

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4384277号
(P4384277)

(45) 発行日 平成21年12月16日 (2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月2日 (2009.10.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 217/26 (2006.01)

C O 7 D 217/26

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-130752
 (22) 出願日 平成10年5月13日 (1998.5.13)
 (65) 公開番号 特開平10-316662
 (43) 公開日 平成10年12月2日 (1998.12.2)
 審査請求日 平成17年5月9日 (2005.5.9)
 (31) 優先権主張番号 19719817:1
 (32) 優先日 平成9年5月13日 (1997.5.13)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 590000145
 ヘキスト・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュ
 レンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、65926 フランク
 フルト・アム・マイン (番地なし)
 (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
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

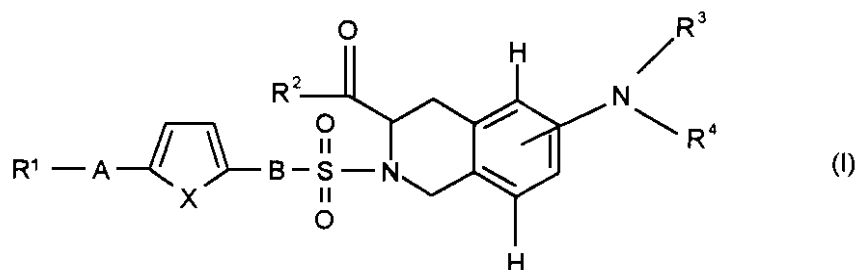
(54) 【発明の名称】 置換された6-および7-アミノテトラヒドロイソキノリンカルボン酸

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

の化合物または式 I の化合物の立体異性形態または式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩。

上記式において、

R¹は、1. フェニル、

2. 1個または2個の

2.1. 線状、環状または分枝鎖状の(C₁~C₆)-アルキル、

2.2. -OH、

20

- 2.3. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - $C(O) - O -$ 、
 2.4. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - $O -$ 、
 2.5. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - $O - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ 、
 2.6. ハロゲン、
 2.7. $-CF_3$ 、
 2.8. $-CN$ 、
 2.9. $-NO_2$ 、
 2.10. $HO - C(O) -$ 、
 2.11. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - $O - C(O) -$ 、
 2.12. メチレンジオキシ、
 2.13. $R^5 - (R^6)N - C(O) -$ (式中、 R^5 および R^6 は、同一または異なりそして水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを示す)、または
 2.14. $R^5 - (R^6)N -$ (式中、 R^5 および R^6 は同一または異なりそして水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを示す)
 によって置換されたフェニル、

10

3. 置換されないまたは2.1 ~ 2.14に記載したような置換分によって置換された次の基3.1 ~ 3.15

- 3.1. ピロール、
 3.2. ピラゾール、
 3.3. イミダゾール、
 3.4. トリアゾール、
 3.5. チオフェン、
 3.6. チアゾール、
 3.7. オキサゾール、
 3.8. イソキサゾール、
 3.9. ピリジン、
 3.10. ピリミジン、
 3.11. インドール、
 3.12. ベンゾチオフェン、
 3.13. ベンズイミダゾール、
 3.14. ベンゾキサゾールまたは
 3.15. ベンゾチアゾール

20

からのヘテロ芳香族基、

4. $-OH$ でAは共有結合、
 5. $-OR^{14}$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C \quad C -$ (式中、 R^{14} は、
 (1) $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
 (2) $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル、
 (3) ベンジルまたは
 (4) フェニルである)
 6. $-COOH$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C \quad C -$ 、
 7. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
 8. $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル - $O - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル、
 9. ハロゲンでAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C \quad C -$ 、
 10. $-CN$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C \quad C -$ 、
 11. $-NO_2$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C \quad C -$ または
 12. $-CF_3$

40

であり、

- R^2 は、1. $HO(H)N -$ または
 2. $R^7 - O -$ (式中、 R^7 は
 2.1. 水素原子

50

2.2. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、

2.3. アリルまたは

2.4. ベンジルである)

であり、

R^3 および R^4 は、同一または異なりそして

1. 水素原子、

2. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、

3. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは 1 個または 2 個の 2.1 ~ 2.14 に記載した置換分により置換されておりそして m は 0、1、2 または 3 の整数である)、

4. R^8 - (CO) - (式中、 R^8 は

4.1. $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、

4.2. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは 1 個または 2 個の 2.1 ~ 2.14 に記載した置換分により置換されておりそして m は 0、1、2 または 3 の整数である)、

4.3. $R^7 - O - C(O) - (CH_2)_n$ - (式中、 R^7 は上述した通りでありそして n は 0、1、2、3、4、5 または 6 の整数である)、

4.4. $R^7 - N(H) - CH(R^9)$ - (式中、 R^7 は上述した通りでありそして R^9 は、蛋白質原性 - アミノ酸の特有の基でありそして R^9 は、置換されていないかまたは酸素または硫黄原子上において 1 個または 2 個の $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ベンジルまたはアリルにより置換されているかまたは N - 保護基により置換されている)、

4.5. $R^7 - C(O) - N(H) - CH(R^9)$ - (式中、 R^7 および R^9 は、4.4 において定義した通りである)、

4.6. $R^{10} - O - C(O) - N(H) - CH(R^9)$ - (式中、 R^9 は 4.4 において定義した通りでありそして R^{10} は、

4.6.1. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、

4.6.2. アリル、

4.6.3. ベンジルまたは

4.6.4. (9 - フルオレニル)メチルである) である]

5. $R^{10} - O - C(O) -$ (式中、 R^{10} は 4.6.1 ~ 4.6.4 において定義した通りである)、

6. $R^{15} - SO_2$ - (式中、 R^{15} は、

6.1. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、

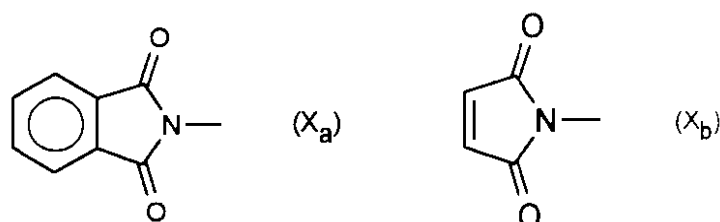
6.2. アリルまたは

6.3. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは 1 個または 2 個の 2.1 ~ 2.14 に記載した置換分により置換されておりそして m は 0、1、2 または 3 の整数である)、または

7. $H_2N - C(=NH)$ - であるか、または

R^3 および R^4 は、窒素原子と一緒にあって、式 X a または X b

【化 2】



の基を形成し、

A は、(a) 共有結合、

10

20

30

40

50

(b) - O - 、

(c) - CH = CH - または

(d) - C C - であり、

B は、(a) - (CH₂)_m - (式中、m は上述した意義を有す)、

(b) - O - (CH₂)_q (式中、q は 1、2、3、4 または 5 の整数である)、または

(c) - CH = CH - であり、そして

X は、- CH = CH - 、酸素原子または硫黄原子である。

【請求項 2】

医薬的に適当なそして生理学的に許容し得る賦形剤、添加剤および/または補助剤と一緒にした請求項 1 記載の式 I の少なくとも 1 種の化合物の有効量からなる医薬。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規な置換された 6 - および 7 - アミノテトラヒドロイソキノリンカルボン酸、これらの化合物の製法および医薬としてのこれらの化合物の使用に関するものである。特許出願 E P 0 6 0 6 0 4 6、W O 9 5 / 3 5 2 7 6 および W O 9 6 / 2 7 5 8 3 は、アリールスルホニルアミノヒドロキサム酸およびマトリックスメタロプロティナーゼ阻害剤としてのこれらの化合物の作用を記載している。特定のアリールスルホニルアミノカルボン酸は、トロンビン阻害剤 (E P 0 4 6 8 2 3 1) およびアルドースレダクターゼ阻害剤 (E P 0 3 0 5 9 4 7) を製造するための中間体として使用される。特許出願 E P 0 7 5 7 0 3 7 はまた、メタロプロティナーゼ阻害剤としてのスルホニルアミノ酸誘導体の作用を記載している。

20

【0002】

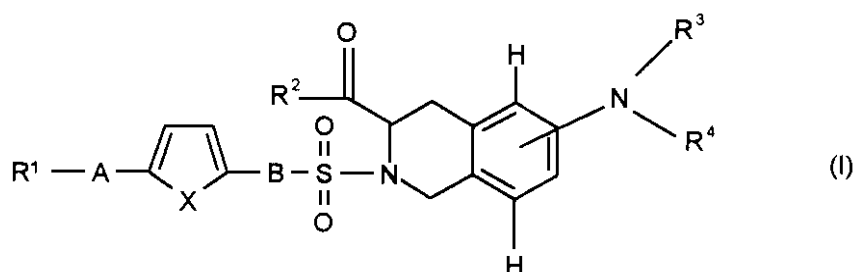
結合組織の疾患を処理するために有効な化合物を見出すための努力において、本発明によるカルボン酸がマトリックスメタロプロティナーゼの強力な阻害剤であるということが見出された。ストロメリシン (マトリックスメタロプロティナーゼ 3) および好中球コラゲナーゼ (M M P - 8) は、特に軟骨組織の重要な構成成分としてのプロテオグリカンの分解に実質的に関与するので、特定の価値は、これらの両酵素の阻害にある (A. J. Fosang 等、J. Clin. Invest. 98(1996) 2292-2299)。

【0003】

それ故に、本発明は式 I

30

【化 9】



40

の化合物および (または) 式 I の化合物の立体異性形態および (または) 式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩に関するものである。

【0004】

上記式において、

R¹ は、1. フェニル、

2. 1 個または 2 個の

2.1. 線状、環状または分枝鎖状の (C₁ ~ C₆) - アルキル、

2.2. - OH、

2.3. (C₁ ~ C₆) - アルキル - C(O) - O - 、

2.4. (C₁ ~ C₆) - アルキル - O - 、

50

- 2.5. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、
 2.6. ハロゲン、
 2.7. $-CF_3$ 、
 2.8. $-CN$ 、
 2.9. $-NO_2$ 、
 2.10. $HO-C(O)-$ 、
 2.11. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - O - $C(O)-$ 、
 2.12. メチレンジオキソ、
 2.13. $R^5 - (R^6)N - C(O) -$ (式中、 R^5 および R^6 は、同一または異なりそして水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを示す)、または
 2.14. $R^5 - (R^6)N -$ (式中、 R^5 および R^6 は同一または異なりそして水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを示す)
 によって置換されたフェニル、

10

【0005】

3. 置換されないまたは2.1～2.14に記載したような置換分によって置換された次の基3.1～3.15

- 3.1. ピロール、
 3.2. ピラゾール、
 3.3. イミダゾール、
 3.4. トリアゾール、
 3.5. チオフェン、
 3.6. チアゾール、
 3.7. オキサゾール、
 3.8. イソキサゾール、
 3.9. ピリジン、
 3.10. ピリミジン、
 3.11. インドール、
 3.12. ベンゾチオフェン、
 3.13. ベンズイミダゾール、
 3.14. ベンゾキサゾールまたは
 3.15. ベンゾチアゾール

20

からのヘテロ芳香族基、

【0006】

4. $-OH$ でAは共有結合、
 5. $-OR^{14}$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ (式中、 R^{14} は、
 (1) $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
 (2) $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル、
 (3) ベンジルまたは
 (4) フェニルである)
 6. $-COOH$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ 、
 7. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
 8. $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、
 9. ハロゲンでAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ 、
 10. $-CN$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ 、
 11. $-NO_2$ でAは共有結合、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ または
 12. $-CF_3$

40

であり、

【0007】

- R^2 は、1. $HO(H)N-$ または
 2. $R^7 - O -$ (式中、 R^7 は

50

- 2.1. 水素原子
- 2.2. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
- 2.3. アリルまたは
- 2.4. ベンジルである)

であり、

R^3 および R^4 は、同一または異なりそして

- 1. 水素原子、
- 2. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
- 3. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは1個または2個の2.1 ~ 2.14に記載した置換分により置換されておりそしてmは0、1、2または3の整数である)、

10

4. $R^8 - (CO) -$ [式中、 R^8 は

- 4.1. $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、
- 4.2. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは1個または2個の2.1 ~ 2.14に記載した置換分により置換されておりそしてmは0、1、2または3の整数である)、

4.3. $R^7 - O - C(O) - (CH_2)_n$ - (式中、 R^7 は上述した通りでありそしてnは0、1、2、3、4、5または6の整数である)、

4.4. $R^7 - N(H) - \underline{CH(R^9)}$ - (式中、 R^7 は上述した通りでありそして R^9 は、蛋白質原性 - アミノ酸の特有の基でありそして R^9 は、置換されていないかまたは酸素または硫黄原子上において1個または2個の $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ベンジルまたはアリルにより置換されているかまたはN - 保護基により置換されている)、

20

4.5. $R^7 - C(O) - N(H) - \underline{CH(R^9)}$ - (式中、 R^7 および R^9 は、4.4において定義した通りである)、

4.6. $R^{10} - O - C(O) - N(H) - \underline{CH(R^9)}$ - (式中、 R^9 は4.4において定義した通りでありそして R^{10} は、

- 4.6.1. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
- 4.6.2. アリル、
- 4.6.3. ベンジルまたは
- 4.6.4. (9 - フルオレニル)メチルである)である]

30

【0008】

5. $R^{10} - O - C(O) -$ (式中、 R^{10} は4.6.1 ~ 4.6.4において定義した通りである)、

6. $R^{15} - SO_2 -$ (式中、 R^{15} は、

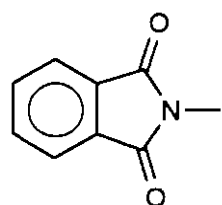
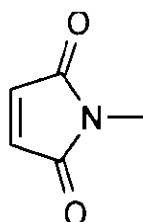
- 6.1. $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、
- 6.2. アリルまたは
- 6.3. フェニル - $(CH_2)_m$ - (式中、フェニルは置換されていないかまたは1個または2個の2.1 ~ 2.14に記載した置換分により置換されておりそしてmは0、1、2または3の整数である)、または

7. $H_2N - C(=NH) -$ であるか、または

40

R^3 および R^4 は、窒素と一緒にあって、式X aまたはX b

【化10】

(X_a)(X_b)

の基を形成するか、または

50

R^3 および R^4 は、窒素原子と一緒にあって、ニトロ基を形成し、

Aは、(a) 共有結合、

(b) $-O-$ 、

(c) $-CH=CH-$ または

(d) $-C-C-$ であり、

Bは、(a) $-(CH_2)_m-$ (式中、 m は上述した意義を有す)、

(b) $-O-(CH_2)_q-$ (式中、 q は1、2、3、4または5の整数である)、または

(c) $-CH=CH-$ であり、そして

Xは、 $-CH=CH-$ 、酸素原子または硫黄原子である。

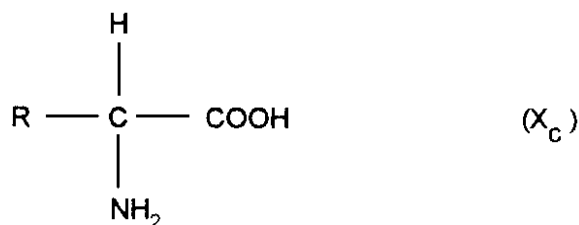
【0009】

10

“ハロゲン”なる用語は、弗素、塩素、臭素または沃素を意味するものとして理解されるべきである。“アルキル”または“アルケニル”なる用語は、炭素鎖が直鎖状または分枝鎖状である炭化水素基を意味するものとして理解されるべきである。環状アルキル基は、例えば3～6-員の単環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。“ R^9 は蛋白質原性 - アミノ酸の特有の基である”なる表現は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、グルタミン酸およびアスパラギン酸からなる群より選択されるアミノ酸を表す式Xc

【化11】

20



の基Rを意味するものとして理解されるべきでありそしてエナンチオマー形態ならびにラセミ体または何れかの望ましい混合物を使用することができる。これに対して使用される適当なN-保護基Eは、好ましくは、ペプチド化学において慣用のN-保護基、例えばウレタン型の保護基、例えばベンジルオキシカルボニル(Z)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)およびアリルオキシカルボニル(Alloc)または酸アミド型の保護基、特にホルミル、アセチルまたはトリフルオロアセチル、またはアルキル型の保護基、例えばベンジルである。(トリメチルシリル)エトキシカルボニル(Teoc)基(P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994)が、それに対して特に適していることが証明された。さらに、アルケニル基はまた、数個の二重結合を含有することもできる。

30

【0010】

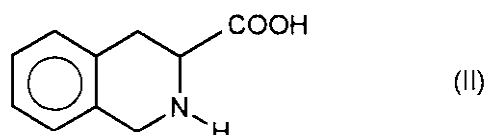
化学反応の出発物質は、既知であるかまたは文献から既知の方法によって容易に製造することができる。

40

さらに、本発明は、式Iの化合物および(または)式Iの化合物の立体異性形態および(または)式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩を製造する方法に関するものでありそしてこの方法は、

(a). 式II

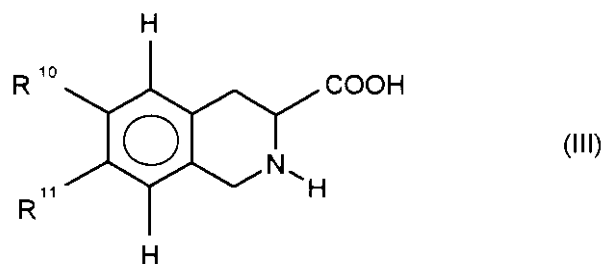
【化12】



50

の化合物を、式III

【化13】



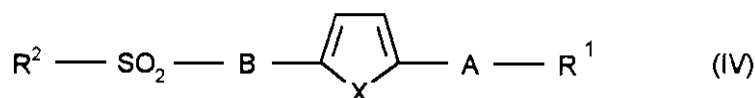
10

(式中、 R^{10} および R^{11} は、 $-NO_2$ または水素原子でありそして R^{10} および R^{11} は同一でない)の化合物に変換し、そして

(b). 塩基の存在下、またはもしも必要ならば脱水剤の存在下において、(a)で得られた式IIIの化合物を、式IV

【0011】

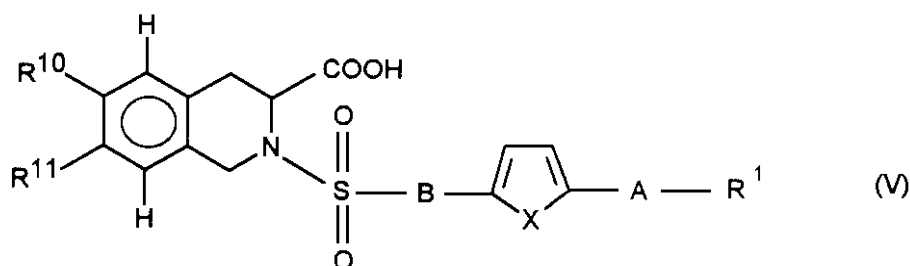
【化14】



20

(式中、B、X、Aおよび R^1 は式Iにおいて定義した通りでありそして R^2 は、塩素原子、イミダゾリルまたは $-OH$ である)の化合物と反応させて、式V

【化15】



30

(式中、 R^{10} および R^{11} は $-NO_2$ または水素原子でありそして R^{10} および R^{11} は同一でない)の化合物を得、そして

(c). (b)で得られた式Vの化合物を異性体分離に付しそして R^3 および R^4 が窒素原子と一緒になって6または7-位においてフェニル基に結合している NO_2 基を形成する式Iの化合物を得、または

(d). (c)で得られた化合物を、 R^3 および R^4 が水素である式Iの化合物に還元し、または

40

(e). (d)で得られた化合物を、カルボニルまたはスルホニルクロライド、カルボン酸またはスルホン酸イミダゾリド、クロロギ酸エステル、活性エステルまたは無水物でアシル化し、または

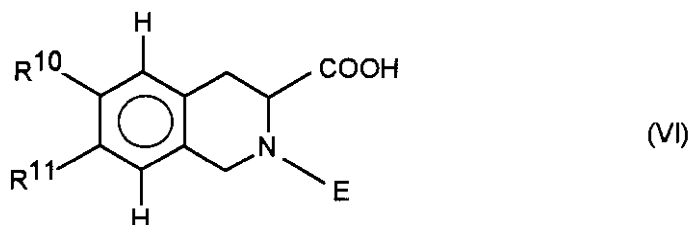
(f). (d)で得られた化合物を、適当なアミノ酸、カルボン酸、アルデヒドまたは任意に置換されたグアニジンと反応させ、または

(g). (d)で得られた化合物をアルキル化し、または

【0012】

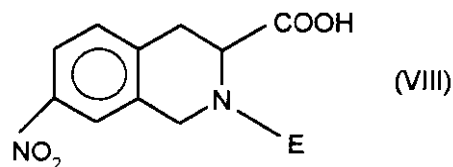
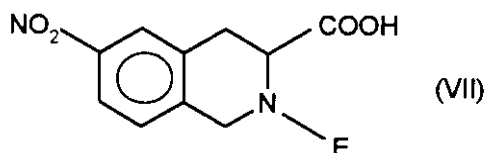
(h). (a)で得られた化合物を反応させて、式VI

【化16】



(式中、E は N - 保護基でありそして R¹⁰ および R¹¹ は上述した通りである)
 の化合物を得そして式 VI の化合物を式 VII および VIII

【化 17】



のレジオ異性体に分離しそしてニトロ基を (d) に記載したように反応させそして得られた化合物を (e)、(f) または (g) におけるように反応させ、または
 (i)、方法 (h)、(g)、(f)、(e) または (d) によって得られた化合物を反応させて相当するカルボン酸エステル (R² = O - R⁷) を得るかまたはそれをヒドロキシルアミンと反応させる (R² = - N(H) - OH) ことからなる。

【0013】

本発明はまた、医薬的に適当なそして生理学的に許容し得る賦形剤、添加剤および (または) 他の活性化化合物および補助剤と一緒にした式 I の化合物および (または) 式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩および (または) 式 I の化合物の任意の立体異性形態の少なくとも 1 種の化合物の有効な量を含む医薬組成物に関するものである。

薬理学的性質のために、本発明による化合物は、疾患の過程においてマトリックス - 分解メタロプロティナーゼの増加した活性が関与するすべての疾患の予防および治療に適している。これらは、変形性関節疾患、例えば変形性関節症、脊椎症、関節外傷または半月または膝蓋骨損傷または靭帯裂傷後の比較的長い関節固定化後の軟骨融解を包含する。さらにこれらはまた、結合組織の疾患、例えば膠原症、歯根膜疾患、創傷治癒疾患および運動機構の慢性疾患、例えば炎症的、免疫学的または代謝的に関連した急性および慢性の関節炎、関節症、筋痛症および骨代謝の疾患を包含する。式 I の化合物はまた、潰瘍、アテローム動脈硬化症および狭窄症の処理に適している。さらに、式 I の化合物は、炎症、癌腫症疾患、腫瘍転移の形成、悪液症、食欲不振および敗血症ショックの処理に適している。

【0014】

本発明による医薬組成物は、一般に経口的にまたは非経口的に投与される。直腸的または経皮的投与もまた可能である。

本発明はまた、医薬的に適当なそして生理学的に許容し得る賦形剤および適当である場合は、他の適当な活性化化合物、添加剤または補助剤を使用して、式 I の少なくとも 1 種の化合物を適当な投与形態にすることからなる医薬組成物の製法に関するものである。

適当な医薬製剤形態は、例えば顆粒、粉末、被覆錠剤、錠剤、(ミクロ)カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、エマルジョン、点滴剤または注射用溶液、そしてまた、活性化化合物を持続的に放出する製剤である。このような製剤においては、慣用の補助剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨潤剤、滑走剤または滑沢剤、風味料、甘味料および可溶化剤が使用される。あげることのできるしばしば使用される補助剤は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖、タルク、乳汁蛋白質、ゼラチン、澱粉、セルロースおよびその誘導体、動物および植物油、例えば魚肝油、ヒマワリ油、落花生油またはゴマ油、ポリエチレングリコールおよび溶剤、例えば滅菌水および一価または多価アルコール、例えばグリセロールである。

【0015】

医薬製剤は好ましくは、投与単位において製造されそして投与される。それぞれの単位は、活性成分として、本発明による式Ⅰの化合物の特定の用量を含有する。錠剤、カプセル、被覆錠剤または坐剤のような固体の投与単位においては、この用量は約1000mgまで、好ましくは約50～300mgとすることができそしてアンプル形態中の注射溶液においては、この用量は約300mgまで、好ましくは約10～100mgにすることができる。体重約70kgの成人患者の処理に対しては、式Ⅰによる化合物の効力によって、活性化化合物約20mg～1000mg、好ましくは約100mg～500mgの一日当たりの用量が適用される。しかしながら、ある状況下においては、より高いまたはより低い一日当たりの用量が適当である。一日当たりの用量は、個々の投与単位またはいくつかのより小さな投与単位の形態で1回投与することによって、および特定の時間的間隔で分割した用量を多数回投与することによって、投与することができる。

10

【0016】

¹H-NMRスペクトルは、一般に、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を使用しそして室温(RT)で、Varianからの200MHz装置またはBrukerからの400MHz上で記録した。とくにことわらない限り、使用した溶剤は、それぞれの場合において、DMSO-d₆である。一般に、最終生成物は、質量分析法(FAB-、ESI-MS)によって測定する。温度は であり、RTは室温(20～26)を意味する。使用した略号は、説明された通りであるかまたは慣用の慣習に相当する。

20

【0017】

【実施例】

実施例1：

(6/7)-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(R)-3-カルボン酸1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸100g(564ミリモル)を、-10の硫酸(強度98%、d 1.84)500mlに溶解または懸濁しそして-30に冷却した。それから、硫酸200mlに溶解しそして0に冷却した硝酸カリウム59g(584ミリモル)を、1.5時間の間に滴加する。内部温度は、この方法において再び-10に上昇する。硝酸塩の添加完了後に、混合物をさらに、-10で10分そして外部冷却なしに1時間攪拌する。混合物を氷上に注加しそして冷却しながら、濃アンモニア水溶液で中和する。25%強度の溶液約1.8Lを消費した。アミノ酸を濾去する前に、混合物を同容量の水でうすめる。得られた固体を再び水に懸濁しそして残留する可溶性アンモニウム塩から濾去する。それを多量の冷水で洗浄しそして減圧下60で乾燥する。

30

収量：110.1g(理論値の88%)。

融点：245(徐々に変色)、272～275(融解、分解)。

¹H-NMR：(400MHz、DCI/D₂O)3.05(dd, 1H, 7-異性体)；3.30(2dd, 重複, 2H, 6-および7-異性体)；3.44(dd, 1H, 6-異性体)；4.25(m, 3H)；7.20；7.80(2m, 3H)；6-異性体の割合：13%。

元素分析値：C 53.9(理論値 54.06)、H 4.50(理論値 4.55)、N 12.6(理論値 12.61)。

40

IR：1640(s)、1540(s)、1400(s)、1350(s)cm⁻¹。

【0018】

実施例2：

第3プトキシカルボニル-(6/7)-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(R)-3-カルボン酸

実施例1からの化合物13.3g(59.9ミリモル)を、ジ-第3ブチルジカーボネート13.1g(60ミリモル)および炭酸ナトリウム12.72g(120ミリモル)と一緒に、1：1のジオキサン/水300mlに溶解または懸濁しそして混合物を、室温で16時間攪拌する。それからジオキサンを回転蒸発器上で溜去しそして残留する水性懸濁液を

50

酢酸エチル 200 ml の層でカバーする。混合物を 5 に冷却し、1 N HCl を使用して pH 3 に酸性化しそして有機相を分離する。これを飽和 NaCl 溶液で 2 回洗浄しそして硫酸ナトリウム上で乾燥する。乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下で蒸発する。

収量：18.1 g (理論値の 94%)。

純度 / 異性体分布：HPLC 測定：Nucleosil RP18、125 × 4 mm、254 nm、アセトニトリル / 0.1 M 燐酸 5 : 95 ~ 70 : 30 ; 6 - 異性体：保持時間 14.19 分、7 - 異性体：保持時間 14.72 分。比約 1 : 9 ; 純度：99.0%。

¹H - NMR : (200 MHz) 1.4 (2 s, 9 H) ; 3.3 (m, 2 H) ; 4.4 - 5.0 (3 m, 3 H) ; 7.4 - 8.2 (5 m, 3 H) ; 12.7 (s, 1 H)。

【0019】

10

実施例 3 :

2 - 第 3 ブトキシカルボニル - 7 - ニトロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸ジシクロヘキシルアンモニウム

レジオ異性体を分離するために、実施例 2 からの化合物 10 g を、酢酸エチル 300 ml に溶解しそして室温で、酢酸エチル 10 ml 中のジシクロヘキシルアミン 1 当量 (6.2 ml) で処理する。n - ヘプタンの添加後、冷時において、ジシクロヘキシルアンモニウム塩が徐々に析出する。これを 16 時間後に濾去しそして乾燥する。さらに 2 回再結晶した後、6 - 異性体の割合は 1.0% 以下であって、全体の純度は 99% より大きい。さらに母液から物質を得ることができる。

収量：6.1 g (第 1 のフラクション)。

20

純度 / 異性体分布：HPLC 測定：Nucleosil RP18、125 × 4 mm、254 nm、アセトニトリル / 0.1 M 燐酸 5 : 95 ~ 70 : 30 ; 6 - 異性体：保持時間 13.51 分、7 - 異性体：保持時間 14.23 分。比 > 1 : 99。

¹H - NMR : (200 MHz) 0.9 - 1.9 (数個の m, 約 30 H) ; 2.7 - 3.05 ; 3.4 ; 4.6 (5 m, 約 5 H) ; 7.4 ; 8.0 (2 m, 3 H)。

比旋光度：-23.6° (MeOH、c = 1)。

【0020】

実施例 4 :

2 - 第 3 ブトキシカルボニル - 7 - ニトロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸

30

保護されたアミノ酸を遊離するために、実施例 3 からの DCHA 塩を、酢酸エチルに溶解しそして 10% 強度のクエン酸水溶液の過剰な量と一緒に振盪することによって抽出する。有機相を飽和 NaCl 溶液と一緒に振盪することによって抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥しそして減圧下で蒸発する。

収量：87% と 95% との間。

¹H - NMR : ジシクロヘキシルアミンの特有のシグナルは存在しない。遊離した化合物は直接さらに処理する。

【0021】

実施例 5 :

7 - ニトロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸塩酸塩

40

実施例 4 からの化合物 0.5 g (1.55 ミリモル) を、エーテル中で HCl 19 ml で処理しそして混合物を RT で 30 分攪拌し、蒸発乾固し、トルエンと一緒に数回共蒸発しそして減圧下で乾燥する。

収量：0.385 g (理論値の 96%)。

¹H - NMR : (200 MHz) 3.2 - 3.6 (m, 2 H) ; 4.3 - 4.6 (m, 3 H) ; 7.6 (d, 1 H) ; 8.1 (dd, 1 H) ; 8.3 (d, 1 H) ; 10.5 (s, br, 1 H)。

MS : 223.1 (M + H)。

比旋光度：+143.5° (c = 1, MeOH)。

【0022】

50

実施例 6 :

2 - 第 3 ブトキシカルボニル - 7 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸

実施例 4 からのニトロ化合物 38 g (117 ミリモル) を、パール装置中において 10 % Pd / C 2 g を使用して、メタノール中で RT および僅かに過剰の圧力下で 7 時間水素添加する。溶剤を蒸発した後、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄しそして水 / エタノールから再結晶しそして最後に減圧下で乾燥する。

収量 : 33 g (理論値の 95 %)。

^1H - NMR : (200 MHz) 1.4 (2 s, 9 H) ; 2.9 (m, 2 H) ; 4.2 - 4.8 (数個の m, 3 H) ; 6.4 (m, 2 H) ; 6.8 (m, 1 H)。

MS : 293.1 (M + H)。

比旋光度 : + 28.33 ° (c = 1、メタノール)。

【0023】

実施例 7 :

2 - 第 3 ブトキシカルボニル - (6 / 7) - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸

実施例 2 からのアミノ酸を還元するために、操作を実施例 6 に記載したように実施する。粗製生成物を減圧下で蒸発する。

^1H - NMR : (200 MHz) 1.4 (2 s, 9 H) ; 2.9 (m, 2 H) ; 4.2 - 4.8 (数個の m, 3 H) ; 6.4 (m, ブロード, 2 H) ; 6.8 (m, 1 H)。

MS : 293.1 (M + H)。

【0024】

実施例 8 :

2 - 第 3 ブトキシカルボニル - 7 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸 (別法)

実施例 7 からの異性体混合物を、沸騰加熱下でアセトニトリルで処理する。冷却後、それを濾去する。この処理を 2 ~ 3 回実施する。

^1H - NMR : (200 MHz) 1.4 (2 s, 9 H) ; 2.9 (m, 2 H) ; 4.2 - 4.8 (数個の m, 3 H) ; 6.4 (m, 2 H) ; 6.8 (m, 1 H) ; 実施例 6 からの相異なし。

MS : 293.1 (M + H)。

比旋光度 : + 28.13 ° (c = 1、メタノール)。

【0025】

実施例 9 :

7 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸ジ塩酸塩

実施例 8 からの化合物 0.5 g (1.7 ミリモル) を、エーテル中において RT で HCl で 30 分処理する。減圧下で蒸発した後、残留物をトルエンと一緒に共蒸発しそして油 - ポンプ真空下において溶剤残留物を除去して生成物を得る。

収量 : 0.41 g (理論値の 91 %)。

^1H - NMR : (200 MHz) 3.0 - 3.5 (m, 2 H) ; 4.2 - 4.5 (m, 3 H) ; 7.1 - 7.4 (2 m, 3 H) ; 10.0 (s, ブロード, 1 H)。

MS : 193.01 (M + H)。

比旋光度 : + 86.3 ° (c = 1、メタノール)。

【0026】

実施例 10 :

2 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 7 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - (N - ヒドロキシ) カルボキサミド

当該技術に精通せし者に知られている標準条件下において、方法変形 (a) において記載した経路 (4 - メトキシベンゼンスルホニルクロライドを使用したスルホンアミド形成、6 - / 7 - 異性体のクロマトグラフィー精製 (実施例 13)、アミノ基へのニトロ基の還元 (実施例 12) および Boc 保護基の導入) によって、実施例 1 に記載した化合物から 2

10

20

30

40

50

- (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 7 - (第3ブトキシカルボニル) - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸を得る。

ヒドロキサム酸を製造するために、2 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 7 - (第3ブトキシカルボニル) - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (R) - 3 - カルボン酸 10 g (22 ミリモル) を、テトラヒドロフラン (THF) 100 ml に溶解し、-15℃に冷却しそして連続的にクロロギ酸エチル 2.1 ml (22 ミリモル)、N - メチルモルホリン 4.8 ml (44 ミリモル) そしてこの温度で45分後に、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン 13.5 ml (110 ミリモル) で処理する。混合物をさらにRTで3時間攪拌し、溶剤を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルにとりそして連続的に、10%強度のクエン酸溶液、10%強度の炭酸ナトリウム溶液および飽和NaCl溶液と一緒に振盪することによって抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして回転蒸発器中で蒸発しそして溶剤残留物を油 - ポンプ真空中で除去する。

10

【0027】

実施例11として記載されるこの化合物 (全体の収量9.1 g) の2.6 g を、クロマトグラフィー精製後、ジエチルエーテル中においてHCl 50 ml で処理しそして混合物をRTで30分攪拌する。それからそれを減圧下で蒸発しそして残留物をトルエンと一緒に共蒸発する。

収量: 1.97 g (理論値の89%)。

¹H - NMR: 2.75 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.40 (m, 3H); 6.9 - 7.3 (m, 3H); 7.0; 7.7 (2d, 4H); 8.8; 9.3; 10.7 (3s, 3H)。

20

以下の表1に記載した化合物を、上記実施例と同様にして製造した。

【0028】

【表1】

表 1

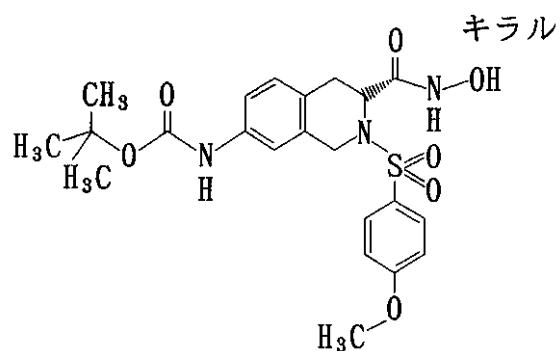
実施例
番号

構 造

備 考

MS(M+H)

11

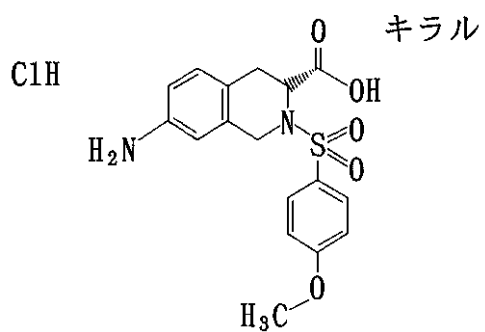


R-異性体

478.1

10

12

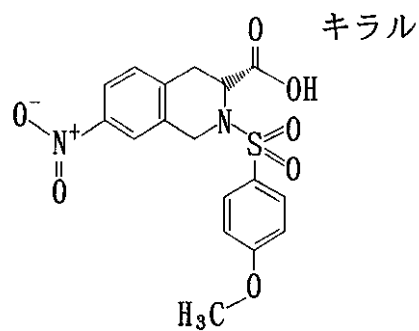


R-異性体

331.1

20

13

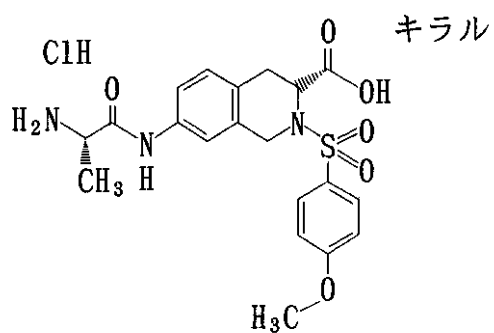


R-異性体

393.2

30

14



R-異性体

434.2

40

【 0 0 2 9 】

【 表 2 】

表1の続き

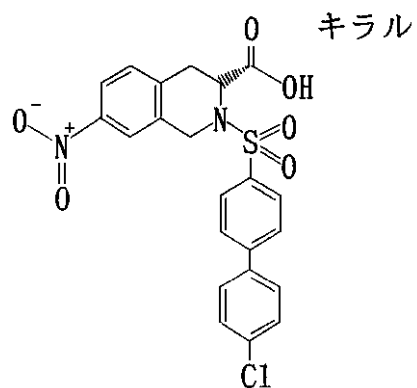
実施例
番 号

構 造

備 考

MS(M+H)

15

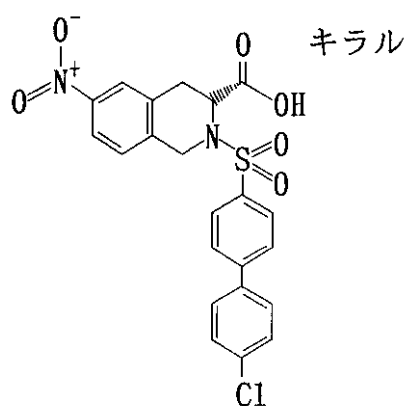


R-異性体

473.1

10

16

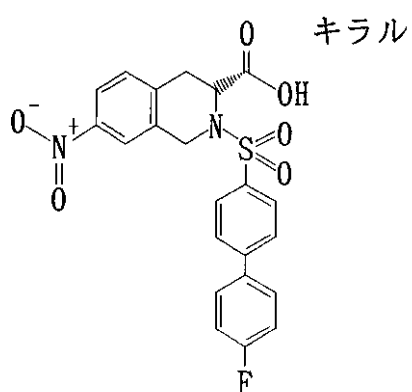


R-異性体

473.1

20

17



R-異性体

457.2

30

40

【 0 0 3 0 】

【 表 3 】

表 1 の続き

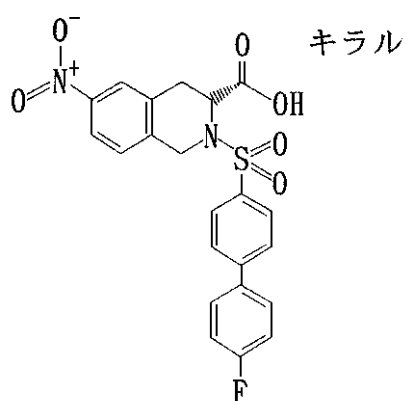
実施例
番 号

構 造

備 考

MS(M+H)

18

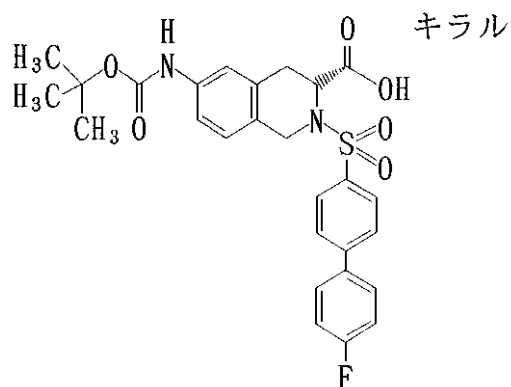


R-異性体

457.2

10

19

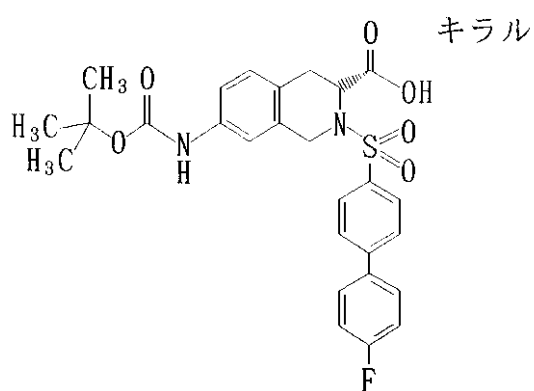


R-異性体

542.2

20

20



R-異性体

527.2

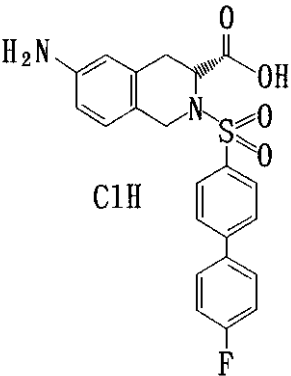
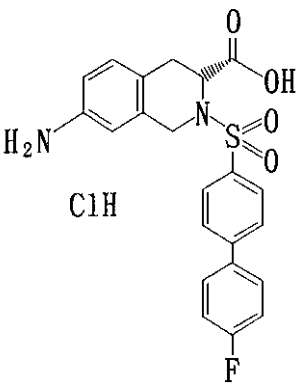
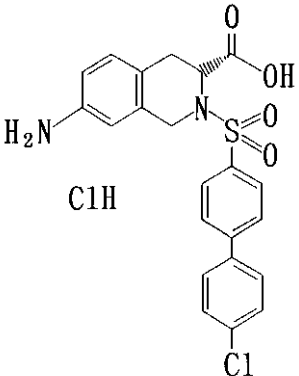
30

40

【 0 0 3 1 】

【 表 4 】

表1の続き

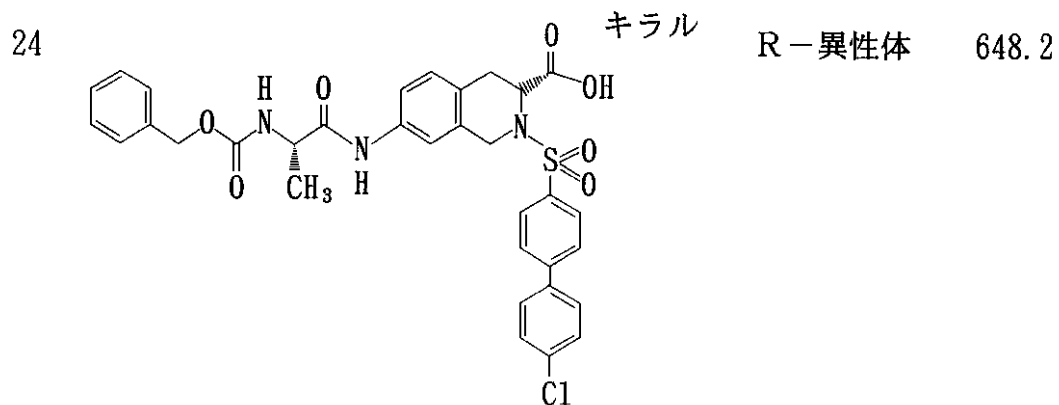
実施例 番 号	構 造	備 考	MS(M+H)
21		キラル R-異性体	427.2
22		キラル R-異性体	427.2
23		キラル R-異性体	409.2

【 0 0 3 2 】

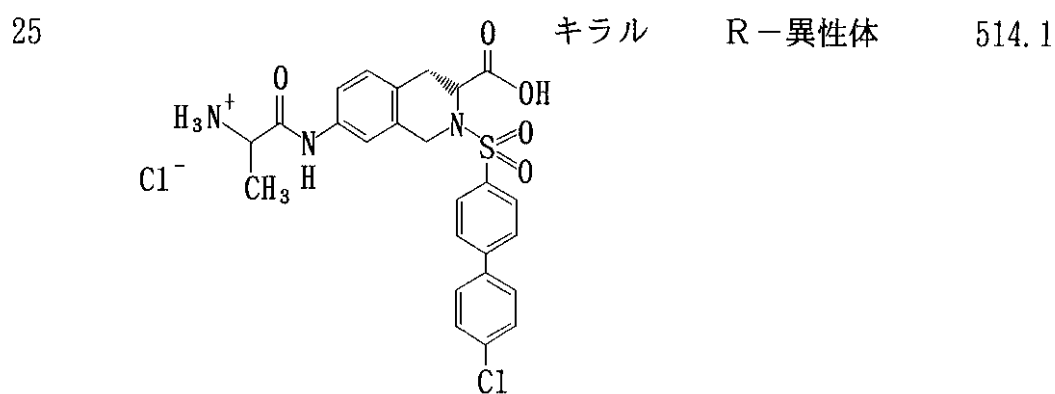
【 表 5 】

表1の続き

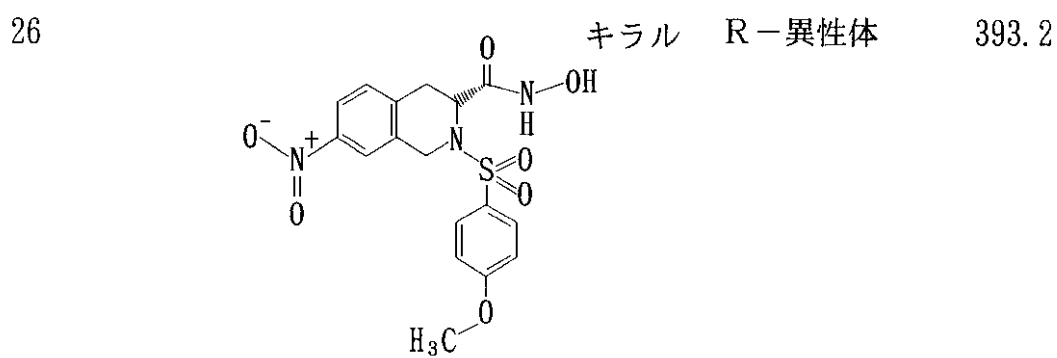
実施例 番 号	構 造	備 考	MS(M+H)
------------	-----	-----	---------



10



20



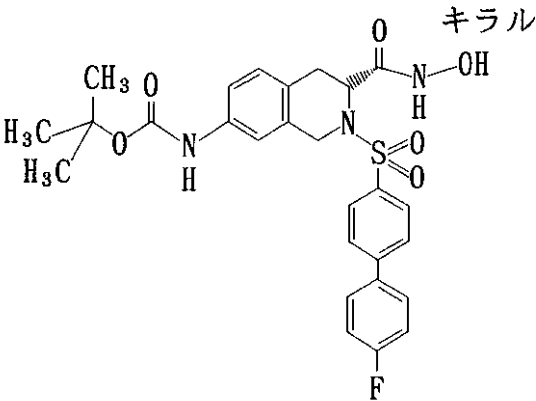
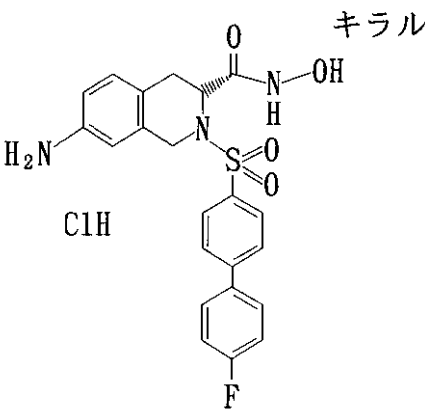
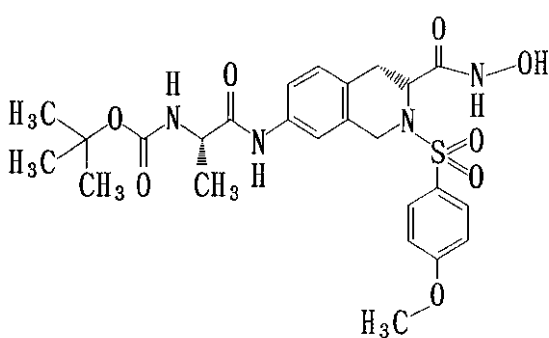
30

【 0 0 3 3 】

【 表 6 】

40

表 1 の続き

実施例 番 号	構 造	備 考	MS(M+H)
27		R-異性体	542.2
28		R-異性体	442.1
29		R-異性体	449.2

【 0 0 3 4 】

【 表 7 】

表1の続き

実施例 番 号	構 造	備 考	MS(M+H)
30		R-異性体	449.2
31		R-異性体	478.0
32		R-異性体	683.3

【0035】

薬理学的実施例

ヒトのストロメリシンおよび好中球コラゲナーゼの触媒ドメインの酵素活性の製造および測定

2種の酵素 - ストロメリシン (MMP-3) および好中球コラゲナーゼ (MMP-8) を、Ye等 (Biochemistry ; 31(1992) 11231-11235頁) によって製造した。酵素活性または酵素阻害剤作用を測定するために、緩衝溶液 70 μl および酵素溶液 10 μl を、場合によっては酵素阻害剤を含有する 10% (v/v) 強度のジメチルスルホキシド水溶液 10 μl と一緒に 15 分インキュベートする。基質 1 ミリモル/L を含有する 10% (v/v) 強度のジメチルスルホキシド水溶液 10 μl の添加後、酵素反応を蛍光分光法 (328 nm(ex) / 393 nm(em)) によって監視する。

酵素活性は、吸光増加 / 分として示される。表 2 に示した IC_{50} 値は、酵素の 50 % 阻害を与えるそれぞれの場合における阻害剤の濃度として測定される。

緩衝溶液は、0.05 % の Brij (Sigma, Deisenhofen, Germany) そしてまた 0.1 モル / L の トリス / HCl、0.1 モル / L の NaCl、0.01 モル / L の $CaCl_2$ および 0.1 モル / L の ピペラジン - N,N - ビス [2 - エタンスルホン酸] を含有する (pH = 6.5)。

酵素溶液は、Ye等によって製造された酵素ドメインの 1 種 5 μ g / ml を含有する。基質溶液は、1 ミリモル / L の 蛍光発生基質 (7 - メトキシクマリン - 4 - イル) アセチル - Pro - Leu - Gly - Leu - 3 - (2 , 4 - ジニトロフェニル) - L - 2 , 3 - ジアミノプロピオニル - Ala - Arg - NH_2 (Bachem, Heidelberg, Germany) を含有する。

10

【 0 0 3 6 】

【 表 8 】

表 2		
実施例番号	MMP-3	MMP-8
10	1×10^{-8}	2×10^{-9}
11	2×10^{-8}	3×10^{-9}
15	6×10^{-7}	3×10^{-8}
16	5×10^{-7}	2×10^{-8}
17	1×10^{-6}	4×10^{-8}
18	5×10^{-7}	2×10^{-8}
19	4×10^{-7}	3×10^{-8}
20	2×10^{-6}	1×10^{-7}
21	2×10^{-7}	8×10^{-9}
22	3×10^{-7}	8×10^{-9}
23	2×10^{-7}	7×10^{-9}
24	3×10^{-7}	6×10^{-8}
25	2×10^{-7}	1×10^{-8}
26	8×10^{-8}	8×10^{-9}
27	1×10^{-7}	1×10^{-8}
28	2×10^{-8}	2×10^{-9}
29	2×10^{-8}	2×10^{-9}
30	3×10^{-8}	5×10^{-9}
31	2×10^{-8}	4×10^{-9}
32	4×10^{-7}	1×10^{-8}

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

(72)発明者 マンフレト・シュドク
ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 7 エプシュタイン / タウヌス・エーベルレシュトラーセ 2 8

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特表 2 0 0 0 - 5 0 0 1 4 5 (J P , A)
特開平 0 6 - 2 5 6 2 9 3 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 0 7 4 6 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 217/26
A61K 31/47
A61P 19/00
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
WPI