈で1回、2回若しくは3回置換される) であり、

R₈はハロゲン、 - OH又は - (C₁ - C₄) - アルキル又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

Gは共有結合、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン - 又は - (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₂ - C₄) - アルケニレン - であり、そして

Qは共有結合又は - (C₁ - C₃) - アルキレンであり、

ラジカルV₁又はR₅の少なくとも1つは - (C₆ - C₁₄) - アリール又は単環式若しくは二環式の4～15員複素環 (ここでアリール又は複素環は、非置換であるか又はR₈若しくはラジカル - G - Mで1回若しくは2回置換される) である、

請求項1又は2に記載の式Iの化合物。

【請求項4】

化合物：

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシベンジル) イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチルアミド、

2 - [3 - (6 - ベンジルオキシピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - (3 - ピフェニル - 4 - イルメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

10

20

30

40

50

N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド トリフルオロ酢酸 (T F A)、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A、

2 - [3 - (4 - ブタ - 2 - イニルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 3 - [4 - (2 - メチルキノリン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A、

2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 2 - [5 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 3 - ベンジル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド又は

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソ - [1 , 3] ジアゼパン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

薬学的に適切で生理学的に許容される担体、添加剤及び / 又は他の活性物質並びに賦形剤と共に、有効含有量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の少なくとも 1 つを有する、医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メタロプロテアーゼ、特に A D A M T S プロテアーゼ及び T N F - 変換酵素 (T A C E) の阻害剤としての使用に適した環状尿素類、それらの製造方法並びに骨関節症及び関節リウマチのような障害の処置のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

骨関節症の病理状態において、関節軟骨の主要なプロテオグリカンであるアグリカンの分解は、非常に初期の重大な事象を表す。軟骨アグリカンの病的損失は、その球間ドメインにおけるタンパク質分解的切断から生じる。関節損傷、骨関節症又は炎症性関節障害に罹患した患者の滑液から単離されたプロテオグリカン代謝産物のアミノ酸配列分析は、タンパク質分解切断がヒトアグリカンの球間ドメインにおけるアミノ酸 G l u³⁷³と A l a³⁷⁴との間で優先的に起こることを示した (L o h m a n d e r e t a l . , A r t h r i t i s R h e u m . 3 6 , (1 9 9 3) , 1 2 1 4 - 1 2 2 2) 。この切断の原因であるタンパク質分解活性は、「アグリカナーゼ」と呼ばれ、そしてメタロプロテナーゼ (M P) のスーパーファミリーに割り当てられ得る。

10

20

30

40

50

【0003】

亜鉛は、メタロプロテイナーゼの触媒活性部位に必須である。MPは、コラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、エラスチン又はゼラチンを生理学的条件下で切断し、従って骨及び結合組織において重要な役割を果たす。

【0004】

多数の様々なMP阻害剤が知られている(J. S. Skotnicki et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 878, 61-72 [1999]; EP 0 606 046; WO 94/28889)。

【0005】

これらの阻害剤のいくつかは、それらの特異性に関して十分に特徴づけられていないが;その他は多かれ少なかれ選択的に、特にマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)を対象とする。

10

【0006】

アグリカナーゼは、その異なる特異性によってマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)と異なっており、アグリカンに存在しMMPでは有利に作用しない特定の切断部位を対象としている。切断は、適切な抗体を使用することにより検出することができる特徴的なフラグメントを生じる。

【0007】

MMPの公知の阻害剤で頻繁に生じる不利益は、たった一つのクラスのMMPに対する阻害の特異性さえ欠いていることである。従って大部分のMMP阻害剤は複数のMMPを同時に阻害する。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

結合組織障害の処置のために有効な化合物を見出そうという努力において、式Iの化合物がアグリカナーゼ、例えばADAMTS-4、ADAMTS-5又はADAMTS-1、及び組織壊死因子(TNF-)変換酵素のようなマトリックスメタロプロテイナーゼの強力な阻害剤であることを今や見出した。

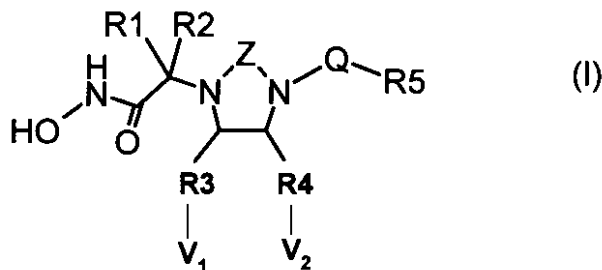
【課題を解決するための手段】

【0009】

従って本発明は、式I

30

【化1】



40

〔式中、

Zは-C(O)-又は-S(O)₂-であり、

R1及びR2は同一か又は異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) -(C₁-C₆)-アルキル、

c) -(C₃-C₆)-シクロアルキル、

d) -(C₂-C₄)-アルキル-Het [ここでHetは、少なくとも1個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子とを含む単環式又は二環式の4~15員複素環であり、ここで複素環は非置換であるか又は1回、2回もしくは3回R8で置換される]、もしくは

50

e) - (C₂ - C₄) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは非置換であるか又は1回もしくは2回R 8で置換される]であるか、又は

【0010】

R 1およびR 2は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に、

a) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル若しくは

b) 少なくとも1個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の4～15員複素環 [ここで複素環は非置換であるかまたは1回、2回もしくは3回R 8で置換される]を形成し、

R 3およびR 4は、同一か又は異なり、そして互いに独立して

共有結合、 - (CH₂)_m - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_n - 、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、

- (CH₂)_m - CH(OH) - (CH₂)_n - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰) - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_n - 、

- (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - O - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_n - 、 - (C

H₂)_m - S - (CH₂)_n - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_n - 、

- (C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_n - 、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、 - (CH₂)_m - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n - 、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_n - 又は - (CH₂)_m - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_n - であり、ここで

n及びmは互いに独立して、同一か又は異なり、そして、そしてmは整数1、2、3、4、5または6であり、そしてnは整数0、1、2、3、4、5または6であり、そしてここで - (CH₂)_m - または - (CH₂)_n - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるか又はハロゲン、 - NH₂もしくは - OHで1回、2回もしくは3回置換されるか、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル [ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、 - NH₂もしくは - OHで1回、2回もしくは3回置換される]を形成し、

R¹⁰は、水素原子、 - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₀ - C₄) - アルキル - OH、 - (C₀ - C₄) - アルキル - O - (C₁ - C₄) - アルキル又は - (C₁ - C₃) - ペルフルオロアルキルであり、

【0011】

V₁、V₂及びR 5は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは非置換であるかまたはR 8若しくはラジカル - G - Mで1回もしくは2回置換される]、又は

c) 少なくとも1個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の4～15員複素環 [ここで複素環は非置換であるかまたは1回、2回もしくは3回R 8もしくはラジカル - G - Mで置換される]であり、

Mは、a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは非置換であるかまたはR 8で1回もしくは2回置換される]、又は

c) 少なくとも1個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素の組からの1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子とを含む単環式若しくは二環式の4～15員複素環 [ここで複素環は非置換であるかまたは1回、2回もしくは3回R 8で置換される]であり、

R 8は、1) ハロゲン、

2) - NO₂、

3) - CN、

4) - C(O) - NH₂、

5) - SO₂ - NH₂、

10

20

30

40

50

- 6) - OH、
 7) - NH₂、
 8) - O - CF₃、
 9) - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは非置換であるかまたはハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₈) - アルキルで1回もしくは2回置換される]、
 10) - (C₁ - C₈) - アルキル [ここでアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される]、
 11) - O - (C₁ - C₈) - アルキル [ここでアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、NH₂、- OH若しくはメトキシで1回、2回若しくは3回置換される]、
 12) - SO₂ - CH₃又は
 13) - SO₂ - CF₃であり、

10

【0012】

Gは、共有結合、- (CH₂)_o -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - CH(OH) - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - N(R¹⁰) - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - O - C(O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - C(O) - O - (CH₂)_p -、- (CH₂)_o - S - (CH₂)_p -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - S(O) - (CH₂)_p -、
 - (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、- (CH₂)_o - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、
 - (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₂ - C₄) - アルケニレン - 又は - (CH₂)_o - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p - であり、ここで

20

o及びpは同一かまたは異なり、そして互いに独立して整数0、1、2、3、4、5または6であり、そしてここで - (CH₂)_o - 又は - (CH₂)_p - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるかまたはハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回若しくは3回置換されるか、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル [ここでシクロアルキルは非置換であるかまたはハロゲン、- NH₂若しくは - OHで1回、2回若しくは3回置換される]を形成し、そしてR¹⁰は上で定義されたとおりであり、そして

30

Qは、共有結合、- (C₁ - C₃) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

ラジカルV₁、V₂又はR5の少なくとも1つが - (C₆ - C₁₄) - アリール又は単環式若しくは二環式の4 ~ 15員複素環 [ここでアリール又は複素環は非置換であるかまたはR8若しくはラジカル - G - Mで1回もしくは2回置換される]であることを条件とする]

の化合物及び/又は式Iの化合物のすべての立体異性体形態及び/又はこれらの形態の任意の比率での混合物、及び/又は式Iの化合物の生理学的に許容される塩に関する。

40

【0013】

2) 本発明はさらに、式中

Zは - C(O) - 又は - S(O)₂ - であり、

R1及びR2は同一かまたは異なり、そして互いに独立して水素原子若しくは

- (C₁ - C₄) - アルキルであるか、又は

R1及びR2は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に

- (C₃ - C₆) - シクロアルキルを形成し、

R3及びR4は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

50

共有結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-O- (C_0-C_3) -アルキレン-、
 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-O- $(CH_2)_n-$ 、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-C(O)-NR¹⁰- $(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-N(R¹⁰)
 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-S(O)- $(CH_2)_n-$ 、
 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-SO₂- $(CH_2)_n-$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-SO₂-NH-(R¹⁰)、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ であり、ここで

n及びmは互いに独立して、同一かまたは異なり、そしてmは整数1、2、3、4、5又は6であり、そしてnは整数0、1、2、3、4、5又は6であり、そしてここで $-(CH_2)_m-$ 又は $-(CH_2)_n-$ により形成されるアルキレンラジカルは非置換であるか又はハロゲン、 $-NH_2$ 若しくは $-OH$ で1回、2回若しくは3回置換されるか、又は $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル[ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、 $-NH_2$ 若しくは $-OH$ で1回、2回若しくは3回置換される]を形成し、

R¹⁰は、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O- (C_1-C_4) -アルキル又は $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

【0014】

V₁、V₂及びR₅は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) $-(C_6-C_{14})$ -アリール[ここでアリールは、フェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル又はフルオレニルの組からのラジカルであり、非置換であるか又はR₈若しくはラジカル-G-Mで1回もしくは2回置換される]、又は

c) 単環式若しくは二環式の4~15員複素環[ここで複素環は、アクリジニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソール、ベンゾジアジン、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフラン、ジチアジニル、ジチアゾリル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロ-イソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロ-アゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアント

10

20

30

40

50

レニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサントニルの組からのラジカルであり、ここで複素環は非置換であるか又は R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される] であり、

【 0 0 1 5 】

M は a) 水素原子、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは上で定義されたとおりであり、そして非置換であるか又は R 8 で 1 回若しくは 2 回置換される]、又は

c) 単環式又は二環式の 4 ~ 15 員複素環 [ここで複素環は、上で定義されたとおりであり、そしてここで複素環は非置換であるか又は R 8 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される] であり、

R 8 は 1) ハロゲン、

2) - NO₂、

3) - CN、

4) - C (O) - NH₂、

5) - SO₂ - NH₂、

6) - OH、

7) - NH₂、

8) - O - CF₃、

9) - (C₆ - C₁₄) - アリール [ここでアリールは非置換であるか又はハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₈) - アルキルで 1 回若しくは 2 回置換される]、

10) - (C₁ - C₈) - アルキル [ここでアルキルは非置換であるか又はハロゲン、NH₂、- OH 若しくはメトキシで 1 回、2 回若しくは 3 回置換される]、

11) - O - (C₁ - C₈) - アルキル [ここでアルキル非置換であるか又はハロゲン、NH₂、- OH 若しくはメトキシで 1 回、2 回若しくは 3 回置換される]、

12) - SO₂ - CH₃ 又は

13) - SO₂ - CF₃ であり、

【 0 0 1 6 】

G は、共有結合、- (CH₂)₀ -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₀ - C₃) - アルキレン、- (CH₂)₀ - CH (OH) - (CH₂)_p -、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - C (O) - O - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C (O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - N (R¹⁰) - (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - NR¹⁰ - C (O) - (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - O - C (O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - NR¹⁰ - C (O) - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - NR¹⁰ - C (O) - O

- (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - S - (CH₂)_p -、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - S (O) - (CH₂)_p -、- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - (CH₂)_p -、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - SO₂ - NH - (R¹⁰)、- (CH₂)₀ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p -、- (CH₂)₀ - NR¹⁰ - SO₂ - (CH₂)_p -、

- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - (C₂ - C₄) - アルケニレン -、又は - (CH₂)₀ - NR¹⁰ - SO₂ - NR¹⁰ - (CH₂)_p - であり、ここで

o 及び p は同一か又は異なり、そして互いに独立して整数 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、そしてここで - (CH₂)₀ - 又は - (CH₂)_p - により形成されるアルキレンラジカルは、非置換であるか又はハロゲン、- NH₂ 若しくは - OH で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル [ここでシクロアルキルは非置換であるか又はハロゲン、- NH₂ 若しくは - OH で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される] であり、そして R¹⁰ は上で定義されたとおりであり、そして

Q は、共有結合、- (C₁ - C₃) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルで

10

20

30

40

50

あり、

ラジカル V_1 、 V_2 又は R 5 の少なくとも 1 つが $-(C_6 - C_{14})$ - アリール又は単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 [ここでアリール又は複素環は、非置換であるか又は R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回若しくは 2 回置換される] であることを条件とする

式 I の化合物に関する。

【0017】

3) 本発明はさらに、式中

Z は $-C(O)-$ であり、

R 1 及び R 2 は同一か若しくは異なり、そして互いに独立して水素原子若しくは

$-(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、又は

R 1 及び R 2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と共に

$-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルを形成し、

R 3 及び R 4 は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

共有結合、 $-(CH_2)_m-$ 又は $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_3)$ - アルキレン - であり、ここで

m は整数 1 であり、そしてここで $-(CH_2)_m-$ により形成されるアルキレンラジカルは非置換であるか又は $-OH$ で 1 回置換され、

V_2 は水素原子であり、

V_1 及び R 5 は同一かまたは異なり、そして互いに独立して

a) 水素原子、

b) $-(C_6 - C_{14})$ - アリール [ここでアリールはフェニルであり、そして非置換であるか又は R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回若しくは 2 回置換される]、又は

c) 単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 [ここで複素環は、ベンゾジオキソール、キノリニル又はピリジルの組からのラジカルであり、ここで複素環は非置換であるか又は R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される] であり、

M は a) 水素原子、

b) $-(C_6 - C_{14})$ - アリール [ここでアリールはフェニルであり、そして非置換であるか又は R 8 で 1 回若しくは 2 回置換される]、又は

c) 単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 [ここで複素環は上で定義されたとおりであり、そしてここで複素環は非置換であるか又は R 8 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される] であり、

R 8 はハロゲン、 $-OH$ 又は $-(C_1 - C_4)$ - アルキル又は $-O-(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

G は共有結合、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_3)$ - アルキレン - 又は $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - O - $(C_2 - C_4)$ - アルケニレン - であり、そして

Q は共有結合又は $-(C_1 - C_3)$ - アルキレンであり、

ラジカル V_1 又は R 5 の少なくとも 1 つは $-(C_6 - C_{14})$ - アリール又は単環式若しくは二環式の 4 ~ 15 員複素環 [ここでアリール又は複素環は、非置換であるか又は R 8 若しくはラジカル - G - M で 1 回若しくは 2 回置換される] であることを条件とする、式 I の化合物に関する。

【0018】

4) 本発明はさらに、

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシベンジル) イ

10

20

30

40

50

ミダゾリジン - 1 - イル] ブチルアミド、
 2 - [3 - (6 - ベンジルオキシピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、
 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A
 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A
 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A
 2 - [3 - (4 - プタ - 2 - イニルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 3 - [4 - (2 - メチルキノリン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A
 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 N - ヒドロキシ - 2 - [5 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - [5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 3 - ベンジル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、
 2 - [5 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 1 - ジオキソ - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド又は
 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソ - [1 , 3] ジアゼパン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド

の組からの式 I の化合物に関する。

【 0 0 1 9 】

用語「 - (C₁ - C₆) - アルキル」は、その炭素鎖が直鎖又は分枝鎖であり、そして 1 ~ 6 個の炭素原子を含む炭化水素ラジカルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2, 3 - ジメチルブタン又はネオヘキシルである。

用語「 - (C H₂)_o - [ここで o は数値 0、1、2、3、4、5 又は 6 である]」は、o が 0 である場合は共有結合、o が 1 である場合はメチレンラジカル、o が 2 である場合はエチレンラジカル、o が 3 である場合はプロピレン、o が 4 である場合はブテニレン、o が 5 である場合はペンチレン、そして o が 6 である場合はヘキシレンを意味する。用語「 - (C H₂)_p - [ここで p は数値 0、1、2、3、4、5 又は 6 である]」の意味は、用語「 - (C H₂)_o - と同様である。

用語「 - (C H₂)_n - [ここで n は整数 0、1、2、3、4、5 又は 6 である]」は、

10

20

30

40

50

n が 0 である場合は共有結合、n が 1 である場合はメチレンラジカル、n が 2 である場合はエチレンラジカル、n が 3 である場合はプロピレン、n が 4 である場合はブテニレン、n が 5 である場合はペンチレン、そして n が 6 である場合はヘキシレンを意味する。用語「 $-(CH_2)_m-$ [ここで p は数値 0、1、2、3、4、5 又は 6 である]」の意味は、用語「 $-(CH_2)_n-$ 」と同様である。

用語「 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - 」は、その炭素鎖が直鎖又は分枝鎖であり、そして 1 ~ 3 個の炭素原子を含む炭化水素ラジカルを意味し、例えばメチレンラジカル、エチレンラジカル又はプロピレンラジカルである。用語「 $-C_0$ - アルキレン - 」は共有結合を意味する。

用語「 $-(C_2 - C_4)$ - アルケニレン」は、その炭素鎖が直鎖又は分枝鎖であり、そして 2 ~ 4 個の炭素原子を含み、そして鎖長によって 1 つ又は 2 つの二重結合を有する炭化水素ラジカルを意味し、例えばエテニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、イソブテニレン又はブテニレンであり；二重結合における置換基は、原理的に可能性がある場合、E 配置又は Z 配置に配置され得る。

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

用語「 $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルのような 3 ~ 6 員単環から誘導される化合物のようなラジカルを意味する。

【0020】

用語「 $-(C_1 - C_3)$ - ペルフルオロアルキル」は、部分的又は完全にフッ素化されたアルキルラジカルを意味し、以下のラジカル、例えば $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF-CHF_2$ 、 $-CH_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CHF-CH_2F$ 、 $-CHF-CH_2-CF_3$ 、 $-CHF-CH_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_2-CF_3$ 、 $-CHF-CF_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CF_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CHF-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF-CHF_2$ 、 $-CF_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CF_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CF_2-CHF_2$ 又は $-CF_2-CF_2-CH_2F$ から誘導される。

【0021】

用語「 $-(C_6 - C_{14})$ - アリール」は、環中に 6 ~ 14 個の炭素原子を有する芳香族炭素ラジカルを意味する。 $-(C_6 - C_{14})$ - アリールラジカルは、例えばフェニル、ナフチル、例えば 1 - ナフチル、2 - ナフチル、ビフェニリル、例えば 2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリル及び 4 - ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルである。ビフェニリルラジカル、ナフチルラジカル及び、特に、フェニルラジカルが好ましいアリールラジカルである。

【0022】

用語「少なくとも 1 個の炭素原子と、窒素、硫黄又は酸素の組から 1 個、2 個、3 個又は 4 個のヘテロ原子とを含む単環式又は二環式の 4 ~ 15 員複素環」又は「Het」は、アクリジニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソール、ベンゾジアジン、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、ベータ - カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフラン、ジチアジニル、ジチアゾリル (dithiazolily)、フラニル (fuaranyl)、フラザニル、イ

10

20

30

40

50

ミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロ-アゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル (pryidoxazolyl)、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルのようなラジカルを意味する。

10

【0023】

好ましい複素環ラジカルは、ベンゾジオキソール、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、クロマニル、イソクロマニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、チアゾリル及びチエニルである。

20

【0024】

式Iの化合物の酸性又は塩基性の生成物は、それらの塩の形態でも遊離形態でもよい。薬理的に許容しうる塩が好ましく、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の塩、又は塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヘミ硫酸塩、全ての可能なリン酸塩、及びアミノ酸、天然塩基若しくはカルボン酸の塩である。

30

【0025】

生理学的に許容される塩は、塩形成可能な式Iの化合物(それらの立体異性体形態を含む)から、それ自体公知の方法で工程d)の方法により製造される。式Iの化合物は、安定なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は場合により置換されたアンモニウム塩を、塩基性試薬、例えば水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、アルコール、及びアンモニア又は有機塩基、例えばトリメチル-若しくはトリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン若しくはトリエタノールアミン、トロメタモール、あるいは塩基性アミノ酸、例えばリジン、オルニチン若しくはアルギニンと形成する。式Iの化合物が塩基性基を有する場合、安定な酸付加塩を、強酸を用いて製造することもできる。無機酸及び有機酸の両方、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、ヘミ硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、4-プロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルアミドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グリセロールリン酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、パルミチン酸、又はTFAがこの目的に適している。

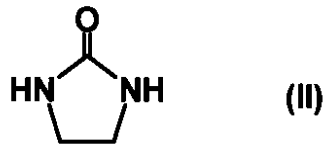
40

【0026】

本発明はさらに、式Iの化合物及び/又は式Iの化合物の立体異性体形態及び/又は式Iの化合物の生理学的に許容される塩を製造するための方法に関し、この方法は、

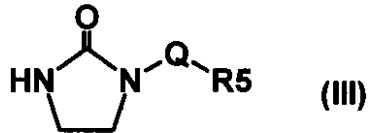
50

a) 式 I I
【化 2】

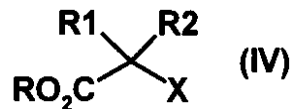


の化合物を、化合物 X - Q - R 5 [ここで Q 及び R 5 は式 I の化合物において定義された
とおりであり、そして X はハロゲンである] を用いて

式 I I I
【化 3】

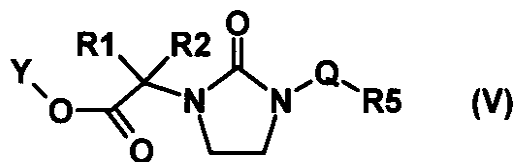


の化合物へと変換し、そして式 I V
【化 4】



[ここで R 1 及び R 2 は式 I において定義されたとおりであり、X はハロゲンであり、そ
して R はカルボキシル保護基である] の化合物を用いて、

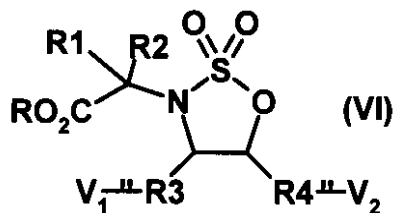
式 V
【化 5】



の化合物へと変換し、続いて式 V の化合物を式 I のヒドロキサム酸 [ここで Y は NH - O
H である] へと変換すること、又は

【0027】

b) 式 V I
【化 6】



[ここで R 1、R 2、R 3 及び V 1 は式 I において定義されたとおりであり、そして R は
カルボキシ保護基である] の化合物を、

化合物 NH₂ - Q - R 5 [ここで Q 及び R 5 は式 I の化合物において定義されたとおりで
ある] を用いて、式 V I I

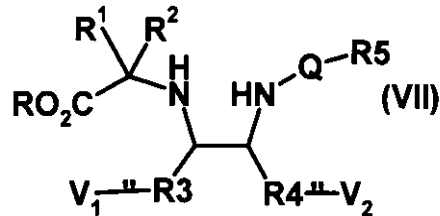
10

20

30

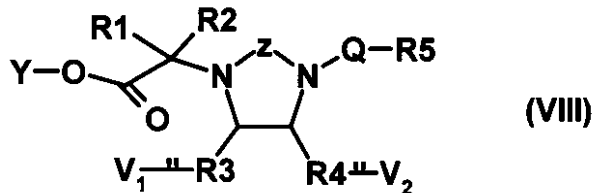
40

【化7】



の化合物へと変換し、続いて COCl_2 又は SOCl_2 を用いて式VII I

【化8】



の化合物へと変換し、続いて式VII Iの化合物を式Iのヒドロキサム酸[ここでYはN H-OHである]へと変換すること、又は

【0028】

c) 方法a)又はb)により製造され、そしてその化学構造のために鏡像異性体形態で存在する式Iの化合物を、鏡像異性的に純粋な酸若しくは塩基との塩形成、キラル固定相でのクロマトグラフィー又はアミノ酸のようなキラルな鏡像異性的に純粋な化合物を使用した誘導体化、それにより得られたジアステレオマーを分離すること、及びキラル補助基を除去することにより、純粋な鏡像異性体に分けること、又は

d) 方法a)、b)、若しくはc)により製造された式Iの化合物を遊離形態で単離すること、又は酸性若しくは塩基性の基が存在する場合に、生理学的に許容される塩に変換することのいずれかを含む。

【0029】

式IIIの化合物の合成は、従来技術において、例えば $\text{Q} = \text{CH}_2$ 及び $\text{R5} = 2$ -クロロピリジルについてはJ. Med. Chem. 1999, 42(12)、2227に記載される。式X-Q-R5のハロゲン化物との反応は、塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下で進行する。

【0030】

式Vの化合物は、式IIIの化合物から、塩基、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムを用いた脱プロトン化、そして式IVの化合物を用いたアルキル化により製造することができる(例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12(1)、25に記載される)。

【0031】

式Vの化合物を、適切なやり方でのカルボキシル官能基の脱保護、そしてWO97/18194又はTetrahedron Lett. 1992, 33(14)、1827に記載されるような公知の方法と同じように遊離カルボン酸を変換することにより、式Iのヒドロキサム酸へと変換する。式IVの化合物のための適切なカルボキシル保護基は、例えばt-ブチルエステル、ベンジルエステル、イソプロピルエステル、エチルエステル又はメチルエステルのようなエステルである。その切断、及びカルボキシル官能基についてのさらなる適切な保護基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、John Wiley & Sons、Inc.、1999、pages 369-431に記載される。

10

20

30

40

50

【0032】

式VIの化合物を、塩基、例えば炭酸セシウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下での $\text{NH}_2 - \text{Q} - \text{R}5$ の型のアミンとの反応により式VIIの化合物へと変換することができる。追加の塩基の代わりに、Tetrahedron Lett. 1999、40(43)、7687に記載されるように、アミン $\text{NH}_2 - \text{Q} - \text{R}5$ を過剰に(2モル当量より多く)使用することも可能である。

【0033】

式VIIの化合物を式VIIIの化合物に変換するための手順は公知である。従って、例えば、 $\text{Z} = \text{CO}$ については、J. Med. Chem. 1992、35(5)、823に記載されるように、ホスゲン、トリホスゲン、又はカルボニルジイミダゾールとの反応によることも可能である。 $\text{Z} = \text{SO}_2$ については、J. Org. Chem. 1987、52(4)、479に記載されるように式VIIの化合物を SO_2Cl_2 と反応させるか又は、Tetrahedron Lett. 1989、30(29)、3873と同様に SOCl_2 との反応によって可能である。文献から公知のいくつかの方法が、J. Med. Chem. 1981、24(11)、1300又はTetrahedron Lett. 2001、42(8)、1433に記載されるように、その後の酸化に利用可能である。

【0034】

式VIIIの化合物を、式Vの化合物と同様に、式Iのヒドロキサム酸に変換することができる。

【0035】

方法の工程c)において、式Iの化合物は、それがジアステレオマー若しくは鏡像異性体の混合物として存在するか又は選択された合成においてそれらの混合物として生じる場合、場合によりキラルな支持体材料でのクロマトグラフィーにより、又は式Iのラセミ化合物が塩形成可能である場合には、補助としての光学活性な塩基若しくは酸と形成されたジアステレオマー塩の分別結晶のいずれかにより、純粋な立体異性体に分離される。

【0036】

鏡像異性体の薄層又はカラムクロマトグラフィー分離に適したキラル固定相の例は、修飾シリカゲル支持体(Pirkle相と呼ばれる)及び高分子量炭水化物、例えばトリアセチルセルロースである。分析目的には、キラル固定相でのガスクロマトグラフィー法も、当業者に公知の適切な誘導体化後に使用することができる。ラセミカルボン酸の鏡像異性体に分離するために、溶解度の異なるジアステレオマー塩を、光学活性な通常は市販されている塩基、例えば(-)-ニコチン、(+)-及び(-)-フェニルエチルアミン、キニーネ塩基、L-リジン又はL-及びD-アルギニンを使用して形成し、低い溶解性の成分を固体として単離し、より溶けやすいジアステレオマーを母液から沈殿させ、そして純粋な鏡像異性体をこの方法で得られたジアステレオマー塩から得る。原理的には同じ方法で、アミノ基のような塩基性基を含有する式Iのラセミ化合物を、光化学活性な酸、例えば(+)-カンファ-10-スルホン酸、D-及びL-酒石酸、D-及びL-乳酸並びに(+)-及び(-)-マンデル酸を用いて、純粋な鏡像異性体に変換することが可能である。アルコール又はアミン官能基を含有するキラル化合物もまた、適切に活性化されるか若しくは適切な場合はN-保護された鏡像異性的に純粋なアミノ酸を用いて、対応するエステル若しくはアミドに変換することができるか、又は反対にキラルなカルボン酸を、カルボキシル保護された鏡像異性的に純粋なアミノ酸を用いてアミドに変換することができるか、又は鏡像異性的に純粋なヒドロキシカルボン酸、例えば乳酸を用いて対応するキラルなエステルに変換することができる。次いで鏡像異性的に純粋な形態で導入されたアミノ酸またはアルコール残基のキラリティーを、結晶化又は適切な固定相でのクロマトグラフィーによるここで示されたジアステレオマーの分離、次いで適切な方法による含まれるキラル部分の除去により、異性体に分離するために利用することができる。

【0037】

本発明の化合物のいくつかに伴うさらなる可能性は、ジアステレオマー又は鏡像異性体として純粋な出発物質を使用して構造を製造することである。それ故、適切な場合は、最

10

20

30

40

50

終生成物を精製するための他の又は単純化された方法を使用することも可能である。これらの出発物質は、文献から公知の方法により、鏡像異性体又はジアステレオマーとして純粋に以前に製造されている。このことは、詳細には、基本構造の合成において、エナンチオ選択的な方法が使用されるか、あるいは鏡像異性体（又はジアステレオマー）の分離が、最終生成物の段階ではなく合成の初期段階において行われることのいずれかを意味する。二段階又は多段階の手順により分離の単純化を達成することも同様に可能である。

【0038】

式Iの化合物の酸性又は塩基性の生成物は、それらの塩の形態でも遊離形態でもよい。薬理的に許容しうる塩が好ましく、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の塩、又は塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヘミ硫酸塩、全ての可能なリン酸塩、及びアミノ酸、天然塩基若しくはカルボン酸の塩である。

10

【0039】

生理学的に許容される塩は、塩形成可能な式Iの化合物（それらの立体異性体形態を含む）から、それ自体公知の方法で工程d)の方法により製造される。式Iの化合物は、安定なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は場合により置換されたアンモニウム塩を、塩基性試薬、例えば水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、アルコラート、及びアンモニア又は有機塩基、例えばトリメチル-若しくはトリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン若しくはトリエタノールアミン、トロメタモール、あるいは塩基性アミノ酸、例えばリジン、オルニチン若しくはアルギニンと形成する。式Iの化合物が塩基性基を有する場合、安定な酸付加塩を、強酸を用いて製造することもできる。無機酸及びの有機酸の両方、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、ヘミ硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、4-プロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルアミドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グリセロールリン酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、パルミチン酸、又はTFAがこの目的に適している。

20

【0040】

本発明はまた、薬学的に適切で生理学的に許容される担体、添加剤及び/又は他の活性物質並びに賦形剤と共に、有効含有量の式Iの化合物及び/又は式Iの化合物の生理学的に許容される塩及び/又は式Iの化合物の場合により立体異性体の形態の少なくとも1つを有する医薬に関する。

30

【0041】

薬理学的特性のために、本発明の化合物は、その障害の進行にアグリカナーゼ又はTNF-変換酵素のようなメタロプロテイナーゼの増強された活性が関与する全ての障害の選択的予防及び治療に適している。これらには、変形性関節症、例えば骨関節症、脊椎症、関節外傷又は半月板損傷若しくは膝蓋骨損傷若しくは靭帯断裂後の長期の関節固定後の軟骨融解が含まれる。また、結合組織障害、例えば膠原病、歯周病若しくは創傷治癒障害並びに運動系の慢性障害、例えば炎症性、免疫学的若しくは代謝関連の急性及び慢性の関節炎、関節症若しくは筋肉痛並びに骨代謝の障害も含まれる。式Iの化合物はまた、潰瘍形成、アテローム性動脈硬化症及び狭窄の処置に適している。式Iの化合物はさらに、炎症、癌、腫瘍転移、悪液質、食欲不振、心不全及び敗血症性ショックの処置に適している。

40

【0042】

用語「骨関節症」は、関節及び関節の組織の個々の部分のひずみと負荷容量との間の不均衡が存在する場合に主に生じ、そして軟骨の破壊(d e s t r u c t i o n)の増加を伴い、そして主として炎症性ではない障害を意味する。その病理の主要な特徴は、関節軟骨への損傷、例えば摩損、脱髄又はヒアリン質化、その後の肋軟骨下骨への反応性変化及び皮膜変化である。

【0043】

用語「脊椎症」は、脊椎及び椎間板の非炎症性軟骨融解を特徴とする脊椎の関節症を意

50

味する。

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

本発明はまた、薬学的に適切で生理学的に許容される担体、及び適切な場合にはさらなる適切な活性物質、添加剤又は賦形剤と共に、式 I の少なくとも 1 つの化合物を適切な剤形に変換することを含む、医薬を製造するための方法に関する。

【 0 0 4 6 】

適切な固形または医薬製剤の例は、顆粒剤、散剤、被覆した錠剤、錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、経口液剤、懸濁剤、乳剤、ドロップ又は注入可能液剤、及び活性物質を長期にわたって放出する製品であり、その製造において、従来の補助物質、例えば担体、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、流動促進剤又は滑沢剤、矯味矯臭剤、甘味料及び可溶化剤が使用される。頻繁に使用され言及され得る賦形剤は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、動物油及び植物油、例えば魚肝油、ヒマワリ油、落花生油又はゴマ油、ポリエチレングリコール及び溶媒、例えば滅菌水及び一価アルコール又は多価アルコール、例えばグリセロールである。

10

【 0 0 4 7 】

医薬品は、好ましくは投薬単位で製造そして投与され、各単位が活性成分として特定の用量の式 I の本発明の化合物を含む。錠剤、カプセル剤、被覆した錠剤又は坐剤のような固形投薬単位の場合、この用量は約 1 0 0 0 m g までであり得るが、好ましくは約 5 0 ~ 3 0 0 m g であり、そしてアンプル形態の注射用液剤の場合、約 3 0 0 m g までであるが、好ましくは約 1 0 ~ 1 0 0 m g である。

20

【 0 0 4 8 】

体重約 7 0 k g の成人患者の処置について示される日用量は、式 I の化合物の活性に依存して、約 2 0 m g ~ 1 0 0 0 m g の活性物質、好ましくは約 1 0 0 m g ~ 5 0 0 m g である。しかし、いくつかの状況では、より高いか又はより低い日用量も適切かもしれない。日用量は、単一投薬単位又は複数のより少ない投薬単位の形態での 1 日 1 回の投与により、及び規定された間隔で分割された用量の 1 日に 1 回より多い投与の両方により投与され得る。

30

【 0 0 4 9 】

生成物は、通常、主ピーク又は 2 本の主ピークを各場合に示して質量分析法 (F A B - E S I - M S) により、そして L C / M S におけるそれらの保持時間 (R _t) により特徴付けする (使用した方法を各場合に示した) 。温度は、摂氏温度で記載され、R T は室温 (2 2 ~ 2 6) を意味する。使用される略号は、説明されているか又は通常の慣例に対応する。

【 0 0 5 0 】

本発明は実施例により以下に詳細に説明される。

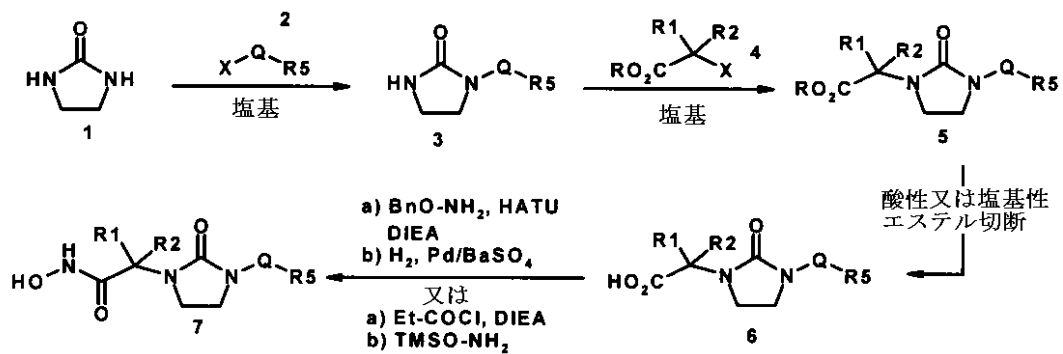
【 実施例 】

40

【 0 0 5 1 】

【化9】

スキーム 1



X = Cl, Br, I, OSO₂R

【0052】

1.1 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) イミダゾリジン - 2 - オン (3)
 イミダゾリジン - 2 - オン (2.0 g; 23.23 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO; 30 ml) 中に溶解した。炭酸カリウム (3.10 g; 23.23 mmol)、ヨウ化カリウム (0.95 g; 5.80 mmol) 及び 4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (5.4 g; 23.23 mmol) をそこに加えた。この混合物を 100 で 3 時間 (h) 加熱した。RT まで冷却し、続いて水 (100 ml) と酢酸エチル (EtOAc、100 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を EtOAc (3x; 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (80 ml) で洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターで除去した。EtOAc (10 ml) を用いて残留物をトリチュレーションして 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - イミダゾリジン - 2 - オン (2.10 g; 7.43 mmol) を生じた。MS: 283.15 (M+H); R_t: 1.38 分 [方法: 勾配 0 分 90% H₂O (0.05% TFA) 1.9 分 95% アセトニトリル、95% アセトニトリル ~ 2.4 分、10% アセトニトリル 2.45 分; 流量 1 ml / 分; カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]

【0053】

1.2 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (5)
 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) イミダゾリジン - 2 - オン (1.0 g; 3.54 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF、10 ml) に溶解した。NaH (鉱油中 60%; 0.085 g; 3.54 mmol) を加え、そしてこの混合物を 40 で 1 時間加熱した。次いで 2 - ブロモイソ吉草酸エチル (0.74 g; 3.54 mmol) を加え、そして加熱を 60 で 4 時間続けた。水 (1 ml) をゆっくり加えることにより反応を停止させた。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を水 (50 ml) と EtOAc (50 ml) との間で分配した。希 HCl を、水相の pH が約 4 になるまで加えた。次いで相を分離し、そして水相を EtOAc (2x; 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル (SiO₂) カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (0.38 g; 0.92 mmol) を得た。MS: 411.15 (M+H); R_t: 1.87 分 [方法: 勾配 0 分 90% H₂O (0.05% TFA) 1.9 分 95% アセトニトリル、95% アセトニトリル ~ 2.4 分、10% アセトニトリル 2.45 分; 流量 1 ml / 分; カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]

10

20

30

40

50

【0054】

1.3 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (6)

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (0.330 g ; 0.80 mmol) をメタノール (MeOH ; 6 ml) に溶解した。NaOH 溶液 (1 N ; 3 ml) を加え、そして混合物を RT で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして飽和 NaH₂PO₄ 溶液 (2 ml) を残留物に加えた。固体を吸引してろ取し、そして減圧下で 60 °C にて乾燥して 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (0.25 g ; 0.66 mmol) を得た。MS : 383.10 (M + H) ; R_t : 1.57 分 [方法 : 勾配 0 分 90 % H₂O (0.05 % TFA) 1.9 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、10 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

10

【0055】

1.4 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (7)

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (50 mg ; 0.13 mmol) をテトラヒドロフラン (THF ; 2 ml) に溶解した。0 °C にて、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA ; 69 μl ; 0.39 mmol) 及びクロロギ酸エチル (25 μl ; 0.26 mmol) を連続して加えた。この混合物を 2 時間の間に 0 °C から RT に到達させ、次いで O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (50 μl ; 0.65 mmol) を加えた。さらに RT で 3 時間攪拌した後、希 HCl (10 ml) と EtOAc (10 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を EtOAc (3 x ; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。EtOAc (2 ml) を用いて残留物をトリチュレーションし、2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (25 mg ; 0.06 mmol) を得た。MS : 398.15 (M + H) ; R_t : 1.30 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H₂O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

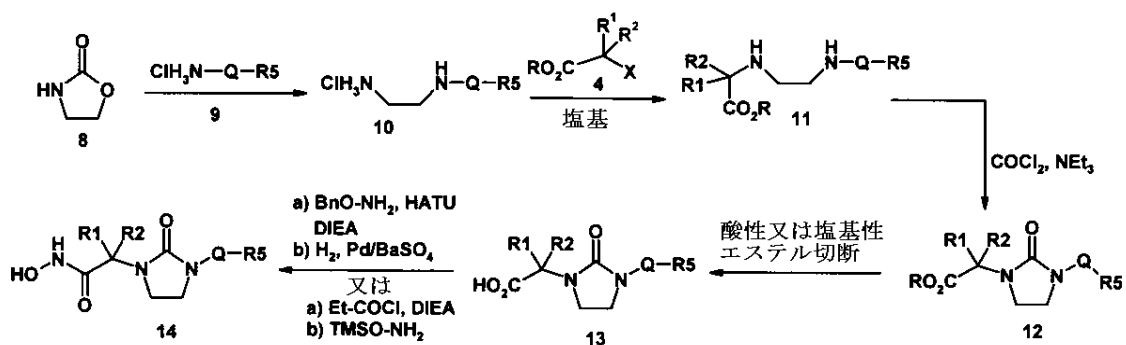
20

30

【0056】

【化10】

スキーム 2



40

【0057】

2.1 N - 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (10)

4 - ベンジルオキシアニリン塩酸塩 (10.0 g ; 42.42 mmol) をジエチレンゲ

50

リコールモノメチルエーテル (40 ml) に溶解した。2 - オキサゾリドン (4.43 g ; 50.90 mmol) をそこに加え、そしてこの混合物を 180 で 6 時間加熱した。RT まで冷却した後、固体を吸引してろ取した。ジエチルエーテル (Et₂O) で洗浄して、N - 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタン - 1, 2 - ジアミン塩酸塩 (3.50 g ; 12.55 mmol) を得た。MS : 243, 15 (M_{遊離塩基} + H) ; R_t : 0.96 分 [方法 : 勾配 0 分 90 % H₂O (0.05 % TFA) 1.9 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、10 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J' sphere ODS H80 20 X 2 1.4 μ) ; 30]

【0058】

2.2 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸エチル (11)

N - 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エタン - 1, 2 - ジアミン塩酸塩 (1.7 g ; 6.09 mmol) を DMF (15 ml) に溶解した。この溶液を 50 に加熱し、そしてトリエチルアミン (NEt₃; 2.55 ml) をそこに加えた。次いで 2 - プロモイソ吉草酸エチル (1.66 g ; 7.92 mmol) を加え、そしてこの混合物を 100 で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂) により残留物を精製して 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸エチル (0.30 g ; 0.809 mmol) を得た。MS : 371.20 (M + H) ; R_t : 1.29 分 [方法 : 勾配 0 分 90 % H₂O (0.05 % TFA) 1.9 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、10 % アセトニトリル 2.45 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J' sphere ODS H80 20 X 2 1.4 μ) ; 30]

【0059】

2.3 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (12)

2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸エチル (100 mg ; 0.27 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、そして 0 に冷却した。DIEA (141 μl ; 0.81 mmol) 及びホスゲン (トルエン中 20 % 強度 ; 202 μl ; 0.40 mmol) をそこに加えた。この混合物を 3 時間の間に RT に到達させ、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (10 ml) と EtOAc (10 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を EtOAc (2 x ; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。減圧下で溶媒を除去した後、2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (90 mg ; 0.22 mmol) を得た。MS : 397.15 (M + H) ; R_t : 1.90 分 [方法 : 勾配 0 分 90 % H₂O (0.05 % TFA) 1.9 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、10 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J' sphere ODS H80 20 X 2 1.4 μ) ; 30]

【0060】

2.4 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (13)

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (110 mg ; 0.27 mmol) をメタノール (3 ml) に 0 で溶解した。次いで水酸化ナトリウム溶液 (1 N、1.5 ml) を加え、そして反応混合物を 4 時間攪拌し、その間にゆっくりと RT に到達させた。メタノールをロータリーエバポレーターで除去し、そして残りの溶液を飽和 NaH₂PO₄ 溶液で中和した。沈殿した 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (91 mg、0.25 mmol) を吸引してろ取した。MS : 369.20 (M + H) ; R_t : 1.58 分 [方法 : 勾配 0 分 90 % H₂O (0.05 % TFA) 1.]

10

20

30

40

50

9分95%アセトニトリル、95%アセトニトリル~2.4分、10%アセトニトリル
2.45分;流量1ml/分;カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS
H80 20X2 1.4 μ); 30]

【0061】

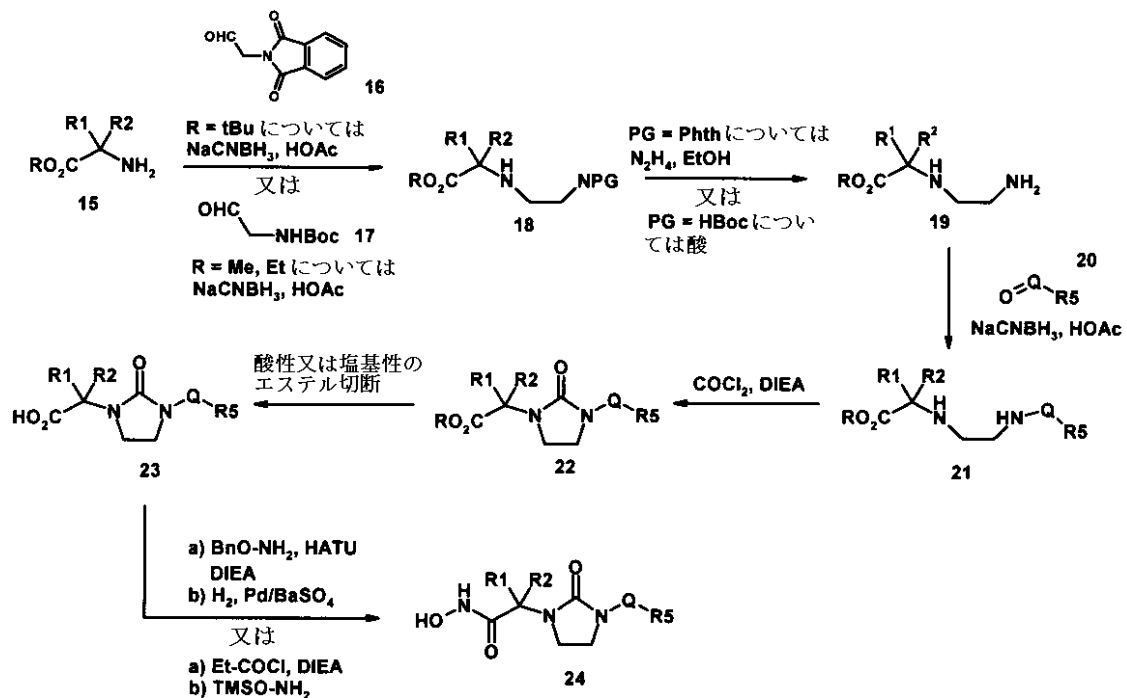
2.5 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1
- イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド (14)

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル]
- 3 - メチル酪酸 (66 mg ; 0.18 mmol) を THF (2 ml) に溶解した。0
にて、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA ; 124 μl ; 0.71 mmol) 及びク
ロロギ酸エチル (51 μl ; 0.53 mmol) を続けて加えた。この混合物を2時間の
間に0 から RT に到達させ、次いでO - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (80.
43 μl ; 1.07 mmol) を加えた。RT でさらに3時間攪拌し、続いて希 HCl (10 ml) と EtOAc (10 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を Et
OAc (3 x ; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減
圧下で除去した。EtOAc (2 ml) を用いて残留物をトリチュレーションして2 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒ
ドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (22 mg ; 0.06 mmol) を得た。MS : 38
4.25 (M + H) ; R_t : 1.94 分 [方法 : 勾配 アセトニトリル + 0.08 % 酢酸 : H
₂O + 0.1 % 酢酸 5 : 95 (0 分) ~ 95 : 5 (2.5 分) ~ 95 : 5 (3 分) ; 流量 1.
3 ml / 分 ; カラム YMC J'sphere 33 * 2.1]

【0062】

【化11】

スキーム 3



【0063】

3.1 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル)
エチルアミノ] - 3 - メチル - 酪酸 t - ブチル (18)

(R) - パリン t - ブチルエステル (4.9 g ; 28.28 mmol) をメタノール (1
00 ml) に溶解した。酢酸 (1.62 ml ; 28.28 mmol) 及び (1, 3 - ジオキ
ソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) - アセトアルデヒド (5.40 g ; 2
8.28 mmol) をそこに加えた。次いで、THF (20 ml) に溶解したシアノホウ

水素化ナトリウム (1.95 g; 31.11 mmol) を加えた。この混合物を RT で 6 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液 (200 ml) を加えた。メタノールを減圧下で除去し、そして残留物を EtOAc (3 x; 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、そして残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して (R) - 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (6.60 g; 19.05 mmol) を得た。MS : 347.20 (M+H) ; R_t : 1.02 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H₂O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' sphere ODS H80 20 X2 1.4 μ) ; 30]

10

3.2 2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (19)

(R) - 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (6.60 g; 19.05 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解した。ヒドラジン水和物 (4.62 ml; 95.25 mmol) を加え、そして反応混合物を 2 時間加熱還流させた。固体を珪藻土に通して吸引濾過し、そしてエタノール (100 ml) で洗浄した。溶媒を除去しそして残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 ml) と CH₂Cl₂ (150 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を CH₂Cl₂ (2 x; 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。減圧下で溶媒を除去して (R) - 2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - 3 -

20

【 0065 】

3.3 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシベンジルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (21)

(R) - 2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (100 mg; 0.46 mmol) をメタノール (2 ml) に溶解した。酢酸 (8 μl; 0.14 mmol)、3 - ベンジルオキシベンズアルデヒド (98 mg; 0.46 mmol) 及びシアノホウ水素化ナトリウム (32 mg; 0.50 mmol) を加えた。RT で 6 時間攪拌し、続いて飽和 NaHCO₃ 溶液 (8 ml) と CH₂Cl₂ (8 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を CH₂Cl₂ (2 x; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取 HPLC により精製して (R) - 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシベンジルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (155 mg; 0.37 mmol) を得た。MS : 413.25 (M+H) ; R_t : 1.11 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H₂O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' sphere ODS H80 20 X2 1.4 μ) ; 30]

30

40

【 0066 】

3.4 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (22)

(R) - 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシベンジルアミノ) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (155 mg; 0.37 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、そして 0 °C に冷却した。NaOH (1 N; 5 ml; 5 mmol) を加え、ホスゲン (トルエン中 20 %; 0.37 ml; 0.75 mmol) も加えた。この混合物を 0 °C で 6 時間攪拌し、相を分離し、そして水相を CH₂Cl₂ (2 x; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂) により残留物を精製して (R) - 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) -

50

2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (1 0 2 m g ; 0 . 2 3 m m o l) を得た。MS : 4 3 9 . 2 5 (M + H) ; R_t : 2 . 1 2 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0]

【 0 0 6 7 】

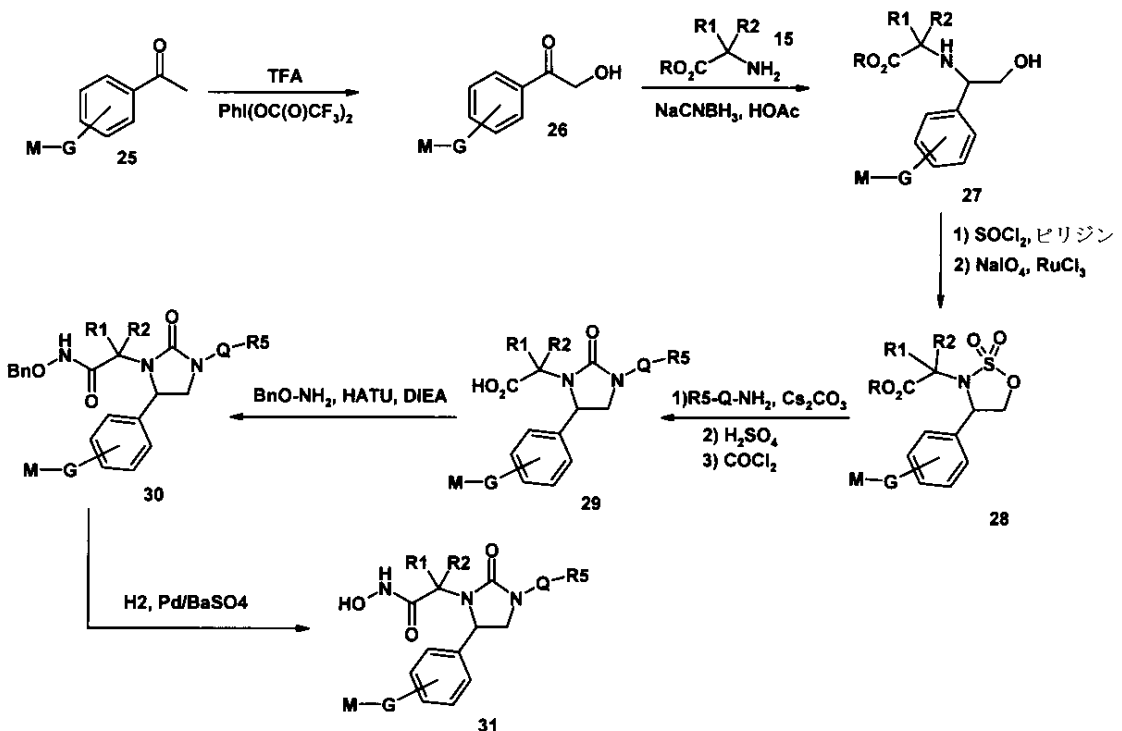
3 . 5 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド (2 4)

(R) - 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (1 0 2 m g ; 0 . 2 3 m m o l) を C H₂C l₂ (2 m l) に溶解し、そして 0 に冷却した。トリフルオロ酢酸 (T F A ; 1 m l) を加え、そしてこの混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物をテトラヒドロフラン (T H F ; 2 m l) に入れた。D I E A (0 . 1 6 m l ; 0 . 9 3 m m o l) 及びククロギ酸エチル (6 7 μ l ; 0 . 6 9 m m o l) を加えた。R T で 2 時間攪拌した後、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (0 . 1 0 m l ; 1 . 3 9 m m o l) を加えた。この混合物を 1 5 時間攪拌し、H C l (6 N ; 0 . 3 0 m l) を加え、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 H P L C で精製して (R) - 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (8 m g、0 . 0 2 m m o l) を得た。MS : 3 9 8 . 1 5 (M + H) ; R_t : 1 . 4 6 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0]

【 0 0 6 8 】

【 化 1 2 】

スキーム 4



【 0 0 6 9 】

4 . 1 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (2 6)

4 - メトキシアセトフェノン (1 0 g ; 6 6 . 5 9 m m o l) を、アセトニトリル (3

50 ml)、水(70 ml)及びトリフルオロ酢酸(TFA)(10.26 ml; 133.20 mmol)の溶液に加えた。次いで[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼンを加え、そして反応混合物を3時間加熱還流させた。次いでアセトニトリルをロータリーエバポレーターで除去し、そして反応混合物をNaHCO₃溶液/CH₂Cl₂で分配した。CH₂Cl₂(2x)で抽出した後、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH 50:1)により精製して2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(6.0 g; 36.1 mmol)を得た。MS: 167.15 (M+H); R_t: 0.83分[方法: 勾配 0分96% H₂O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1 ml/分; カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]

10

【0070】

4.2 2-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]-3-メチル酪酸t-ブチル(27)

バリント-ブチルエステル塩酸塩(3.85 g; 18.38 mmol)を1N NaOH/CH₂Cl₂で分配し、そしてCH₂Cl₂(2x)で抽出し、そして合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮した後、このようにして得られた遊離アミンを1,2-ジクロロエタン(30 ml)に入れた。次いで、2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(2.35 g; 14.14 mmol)及び酢酸(0.48 ml; 8.48 mmol)を加えた。この混合物をRTで1時間攪拌し、次いでNaBH(OAc)₃(3.89 g; 18.38 mmol)を加え、そしてRTで4時間攪拌を続けた。反応混合物をNaHCO₃溶液/CH₂Cl₂で分配し、そしてCH₂Cl₂(2x)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。クロマトグラフィーで精製して2-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-エチルアミノ]-3-メチル酪酸t-ブチル(2.5 g; 7.73 mmol)を得た。MS: 324.20 (M+H); R_t: 1.07分[方法: 勾配 0分96% H₂O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1 ml/分; カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]

20

30

【0071】

4.3 2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-イル]-3-メチル酪酸t-ブチル(28)

2-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]-3-メチル酪酸t-ブチル(2.5 g; 7.73 mmol)をCH₂Cl₂(200 ml)中に導入し、そして溶液を-78℃まで冷却した。ピリジン(3.12 ml; 38.65 mmol)を添加し、続いて塩化チオニル(0.67 ml; 9.27 mmol)をゆっくりと滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、この間に0℃まで昇温させた。反応混合物を1%強度の水性HCl/CH₂Cl₂で分配し、そしてCH₂Cl₂(2x)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残留物をアセトニトリル(20 ml)に入れ、そして0℃まで冷却した。次いでNaIO₄(1.82 g; 8.5 mmol)、RuCl₃·H₂O(14.43 mg; 0.077 mmol)及び水(20 ml)を加えた。反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次いでRTにてさらに20分間攪拌した。次いでこれを飽和NaHCO₃溶液/CH₂Cl₂で分配し、そしてCH₂Cl₂(2x)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。クロマトグラフィーにより精製して2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-イル]-3-メチル酪酸t-ブチル(2.5 g; 6.48 mmol)を得た。MS: 403.15 (M+NH₄⁺); R_t: 1.82分[方法: 勾配 0分96% H₂O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、9

40

50

5%アセトニトリル～2.4分、4%アセトニトリル 2.45分；流量1ml/分；カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ)；30]。

【0072】

4.4 2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル酪酸(29)

2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-イル]-3-メチル酪酸t-ブチル(0.30g；0.778mmol)をアセトニトリル(5ml)中に導入した。ベンジルアミン(0.10g；0.93mmol)及び Cs_2CO_3 (0.50g；1.55mmol)をそこに加え、そして反応混合物を55 で5時間攪拌した。次いでこれを珪藻土に通してろ過し、そして残留物をアセトニトリル中のメタノール(3%)の溶液で洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、そして残留物をジオキサン(10ml)及び水性濃 H_2SO_4 (10ml)に入れた。混合物を70 で2時間攪拌し、次いで乾固するまでロータリーエバポレーターでエバポレートした。残留物をトルエンに入れ、そして1N NaOH(10ml)を加えた。反応混合物を0 まで冷却した後、ホスゲン(トルエン中20%；0.58ml；1.16mmol)をゆっくりと滴下した。次いで混合物を0 で2時間攪拌した。反応混合物を希水性HClでpH 1-2に調整し、EtOAcと混合し、そしてEtOAc(2x)で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。カラムクロマトグラフィー($CH_2Cl_2/MeOH$ 、勾配)により精製して2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル酪酸(0.15g；0.39mmol)を得た。MS：383.15(M+H)； R_t ：1.52分[方法：勾配 0分96% H_2O (0.05%TFA) 2.0分95%アセトニトリル、95%アセトニトリル～2.4分、4%アセトニトリル 2.45分；流量1ml/分；カラム 0.4 μL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ)；30]

【0073】

4.5 2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ベンジルオキシ-3-メチルブチルアミド(30)

2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル酪酸(150mg；0.39mmol)をDMF(10ml)に導入し、そして0 まで冷却した。次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(202mg；1.56mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(125mg、0.78mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU；223mg；0.58mmol)を加え、そして混合物を0 で2時間攪拌した。次いで反応溶液を濃縮し、そして希HCl溶液/EtOAcで分配し、そしてEtOAc(2x)で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。クロマトグラフィーにより精製して2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ベンジルオキシ-3-メチルブチルアミド(116mg；0.24mmol)を得た。MS：488.25(M+H)； R_t ：3.50分[方法：勾配 95% H_2O (0.05%TFA)～95%アセトニトリル3.5分間、95%アセトニトリル1.0分間、5%アセトニトリル 1.0分；流量0.5ml/分；カラム 1 μL (Merck Purospher 5 μ 2x55 mm)；30]

【0074】

4.6 2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(31)

2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ベンジルオキシ-3-メチル酪酸(120mg；0.24mmol)をメタノール(10ml)中に導入し、そしてPd/ $BaSO_4$ (50mg)を加

10

20

30

40

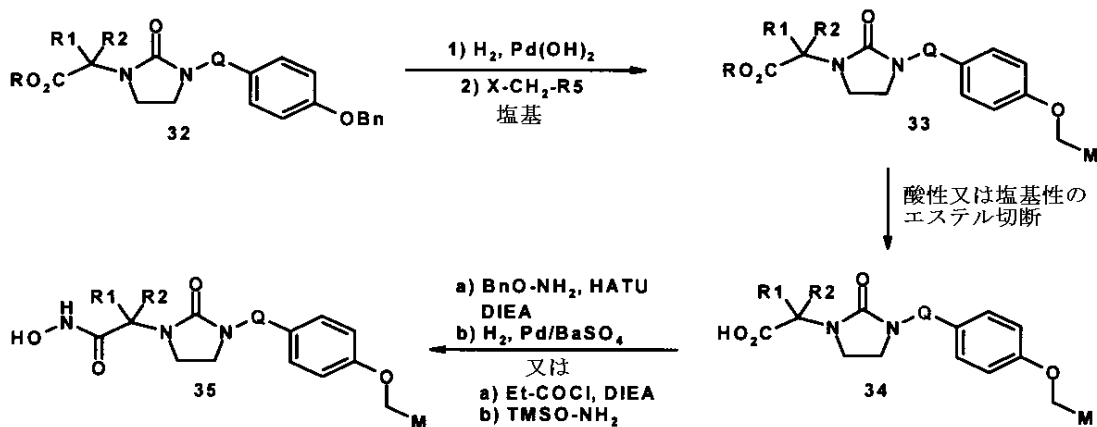
50

えた。混合物を、 H_2 (1 atm) を用いて RT にて 4 時間水素添加した。次いで反応混合物を珪藻土に通して濾過し、残留物をメタノールで洗浄し、そしてろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。分取 HPLC により精製して 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (60 mg、0.15 mmol) を得た。MS : 398.15 (M + H) ; R_t : 1.31 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μ L (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

【 0 0 7 5 】

【 化 1 3 】

スキーム 5



【 0 0 7 6 】

5.1 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (32)

2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (400 mg ; 0.97 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解した。Pd (OH)₂ (100 mg ; 0.71 mmol) をそこに加え、そして水素添加を約 1 atm の水素下で 3 時間行った。珪藻土に通して触媒をろ別し、そしてエタノール (2 x ; 20 ml) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (300 mg ; 0.94 mmol) を得た。MS : 321.35 (M + H) ; R_t : 1.24 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μ L (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

【 0 0 7 7 】

5.2 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - 酪酸エチル (33)

2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチル (50 mg ; 0.15 mmol) を DMSO (1 ml) に溶解した。4 - クロロメチルピリジン塩酸塩 (39 mg ; 0.23 mmol)、炭酸カリウム (86 mg ; 0.62 mmol) 及びヨウ化カリウム (8 mg、0.4 mmol) を連続してそこに加えた。混合物を 50 °C で 3 時間加熱した。RT まで冷却した後、水 (10 ml) と EtOAc (10 ml) との間で分配した。相を分離し、そして水相を EtOAc (3 x ; 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して 3 - メチル - 2 -

10

20

30

40

50

{ 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - 酪酸エチル (45 mg ; 0.11 mmol) を得た。MS : 412.50 (M + H) ; R_t : 1.04 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

【 0078 】

5.3 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - 酪酸 (34)

3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - 酪酸エチル (45 mg ; 0.11 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶解し、そして 0 に冷却した。NaOH (1 N、5 ml) を加え、そして混合物を 3 時間かけて RT まで昇温させた。次いでメタノールを減圧下で除去し、そして水 (1.5 ml) 及び飽和 NaH_2PO_4 溶液 (3 ml) を残留物に加えた。固体を吸引してろ取し、そして水で洗浄した。減圧下で 60 にて乾燥して 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - 酪酸 (36 mg ; 0.09 mmol) を得た。MS : 384.45 (M + H) ; R_t : 0.87 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

10

20

【 0079 】

5.4 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド ; TFA 付加化合物 (35)

3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } 酪酸 (36 mg ; 0.09 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、そして 0 に冷却した。DIEA (66 μl ; 0.37 mmol) 及びクロロギ酸エチル (27 μl ; 0.28 mmol) を連続してそこに加えた。混合物を 3 時間かけて RT に到達させた。次いで O - (トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (42 μl ; 0.56 mmol) を加え、そして RT で 15 時間撹拌を続けた。次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を希 HCl (2 ml) に入れ、そして 10 分間撹拌した。混合物を希 NaOH で中和し、そして $CHCl_3$ / i - プロパノール (4 : 1 ; 3 x ; 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を精製された分取 HPLC により精製して N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミドをトリフルオロ酢酸塩として得た (9 mg ; 0.02 mmol) 。MS : 399.40 (M + H) ; R_t : 0.78 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 30]

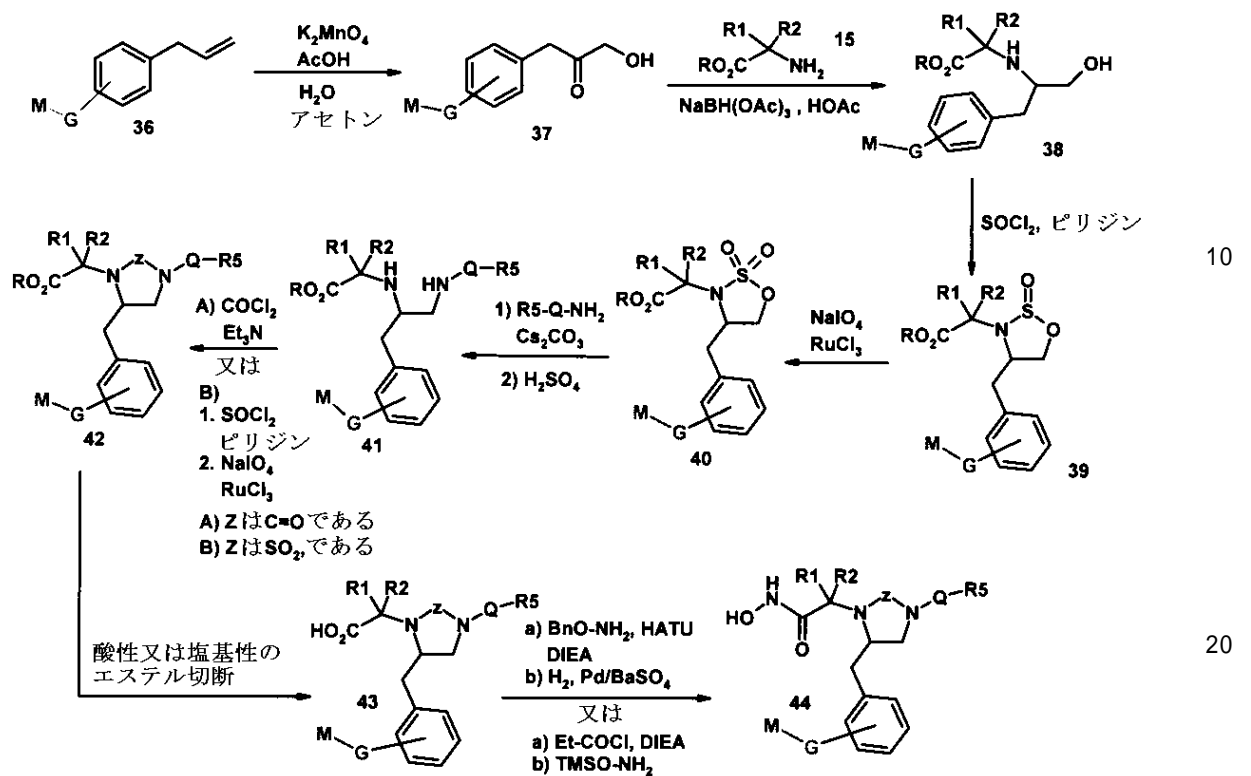
30

40

【 0080 】

【化14】

スキーム6



【0081】

6.1 1-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン(37)
 4-アリルアニソール(98%; 3.0g; 19.86mmol)を氷酢酸(180ml)
)、水(180ml)及びアセトン(180ml)中に溶解した。 KMnO_4 (4.7g;
 29.79mmol)を1時間かけて加えた。次いでこの混合物を(RT)で1時間攪拌
 した。次いでこれを飽和 NaHCO_3 溶液で脱色した。反応系体積をロータリーエバポレ
 ーターで減らした。この後 CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を水で洗浄しそして Na_2SO_4 で
 乾燥した。次いで溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。油性残留物をカラムクロ
 マトグラフィー(SiO_2 ; EtOAc/n -ヘプタン 1:2)で精製した。1-ヒド
 ロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オンを白色結晶性粉末として得
 た。MS: 181.20(M+H); R_t : 0.83分[方法: 勾配 0分96% H_2O (0
 .05% TFA) 2.0分95%アセトニトリル、95%アセトニトリル~2.4分、4
 %アセトニトリル 2.45分; 流量1ml/分; カラム 0.4 μL (YMC J's p
 here ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]

【0082】

6.2 2-[1-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]
 -3-メチル-酪酸t-ブチル(38)
 バリント-ブチルエステル塩酸塩(302mg; 1.45mmol)を少量の1N NaOH
 に溶解し、そして CH_2Cl_2 (3x)で抽出し、そして合わせた有機相を Na_2SO_4
 で乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮した後、このようにして得られた遊離
 アミンを1,2-ジクロロエタン(2.4ml)に溶解した。次いで、1-ヒドロキシ-
 3-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン(200mg、1.1mmol)及び
 氷酢酸(38 μl)を加えた。混合物をRTで1時間攪拌した。 NaBH(OAc)_3
 (303mg; 1.45mmol)を加えた。この後RTで4時間攪拌した。反応混合物を
 CH_2Cl_2 に入れ、そして飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、そして有機相を Na_2SO_4
 で乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮して油性残留物を得、これを分取HPLCで

精製した。アセトニトリルを、合わせた生成物画分からロータリーエバポレーターで除去し、そして飽和 NaHCO_3 溶液を加えた。この後 CH_2Cl_2 で抽出し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮して 2 - [1 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (74 mg ; 0.22 mmol) を得た。MS : 338.20 (M + H) ; R_t : 1.05 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 3 0]

6.3 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (39) 10

2 - [1 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (2.49 g ; 7.4 mmol) を CH_2Cl_2 (180 ml) に溶解した。反応溶液を - 78 に冷却した。次いでピリジン (3 ml ; 37 mmol) を加え、続けて塩化チオニル (0.64 ml ; 8.88 mmol) を滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌し、この間に温度を 0 に到達させた。これを CH_2Cl_2 に入れ、そして水性 HCl (1 % ; 2 x) そして NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 g) に通してろ過して精製した。2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (2.35 g ; 0.61 mmol) を暗黄色油状物として得た。MS : 384.20 (M + H) ; R_t : 1.76 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 3 0]

6.4 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (40)

2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (2.2 g ; 5.7 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解し、そして反応溶液を 0 に冷却した。次いで NaIO_4 (1.47 g ; 6.8 mmol)、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (128.5 mg ; 0.57 mmol) 及び水 (15 ml) を加えた。反応溶液を 0 で 5 分間攪拌し、次いで RT で 30 分間攪拌した。この後、 NaHCO_3 溶液を加え、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出し、そして有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を SiO_2 カートリッジ (10 g) を通してろ過した。2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (2.02 g ; 5.0 mmol) を黄色油状物として得た。MS : 417.45 (M + NH_4^+) ; R_t : 1.86 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1.4 μ) ; 3 0]

6.5 2 - [2 - ベンジルアミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (41)

2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (1.0 g ; 2.5 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解した。 Cs_2CO_3 (1.63 g ; 5 mmol) 及びベンジルアミン (0.5 ml ; 4.5 mmol) を加えた。反応混合物を 55 で 4 時間攪拌した。次いで RT に到達させ、そして反応混合物を清澄化層に通してろ過した。残留物をアセ 50

トニトリルで洗浄した。ろ液を濃縮し、そして CH_2Cl_2 (10 ml) に入れた。水性 H_2SO_4 (20%; 5 ml) を加え、そして混合物をRTで1.5時間攪拌した。次いで相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2x) で抽出し、そして合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 / CH_3CN / Et_2O と共に攪拌し、そして濃縮した。2 - [2 - ベンジルアミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (1.15 g ; 2.5 mmol) を黄色泡状物として得た。MS : 427.20 (M+H) ; R_t : 1.42分 [方法 : 勾配 0分96% H_2O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル ~ 2.4分、4% アセトニトリル 2.45分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' sphere ODS H80 20X2 1.4 μ) ; 30]

10

6.6 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 酪酸 t - ブチル (42)

2 - [2 - ベンジルアミノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) エチルアミノ] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (0.64 g ; 1.5 mmol) をトルエン (40 ml) に溶解した。トリエチルアミン (457 μL ; 3.3 mmol) 及びトリホスゲン (0.49 g ; 1.65 mmol) を加えた。反応混合物をRTで4.5時間攪拌した。次いでこれを水 (1x) 、飽和 NaHCO_3 溶液 (1x) そして再び水 (1x) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を SiO_2 カートリッジでクロマトグラフィーにかけた (EtOAc / n - ヘプタン 1 : 3) 。2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 -

20

メチル酪酸 t - ブチル (0.22 g、0.48 mmol) を黄色油状物として得た。MS : 453.20 (M+H) ; R_t : 1.94分 [方法 : 勾配 0分96% H_2O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル ~ 2.4分、4% アセトニトリル 2.45分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' sphere ODS H80 20X2 1.4 μ) ; 30]

【 0087 】
6.7 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (43)

2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチル (0.22 g ; 0.48 mmol) を CH_2Cl_2 (2 ml) に溶解し、そして反応溶液を0 に冷却した。次いでTFA (2 ml) を加えた。反応混合物を0 で3時間攪拌した。次いでロータリーエバポレーターで濃縮し、そして残留物を水と混合し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (0.18 g ; 0.45 mmol) を黄色油状物として得た。MS : 397.20 (M+H) ; R_t : 1.52分 [方法 : 勾配 0分96% H_2O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル ~ 2.4分、4% アセトニトリル 2.45分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μL (YMC J ' sphere ODS H80 20X2 1.4 μ) ; 30]

30

40

【 0088 】

6.8 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (44)

2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 (174 mg ; 0.44 mmol) をTHF (4 ml) に溶解した。クロロギ酸エチル (42 μL ; 0.53 mmol) 、N - エチルモルホリン (112 μL ; 0.88 mmol) 及びO - トリメチルシリルヒドロキサルアミン (90%) を加えた。反応混合物をRTで3時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 に入れ、そして H_2O (1x) で抽出し、そして有機相 Na_2SO_4

50

で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をSiO₂カートリッジ(50g)(CH₂Cl₂/MeOH 50:1)で精製した。続けてジエチルエーテル/n-ペンタンから結晶化させて2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(92mg; 0.23mmol)を白色結晶として得た。MS: 412.20(M+H); R_t: 1.35分[方法: 勾配 0分96% H₂O(0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1ml/分; カラム 0.4μL(YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4μ); 30]

【0089】

10

実施例1: 2-[3-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド
2-[3-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(25mg)を3.1における手順と同様の手順でイミダゾリジン-2-オンから得た。MS: 398.15(M+H); R_t: 1.30分[方法: 勾配 0分96% H₂O(0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1ml/分; カラム 0.4μL(YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4μ); 30]

【0090】

20

実施例2: 2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド
2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(22mg)を3.2における手順と同様の手順で2-オキサゾリドンから得た。MS: 384.25(M+H); R_t: 1.94分[方法: 勾配 アセトニトリル+0.08%ギ酸:H₂O+0.1%ギ酸5:95(0分)~95:5(2.5分)~95:5(3分); 流量1.3ml/分; カラム YMC J'sphere 33*2.1]

【0091】

30

実施例3 2-[3-(3-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド
2-[3-(3-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(8mg)を3.3における手順と同様の手順でバリン t-ブチルエステル塩酸塩から得た。MS: 398.15(M+H); R_t: 1.46分[方法: 勾配 0分96% H₂O(0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1ml/分; カラム 0.4μL(YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4μ); 30]。

【0092】

40

実施例4 N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[2-オキソ-3-(4-フェノキシベンジル)イミダゾリジン-1-イル]-ブチルアミド
N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[2-オキソ-3-(4-フェノキシベンジル)イミダゾリジン-1-イル]ブチルアミド(14mg)を3.3における手順と同様の手順でバリン t-ブチルエステル塩酸塩から得た。MS: 384.15(M+H); R_t: 1.45分[方法: 勾配 0分96% H₂O(0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量1ml/分; カラム 0.4μL(YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4μ); 30]。

【0093】

実施例5 2-[3-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イルメチル)-2-オキソ

50

イミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド

2 - [3 - (6 - ベンジルオキシピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド (31 mg) を 3 . 3 における手順と同様の手順でパリン t - ブチルエステル塩酸塩から得た。MS : 399.25 (M + H) ; R_t : 1.43 分 [方法 : 勾配 アセトニトリル + 0.08 % ギ酸 : H_2O + 0.1 % ギ酸 5 : 95 (0 分) ~ 95 : 5 (2.5 分) ~ 95 : 5 (3 分) ; 流量 1.3 ml / 分 ; カラム YMC Jsphere 33⁺2.1]。

【 0094 】

実施例 6 2 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド

2 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド (101 mg) を 3 . 3 における手順と同様の手順でパリン t - ブチルエステル塩酸塩から得た。MS : 398.29 (M + H) ; R_t : 1.92 分 [方法 : 勾配 アセトニトリル + 0.08 % ギ酸 : H_2O + 0.1 % ギ酸 5 : 95 (0 分) ~ 95 : 5 (2.5 分) ~ 95 : 5 (3 分) ; 流量 1.3 ml / 分 ; カラム YMC Jsphere 33⁺2.1]。

【 0095 】

実施例 7 2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド

2 - [3 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド (16 mg) を 3 . 4 における手順と同様の手順で 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノンから得た。MS : 398.15 (M + H) ; R_t : 1.31 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μ L (YMC Jsphere ODS H80 20X2 1.4 μ) ; 30]。

【 0096 】

実施例 8 N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ブチルアミド

N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド (5 mg) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 308.21 (M + H) ; R_t : 1.29 分 [方法 : 勾配 アセトニトリル + 0.08 % ギ酸 : H_2O + 0.1 % ギ酸 5 : 95 (0 分) ~ 95 : 5 (2.5 分) ~ 95 : 5 (3 分) ; 流量 1.3 ml / 分 ; カラム YMC Jsphere 33⁺2.1]。

【 0097 】

実施例 9 N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ブチルアミド

N - ヒドロキシ - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチルブチルアミド (8 mg) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (3 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸 t - ブチルから得た。MS : 308.15 (M + H) ; R_t : 0.97 分 [方法 : 勾配 0 分 96 % H_2O (0.05 % TFA) 2.0 分 95 % アセトニトリル、95 % アセトニトリル ~ 2.4 分、4 % アセトニトリル 2.45 分 ; 流量 1 ml / 分 ; カラム 0.4 μ L (YMC Jsphere ODS H80 20X2 1.4 μ) ; 30]。

【 0098 】

実施例 10 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド ; TFA 付

10

20

30

40

50

加化合物

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド ; T F A 付加化合物 (9 m g) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 3 9 9 . 4 0 (M + H) ; R_t : 0 . 7 8 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0] 。

【 0 0 9 9 】

実施例 1 1 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A
N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A (6 m g) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 3 9 9 . 4 5 (M + H) ; R_t : 0 . 7 7 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0] 。

【 0 1 0 0 】

実施例 1 2 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A
N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 2 - オキソ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A (6 m g) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 3 9 9 . 4 5 (M + H) ; R_t : 0 . 7 9 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0] 。

【 0 1 0 1 】

実施例 1 3 2 - [3 - (4 - ブタ - 2 - イニルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド
2 - [3 - (4 - ブタ - 2 - イニルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド (4 m g) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 3 6 0 . 4 5 (M + H) ; R_t : 1 . 1 5 分 [方法 : 勾配 0 分 9 6 % H₂O (0 . 0 5 % T F A) 2 . 0 分 9 5 % アセトニトリル、9 5 % アセトニトリル ~ 2 . 4 分、4 % アセトニトリル 2 . 4 5 分 ; 流量 1 m l / 分 ; カラム 0 . 4 μ L (Y M C J ' s p h e r e O D S H 8 0 2 0 X 2 1 . 4 μ) ; 3 0] 。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 4 N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 3 - [4 - (2 - メチルキノリン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } ブチルアミド T F A
N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 3 - [4 - (2 - メチルキノリン - 4 - イルメトキシ) ベンジル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミド T F A (4 m g) を 3 . 5 における手順と同様の手順で 2 - [3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル酪酸エチルから得た。MS : 4 6

10

20

30

40

50

3.55 (M+H); R_t : 0.89分 [方法: 勾配 0分96% H_2O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量 1ml/分; カラム 0.4 μ L (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]。

【0103】

実施例15 2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-[3-ベンジル-5-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド(92mg)を3.6における手順と同様の手順で4-アリルアニソールから得た。MS: 412.20 (M+H); R_t : 1.35分 [方法: 勾配 0分96% H_2O (0.05% TFA) 2.0分95% アセトニトリル、95% アセトニトリル~2.4分、4% アセトニトリル 2.45分; 流量 1ml/分; カラム 0.4 μ L (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1.4 μ); 30]。

10

【0104】

実施例16 2-[3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-[3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(55mg)を3.6における手順と同様の手順で4-アリルアニソールから得た。MS: 518.29 (M+H); R_t : 2.54分 [方法: 勾配 アセトニトリル+0.05% TFA : H_2O +0.05% TFA 5:95(0分)~95:5(3.4分)~95:5(4.4分); 流量 1ml/分; カラム YMC J'sphere 33⁺2]。

20

【0105】

実施例17 N-ヒドロキシ-2-[5-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチルブチルアミド

N-ヒドロキシ-2-[5-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル-ブチルアミド(80mg)を3.6における手順と同様の手順で4-アリルアニソールから得た。MS: 336.22 (M+H); R_t : 1.62分 [方法: 勾配 アセトニトリル+0.05% TFA : H_2O +0.05% TFA 5:95(0分)~95:5(3.4分)~95:5(4.4分); 流量 1ml/分; カラム YMC J'sphere 33⁺2]。

30

【0106】

実施例18 2-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-3-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-3-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(110mg)を3.6における手順と同様の手順で4-アリルアニソールから得た。MS: 532.31 (M+H); R_t : 2.62分 [方法: 勾配 アセトニトリル+0.05% TFA : H_2O +0.05% TFA 5:95(0分)~95:5(3.4分)~95:5(4.4分); 流量 1ml/分; カラム YMC J'sphere 33⁺2]。

40

【0107】

実施例19 2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(100mg)を3.6における手順と同様の手順で4-アリルアニソールから得た。MS: 426.

50

26 (M+H); R_t : 2.07分 [方法: 勾配 アセトニトリル+0.05% TFA : H_2O +0.05% TFA 5:95 (0分)~95:5 (3.4分)~95:5 (4.4分)]; 流量 1ml/分; カラム YMC Jsphere 33⁺2]。

【0108】

実施例 20 2-[5-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキソ-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-[5-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキソ-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド (17mg) を 3.6 における手順と同様の手順で 4-アリルアニソールから得た。MS: 554.37 (M+H); R_t : 2.57分 [方法: 勾配 アセトニトリル+0.05% TFA : H_2O +0.05% TFA 5:95 (0分)~95:5 (3.4分)~95:5 (4.4分)]; 流量 1ml/分; カラム YMC Jsphere 33⁺2]。

10

【0109】

薬理学的実施例:

本発明の環状尿素誘導体の活性を、種々のインビトロアッセイ系でプロテアーゼ ADAMTS-4 および TNF 変換酵素 (TACE) に対する阻害活性並びにマトリックス分解メタロプロテアーゼ (MMP13) に対する阻害活性について試験した。

ADAMTS-4 活性を、組換えにより製造したヒト ADAMTS-4 プロテアーゼ及び rAgg1mut 基質を使用して測定した。rAgg1mut 基質は、FLAG 配列に対して N 末端側に融合され、そしてヒト IgG Fc 部分に対して C 末端側に融合されたヒトアグリカン分子の球間ドメインを含む。球間ドメインにおいて、ADAMTS-4 に対する特異的切断部位が存在し、その切断は、ELISA 試験系における neo エピトープ特異的モノクローナル抗体により測定することができる新しい N 末端エピトープを生成する (Hoerber, C., Buettnner, F.H., Kern, C., Schmi edeknecht, G. & Bartnik, E. (2000), Matrix Biology 19, 533-543)。

20

TACE に関する活性を、市販の組み替えにより製造された TACE プロテアーゼ (R & D Systems) 及び基質 MCA-ProLeuAlaGlnAlaVal-Dpa-ArgSerSerSerArg-NH₂ (Bachem) を使用して測定した。TACE 特異的基質の切断を、蛍光光度計で Ex 320nm / Em 405nm の波長で測定し、そして切断された基質の量を、校正プロットから決定する。

30

MMP13 に関する活性を、種々の製造業者 (Biotrend, Roche, Boehringer Mannheim) からの組み替えにより製造された酵素を使用し、そして種々の MMP 特異的ペプチド基質 (Bachem) を用いて測定した。MMP 特異的基質の切断を、pH 7.5 又は pH 6.5 でのプロテアーゼの APMA 活性化の後蛍光光度計で Ex 340nm / Em 405nm の波長にて測定した。

プロテオグリカン分解を、約 6 月齢のウシの中手指節関節の軟骨から単離され、そしてアルギネートマトリックスで 37 及び 5% CO₂ にて 3 週間培養された初代ウシ軟骨細胞を使用して測定した。約 160000 個の細胞を 5ng/ml ヒト IL1 を用いて刺激した 16 時間後に、市販のジメチルメチレンブルー染料試験系 (Biocolor Ltd.) によりプロテオグリカンの発生量を測定した。

40

【0110】

【表 1】

ADAMTS-4 活性の阻害 (IC50 (μ M)) :

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|----|------|----|------|-------|-----|-----|-----|------|----|------|------|
| 実施例 | 1 | 2 | 4 | 5 | 6 | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 15 | 16 | 18 |
| ADAMTS-4 | 2.1 | 55 | 1.33 | 10 | 9.06 | 72.39 | 0.9 | 7.8 | 7.0 | 1.14 | 17 | 1.39 | 3.16 |

MMP13 活性の阻害 (IC50 (μ M)) :

| | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|------|------|-----|-----|-----|------|------|-----|------|------|
| 実施例 | 1 | 4 | 7 | 10 | 11 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| MMP13 | 5.0 | 0.08 | 0.01 | 4.0 | 5.4 | 0.4 | 0.42 | 3.17 | 0.6 | 0.34 | 3.58 |

10

TACE 活性の阻害 (IC50 (μ M)) :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------|------|-----|-----|-----|------|------|----|----|----|------|----|------|-----|------|
| 実施例 | 1 | 3 | 4 | 7 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 18 | 19 |
| TACE | 2.47 | 2.0 | 5.0 | 9.0 | 3.04 | 1.14 | 3 | 8 | 5 | 0.01 | 8 | 3.08 | 1.9 | 9.29 |

IL1 α 刺激初代ウシ軟骨細胞培養物からのプロテオグリカン
発生の阻害 :

| | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|------|------|
| 実施例 | 1 | 10 | 14 | 16 |
| プロテオグリカン発生の阻害 (IC50 (μ M)) | >50 | >50 | 12.9 | 25.5 |

20

(>=より多い)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I |
|-------------|-------------------|---------------------|
| A 6 1 K | 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |
| A 6 1 K | 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 P | 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 |
| A 6 1 P | 19/08 (2006.01) | A 6 1 P 19/08 |
| A 6 1 P | 37/00 (2006.01) | A 6 1 P 37/00 |
| A 6 1 P | 1/02 (2006.01) | A 6 1 P 1/02 |
| A 6 1 P | 17/02 (2006.01) | A 6 1 P 17/02 |
| A 6 1 P | 21/00 (2006.01) | A 6 1 P 21/00 |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P | 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1 |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P | 35/04 (2006.01) | A 6 1 P 35/04 |
| A 6 1 P | 1/14 (2006.01) | A 6 1 P 1/14 |
| A 6 1 P | 9/04 (2006.01) | A 6 1 P 9/04 |
| A 6 1 P | 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |

- (72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ホルガー・ヴァーグナー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ヨッヘン・ベニンガ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 スヴェン・グルーネベルク
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 クラウス・ウルリッヒ・ヴァイトマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 吉田 佳代子

- (56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 2 6 1 6 5 6 (J P , A)
特表 2 0 0 0 - 5 0 6 1 6 3 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)