

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5913651号
(P5913651)

(45) 発行日 平成28年4月27日(2016.4.27)

(24) 登録日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1

請求項の数 8 外国語出願 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-15025 (P2015-15025)	(73) 特許権者	511154397
(22) 出願日	平成27年1月29日(2015.1.29)		アクイラス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2011-543616 (P2011-543616) の分割		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01 890, ウィンチェスター, ミスティ ック バレー パークウェイ 225
原出願日	平成21年12月21日(2009.12.21)	(74) 代理人	100079108
(65) 公開番号	特開2015-83610 (P2015-83610A)		弁理士 稲葉 良幸
(43) 公開日	平成27年4月30日(2015.4.30)	(74) 代理人	100109346
審査請求日	平成27年1月29日(2015.1.29)		弁理士 大貫 敏史
(31) 優先権主張番号	61/214, 863	(74) 代理人	100117189
(32) 優先日	平成21年4月29日(2009.4.29)		弁理士 江口 昭彦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100134120
(31) 優先権主張番号	61/203, 548		弁理士 内藤 和彦
(32) 優先日	平成20年12月23日(2008.12.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

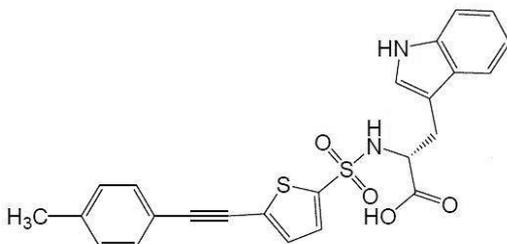
(54) 【発明の名称】 疼痛および他の疾患の処置のための化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経因性疼痛状態を処置するための非ヒドロキサム酸含有組成物であって、

【化 1 A】



5

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 2】

神経因性疼痛状態を経口で処置するための、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記神経因性疼痛状態が、疼痛に対する高いまたは過度の感受性；急性疼痛；火傷性疼

痛；非定型顔面痛；ウイルス感染症関連疼痛；神経痛；および有痛性糖尿病性神経障害からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記疼痛に対する高いまたは過度の感受性が、痛覚過敏症、灼熱痛および異痛症からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ウイルス感染症関連疼痛が、ヘルペス後神経痛である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記神経因性疼痛が、多発性硬化症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、歯周病、ウイルス感染症、および帯状ヘルペスからなる群から選択される疾患に伴う、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

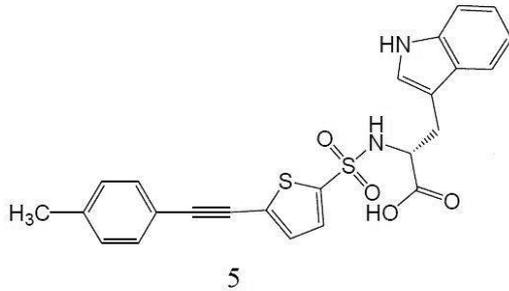
10

【請求項 7】

神経因性疼痛を治療するための非ヒドロキサム酸含有医薬組成物であって、

A)

【化 2 A】



20

;

B) 薬学的に許容される担体；ならびに

C) (a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX - 2 選択性阻害剤；(d) COX - 1 阻害剤；(e) 免疫抑制薬；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤；および(h) 炎症促進性サイトカイン産生の小分子阻害剤からなる群から選択されるメンバー

30

を含む医薬組成物。

【請求項 8】

神経因性疼痛を経口で治療するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般にメタロプロテアーゼ阻害化合物に関し、より具体的にはエチニル MMP 阻害化合物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

炎症は、病原体、損傷細胞または刺激物などの有害な刺激に対する維管束組織の複雑な生物学的応答と定義される。炎症は、生物体が、有害な刺激を排除し、かつその組織の治癒過程を開始させようとする保護的な試みである。炎症は、急性（応答の初期段階）の場合もあれば慢性（長い時間かかって起こる）の場合もある。急性炎症は多核白血球に関係しているが、慢性炎症は単球、マクロファージ、リンパ球およびプラズマ細胞（集合的に、単核白血球）に関係している。急性炎症と慢性炎症の 1 つの作用は、神経障害性かまたは侵害受容性の痛覚である。神経因性疼痛に伴ういくつかの一般的な病気は、腰痛、神経痛 / 線維筋痛、糖尿病性神経因性疼痛および多発性硬化症に伴う疼痛である。侵害受容性

50

疼痛に伴う一般的な病気は関節痛、特に変形性関節症および関節リウマチ、術後疼痛、癌関連疼痛ならびにHIV関連疼痛である。

【0003】

マトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)は、胚発、再生産および組織リモデリングなどの正常な生理学的過程における結合組織の破壊を媒介すると報告されている構造的に関連した亜鉛含有酵素のファミリーである。MMPの過剰発現またはMMP間の不均衡は、細胞外マトリクスまたは結合組織の破壊を特徴とする炎症性疾患、悪性疾患および変性疾患過程における因子として提案されている。したがって、MMPは、関節リウマチ、変形性関節症、骨粗しょう症、歯周炎、多発性硬化症、歯肉炎、角膜上皮潰瘍および胃潰瘍、アテローム性動脈硬化症、新生内膜増殖(これは再狭窄および虚血性心臓麻痺をもたらす)ならびに腫瘍転移などのいくつかの炎症性疾患、悪性疾患および変性疾患における治療用阻害剤の標的である。MMP-2(72kDaゼラチナーゼ/ゼラチナーゼA)は、基底膜の細胞外マトリクス成分を分解する。その基質には、IV型およびV型コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチンおよび変性間質コラーゲンが含まれる。このプロテイナーゼに起因するマトリクス分解は、アテローム性動脈硬化症、炎症、脳卒中などの疾患ならびに腫瘍の成長および転移の進行において重要な役割を果たすことが示されている。しかし、疼痛を治療するためのMMP阻害剤、特にMMP-2に対する阻害剤の使用を実証する文献はそれほど見られない。例えば、Yamamotoとその共同研究者(Neuroscience Letters、347巻(2号)、(2003年)、77~80頁)は、ホルマリントテスト(炎症性痛覚のモデル)でラットの髄腔内にMMP-2を注射すると、第1相刺激行動は抑制されるが、第2相行動は抑制されず、この鎮痛作用は、広範なヒドロキサム酸含有MMP阻害剤ONO-4817(K_i 値は、MMP-12、MMP-2、MMP-8、MMP-13、MMP-9、MMP-3およびMMP-7について、それぞれ、0.45、0.73、1.1、1.1、2.1、42および2500nMである)によってアンタゴナイズされることを示した。MMP阻害剤ONO-4817を単独で投与した場合、これはラットのホルマリントテストに影響を及ぼさなかった。

【0004】

最近、Jiとその共同研究者(Nature Medicine 14巻(13号)、(2008年)、331~336頁)は、脊髄神経結紮動物モデルによって、特定のマトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)が、損傷の早期段階の間に上方調節されたことを見出している。具体的には、彼らは、L5脊髄神経結紮(SNL)神経因性(neuropathic)疼痛モデルの初期段階においてMMP-9は、損傷を受けた後根神経節(DRG)一次知覚性ニューロンにおいて上方調節され(最初の日、次いで3日後に減退する)、MMP-2はこのモデルにおいて応答が遅延する(上方調節は7日目から開始され、21日目でも持続している)ことを見出した。彼らは、MMP-2は、IL-1の切断および星状(astocytic)細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)の活性化によって神経因性疼痛を誘発することも見出した。彼らはまた、そのモデルにおいて、内在性マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤(TIMP-1およびTIMP-2)も神経因性疼痛を抑制することも見出した。Kobayashiとその共同研究者(Molecular and Cellular Neuroscience、39巻、(2008年)、619~627頁)も最近、MMPが末梢ミエリン塩基性タンパク質(MBP)を分解すること、および広範なヒドロキサム酸含有MMP阻害剤(GM6001)が機械的侵害受容を弱めることを見出されることを実証した。

【0005】

マトリクスメタロプロテイナーゼは、若干の適応症において臨床的に試験されている。それは関節炎および癌において最も多くなされている。腫瘍適応症のための臨床試験に入っている阻害剤には、プリノマスタット(AG3340; Agouron/Pfizer)、BAY12-9566(Bayer Corp.)、パチマスタット(batimistat)(BB-94; British Biotech, Ltd)、BMS-275291(元のD2163; Celltech/Bristol-Myers Squibb

10

20

30

40

50

b)、マリマスタット(BB 2516; British Biotech, Ltd./ Schering-Plough)およびMMI270(B)(元のCGS-27023A; Novartis)が含まれる。ヒドロキサム酸含有MMP阻害剤の多くは、ヒトにおいて非常に広範な毒性を示す。例えば、ヒドロキサム酸部分を含むマリマスタットは、ヒトにおいて時間および用量依存性の筋骨格毒性(関節痛、筋肉痛、腱炎)を示した。マリマスタットについての他の毒性には、腹水症、播種性癌、悪寒、胆管炎、目まい、呼吸困難、浮腫、疲労、発熱、胃腸の(食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、便秘)、消化管出血、頭痛、胸焼け、肝障害、高カルシウム血症、高血糖症、発疹および息切れが含まれる。MMP阻害剤の多くによって示される毒性がヒドロキサム酸部分に起因するかどうかは分かっていないが、ヒドロキサム酸基を含まないMMP阻害剤を有することは多くの潜在的代謝ライアビリティーを減少させることは明らかである。もっぱらヒトにおける癌治療のために試験されている若干の非ヒドロキサム酸含有化合物のうちの1つは、トリプトファンをベースとした酸、S-3304((R)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-p-トリルエチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-プロピオン酸)であり、これは、動物またはヒトにおいて、筋骨格毒性が認められたという証拠はない。しかし、S-3304は、ヒトにおいて頭痛、眠気、嘔吐、吐き気および胃腸痛などの有害事象をもたらすことが分かっている(van Marle, S.ら、Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2005年; 43巻:282~293頁)。ヒト血液におけるこの化合物の他の分析では、いくつかのヒドロキシル化代謝産物の生成が見出された(Chiappori, A.A.ら、Clin. Cancer Res. 2007年、13巻(7号)、2091~2099頁)。主要な代謝産物のうちの2つは、トリプトファン部分のインドール環周りのヒドロキシル化に関係している。別の代謝産物は、分子のトルエンメチル部分のヒドロキシル化に関係している。そうした代謝的に誘発されるヒドロキシル化の速度を低下させるとS3304の代謝ライアビリティーを低下させ、かつ/または化合物の全体的な生物学的利用能を増進させ、たぶん、標的組織の曝露への増進をもたらすことは明らかである。

【0006】

Kushnerとその共同研究者(Kushner, D.J.; Baker, A.; Dunstall, T.G. Can J. Physiol Pharmacol, 77巻(2号)、(1999年)79~88頁)は、薬物中に重水素をいかに取り込むと、代謝的誘発転換、特にシトクロムP450によって媒介された転換のレベルをしばしば低下させることができるかという例を示している。シトクロムP450誘発代謝のこの減少速度は、時には高い生物学的利用能と直接言い換えることができる。その理由は、薬物における重水素による水素の原子置換は、非重水素化バージョンのそれと非常に似た三次元表面を保ちながら、その薬物の炭素-重水素結合の強さを変えるという事実によるものである。重水素による水素の置換は、薬物の薬物動態を変え得る同位体効果を与えることができる。C-H結合の切断が律速段階である反応では、C-D類似体の同じ反応は低下することになる。例えば、Schneiderとその共同研究者(Schneider, F.ら、Birds Pharma GmbH, Arzneimittelforschung(2006年)、56巻(4号)、295~300頁)は、COX-2阻害剤ロフェコキシブ(Refecoxib)(4-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-フェニル-5H-フラン-2-オン)の芳香環の1つの周りの水素原子のいくつかを重水素(2', 3', 4', 5'および6'の位置)で置き換えると、そのCOX-2選択性に影響を及ぼすことなく、薬物の経口生物学的利用能を増進させることを示している。この考え方を、トリプトファンをベースとした酸S-3304に適用すると、シトクロムP-450ヒドロキシル化(hydroxylation)に対するその感受性を低下させることができ、最終的にその総括的生物学的利用能を、またたぶんその標的組織化合物濃度を高めることができる。

【0007】

薬物中に重水素を取り込むことの可能性のある他の影響はその多形(すなわち、異なる

10

20

30

40

50

結晶形態)特性である。例えば、HirotaおよびUrushibara(非特許文献1)は、アロけい皮酸の単一のビニル水素を重水素で置き換えると、その分子の融点とX線回折パターンの強度の両方を変えることができることを示している。Lin and Guillary(非特許文献2)は、スルファニルアミド-d4が、その対応する非重水素化形態と比較して、様々な結晶状態についてより小さい転移熱および融解熱を示したことを示している。最後に、Crawfordとその共同研究者(Crawford, S.ら、非特許文献3)は最近、完全に重水素化されたピリジンの結晶形態は、非重水素化親で高圧下においてのみ得られる独特な構造をとることを示した。彼らの研究は、水素を重水素で置き換えると、近接する分子中の種々の原子間の相互作用の強度を変え、結晶配置のエネルギー的により好都合なものへの変化を引き起こすことを明らかに示した。結晶配置または多形体のこの変化は、改善された溶解特性と高い生物学的利用能を可能にする

10

【0008】

フェニルエチニル-チオフェン官能基を含み、ヒドロキサム酸官能基をもたない一連のMMP阻害化合物を開示する。さらに、本発明は、本発明の化合物および患者における疼痛の治療方法に関する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Bulletin of the Chemical Society of Japan、32巻(7号)、(1959年)、703~706頁

20

【非特許文献2】Journal of Pharmaceutical Science、59巻(7号)、(2006年)、972~979頁

【非特許文献3】Angewandte Chemie International Edition、48巻(4号)、(2009年)、755~757頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、新規な部類のアルキン含有医薬品に関する。具体的には、本発明は、強力なMMP阻害活性を示すフェニルエチニル-チオフェン基を含む新規な部類のMMP阻害化合物を提供する。

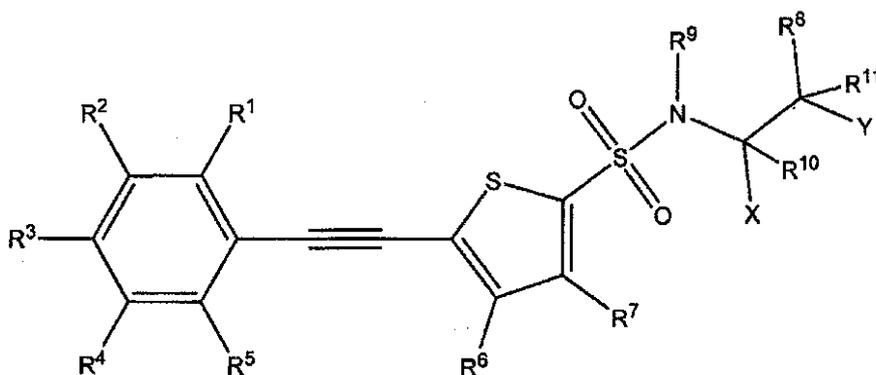
30

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式(I)の化合物、

【化33】



(I)

40

(式中、

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ピシクロアルキルアルキル、ヘテロピシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

10

Xは、 COOH 、 PO_3H 、 COOD および PO_3D からなる群から独立に選択され；

20

Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロ、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ピシクロアルキルアルキル、ヘテロピシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、フルオロアルキル、フルオロピシクロおよびフルオロヘテロピシクロからなる群から独立に選択され；

30

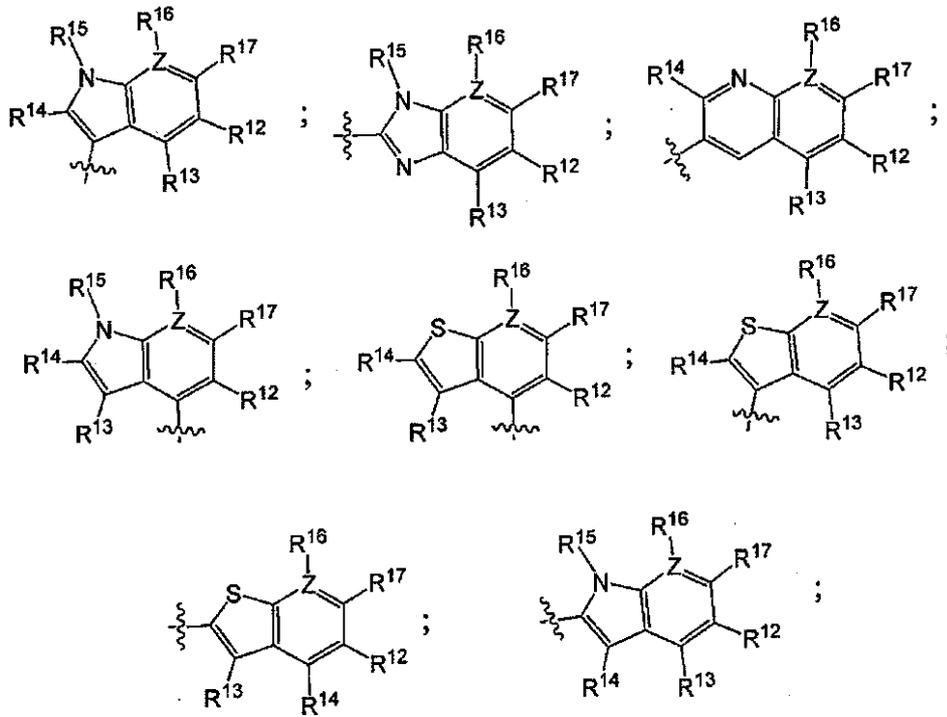
R^9 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、フルオロアルキルから独立に選択される)

またはN-オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体。

(項目2)

Yが、

【化34】



10

20

(式中：

R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁷のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ピシクロアルキルアルキル、ヘテロピシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、NO₂、NR⁹R⁹、NR⁹NR⁹R⁹、NR⁹N=CR⁹R⁹、NR⁹SO₂R⁹、CN、C(O)OR⁹およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

30

R⁹は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；

R¹⁵は、水素、重水素、メチル、アルキル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；

40

ZはCまたはNであり；

(1) ZがCである場合、R¹⁶は、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ピシクロアルキルアルキル、ヘテロピシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロア

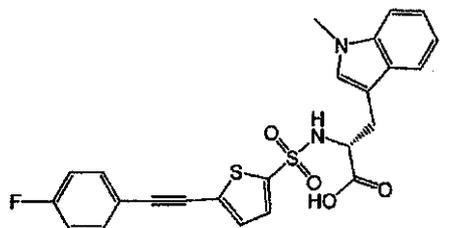
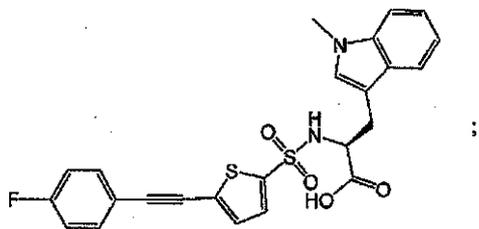
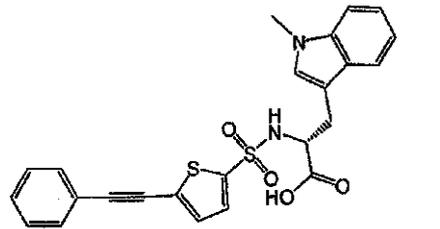
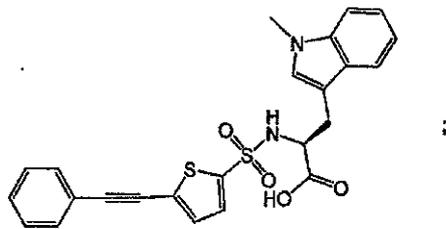
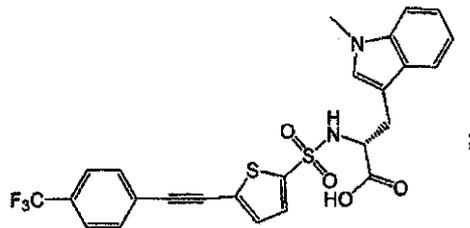
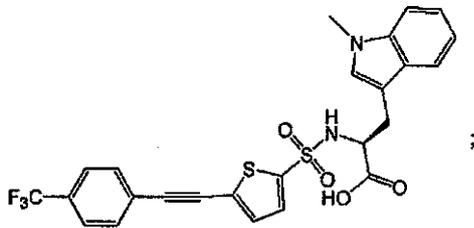
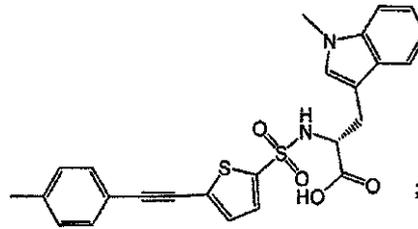
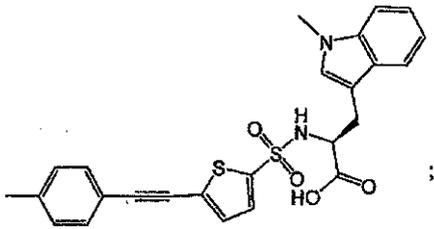
50

ルキル縮合ヘテロアリアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリアルキル、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9$ 、 R^9 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリアルキルは任意選択で1回または複数回置換されているか；あるいは、

(2) ZがNである場合、 R^{16} は原子でも結合でもない) からなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

【化35】



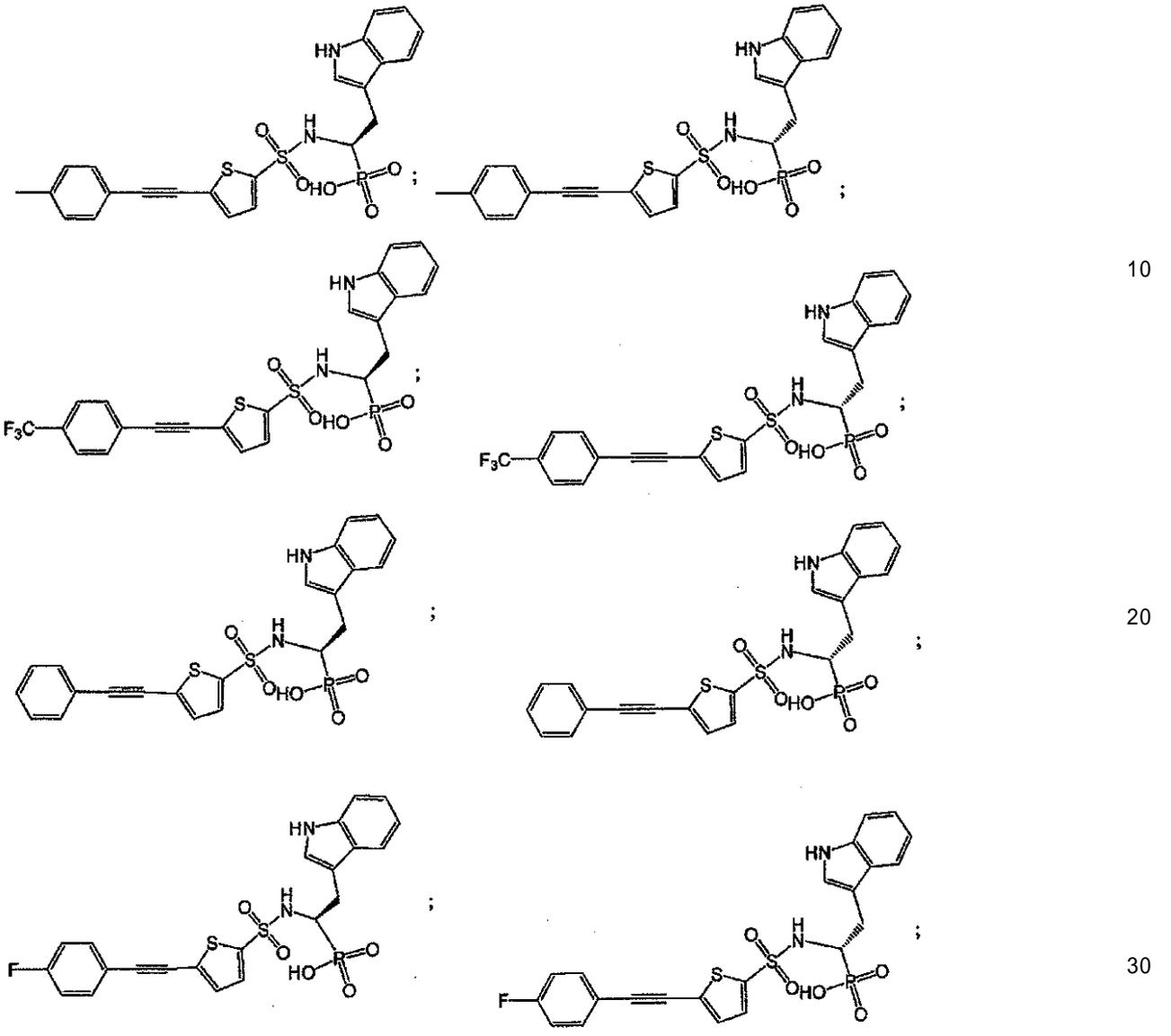
10

20

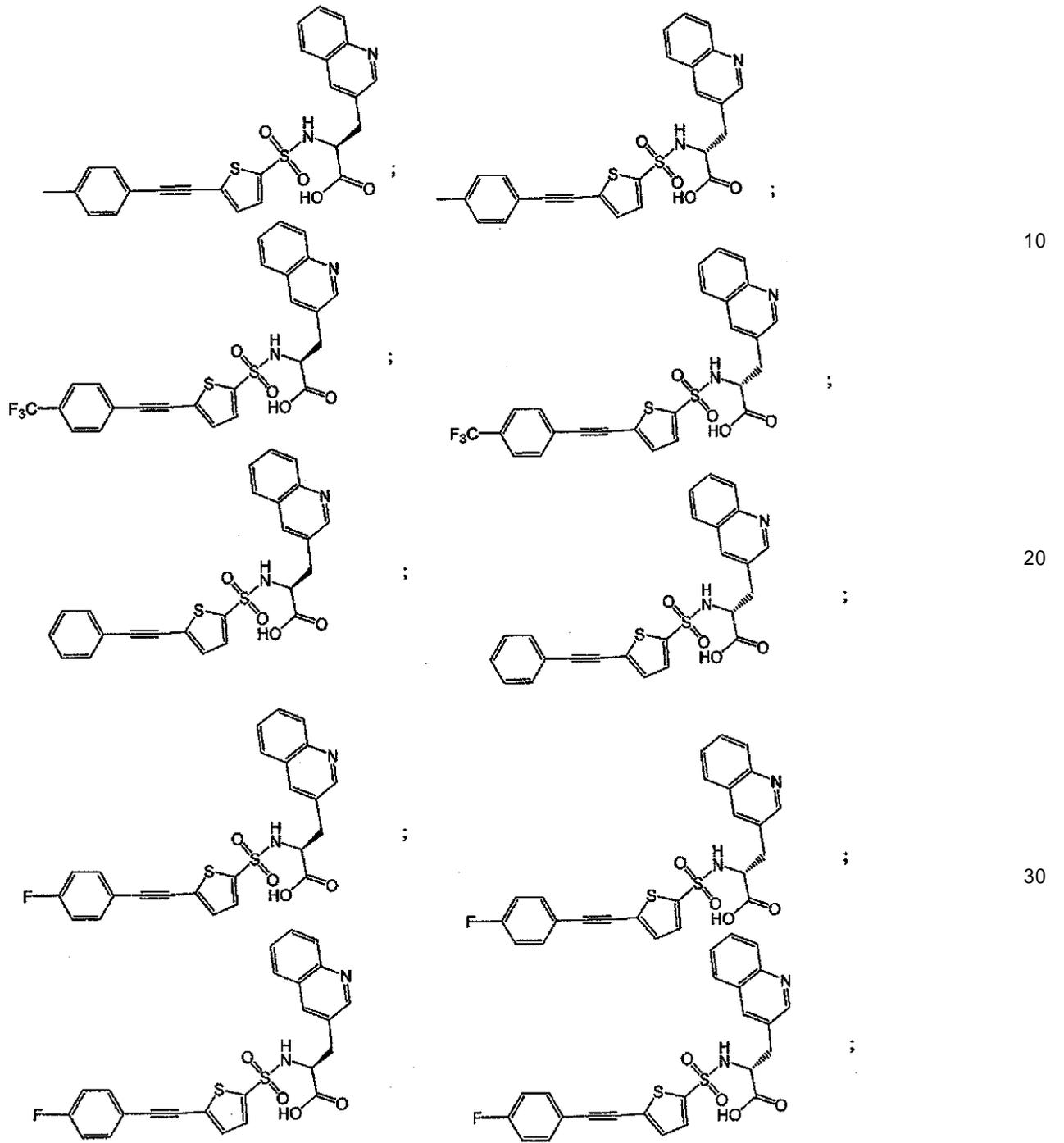
30

40

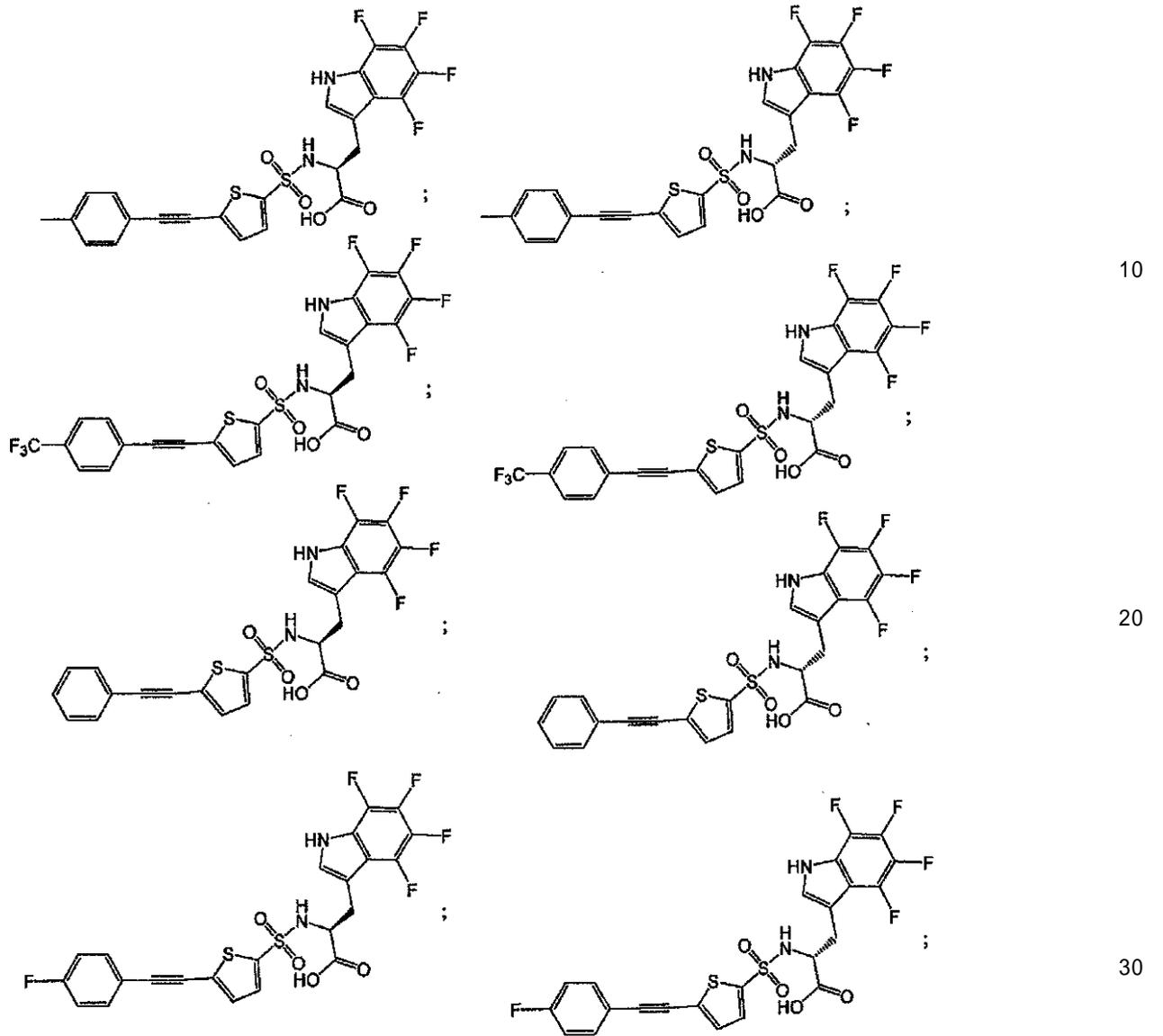
【化 3 6】



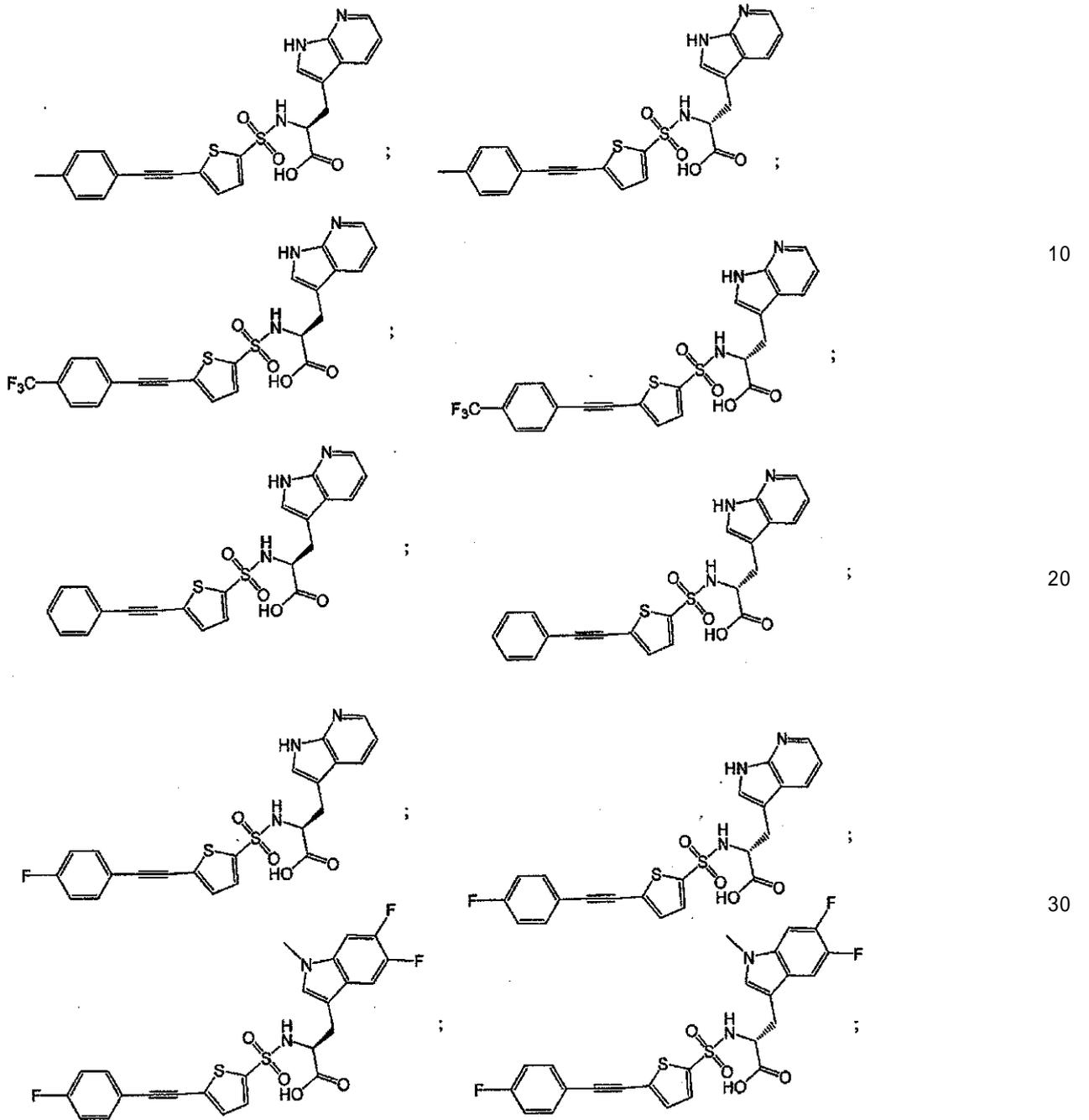
【化 3 7】



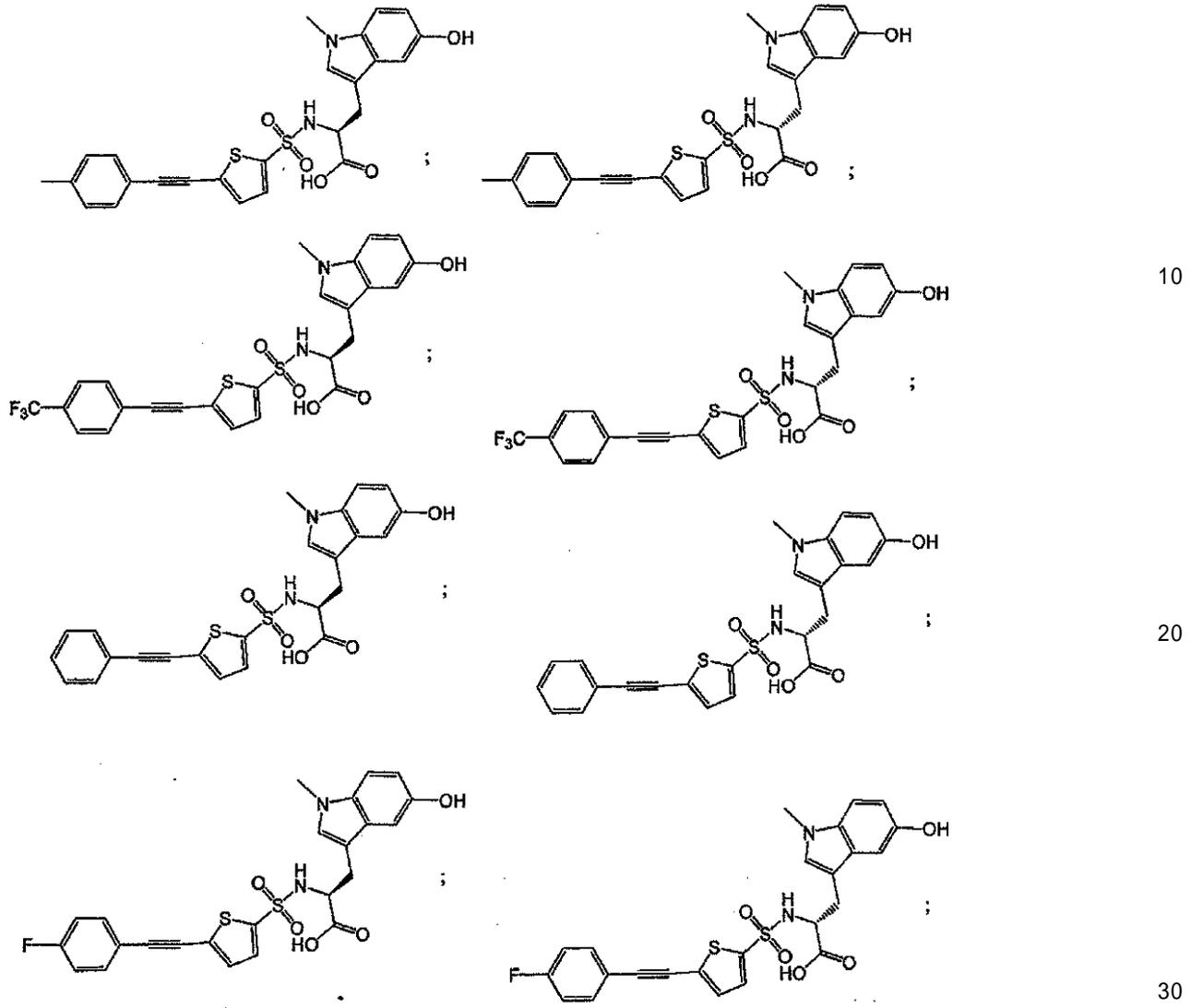
【化 3 9】



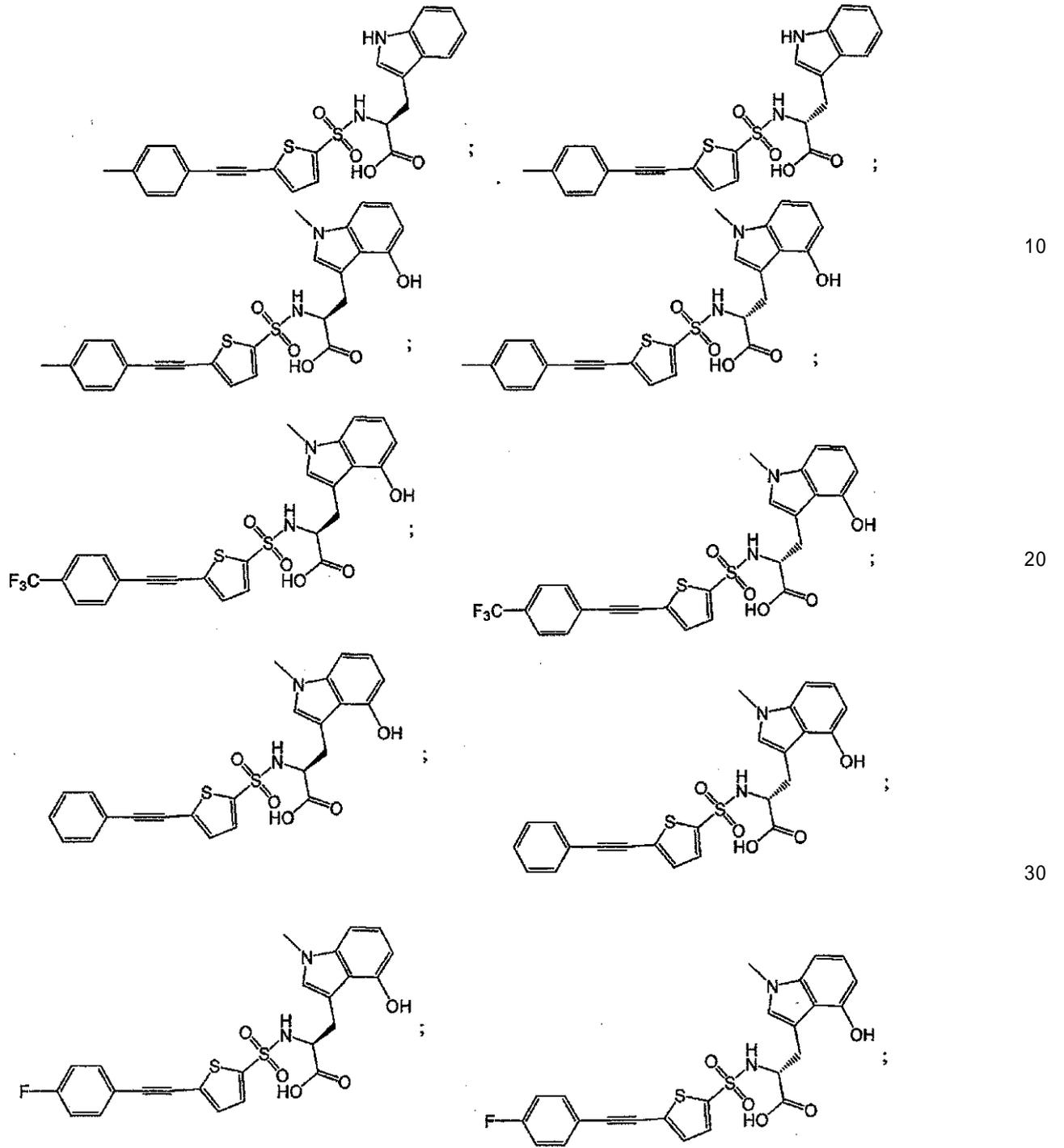
【化40】



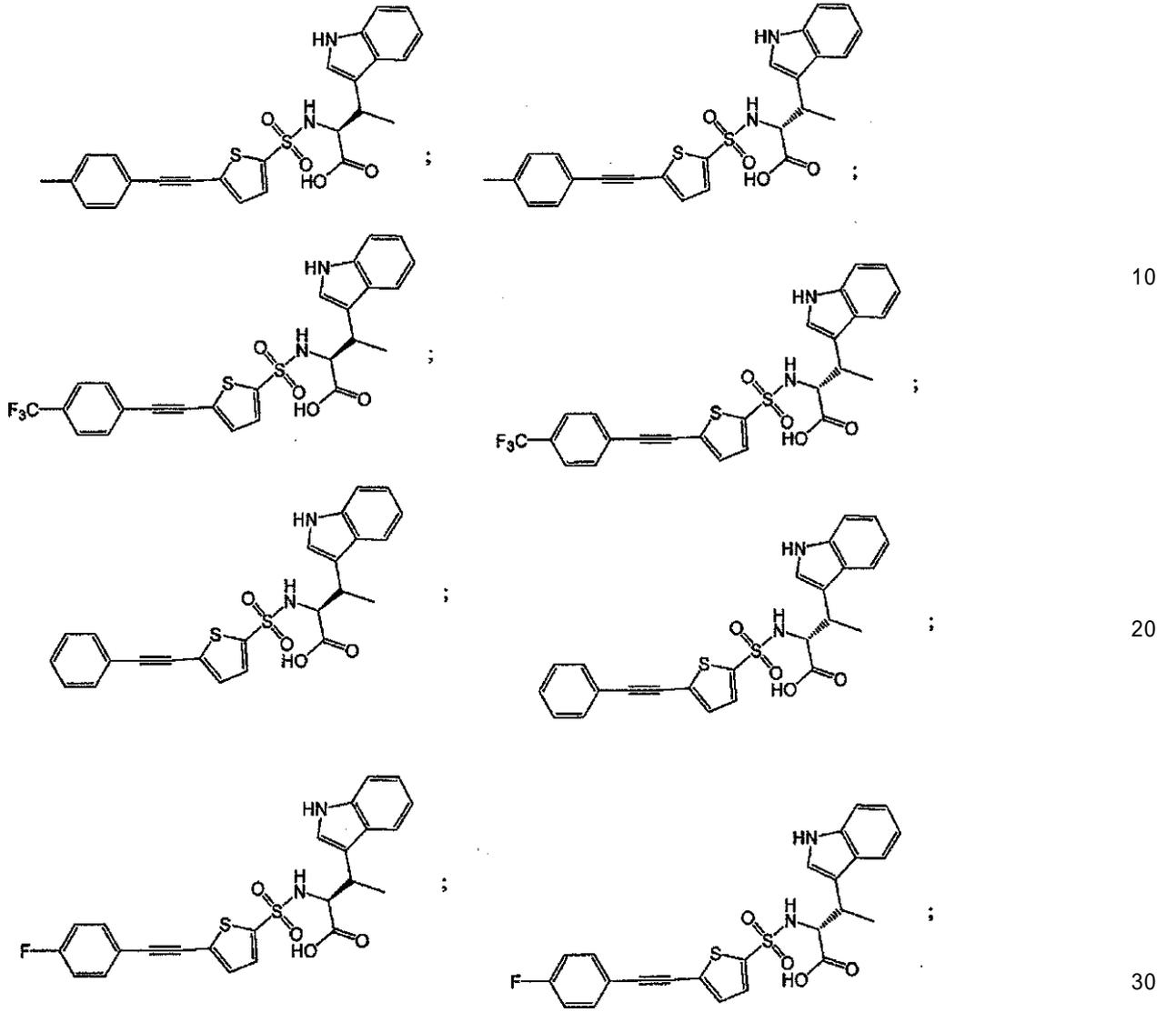
【化 4 1】



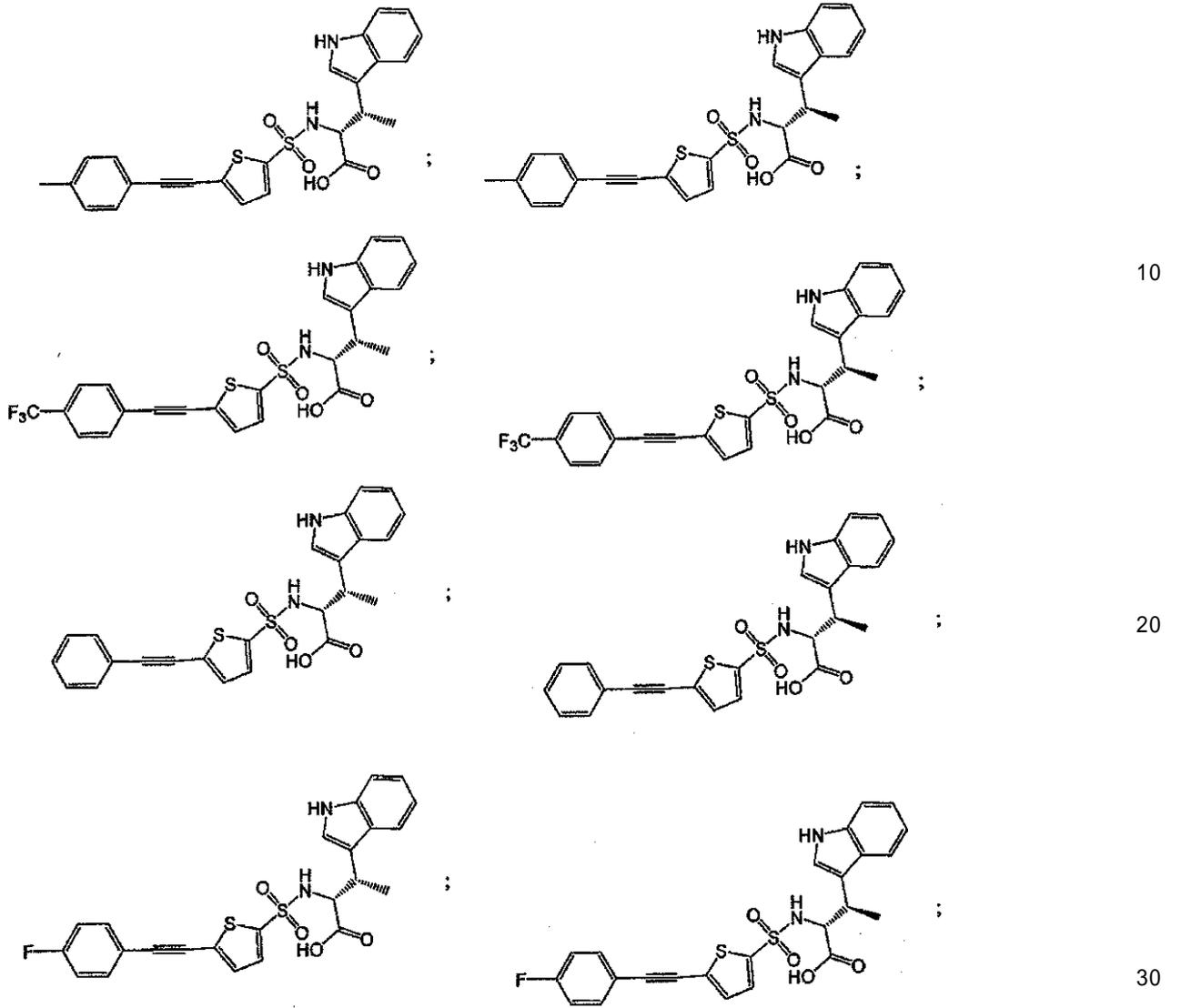
【化 4 2】



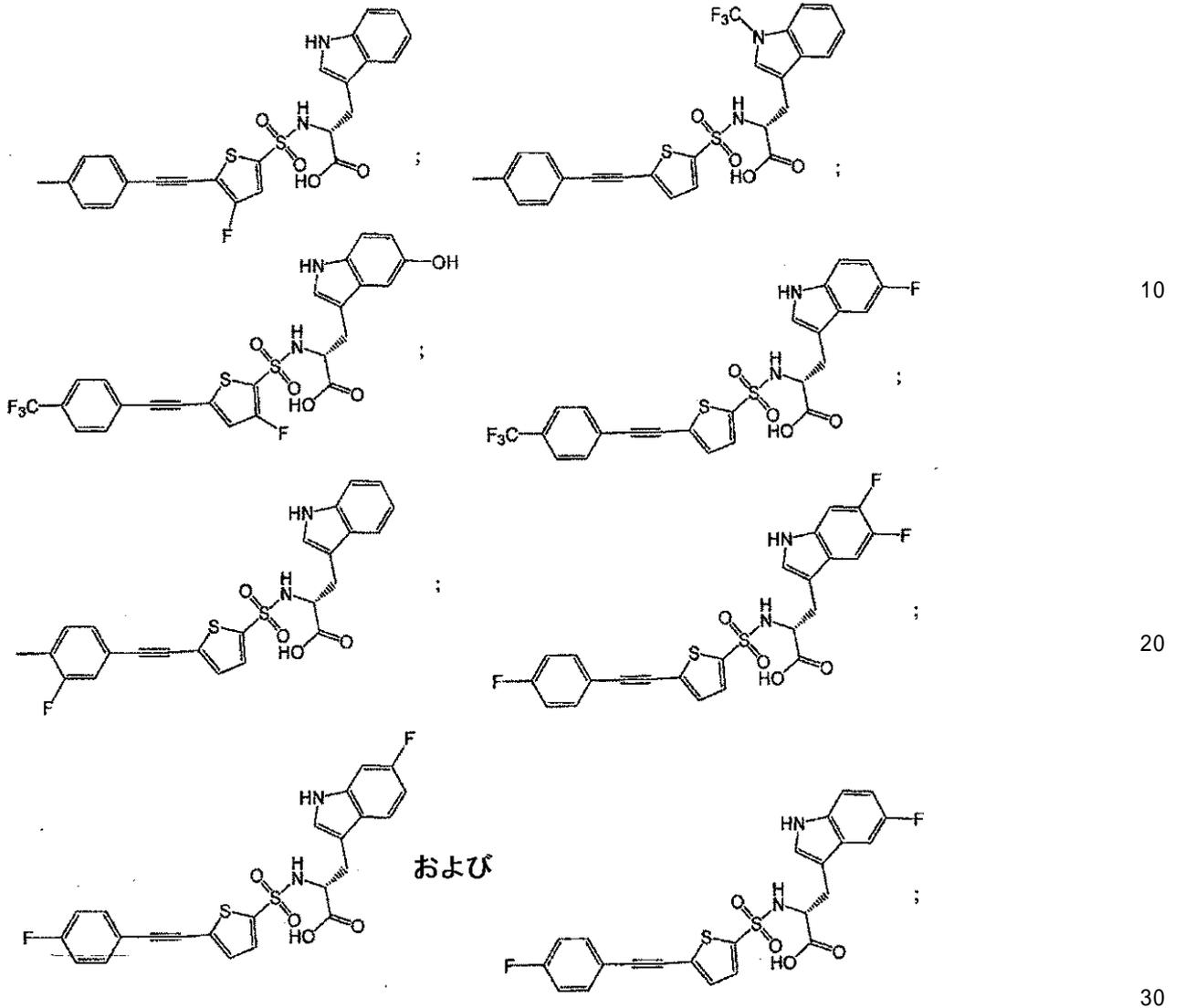
【化 4 3】



【化 4 4】



【化45】

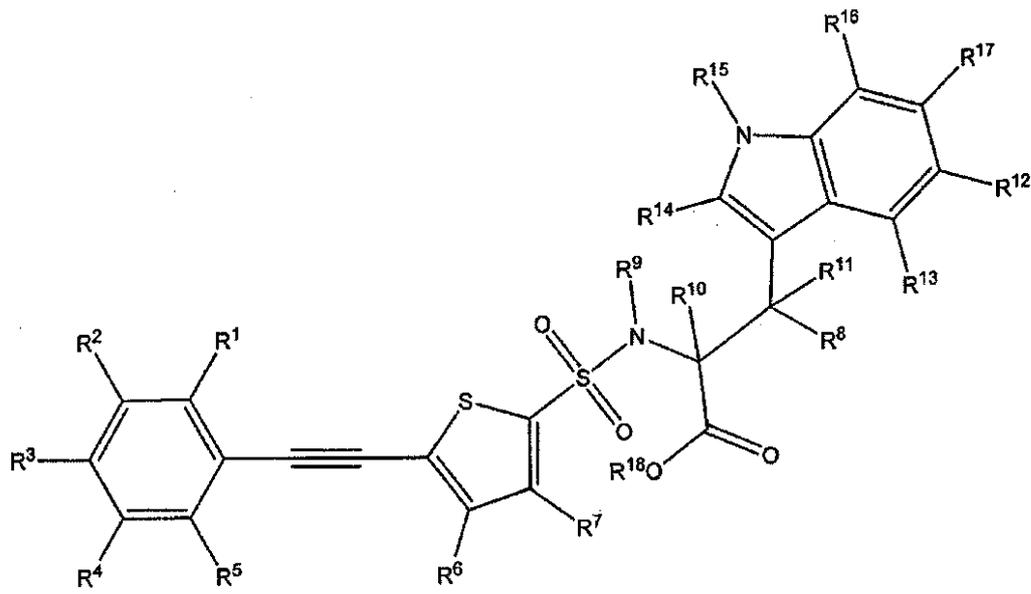


からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目4)

式(II)を有する化合物、

【化 4 6】



10

(II)

20

(式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

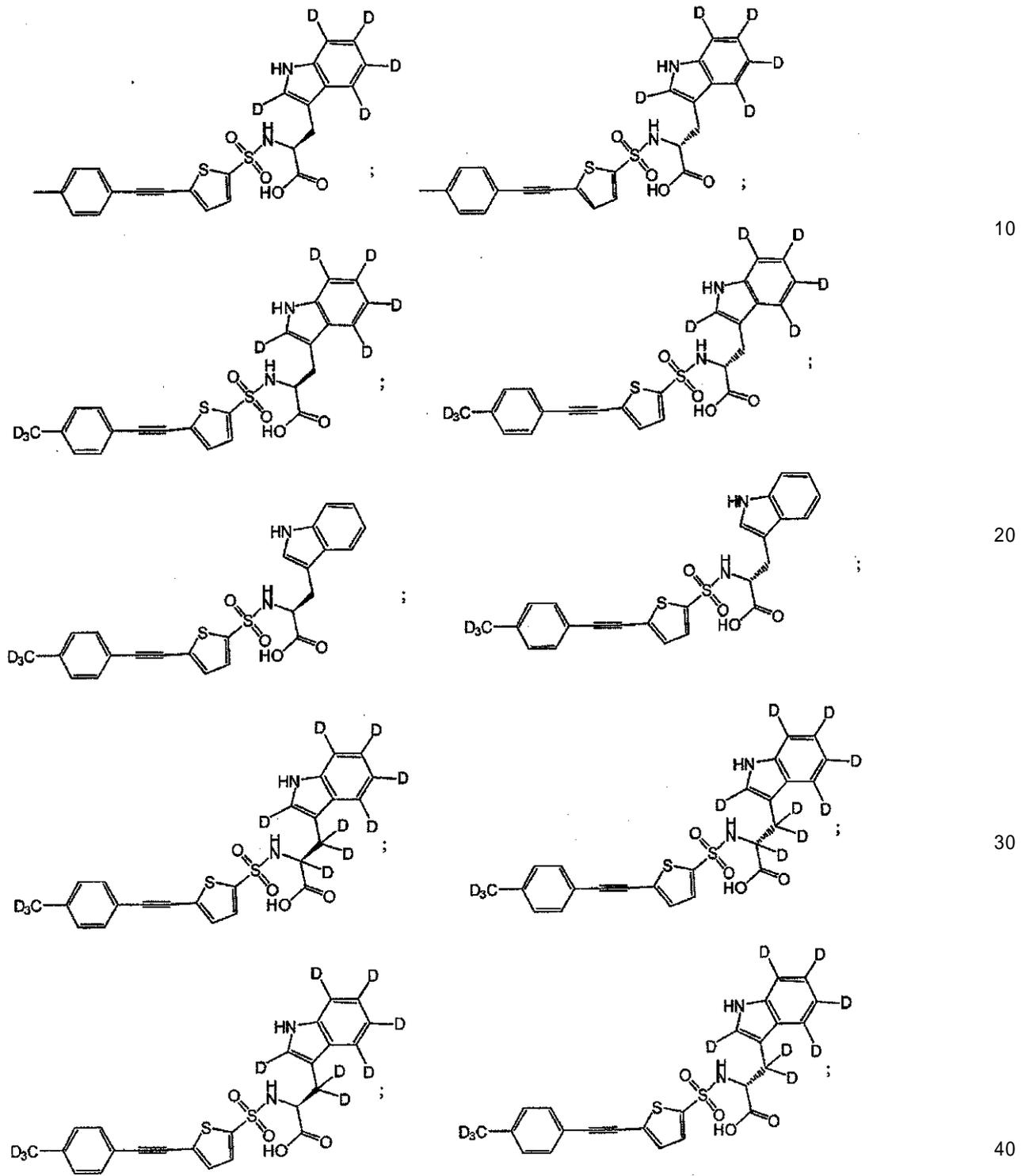
R¹⁸は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

またはN - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体。

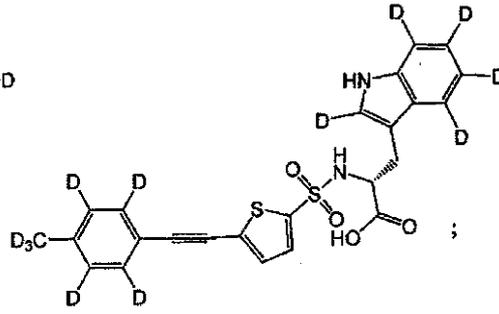
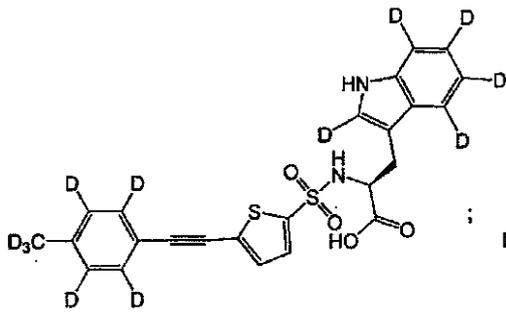
30

(項目5)

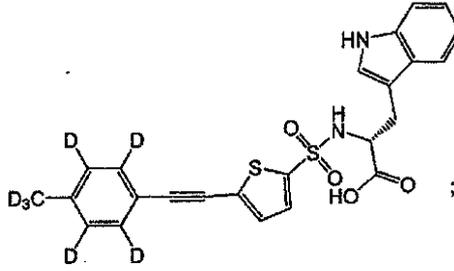
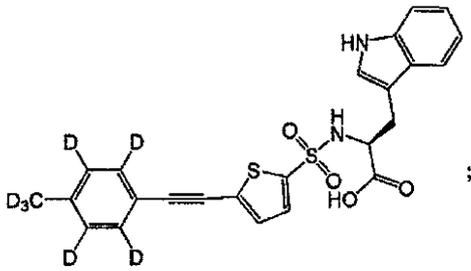
【化 4 7】



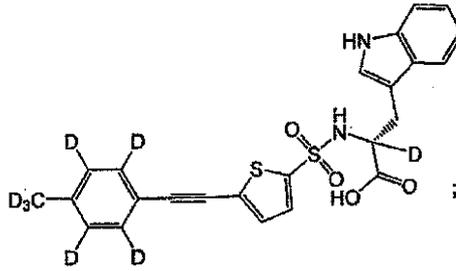
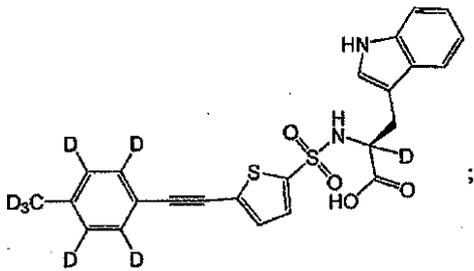
【化 4 8】



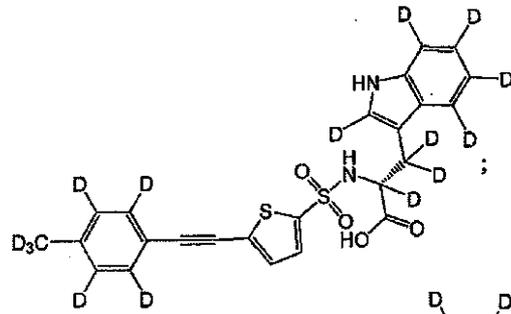
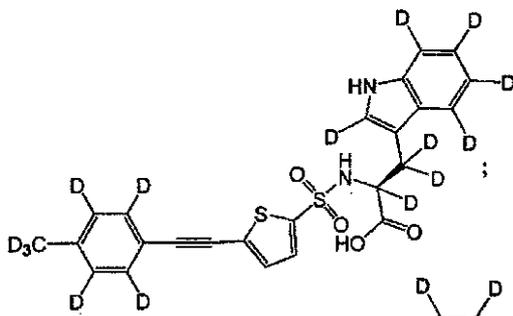
10



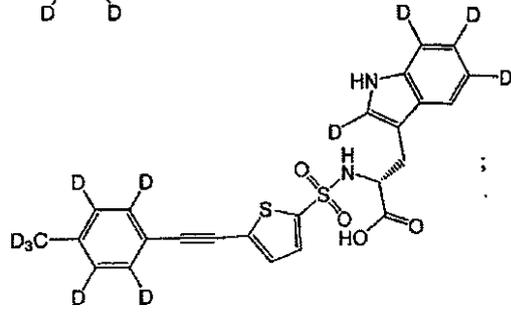
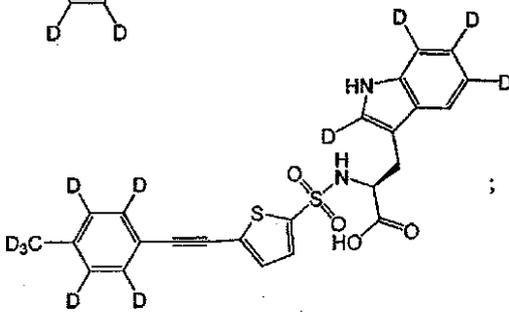
20



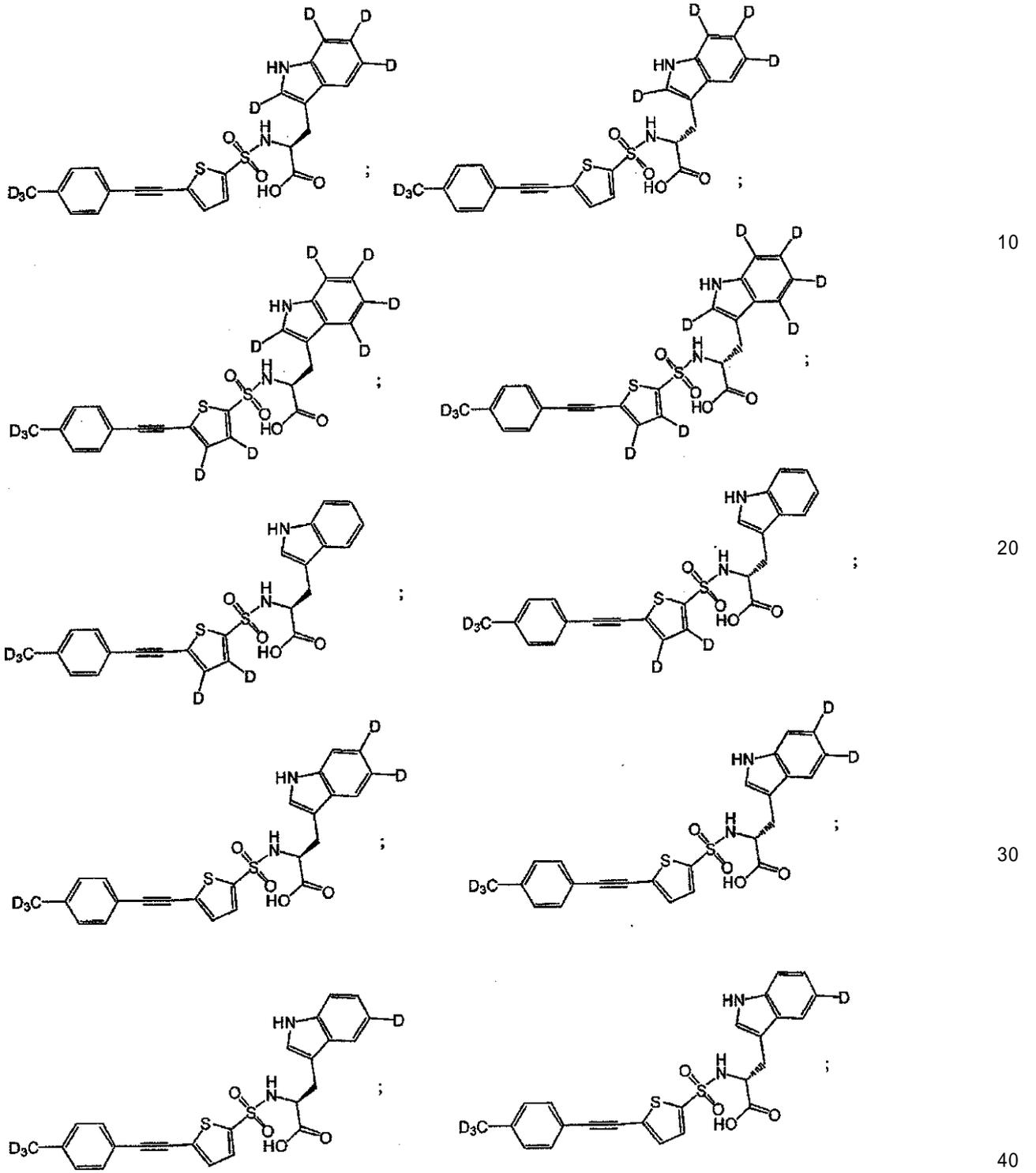
30



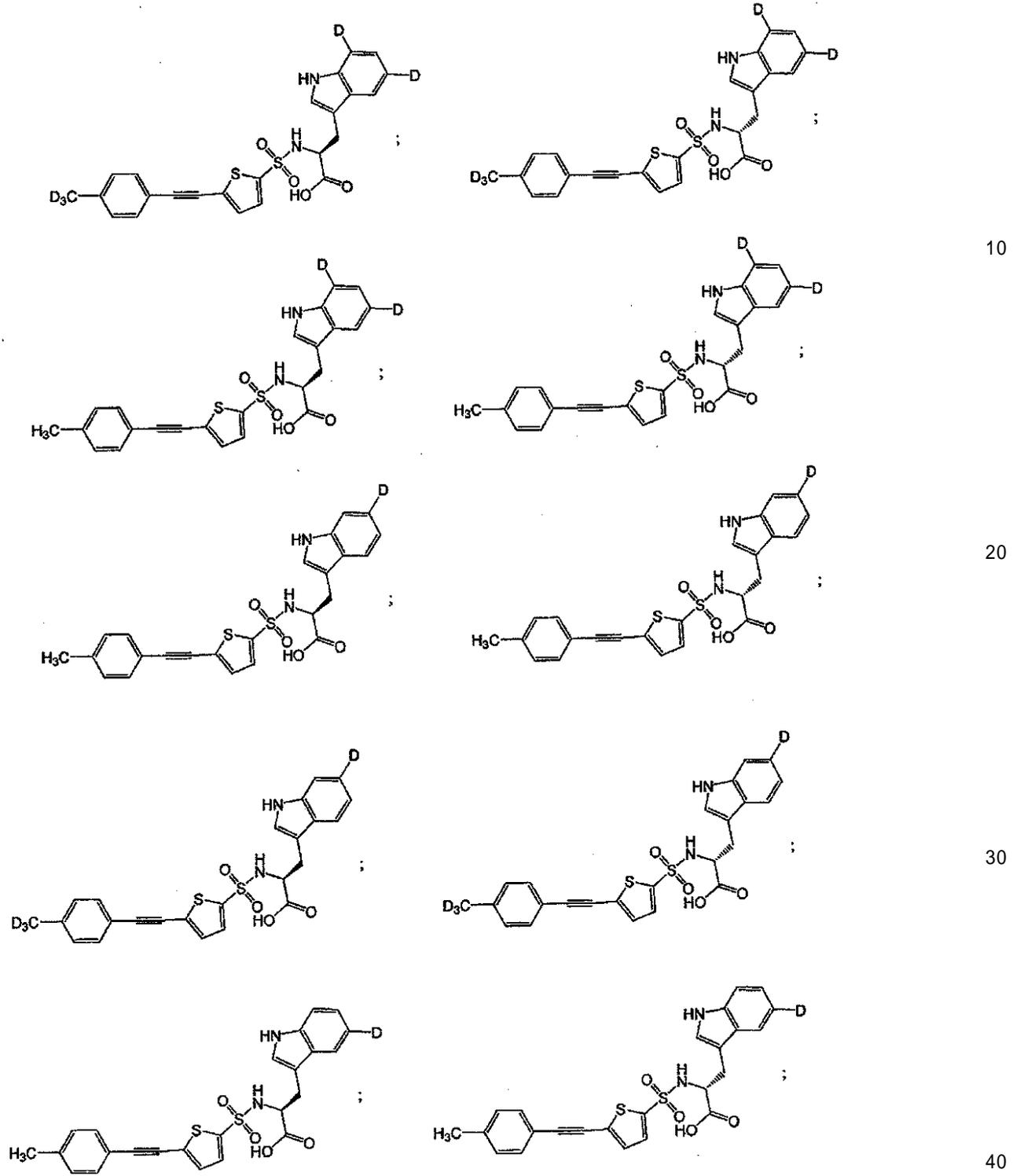
40



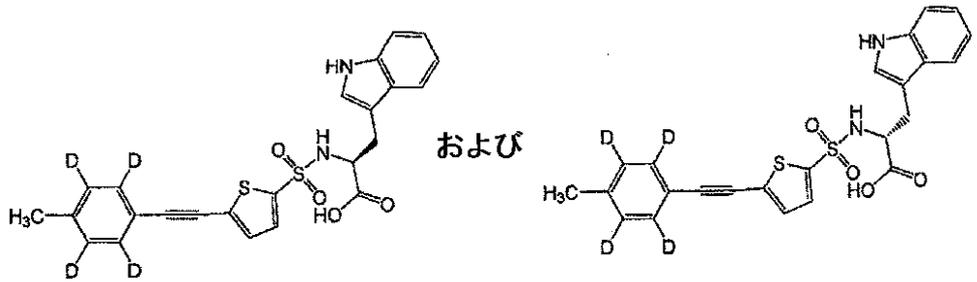
【化 4 9】



【化50】



【化51】



10

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

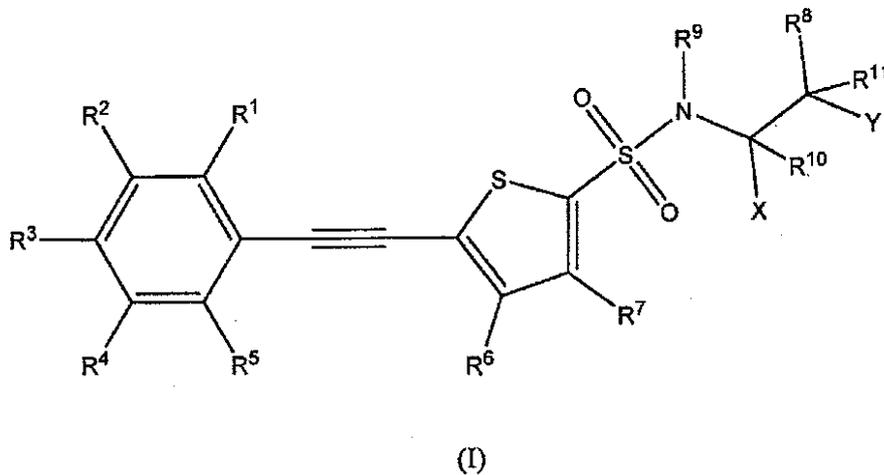
(項目6)

有効量の項目1に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目7)

メタロプロテイナーゼ酵素の阻害を必要とする被験体に式(I)の化合物からなる群から選択される化合物：

【化52】



20

(I)

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル縮合アリーール、ヘテロシクロアルキル縮合アリーール、シクロアルキル縮合ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ピシクロアルキルアルキル、ヘテロピシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル縮合アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリーールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

40

X は、 COOH 、 PO_3H 、 COOD および PO_3D からなる群から独立に選択され；

Y は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ピシクロアルキル、ヘテロピシクロ、ヘテロピシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、ア

50

リール、ヘテロアリーール、シクロアルキル縮合アリーール、ヘテロシクロアルキル縮合アリーール、シクロアルキル縮合ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル縮合アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリーールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルキル、フルオロビスシクロおよびフルオロヘテロビスシクロからなる群から独立に選択され；

R⁹ は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリーール、アリーールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される) またはN - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含むメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

(項目8)

前記メタロプロテアーゼ酵素が、MMP - 1、MMP - 2、MMP - 3、MMP - 7、MMP - 9、MMP - 12およびMMP - 13からなる群から1回または複数回選択される、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP - 2、MMP - 9であるかまたはその両方である、項目7に記載の方法。

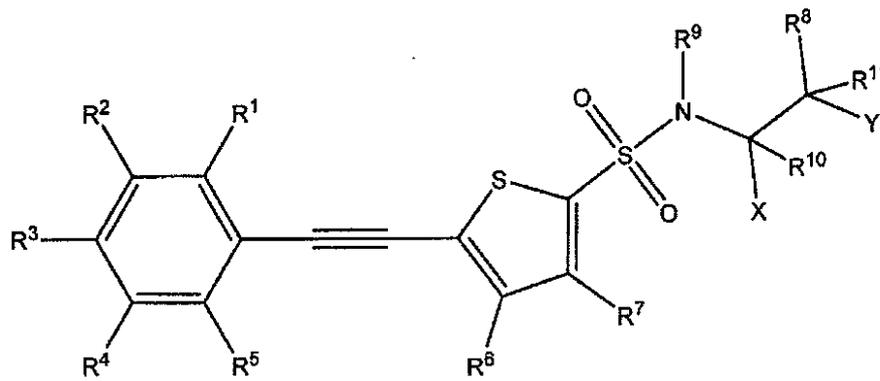
(項目10)

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP - 2酵素である、項目7に記載の方法。

(項目11)

MMP媒介状態を治療する方法であって、そうした治療を必要とする被験体に有効量の式(I)の化合物：

【化53】



(I)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰およびR¹¹のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル縮合アリーール、ヘテロシクロアルキル縮合アリーール、シクロアルキル縮合ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル縮合アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリーールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリーールアル

10

20

30

40

50

キル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

Xは、 COOH 、 PO_3H 、 COOD および PO_3D からなる群から独立に選択され；

Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロ、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、フルオロアルキル、フルオロビシクロおよびフルオロヘテロビシクロからなる群から独立に選択され；

R^9 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される)

またはN-オキッド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含む方法。

(項目12)

前記状態が、疼痛に対する高いまたは過度の感受性；急性疼痛；火傷性疼痛；非定型顔面痛；神経因性疼痛；背痛；複合性局所疼痛症候群I型およびII型；関節痛；スポーツ損傷疼痛；ウイルス感染症関連疼痛；幻肢痛；陣痛；癌性疼痛；化学療法後疼痛；脳卒中後疼痛；術後疼痛；生理学的疼痛；炎症性痛覚；急性炎症状態；内臓痛；神経因性疼痛；神経痛；有痛性糖尿病性神経障害；外傷性神経損傷；脊髄損傷；麻痺症；老化；再かん流傷害；外傷；組織への化学物質の曝露または酸化的損傷；創傷治癒；皮膚の美白化；および麻薬への耐性または麻薬からの離脱からなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記疼痛に対する高いまたは過度の感受性が、痛覚過敏症、灼熱痛および異痛症からなる群から選択される、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記ウイルス感染症関連疼痛が、HIV疼痛、ポリオ後症候群およびヘルペス後神経痛からなる群から選択される、項目12に記載の方法。

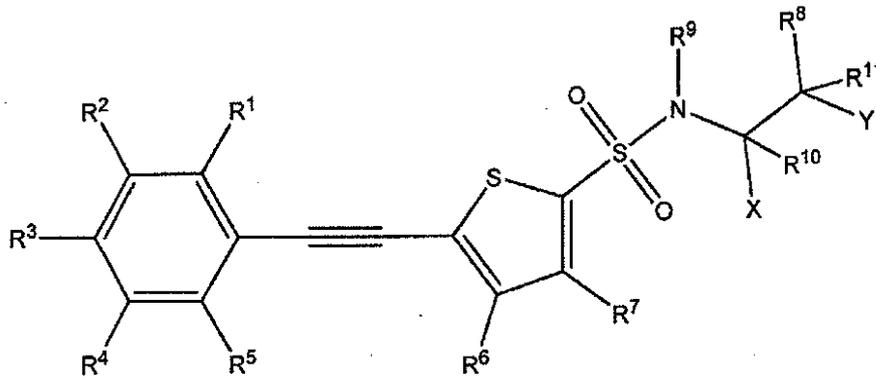
(項目15)

前記内臓痛が、アングナ、過敏性腸症候群(IBS)および炎症性大腸炎からなる群から選択される、項目12に記載の方法。

(項目16)

MMP媒介疾患を治療する方法であって、そうした治療を必要とする被験体に有効量の式(I)の化合物：

【化54】



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル縮合アリーール、ヘテロシクロアルキル縮合アリーール、シクロアルキル縮合ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル縮合アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリーールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9 、 NR^9NR^9 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9$ 、 NR^9SO_2 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

X は、 COOH 、 PO_3H 、 COOD および PO_3D からなる群から独立に選択され；

Y は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロ、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル縮合アリーール、ヘテロシクロアルキル縮合アリーール、シクロアルキル縮合ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル縮合アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリーールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリーールアルキル、フルオロアルキル、フルオロビシクロおよびフルオロヘテロビシクロからなる群から独立に選択され；

R^9 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリーール、アリーールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される)

または N -オキド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含む方法。

(項目17)

前記疾患が、関節リウマチ、変形性関節症、腹部大動脈瘤、癌、炎症、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患、神経系疾患、精神疾患、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管疾患、認知症、心筋ミオパチー、尿細管障害、糖尿病、精神病、ジスキネジー、色素異常症、難聴、炎症性

10

20

30

40

50

および線維性の症候群、インテスティナル・バウエル症候群、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、歯周病、ウイルス感染症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、痔核および疼痛を引き起こす疾患からなる群から選択される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記状態が神経因性疼痛である、項目 12 に記載の方法。

(項目 19)

前記状態が骨関節痛である、項目 12 に記載の方法。

(項目 20)

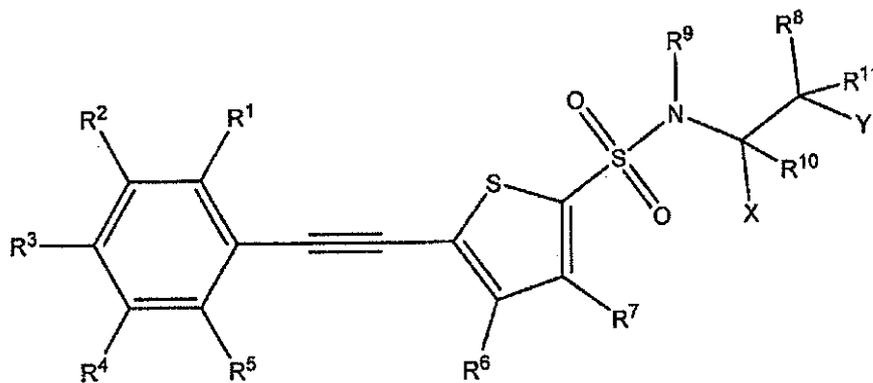
前記状態が炎症性痛覚である、項目 12 に記載の方法。

10

(項目 21)

A) 有効量の式 (I) の化合物 :

【化 55】



20

(I)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰およびR¹¹のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリー

ール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリー

ル、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シ

クロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘ

テロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキ

ル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル

、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアル

キル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アル

ケニル、アルキニル、NO₂、NR⁹R⁹、NR⁹NR⁹R⁹、NR⁹N=CR⁹R⁹、NR⁹SO₂R⁹、CN、C(O)OR⁹およびフルオロアルキルからなる群から独立

に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフル

オロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮

合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

30

40

Xは、COOH、PO₃H、COODおよびPO₃Dからなる群から独立に選択され；

Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロ、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリー

ール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリー

ール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、

シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、

ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアル

キル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキ

50

ル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、フルオロアルキル、フルオロビシクロおよびフルオロヘテロビシクロからなる群から独立に選択され；

R⁹ は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される)

またはN - オキッド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体；

B) 薬学的に許容される担体；ならびに

C) (a) 疾患修飾性抗リウマチ薬；(b) 非ステロイド系抗炎症薬；(c) COX - 2 選択性阻害剤；(d) COX - 1 阻害剤；(e) 免疫抑制薬；(f) ステロイド；(g) 生物学的応答修飾剤；および(h) 炎症促進性サイトカイン産生の小分子阻害剤からなる群から選択されるメンバーを含む医薬組成物。

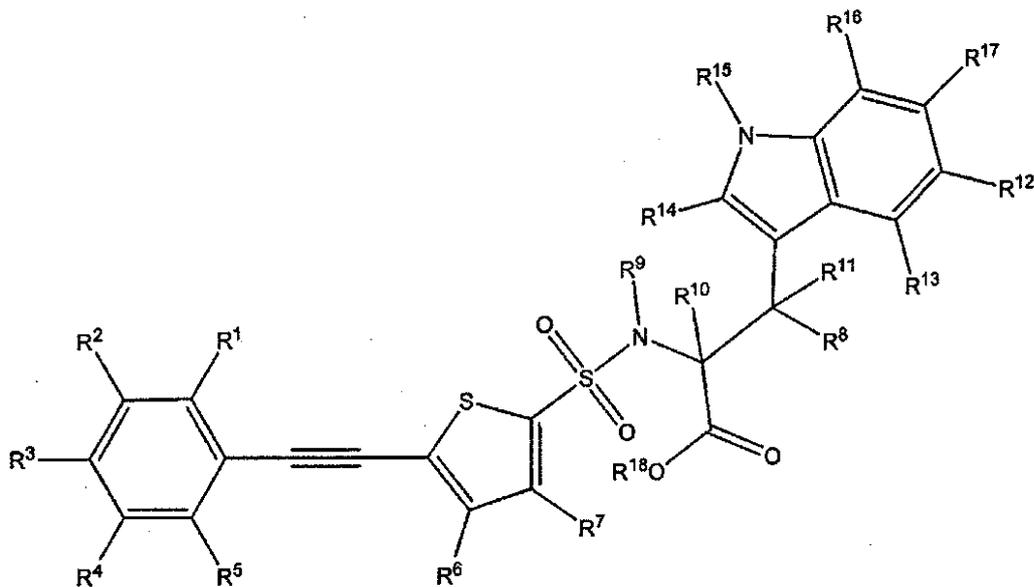
(項目22)

有効量の項目4に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目23)

メタロプロテイナーゼ酵素の阻害を必要とする被験体に式(II)の化合物：

【化56】



(II)

(式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

R¹⁸は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

またはN - オキッド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含むメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

(項目24)

前記メタロプロテイナーゼ酵素が、MMP - 1、MMP - 2、MMP - 3、MMP - 7、MMP - 9、MMP - 12およびMMP - 13からなる群から1回または複数回選択される、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-2、MMP-9であるかまたはその両方である、項目23に記載の方法。

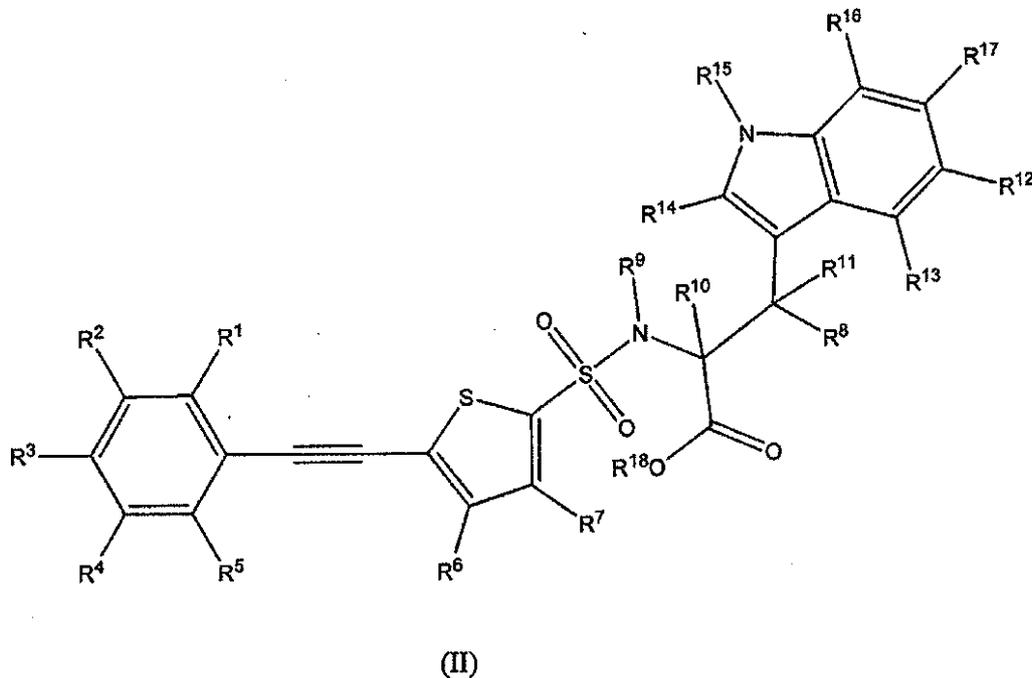
(項目26)

前記メタロプロテアーゼ酵素がMMP-2酵素である、項目23に記載の方法。

(項目27)

MMP媒介状態を治療する方法であって、そうした治療を必要とする被験体に有効量の式(II)の化合物：

【化57】



(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{18} は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

またはN-オキド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含む方法。

(項目28)

前記状態が、疼痛に対する高いまたは過度の感受性；急性疼痛；火傷性疼痛；非定型顔面痛；神経因性疼痛；背痛；複合性局所疼痛症候群I型およびII型；関節痛；スポーツ損傷疼痛；ウイルス感染症関連疼痛；幻肢痛；陣痛；癌性疼痛；化学療法後疼痛；脳卒中後疼痛；術後疼痛；生理学的疼痛；炎症性痛覚；急性炎症状態；内臓痛；神経因性疼痛；神経痛；有痛性糖尿病性神経障害；外傷性神経損傷；脊髄損傷；麻痺症；老化；再かん流傷害；外傷；組織への化学物質の曝露または酸化的損傷；創傷治癒；皮膚の美白化；および麻薬への耐性または麻薬からの離脱からなる群から選択される、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記疼痛に対する高いまたは過度の感受性が、痛覚過敏症、灼熱痛および異痛症からなる群から選択される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記ウイルス感染症関連疼痛が、HIV疼痛、ポリオ後症候群およびヘルペス後神経痛

からなる群から選択される、項目 28 に記載の方法。

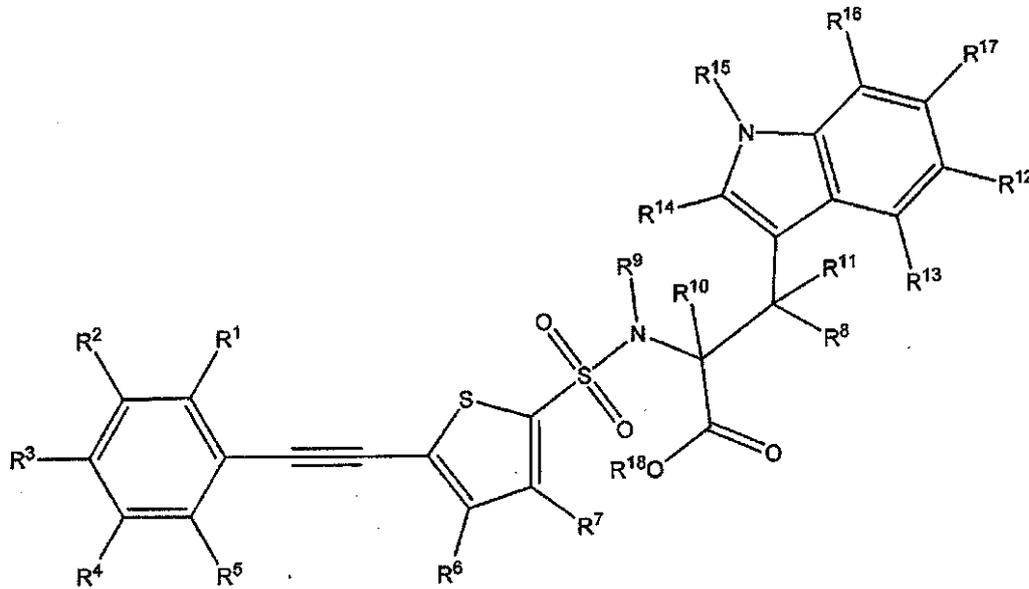
(項目 31)

前記内臓痛が、アンギナ、過敏性腸症候群 (IBS) および炎症性大腸炎からなる群から選択される、項目 28 に記載の方法。

(項目 32)

MMP 媒介疾患を治療する方法であって、そうした治療を必要とする被験体に有効量の式 (II) の化合物：

【化 58】



(II)

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{18} は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

または N - オキド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を投与することを含む方法。

(項目 33)

前記疾患が、関節リウマチ、変形性関節症、腹部大動脈瘤、癌、炎症、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患、神経系疾患、精神疾患、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管疾患、認知症、心筋ミオパチー、尿細管障害、糖尿病、精神病、ジスキネジー、色素異常症、難聴、炎症性および線維性の症候群、インテスティナル・パウエル症候群、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、歯周病、ウイルス感染症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、痔核および疼痛を引き起こす疾患からなる群から選択される、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

前記状態が神経因性疼痛である、項目 28 に記載の方法。

(項目 35)

前記状態が骨関節痛である、項目 28 に記載の方法。

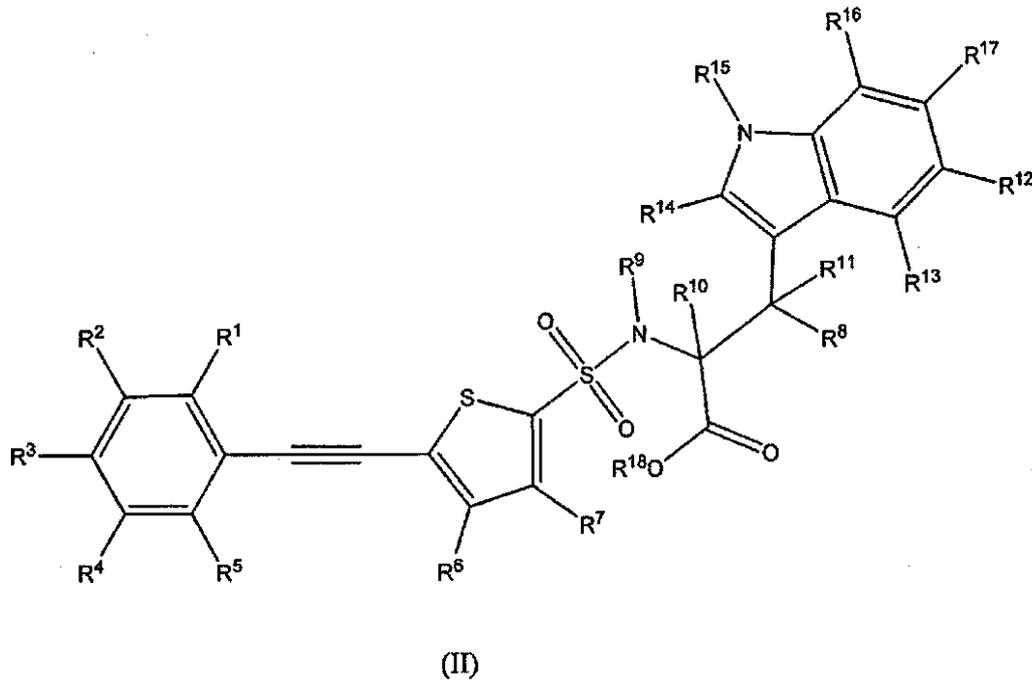
(項目 36)

前記状態が炎症性痛覚である、項目 28 に記載の方法。

(項目37)

A) 有効量の式(II)の化合物:

【化59】



10

20

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され;

R^{18} は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

または N - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体;

30

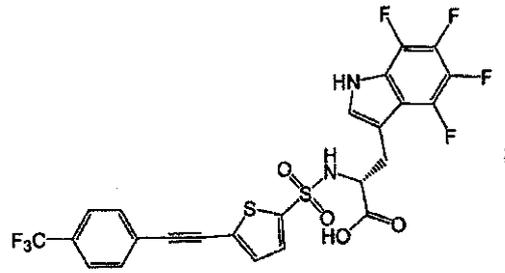
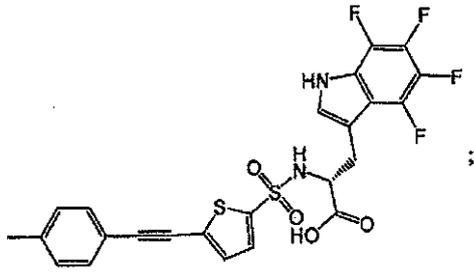
B) 薬学的に許容される担体; ならびに

C) (a) 疾患修飾性抗リウマチ薬; (b) 非ステロイド系抗炎症薬; (c) COX - 2 選択性阻害剤; (d) COX - 1 阻害剤; (e) 免疫抑制薬; (f) ステロイド; (g) 生物学的応答修飾剤; および (h) 炎症促進性サイトカイン産生の小分子阻害剤からなる群から選択されるメンバー

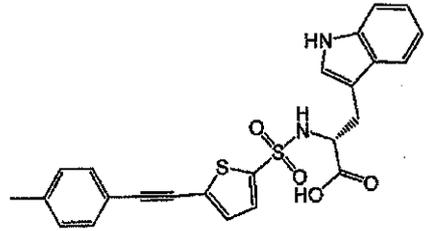
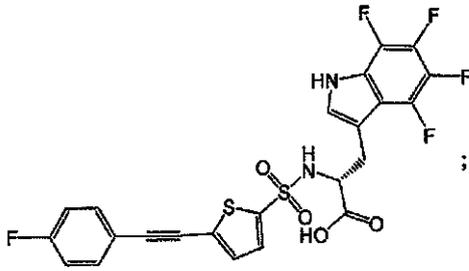
を含む医薬組成物。

(項目38)

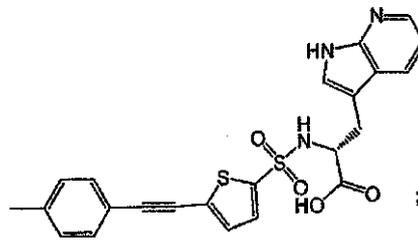
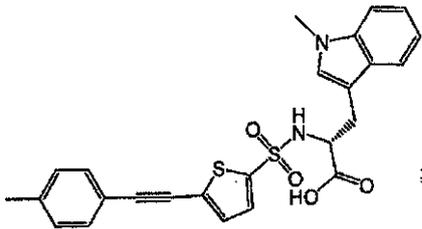
【化 6 0】



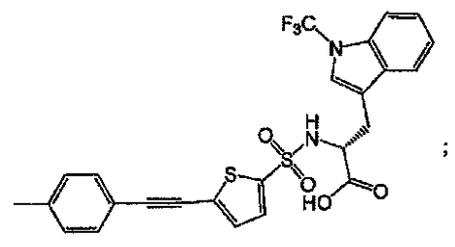
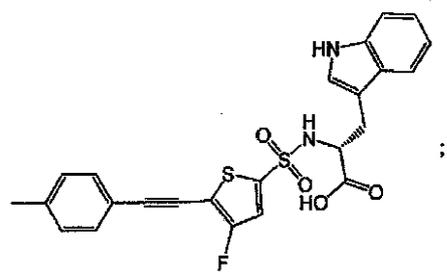
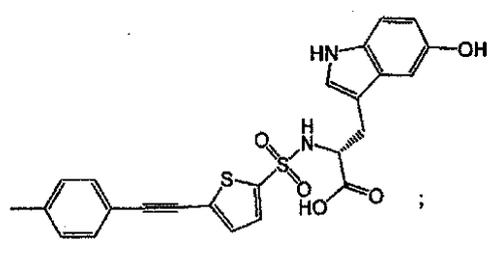
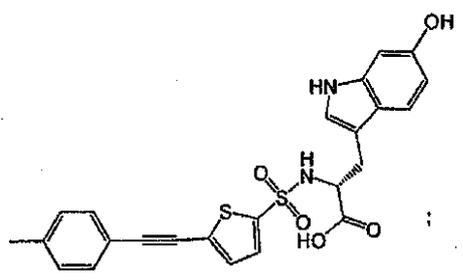
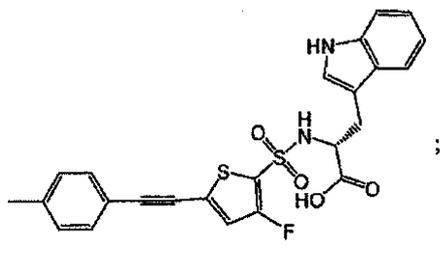
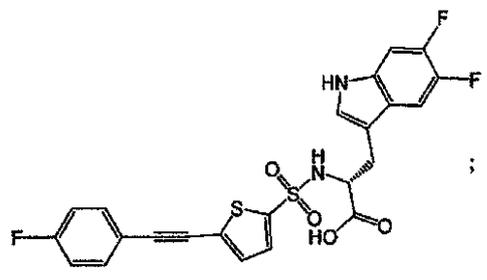
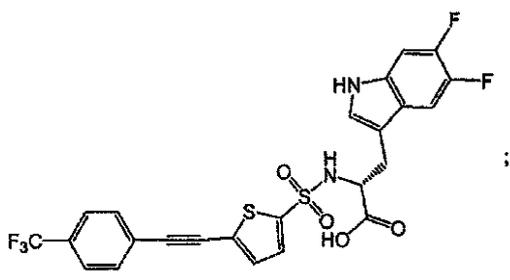
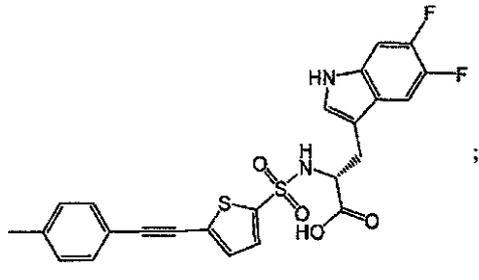
10



20



【化 6 1】

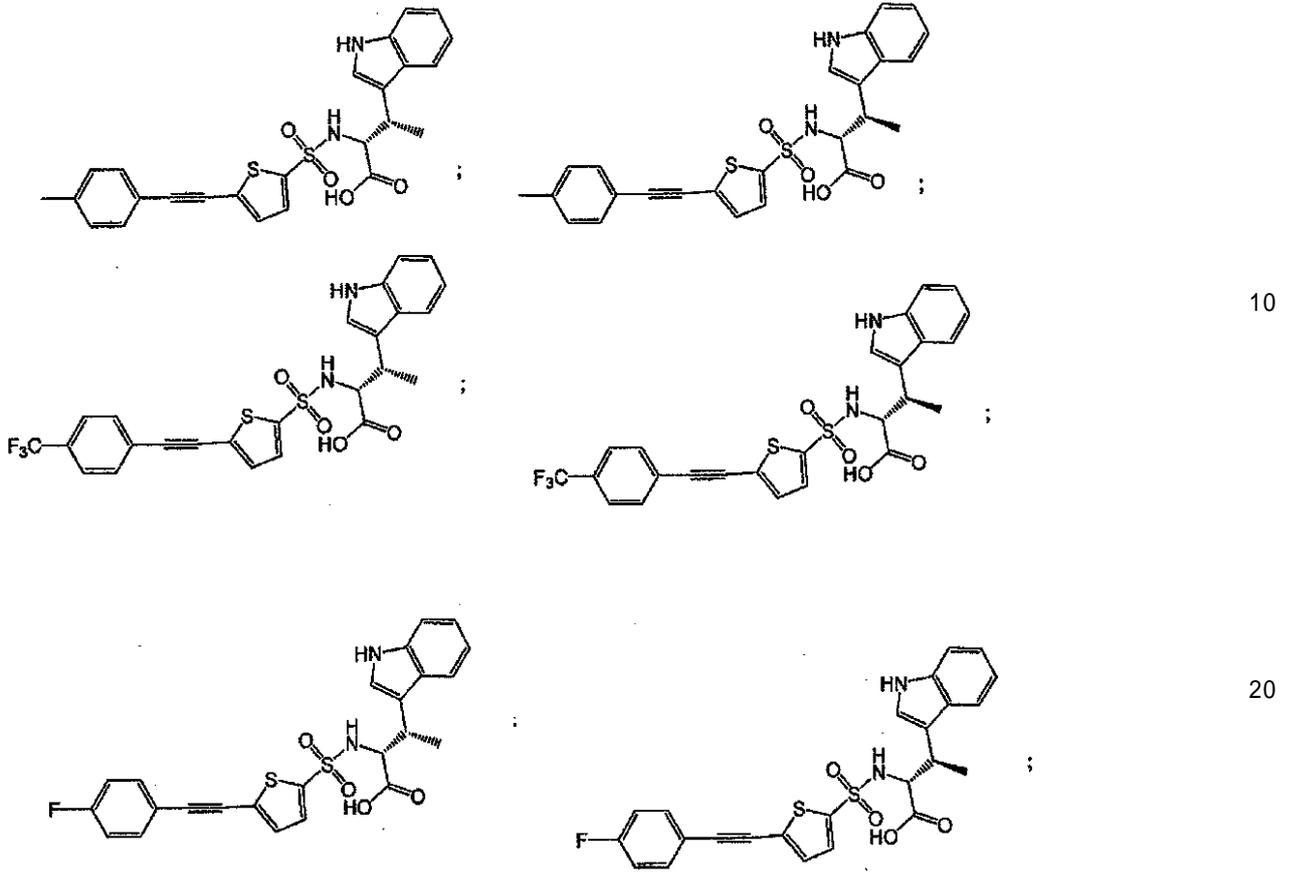


10

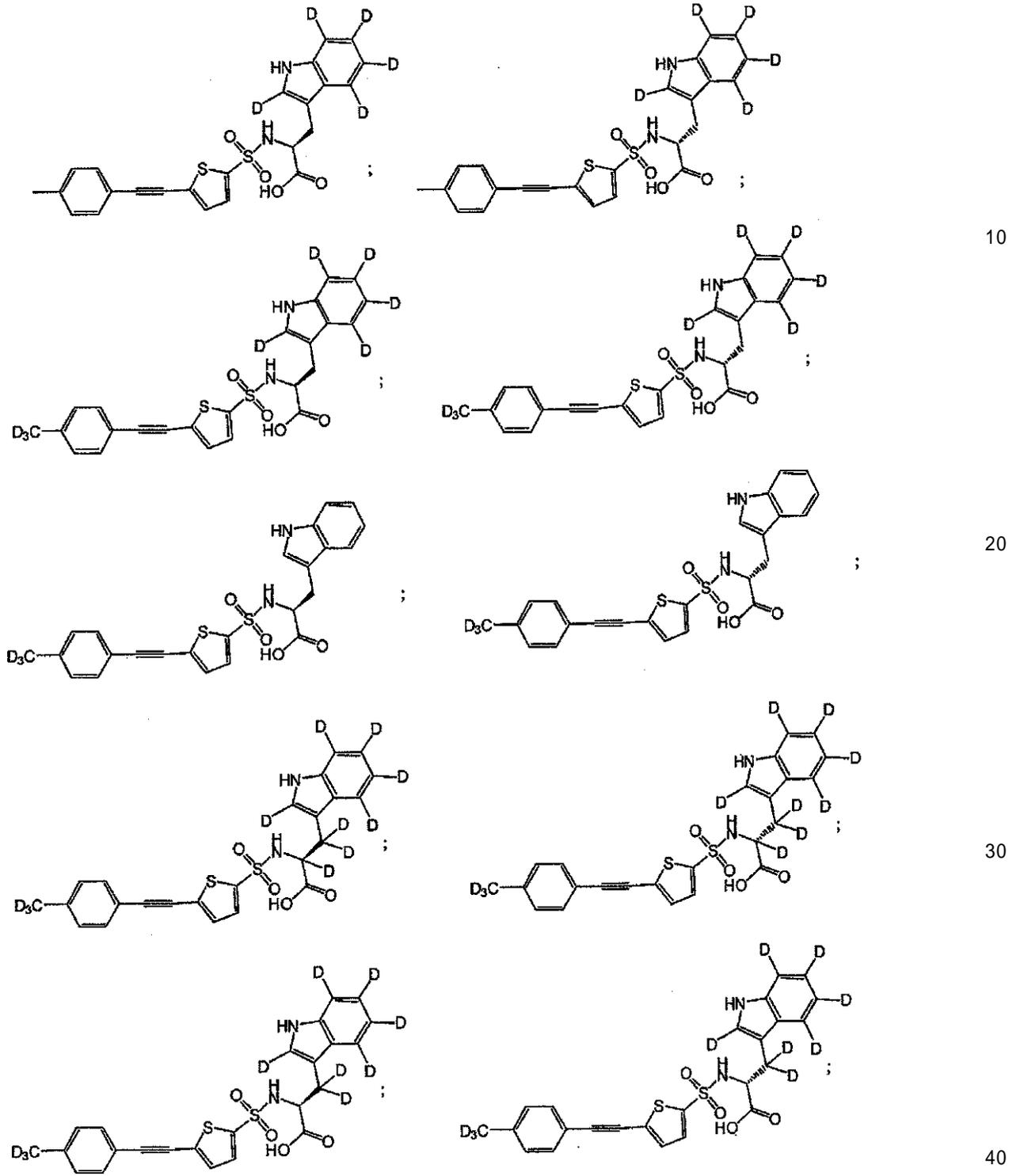
20

30

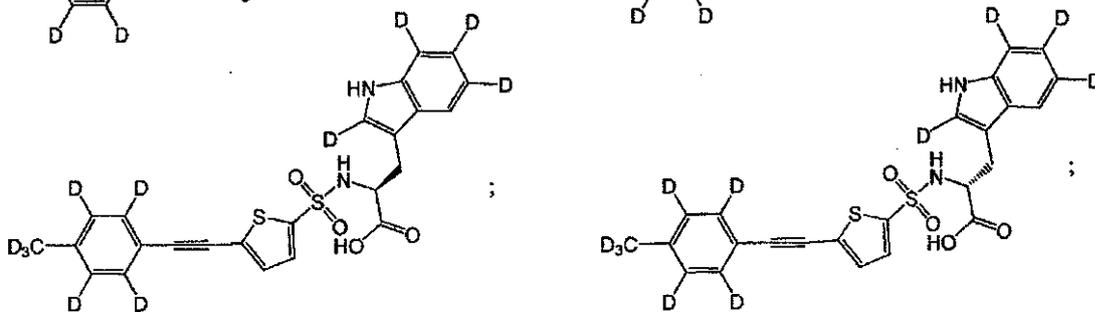
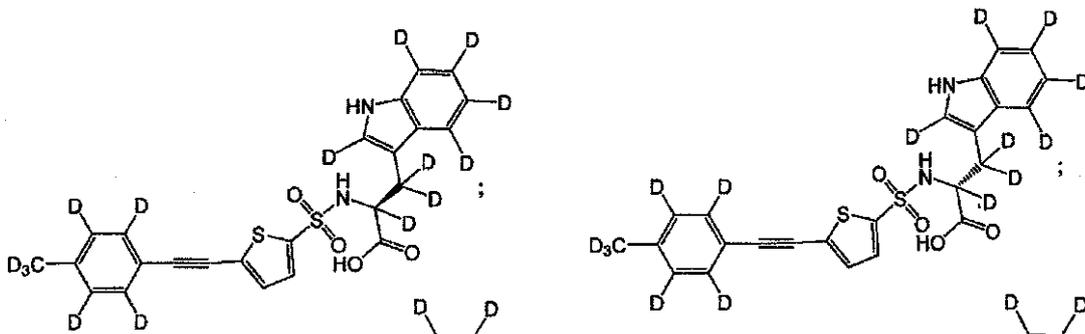
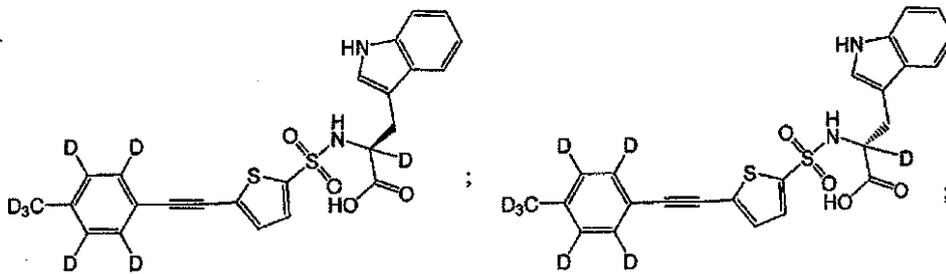
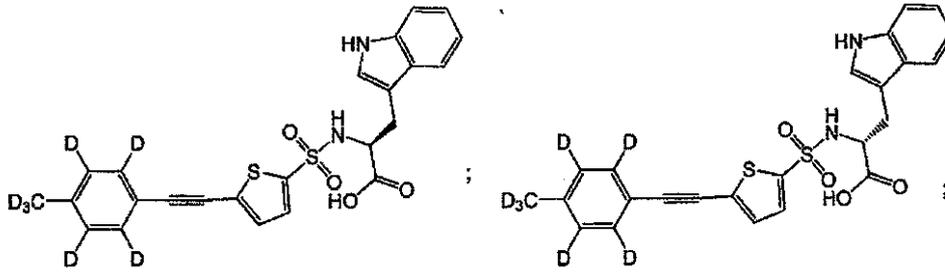
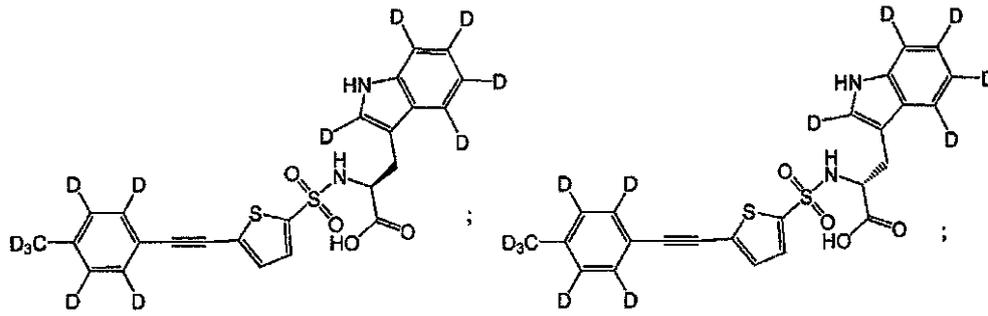
【化 6 2】



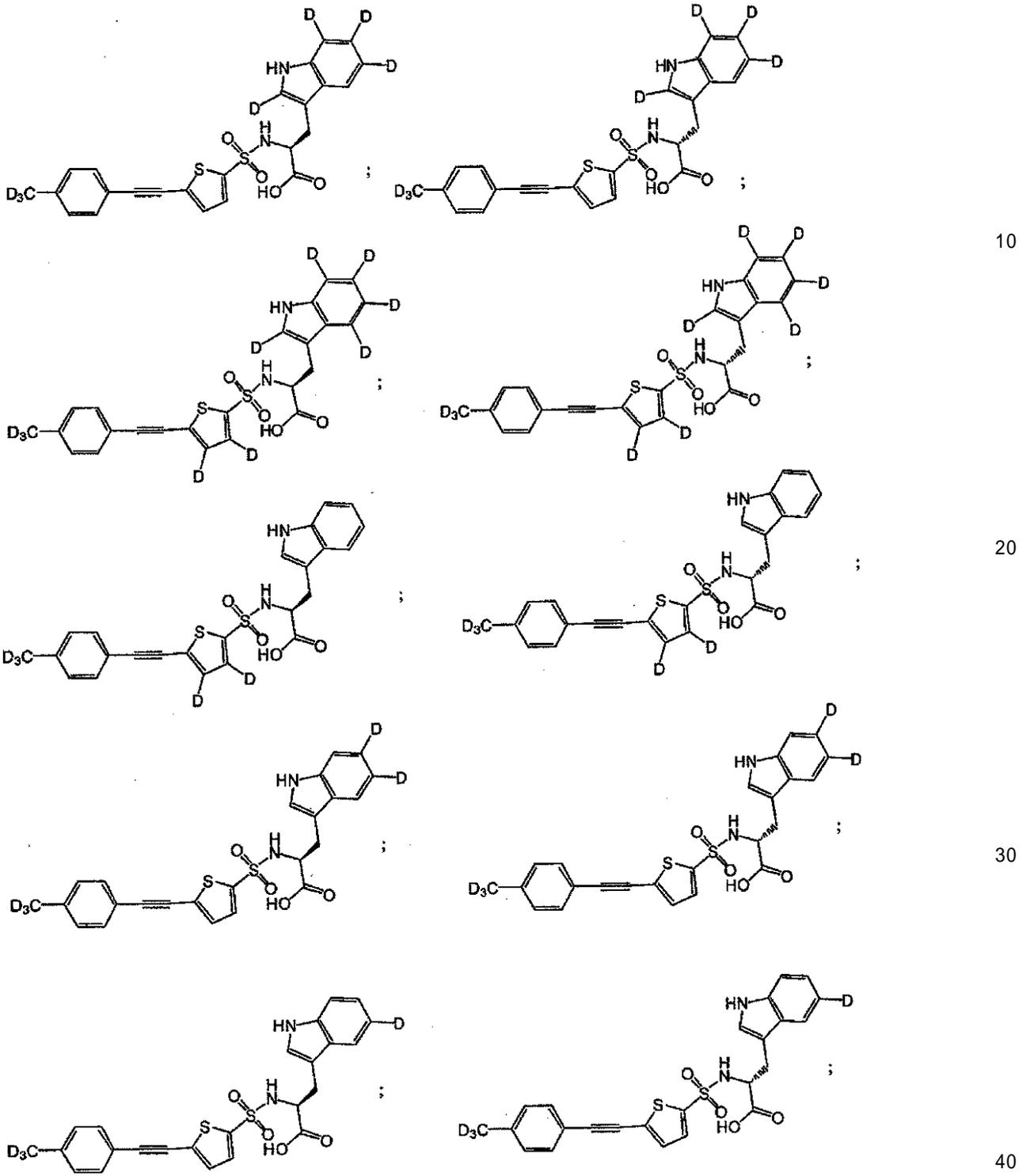
【化 6 3】



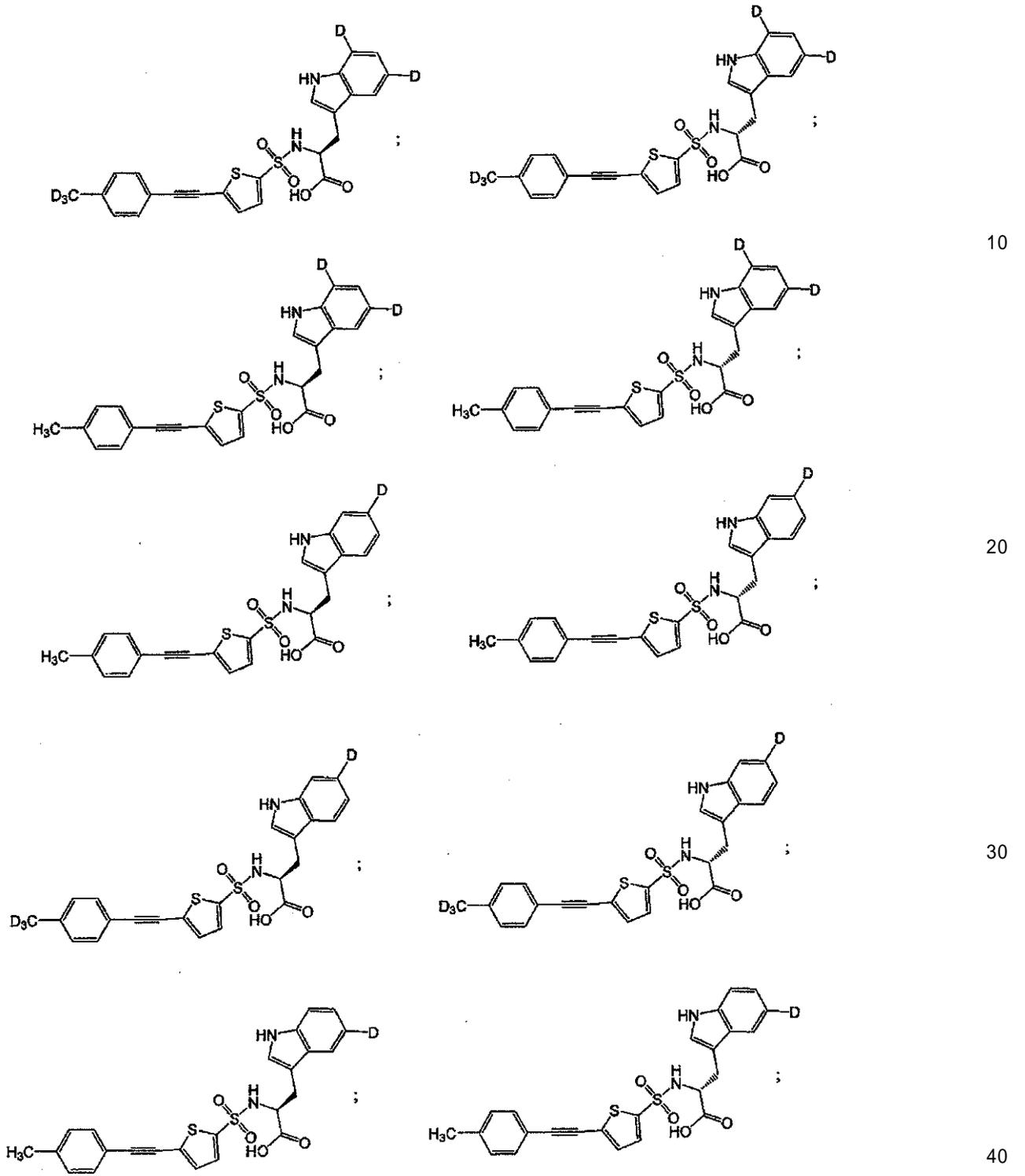
【化 6 4】



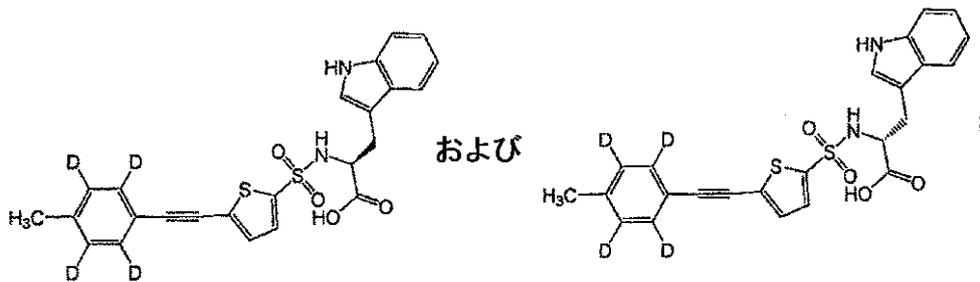
【化 6 5】



【化 6 6】



【化67】



10

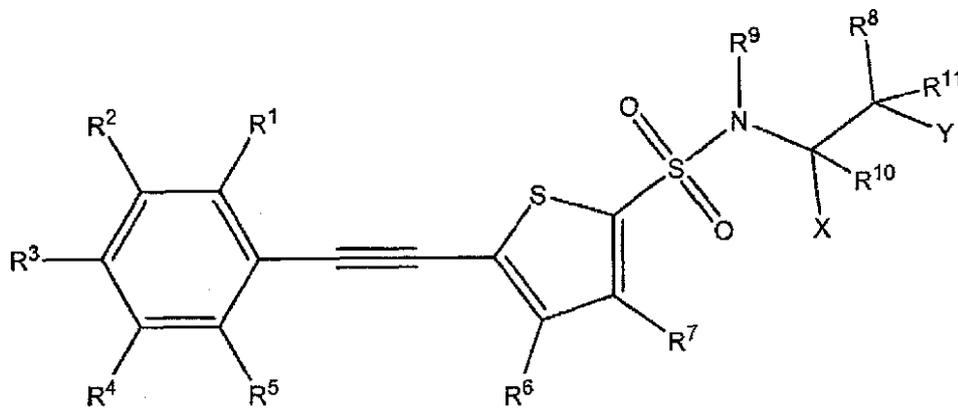
からなる群から選択される少なくとも1つの化合物またはN - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を含む医薬組成物。

【0011】

本発明は、一般式 (I) :

【0012】

【化1】



20

(I)

30

(式中、上記式 (I) のすべての変数は本明細書で以下に定義する通りである) で表される新規な部類のアルキン阻害 (inhibiting) 化合物またはN - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物または立体異性体を提供する。

【0013】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、NO₂、NR⁹R⁹、NR⁹NR⁹R⁹、NR⁹N=CR⁹R⁹、NR⁹SO₂R⁹、CN、C(O)OR⁹およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは

40

50

任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

Xは、COOH、PO₃H、COODおよびPO₃Dからなる群から独立に選択され；

Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロ、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、フルオロアルキル、フルオロビスシクロおよびフルオロヘテロビスシクロからなる群から独立に選択され；

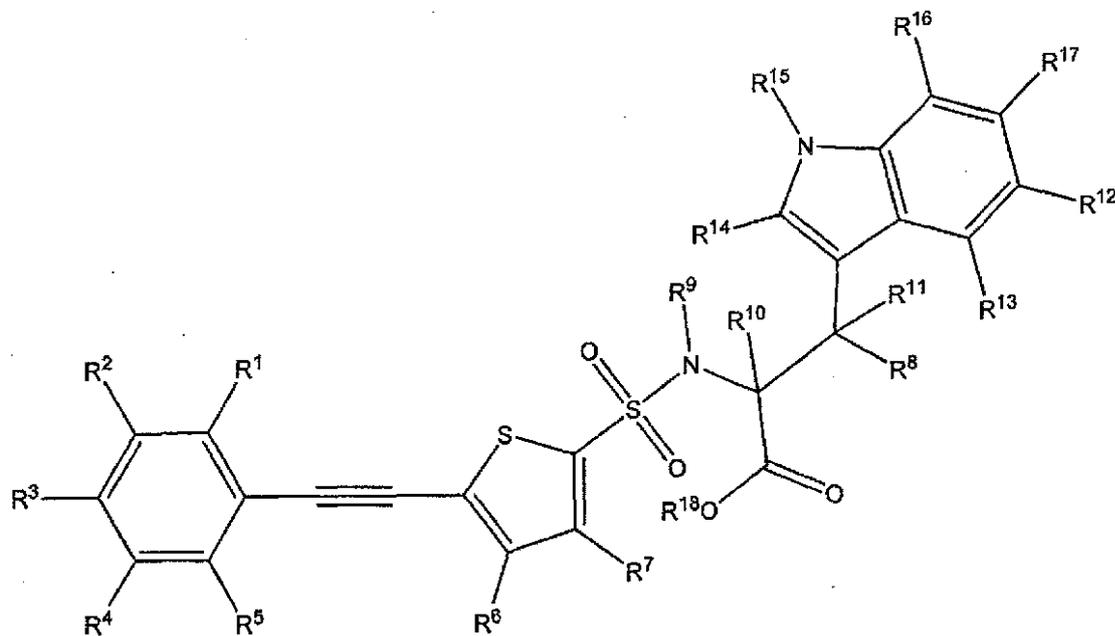
R⁹は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される。

【0014】

さらに、本発明は、一般式(II)：

【0015】

【化2】



(II)

(式中、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

R¹⁸は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

で表される新規な部類のアルキン阻害化合物、

またはN-オキンド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体を提供する。

【0016】

本発明のMMP阻害化合物は、他のメタロプロテアーゼ媒介疾患、例えば関節リウマチ

、変形性関節症、腹部大動脈瘤、癌、炎症、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患、神経系疾患、精神疾患、血栓症、細菌感染、パーキンソン病、疲労、振戦、糖尿病性網膜症、網膜の血管疾患、老化、認知症、心筋ミオパチー、尿細管障害、糖尿病、精神病、ジスキネジー、色素異常症、難聴、炎症性および線維性の症候群、インテスティナル・パウエル症候群 (intestinal bowel syndrome)、アレルギー、アルツハイマー病、動脈プラーク形成、歯周病 (periodontal)、ウイルス感染症、脳卒中、心臓血管疾患、再かん流傷害、外傷、組織への化学物質の曝露または酸化的損傷、創傷治癒、痔核、皮膚の美白化 (skin beautifying) および疼痛の治療に用いることもできる。

【0017】

特に、本発明の MMP 阻害化合物は、患者の疼痛の治療であって、その方法が患者に疼痛治療有効量の本発明の化合物を担体と一緒に投与するステップを含み、その患者が、例えば痛覚過敏症、灼熱痛および異痛症などの疼痛に対する高いまたは過度の感受性；急性疼痛；機械誘発性疼痛；火傷性疼痛；非定型顔面痛；神経因性疼痛；背痛；複合性局所疼痛症候群 I 型および II 型；関節痛；スポーツ損傷疼痛；ウイルス感染症関連疼痛、ヘルペス後神経痛；幻肢痛；陣痛；癌性疼痛；化学療法後疼痛；脳卒中後疼痛；術後疼痛；生理学的疼痛；炎症性痛覚；急性炎症状態 / 内臓痛、例えばアンギナ、過敏性腸症候群 (IBS) および炎症性大腸炎；神経因性疼痛；神経痛；有痛性糖尿病性神経障害；外傷性神経損傷；脊髄損傷ならびに麻薬への耐性または麻薬からの離脱に苦しんでいる治療において使用することができる。

【0018】

本発明は、メタロプロテアーゼ、特に MMP 媒介疾患の治療または予防のための医薬組成物における活性成分として有用である MMP および / または他のメタロプロテアーゼ阻害化合物も提供する。本発明はまた、本明細書で開示する MMP 阻害化合物の 1 つまたは複数を含む、経口または非経口投与のための医薬組成物においてそうした化合物を使用することも考慮する。

【0019】

本発明はさらに、メタロプロテアーゼ、特に MMP - 2 からもたらされるまたはそれに伴う疾患または症状の予防的および治癒的治療を含む治療のための医療業務において公知の標準的な方法で、ヘテロ二環式メタロプロテアーゼ阻害化合物を含む、これらに限定されないが、経口、経直腸、局所、静脈内、非経口（これらに限定されないが、筋肉内、静脈内を含む）、眼球（眼）、経皮、吸入（これらに限定されないが、肺内、エアロゾル吸入を含む）、経鼻、舌下、髄腔内、皮下または関節内用処方物を含む処方物を投与することによって MMP - 2 および / または他のメタロプロテアーゼを阻害する方法を提供する。しかし、与えられた任意のケースにおける最も適した経路は、治療を受ける状態の性質および重症度ならびに活性成分の特性に依存することになる。本発明による化合物は単位剤形で好都合に提供され、製薬技術分野で周知の方法のいずれかによって調製される。

【0020】

本発明の MMP 阻害化合物は、疾患修飾性抗リウマチ薬、非ステロイド系抗炎症薬、COX - 2 選択性阻害剤、COX - 1 阻害剤、免疫抑制薬、ステロイド、生物学的応答修飾剤または他の抗炎症剤と一緒に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は髄腔内 (i . t .) での (SNL) マウス実験のグラフである。機械的異痛症のための von Frey モノフィラメント試験。矢印は注射の時間を表す。結果は脚引っ込み閾値 (g) で示している。BL = 術後ベースライン。

【図2】図2は腹腔内 (Intraperitoneal) (i . p .) での (SNL) - マウス実験のグラフである。機械的異痛症のための von Frey モノフィラメント試験。矢印は注射の時間を表す。結果は脚引っ込み閾値 (g) で示している。BL = 術後ベースライン。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0022】

単独または化学構造もしくは基の一部として本明細書で用いる「D」という用語は、重水素を表す。

【0023】

単独または基の一部として本明細書で (herin) 用いる「デューテロ」という用語は、任意選択で置換された重水素原子を表す。

【0024】

単独または他の基の一部として本明細書で用いる「アルキル」または「alk」という用語は、好ましくはその直鎖中に1~10個の炭素を有する任意選択で置換された直鎖状および分岐状飽和炭化水素基、最も好ましくは低級アルキル基を表す。置換されていないそうした基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが含まれる。例示的置換基は、これらに限定されないが、以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール（例えば、ベンジル基を形成するため）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシ、カルボキシル(-COOH)、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル(NH₂-CO-)、置換カルバモイル((R¹⁰)(R¹¹)N-CO- (式中、R¹⁰またはR¹¹は以下に定義する通りである。ただし、R¹⁰またはR¹¹の少なくとも1つは水素でない)、アミノ、ヘテロシクロ、モノもしくはジアルキルアミノまたはチオール(-SH)の1つまたは複数を含むことができる。

【0025】

「アルキル」という用語と互換的に使用できる「ヘテロアルキル」という用語は、好ましくはその直鎖中に1~10個の炭素を有する任意選択で置換された直鎖状および分岐状飽和炭化水素基、最も好ましくは低級アルキル基を表す。置換されていないそうした基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが含まれる。例示的置換基は、これらに限定されないが、以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール（例えば、ベンジル基を形成するため）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシ、カルボキシル(-COOH)、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル(NH₂-CO-)の1つまたは複数を含むことができる。

【0026】

本明細書で用いる「低級alk」または「低級アルキル」という用語は、その直鎖中に1~4個の炭素原子を有するアルキルについて上記したような任意選択で置換された基を指す。

【0027】

「アルコキシ」という用語は、酸素結合(-O-)を介して結合した上記したようなアルキル基を表す。

【0028】

単独または他の基の一部として本明細書で用いる「アルケニル」という用語は、その鎖の中に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、好ましくはその直鎖中に2~10個の炭素を有する任意選択で置換された直鎖状および分岐状炭化水素基を表す。置換されていないそうした基の例には、エテニル、プロペニル、イソブテニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどが含まれる。例示的置換基は、これらに限定されないが、以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシまたは

10

20

30

40

50

保護されたヒドロキシ、カルボキシル(-COOH)、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル(NH₂-CO-)、置換カルバモイルの1つまたは複数を含むことができる。

【0029】

単独でまたは他の基の一部として本明細書で用いる「アルキニル」という用語は、その鎖の中に少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、好ましくはその直鎖中に2~10個の炭素を有する任意選択で置換された直鎖状および分岐状炭化水素基を表す。置換されていないそうした基の例には、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどが含まれる。例示的置換基は、これらに限定されないが、以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシ、カルボキシル(-COOH)、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル(NH₂-CO-)、置換カルバモイルの1つまたは複数を含むことができる。

10

【0030】

単独でまたは他の基の一部として本明細書で用いる「シクロアルキル」という用語は、望ましくは1~3個の環を含み、その環あたり3~9個の炭素を含む橋かけした環系を含む任意選択で置換された飽和環状炭化水素環系を表す。置換されていないそうした基の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルおよびアダマンチルが含まれる。例示的置換基には、これらに限定されないが、上記したような1つもしくは複数のアルキル基またはアルキル置換基として上記したような1つもしくは複数の基が含まれる。

20

【0031】

単独でまたは他の基の一部として本明細書で用いる「ar」または「アリール」という用語は、好ましくは1もしくは2個の環および6~12個の環炭素を含む任意選択で置換された同素環式芳香族基を表す。置換されていないそうした基の例には、これらに限定されないが、フェニル、ピフェニルおよびナフチルが含まれる。例示的置換基には、これらに限定されないが、1つまたは複数のニトロ基、上記したようなアルキル基またはアルキル置換基として上記したような基が含まれる。

30

【0032】

「複素環」または「複素環系」という用語は、炭素原子(複数)ならびにN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含み、任意の二環もしくは三環基を含む、本明細書で記載するヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール基を表す。上記定義の複素環のいずれかは1つもしくは複数の複素環、アリールまたはシクロアルキル基と縮合している。窒素およびイオウヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてよい。複素環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基と結合していてよい。本明細書で説明する複素環は、炭素上または窒素原子上で置換されていてよい。

【0033】

複素環の例には、これらに限定されないが、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、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、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、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

40

50

ル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、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、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシンドリル、フェナンスリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、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、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、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、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、カルボリニル、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、テトラゾリル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、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、チオフェニル、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、キサントニルが含まれる。

【0034】

「ヘテロシクレニル」は、環系中の炭素原子の1つまたは複数炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素またはイオウ原子であり、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含む、約3 ~ 約10個の原子、望ましくは約4 ~ 約8個の原子の非芳香族単環式または多環式炭化水素環系を表す。環系の環の環サイズは5 ~ 6個の環原子を含むことができる。ヘテロシクレニルの前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子がそれぞれ環原子として存在することを定義する。ヘテロシクレニルは、本明細書で定義される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい。ヘテロシクレニルの窒素またはイオウ原子は、任意選択で酸化されて対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドになってもよい。本明細書で用いる「ヘテロシクレニル」の例には、これらに限定されないが、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968年)、特に第1, 3, 4, 6, 7および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に第13, 14, 16, 19および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc., 82巻: 5566頁(1960年)(この内容のすべてを参照により本明細書に組み込む)に記載されているものが含まれる。単環式アザヘテロシクレニル基の例には、これらに限定されないが、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン、1, 2 - ジヒドロピリジル、1, 4 - ジヒドロピリジル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニルなどが含まれる。オキサヘテロシクレニル基の例には、これらに限定されないが、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、ジヒドロフラニルおよびフルオロジヒドロフラニルが含まれる。多環式オキサヘテロシクレニル基の一例は7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニルである。

【0035】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」は、環系中の炭素原子の1つまたは複数炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素またはイオウである、約3 ~ 約10個の炭素原子、望ましくは4 ~ 8個の炭素原子の非芳香族飽和単環式または多環式環系を表す。環系の環の環サイズは5 ~ 6個の環原子を含むことができる。ヘテロシクリルの前の

10

20

30

40

50

接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子がそれぞれ環原子として存在することを定義する。ヘテロシクリルは、同じであっても異なってもよい本明細書で定義される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい。ヘテロシクリルの窒素またはイオウ原子は、任意選択で酸化されて対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドになってもよい。

【0036】

本明細書で用いる「ヘテロシクリル」の例には、これらに限定されないが、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968年)、特に第1、3、4、6、7および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に第13、14、16、19および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc., 82巻: 5566頁(1960年)に記載されているものが含まれる。単環式ヘテロシクリル環の例には、これらに限定されないが、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。

【0037】

「ヘテロアリアル」は、環系中の炭素原子の1つまたは複数が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素またはイオウである、約5 ~ 約10個の原子の芳香族単環式または多環式環系を表す。環系の環の環サイズは5 ~ 6個の環原子を含むことができる。「ヘテロアリアル」はまた、同じであっても異なってもよい本明細書で定義される1つまたは複数の置換基(substituent)で任意選択で置換されていてよい。ヘテロアリアルの前接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子がそれぞれ環原子として存在することを定義する。ヘテロアリアルの窒素原子は、任意選択で酸化されて対応するN - オキシドになってもよい。本明細書で用いるヘテロアリアル例には、これらに限定されないが、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、ならびに1、3、4、6、7および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に第13、14、16、19および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc., 82巻: 5566頁(1960年)に記載されているものが含まれる。ヘテロアリアルおよび置換ヘテロアリアル基の例には、これらに限定されないが、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン、イミダゾ[2, 1 - b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾアザインドール、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、ベンズチアゾリル、ジオキサニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、テトラジニル、テトラゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、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、チアトリアゾリル、チアジニル、チアゾリル、チエニル、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - ジアゾリル、チオモルホリノ、チオフェニル、チオピラニル、トリアゾリルおよびトリアゾロニルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0038】

「アミノ」という用語は、水素原子の1つまたは両方が任意選択で置換された炭化水素基で置き換えられていてよい基 - NH₂を表す。アミノ基の例には、これらに限定されないが、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、メチルプロピルアミノおよびエチルジメチルアミノが含まれる。

【0039】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、上記したようなシクロアルキルが上記したようなアルキルを介して結合しているシクロアルキル-アルキル基を表す。シクロアルキルアルキル基は低級アルキル部分を含むことができる。シクロアルキルアルキル基の例には、これらに限定されないが、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピルおよびシクロヘキシルプロピルが含まれる。

10

【0040】

「アリールアルキル」という用語は、上記したようなアルキルを介して結合している上記したようなアリール基を表す。

【0041】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、上記したようなアルキルを介して結合している上記したようなヘテロアリール基を表す。

【0042】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、上記したようなアルキルを介して結合している上記したようなヘテロシクリル基を表す。

20

【0043】

単独でまたは他の基の一部として本明細書で用いる「ハロゲン」、「ハロ」または「hal」は塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を表す。

【0044】

「ハロアルキル」という用語は、上記したようなアルキルを介して結合している上記したようなハロ基を表す。フルオロアルキルは1つの例である。

【0045】

「アミノアルキル」という用語は、上記したようなアルキルを介して結合している上記したようなアミノ基を表す。

30

【0046】

「少なくとも1つの環が部分的に飽和している二環式縮合環系」という語句は、その環の少なくとも1つが非芳香族である8~13員縮合二環を表す。この環基は、炭素原子とN、OおよびSから独立に選択される任意選択の1~4個のヘテロ原子を有する。その例には、これらに限定されないが、インダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリルおよびベンゾシクロヘプチルが含まれる。

【0047】

「少なくとも1つの環が部分的に飽和している三環式縮合環系」という語句は、その環の少なくとも1つが非芳香族である9~18員縮合三環基を表す。この環基は、炭素原子とN、OおよびSから独立に選択される任意選択の1~7個のヘテロ原子を有する。その例には、これらに限定されないが、フルオレン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンおよび2,2a,7,7a-テトラヒドロ-1H-シクロプタ[a]インデンが含まれる。

40

【0048】

「同位体濃縮」という用語は、それによって所与の元素の同位体の相対存在量が変わって、特定の1つの同位体が濃縮され、他の同位体が消費されている元素の形態をもたらす過程を指す。

【0049】

「薬学的に許容される塩」という用語は、その酸塩または塩基塩を作製することによ

50

て親化合物が改変されている開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、これらに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれる。薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の無機または有機酸から得られる親化合物の慣用的な非毒性塩または第四アンモニウム塩が含まれる。例えば、そうした慣用的な非毒性塩には、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩ならびに、これらに限定されないが、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタン

10

【0050】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から従来の化学的方法で合成することができる。一般にそうした塩は、水もしくは有機溶媒またはこの2つの混合液中で、遊離酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。有機溶媒には、これらに限定されないが、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水系媒体が含まれる。安定な塩のリストは、Remington's

20

【0051】

「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、または妥当な利益/リスク比に相応した他の問題もしくは複雑な状態を伴うことなく、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、物質、組成物および/または剤形を表す。

【0052】

「N - オキシド」という用語は、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、約 - 10 ~ 80

30

【0053】

、望ましくは約0 の温度で、窒素原子（ピリジル基中のものなど）を含む本発明の化合物を、過酸化水素または3 - クロロペルオキシ - 安息香酸などの過酸と反応させることによって、公知の方法で得ることができる化合物を表す。

【0054】

「多形体」という用語は、特定の結晶配置にある化合物の形態を表す。特定の多形体は高い熱力学的安定性を示すことができ、医薬処方物に含めるのに、他の多形相より適している。水素が重水素で置き換えられている化合物は、その溶解性および/または生物学的利用能特性を高める可能性のある多形体を形成することができる。

40

【0055】

本発明の化合物は1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含むことができ、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。本発明によれば、本明細書で示す化学構造、したがって本発明の化合物は、対応する鏡像異性体および立体異性体のすべて、すなわち、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何異性体的に純粋な、鏡像異性体的に純粋なまたはジアステレオマー的に純粋な）と鏡像異性体および立体異性体の混合物の両方を包含する。

50

濃縮されたラセミ混合物を包含する。

【0056】

本発明の化合物の鏡像異性体と立体異性体の混合物は、周知の方法で、その成分としての鏡像異性体または立体異性体に分割することができる。その例には、これらに限定されないが、キラル塩の生成およびキラルまたは高性能液体クロマトグラフィー「HPLC」の使用ならびにキラル塩の生成および結晶化が含まれる。例えば、Jacques, J.ら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981年); Wilen, S.H.ら、Tetrahedron 33巻: 2725頁(1977年); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962年); Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268頁(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972年); Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994年, John Wiley & Sons, Inc.) および Stereoselective Synthesis A Practical Approach, Mihaly Nogradi (1995年, VCH Publishers, Inc., NY, N.Y.) を参照されたい。鏡像異性体および立体異性体は、周知の不斉合成法によって、立体異性体的にまたは鏡像異性体的に純粋な中間体、試薬および触媒から得ることもできる。

10

20

【0057】

「置換(された)」ということは、「置換(された)」を用いた表現において示された原子上の1つまたは複数の水素が、示された基から選択されたもので置き換えられることを示すものとする。ただし、示された原子の正規の原子価を超えることはなく、その置換は安定化合物をもたらすものとする。置換基がケト(すなわち、=O)基である場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。

【0058】

本発明の化合物の部分が置換されていないと定義されていない限り、その化合物の部分は置換されていてよい。上記に提供される任意の置換基に加えて、本発明の化合物の部分は、

30

- C₁ - C₄ アルキル;
- C₂ - C₄ アルケニル;
- C₂ - C₄ アルキニル;
- CF₃;
- ハロ;
- OH;
- O - (C₁ - C₄ アルキル);
- OCH₂F;
- OCHF₂;
- OCF₃;
- OC(O) - (C₁ - C₄ アルキル);
- OC(O) - (C₁ - C₄ アルキル);
- OC(O)NH - (C₁ - C₄ アルキル);
- OC(O)N(C₁ - C₄ アルキル)₂;
- OC(S)NH - (C₁ - C₄ アルキル);
- OC(S)N(C₁ - C₄ アルキル)₂;
- SH;
- S - (C₁ - C₄ アルキル);

40

50

$S(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $SC(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $SC(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $NH_2 ;$
 $N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(H)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)C(O) - CF_3 ;$
 $N(CH_3)C(O) - CF_3 ;$
 $N(H)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(S) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)S(O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)C(O)NH_2 ;$
 $N(H)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(CH_3)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(H)S(O)_2NH_2 ;$
 $N(H)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(CH_3)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(H)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(S)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(CH_3)C(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $N(CH_3)C(S)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $N(H)C(S)NH_2 ;$
 $NO_2 ;$
 $CO_2H ;$
 $CO_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(O)N(H)OH ;$
 $C(O)N(CH_3)OH ;$
 $C(O)N(CH_3)OH ;$
 $C(O)N(CH_3)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(O)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $C(S)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $C(NH)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(NH)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $C(NCH_3)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(NCH_3)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2 ;$
 $C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(NH) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$
 $C(NCH_3) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) ;$

10

20

30

40

50

$C(NO_2) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$;
 $C(NOCH_3) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$;
 CN ;
 CHO ;
 CH_2OH ;
 $CH_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$;
 CH_2NH_2 ;
 $CH_2N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$;
 $CH_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$;
 アリール ;
 ヘテロアリール ;
 シクロアルキル ; および
 ヘテロシクリル

10

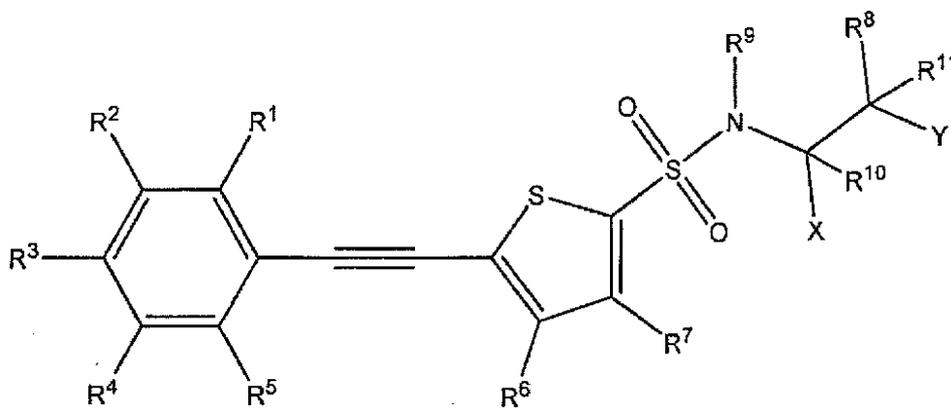
から独立に選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されていてよい。

【0059】

本発明の一実施形態では、アルキン含有メタロプロテアーゼ (metalloprotease) 阻害化合物は、一般式 (I) :

【0060】

【化3】



20

30

(I)

(式中、上記式 (I) のすべての変数は本明細書で以下に定義する通りである) で表すことができる。

【0061】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $NR^9NR^9R^9$ 、 $NR^9N=CR^9R^9$ 、 $NR^9SO_2R^9$ 、 CN 、 $C(O)OR^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で 1 回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール

40

50

アルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

Xは、COOH、PO₃H、COODおよびPO₃Dからなる群から独立に選択され；

Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロ、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、フルオロアルキル、フルオロビシクロおよびフルオロヘテロビシクロからなる群から独立に選択され；

R⁹は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択される；

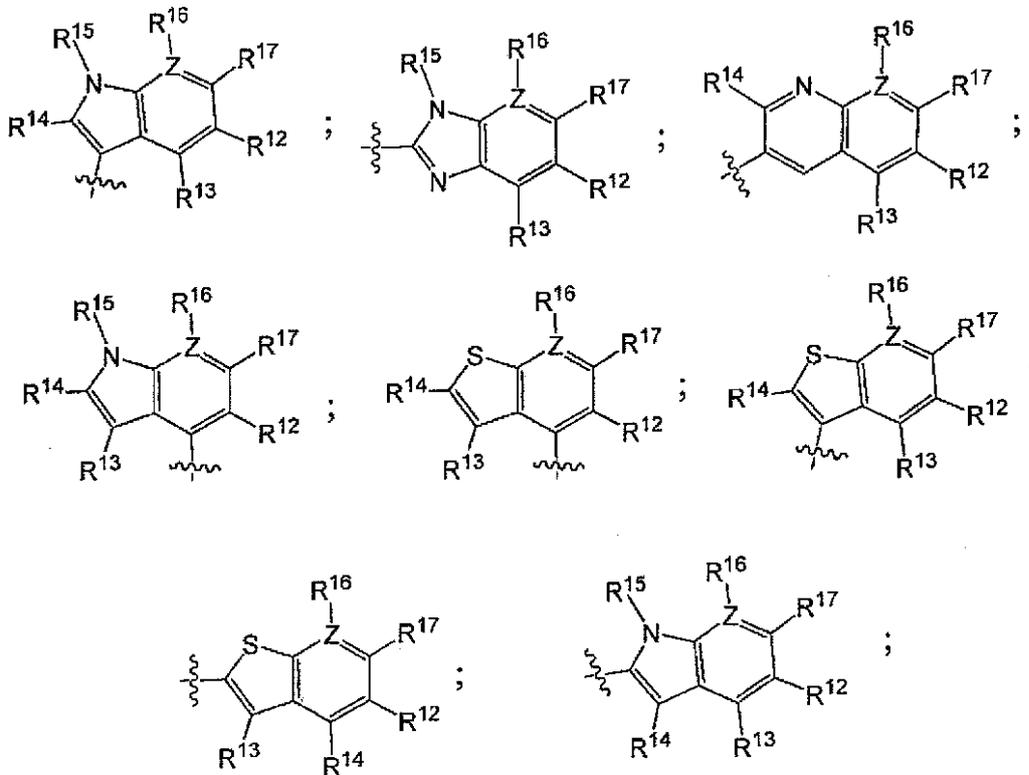
またはN-オキド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物または立体異性体。

【0062】

本発明のいくつかの実施形態では、Yはヘテロアリール環系を含むことができる。そうした実施形態によれば、Yは：

【0063】

【化4】



であってよい。

(式中：

R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁷のそれぞれは、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビシクロアルキルアルキル、ヘテロビシクロアルキルアルキル、ス

10

20

30

40

50

ピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており；

R^9 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{15} は、水素、重水素、メチル、アルキル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチルおよびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され；

Z は C または N であり；

(1) Z が C である場合、 R^{16} は、水素、重水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、スピロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル縮合アリール、ヘテロシクロアルキル縮合アリール、シクロアルキル縮合ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、ヘテロビスシクロアルキルアルキル、スピロアルキルアルキル、スピロヘテロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル縮合アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合アリールアルキル、シクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、 NO_2 、 NR^9R^9 、 $\text{NR}^9\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{N}=\text{CR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ およびフルオロアルキルからなる群から独立に選択され、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルおよびフルオロアルキルは任意選択で1回または複数回置換されており、ヘテロシクロアルキル縮合ヘテロアリールアルキルは任意選択で1回または複数回置換されているか；あるいは、

(2) Z が N である場合、 R^{16} は原子でも結合でもない)

N - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物または立体異性体。

【0064】

本発明の別の実施形態では、アルキン含有メタロプロテアーゼ阻害化合物は、一般式 (II)：

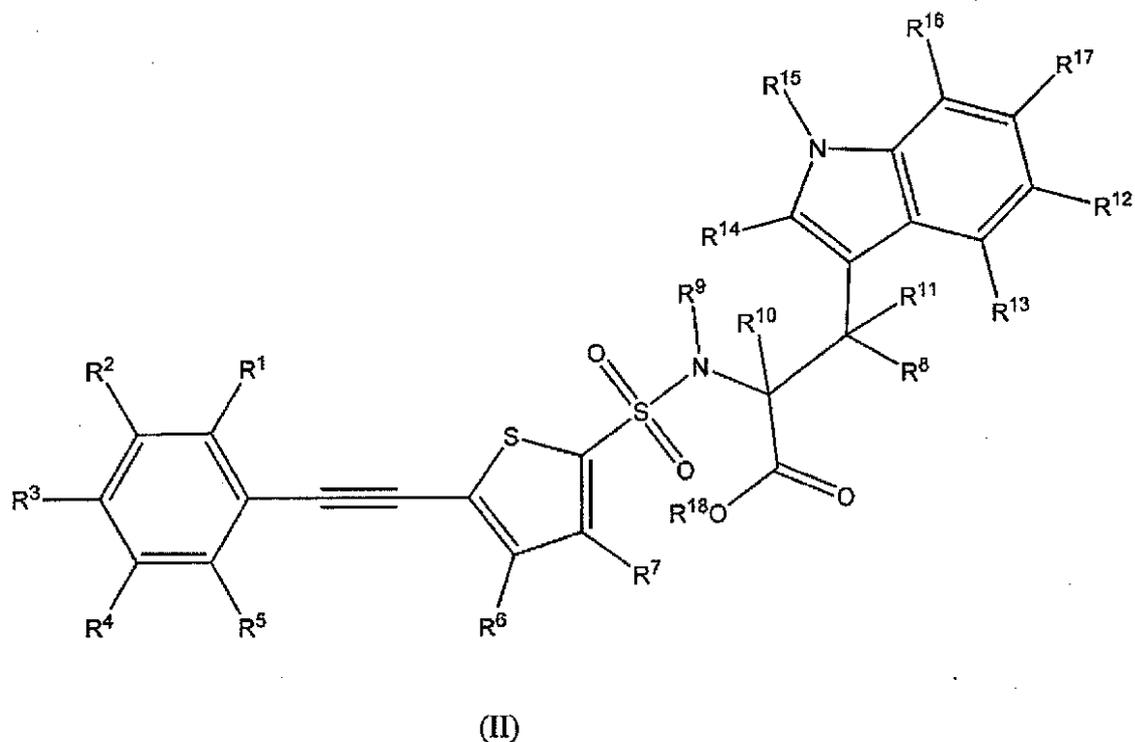
【0065】

10

20

30

【化5】



10

20

で表すことができる。

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} のそれぞれは、重水素、水素、アルキルおよびデューテロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{18} は、水素、重水素、アルキル、デューテロアルキル、ナトリウム、カリウムからなる群から独立に選択される)

または N - オキシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、処方物、多形体、互変異性体、ラセミ混合物もしくは立体異性体。

30

【0066】

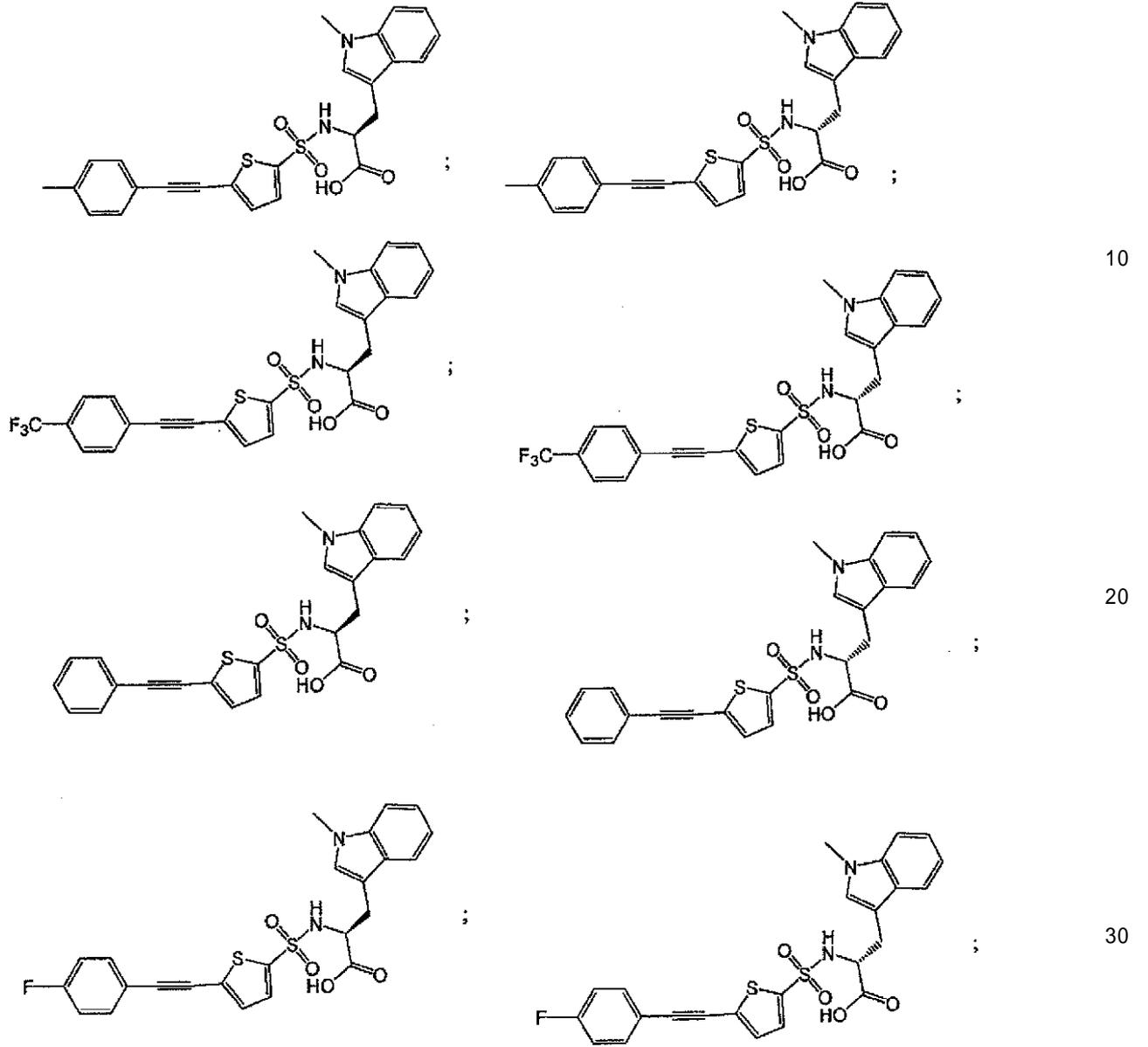
上記式で表される本発明の化合物は、すべてのジアステレオマーおよび鏡像異性体ならびにラセミ混合物を含む。ラセミ混合物は、キラル塩分割またはキラルカラム HPLC クロマトグラフィーによって分離することができる。

【0067】

より具体的には、式 (I) および (II) の化合物は、これらに限定されないが、以下の：

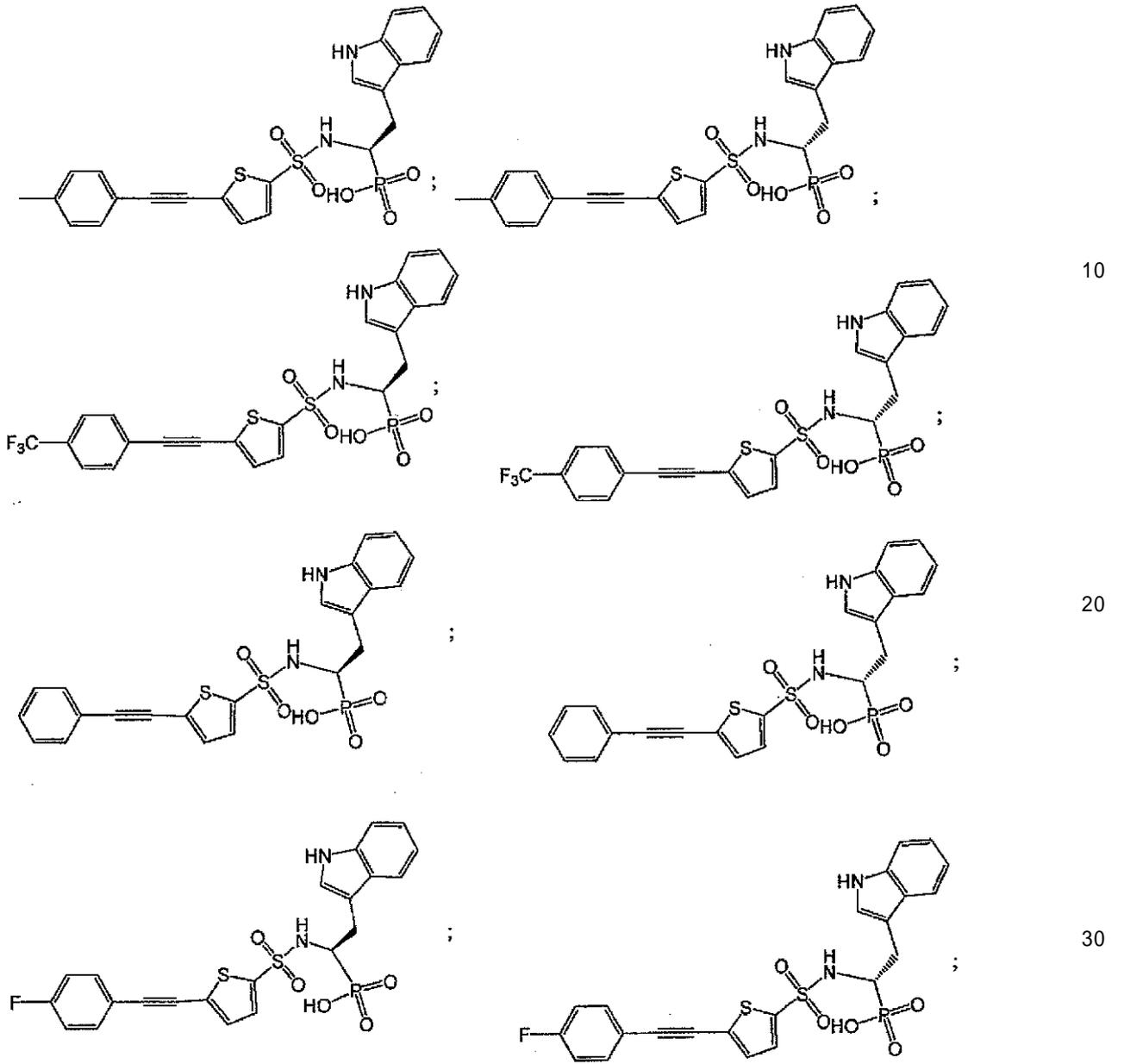
【0068】

【化6】



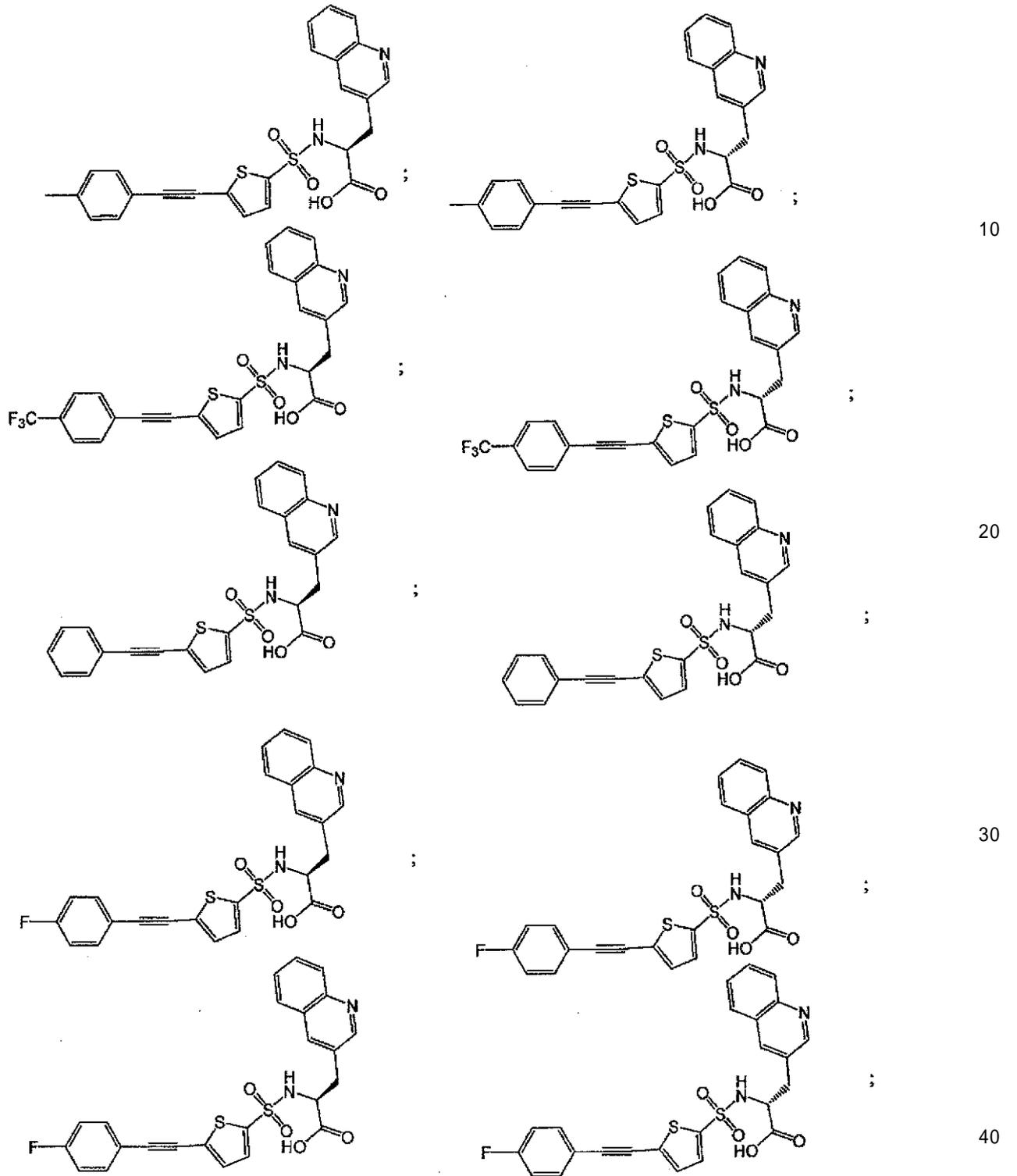
【0069】

【化7】



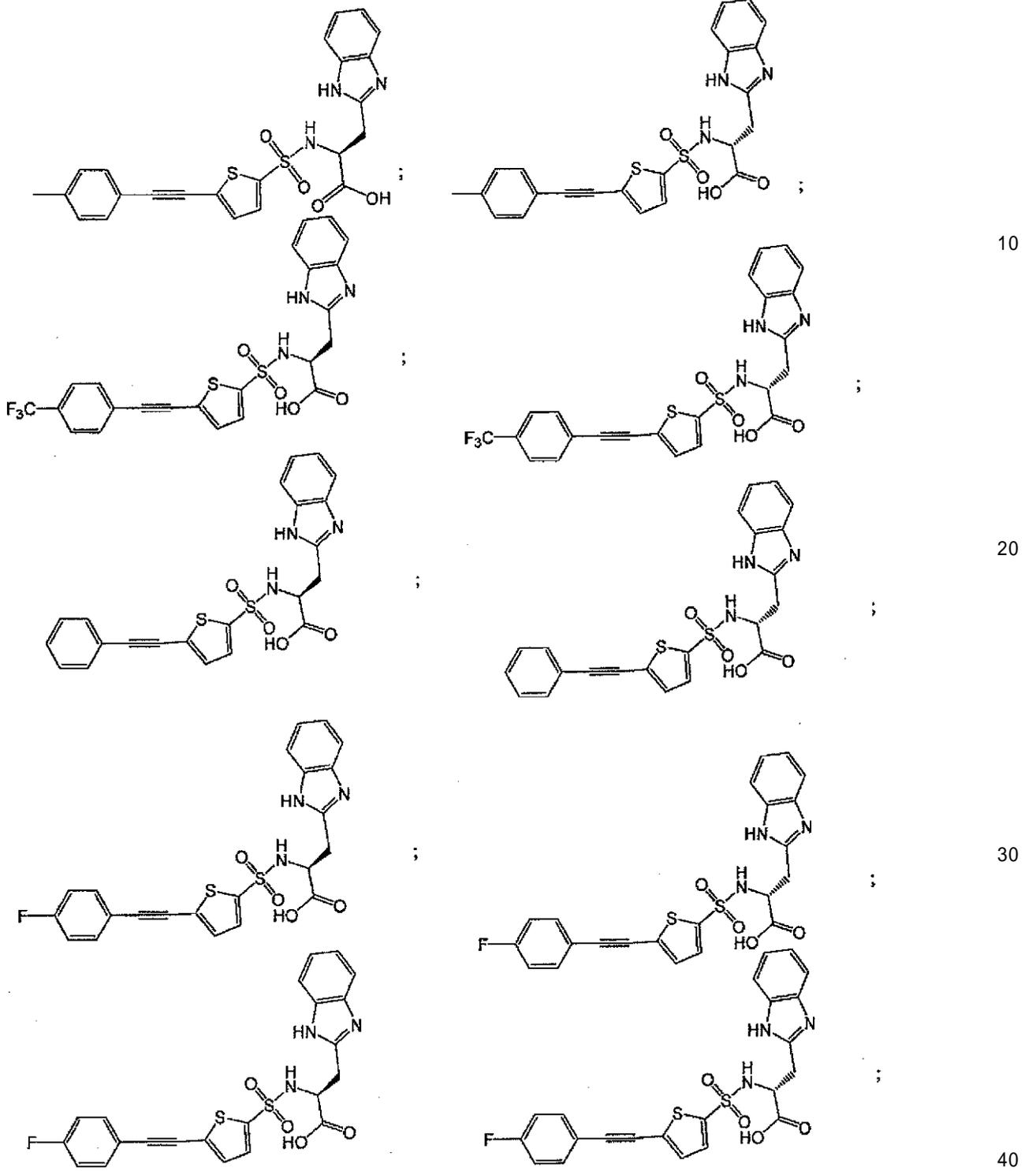
【0070】

【化 8】



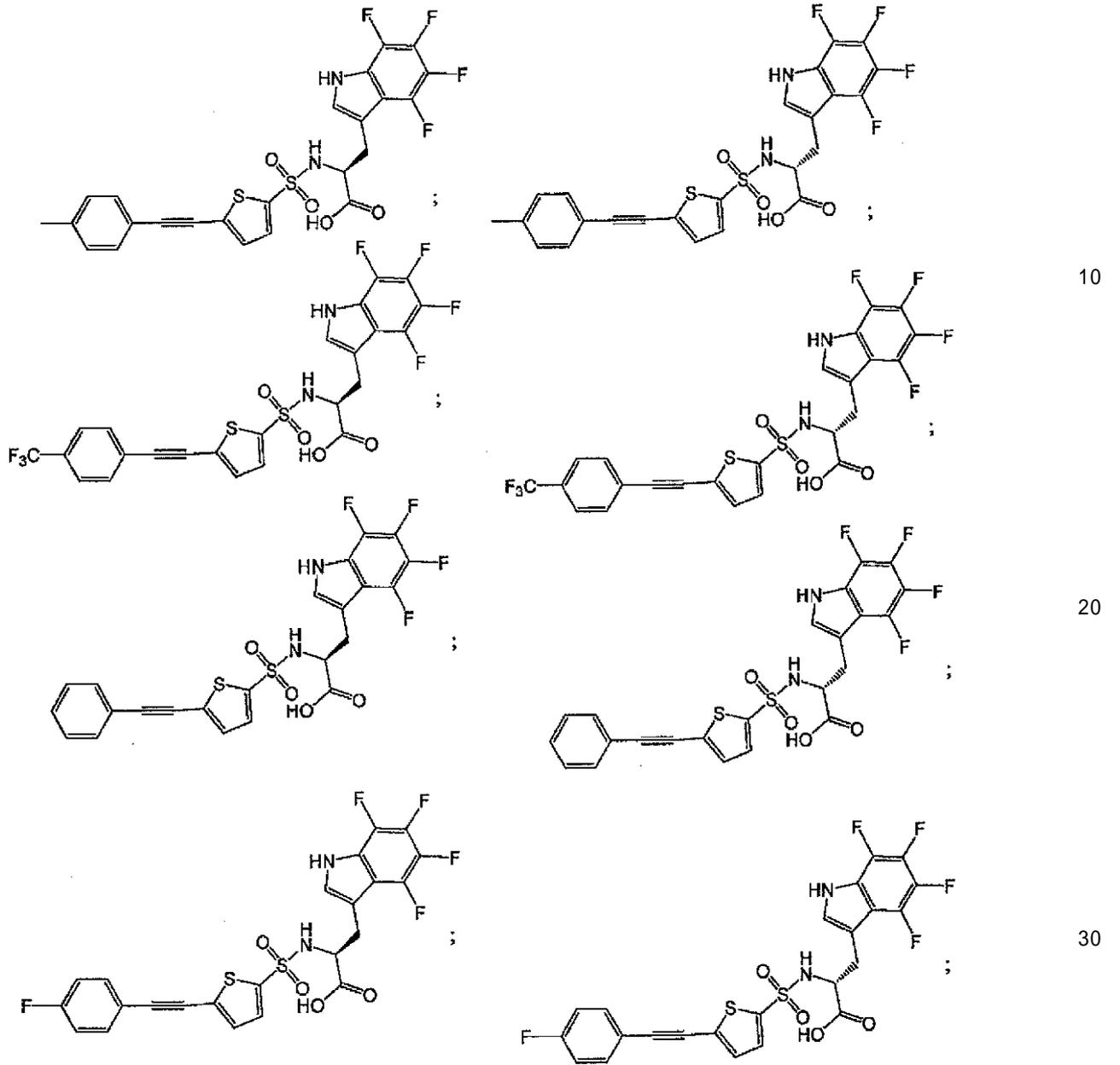
【 0 0 7 1 】

【化9】



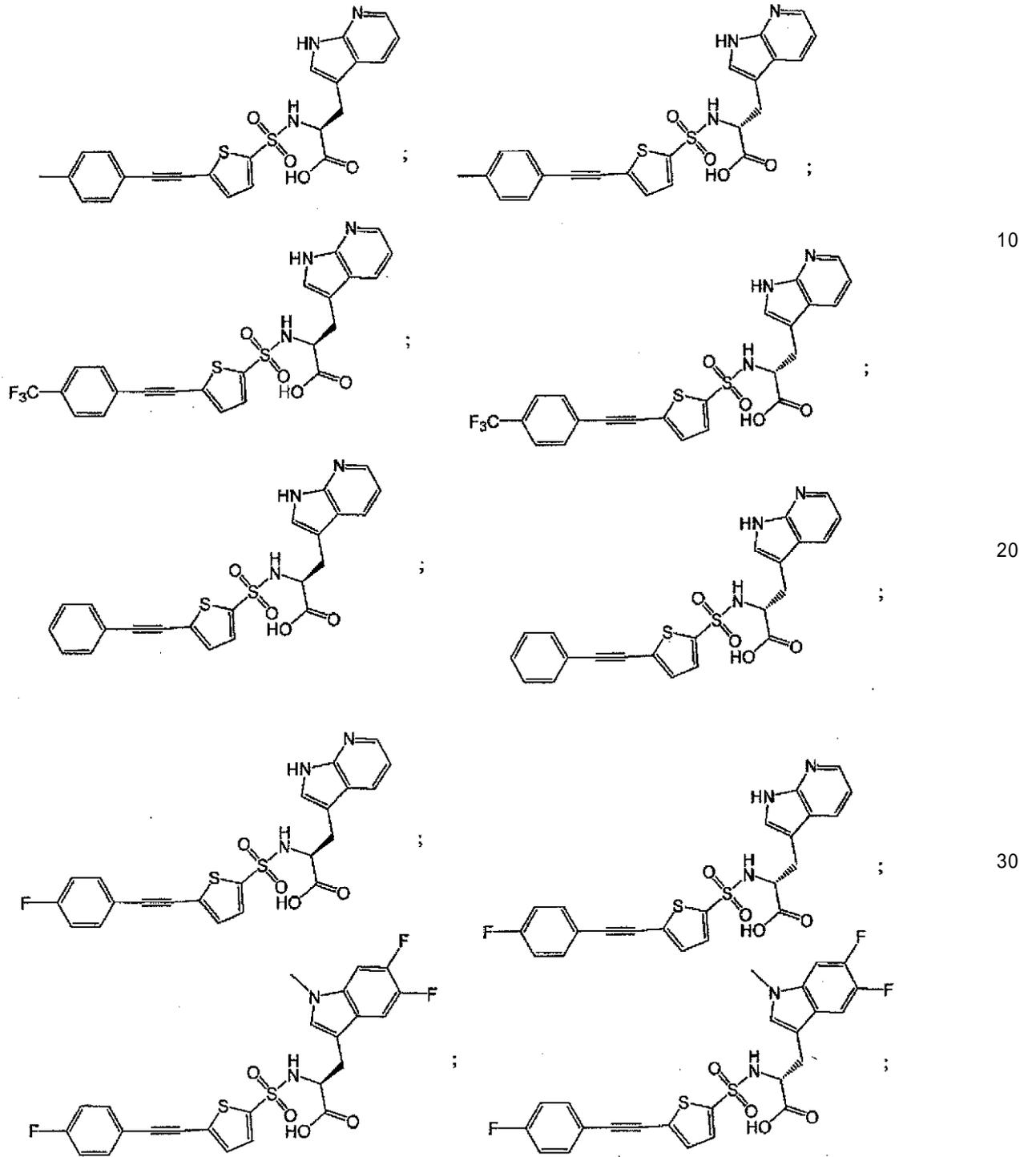
【0072】

【化10】



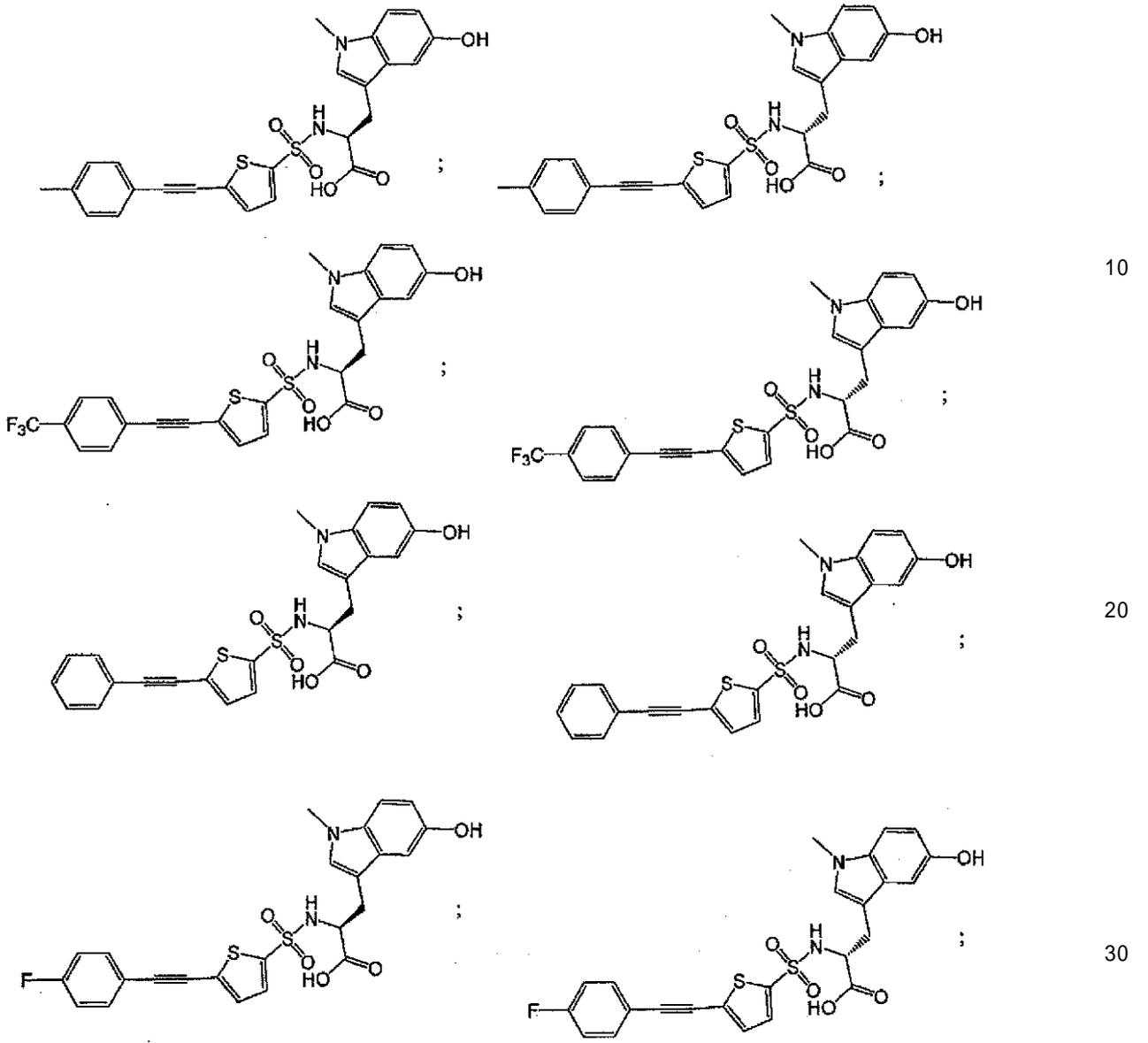
【0073】

【化 1 1】



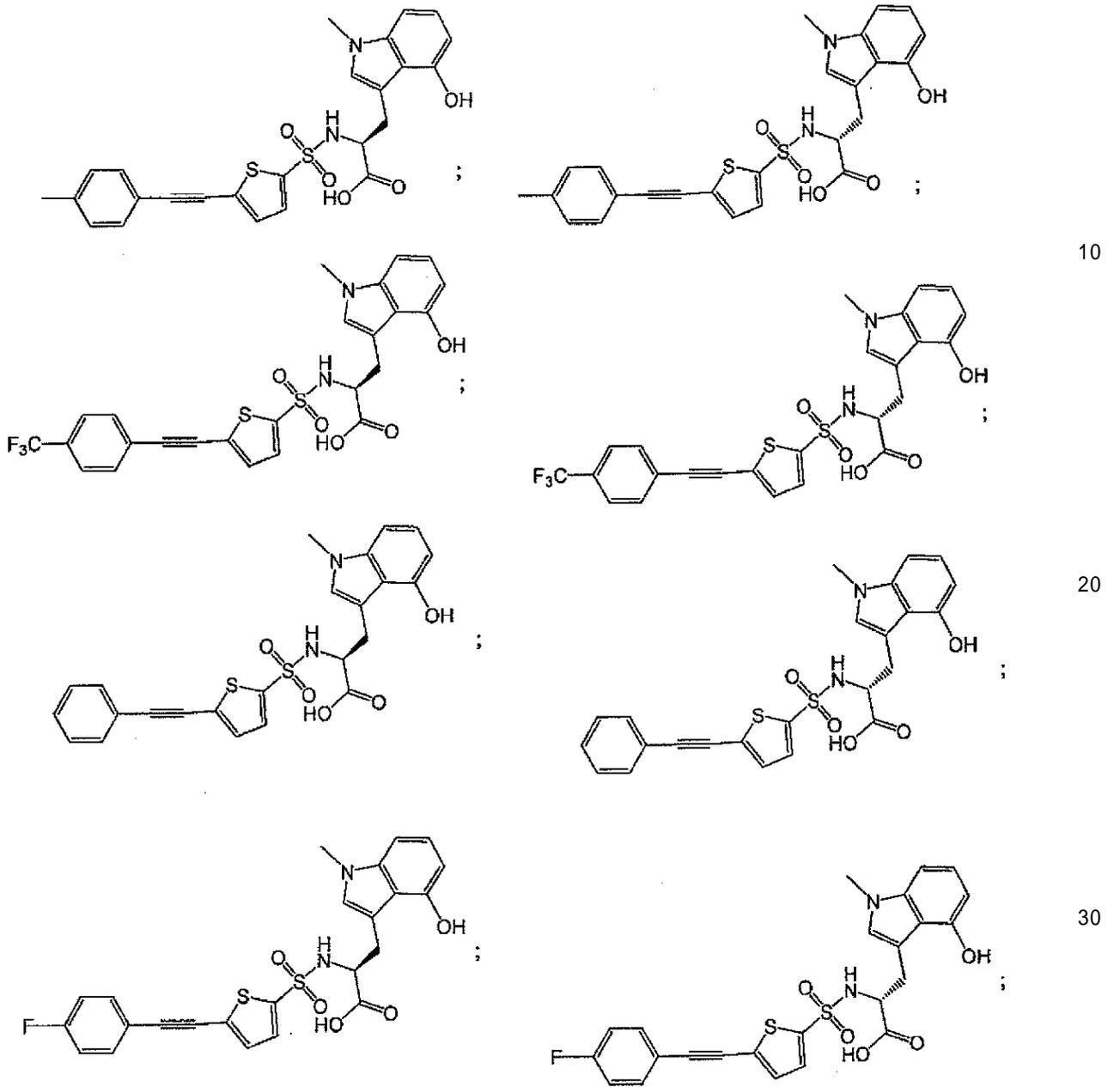
【 0 0 7 4】

【化 1 2】



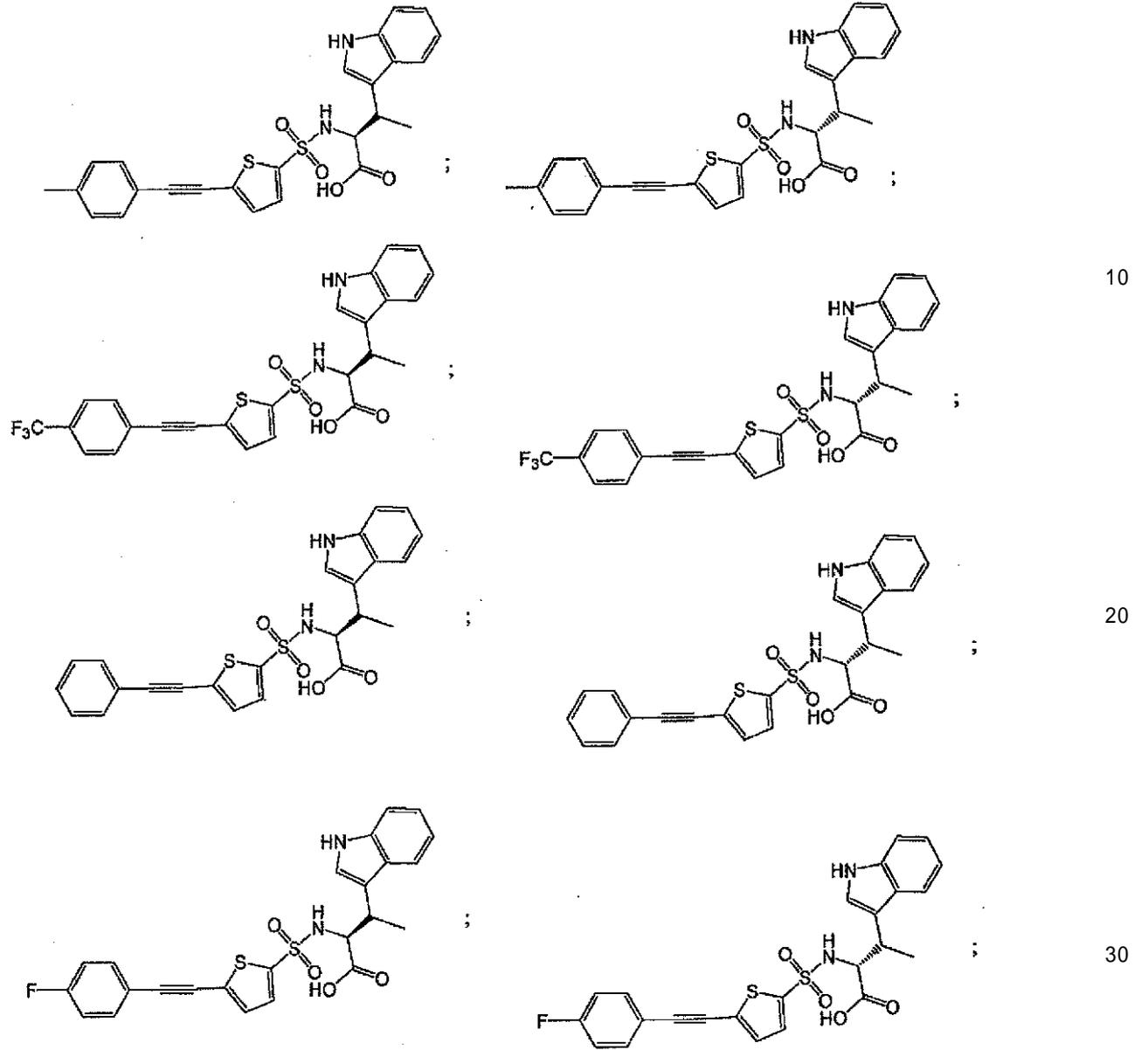
【 0 0 7 5 】

【化 1 3】



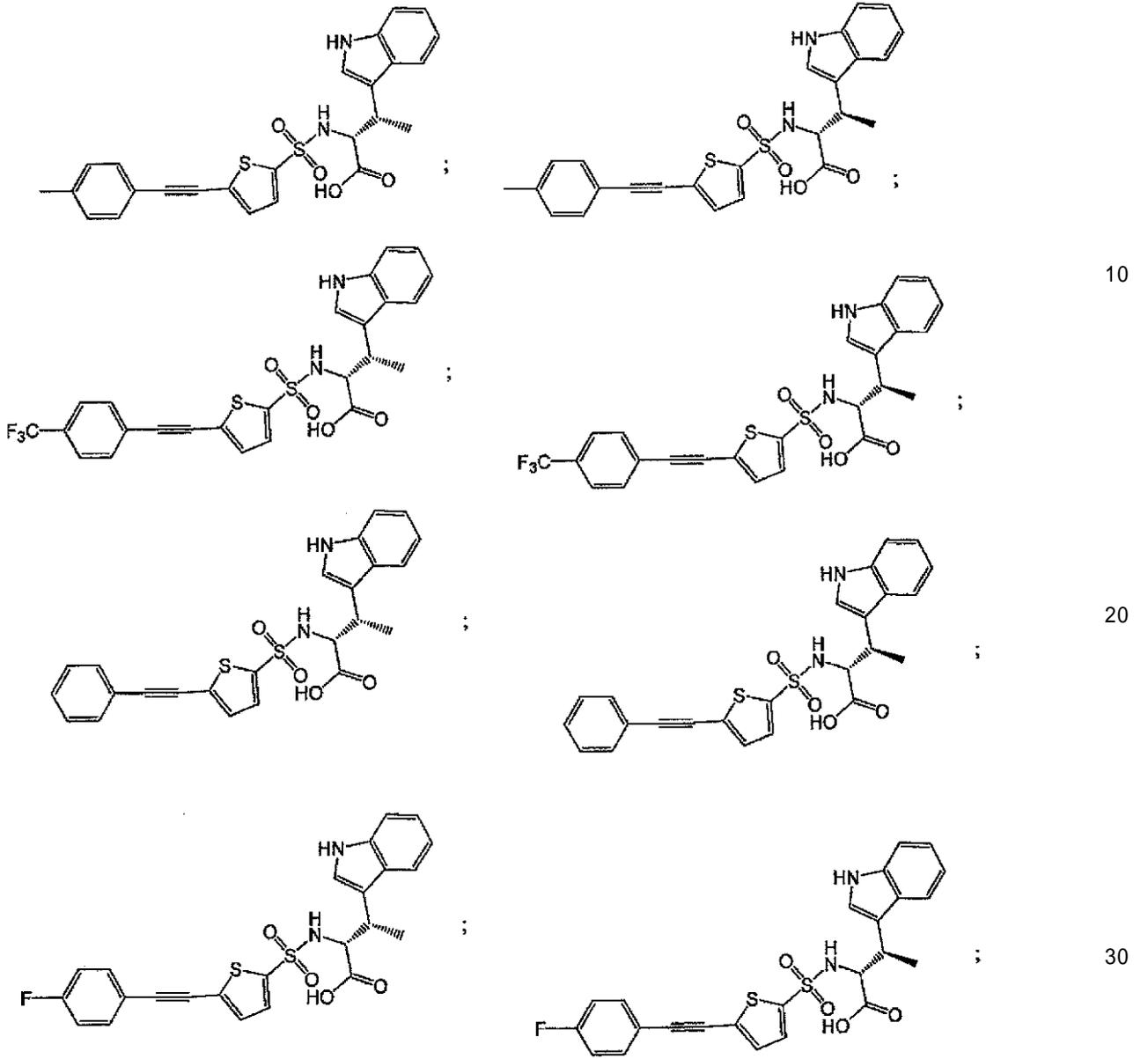
【 0 0 7 6】

【化 1 4】



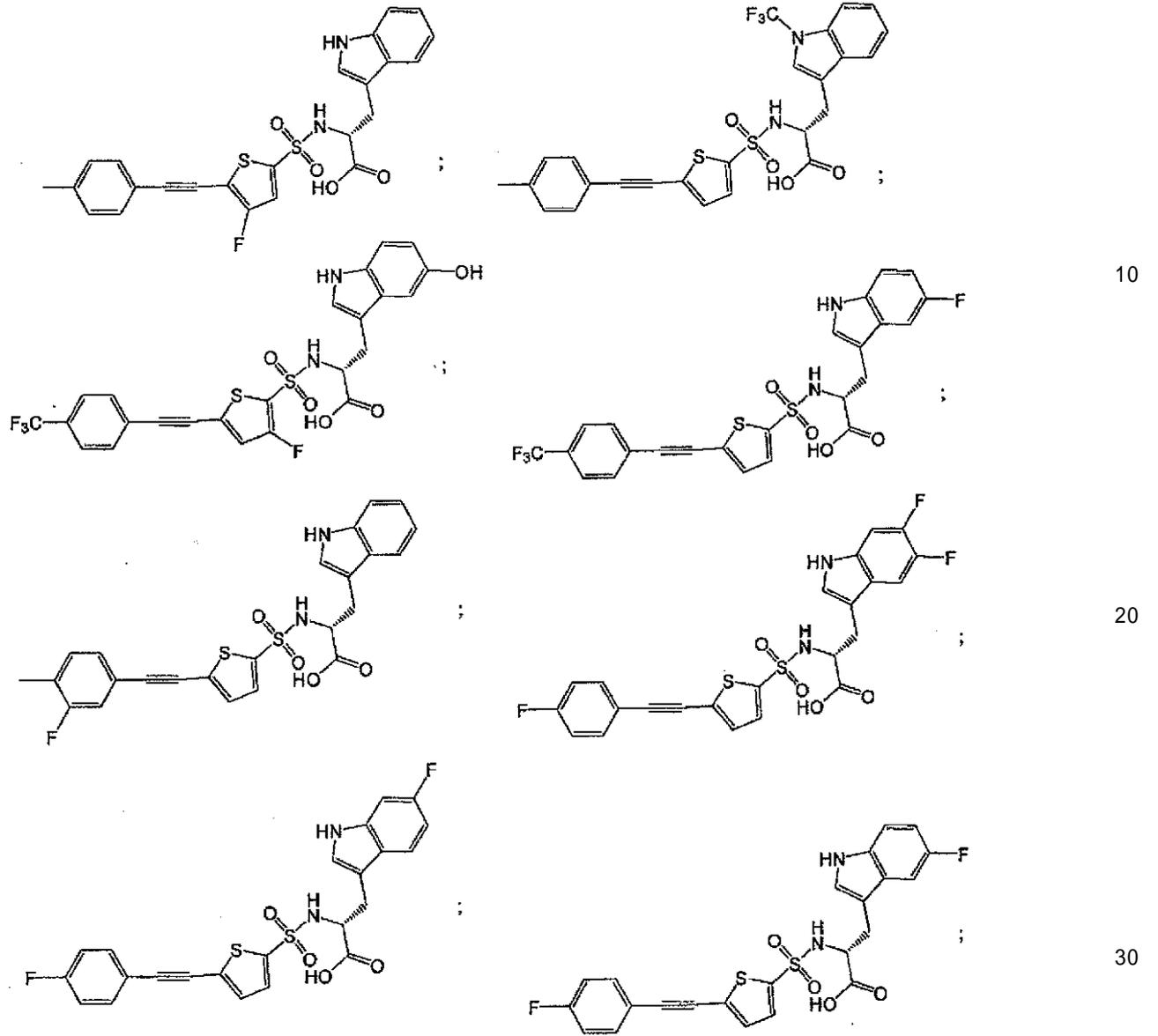
【 0 0 7 7 】

【化15】



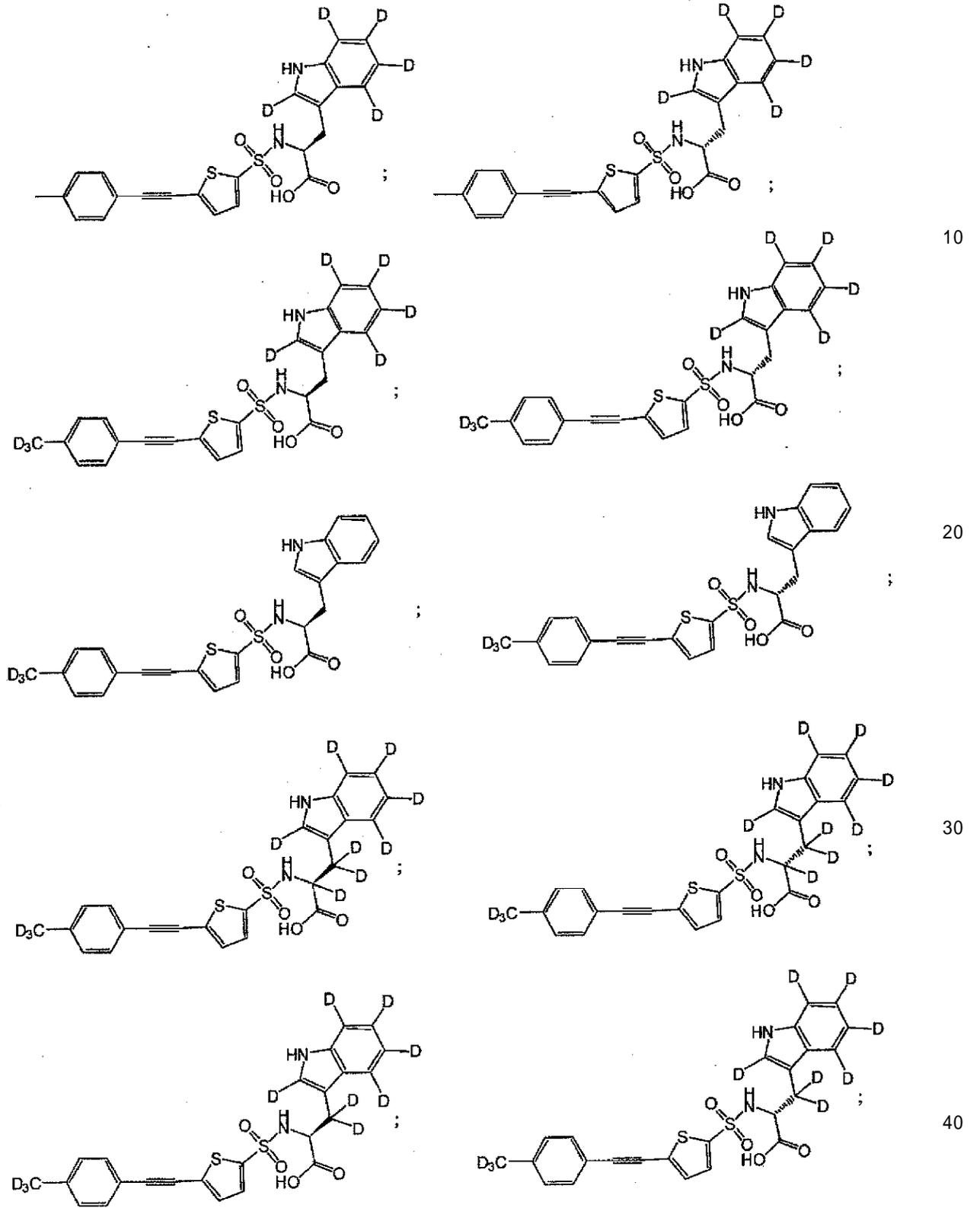
【0078】

【化 1 6】



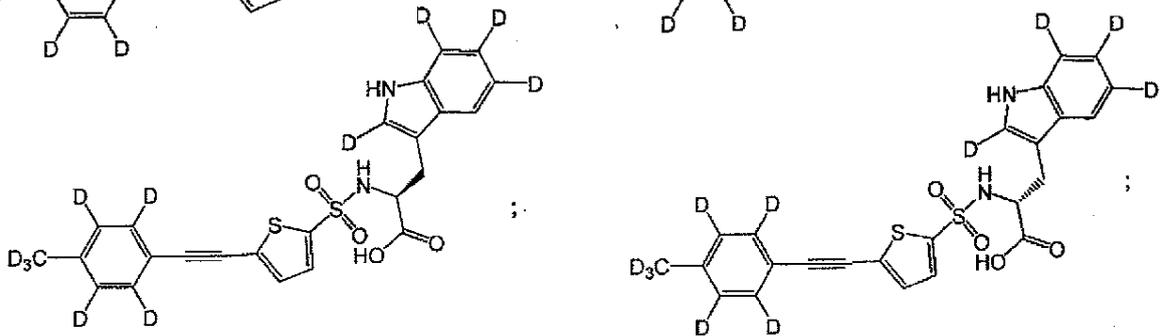
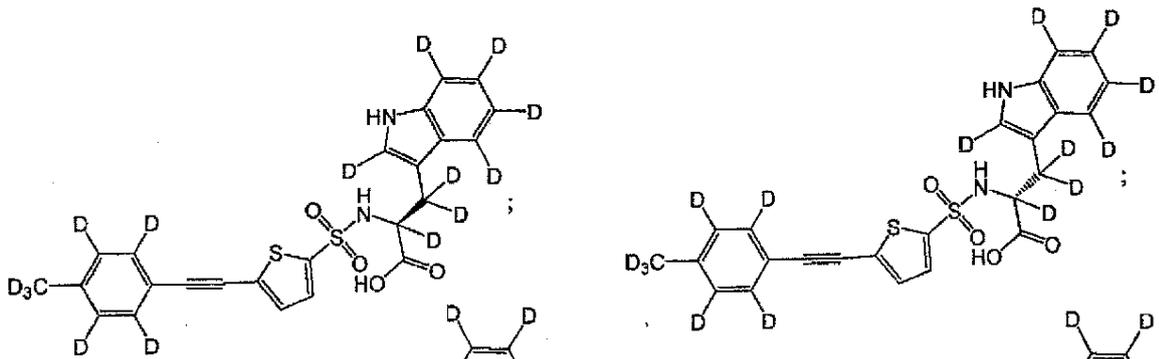
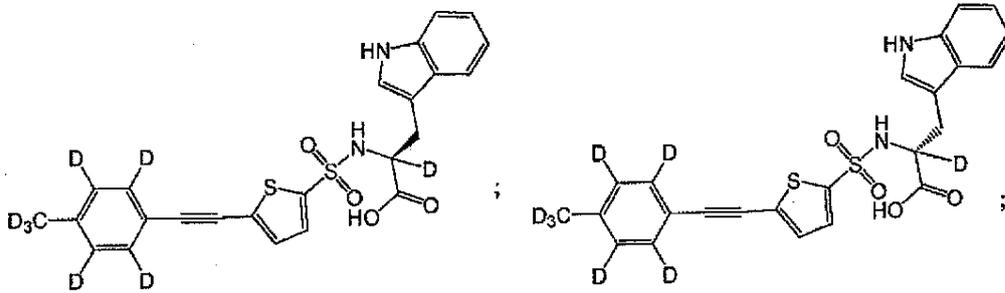
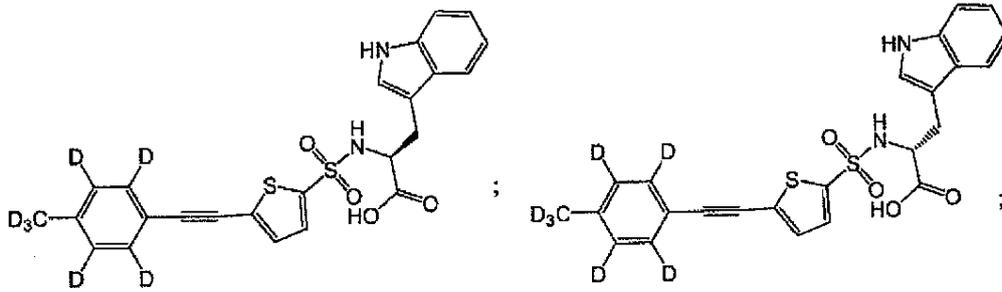
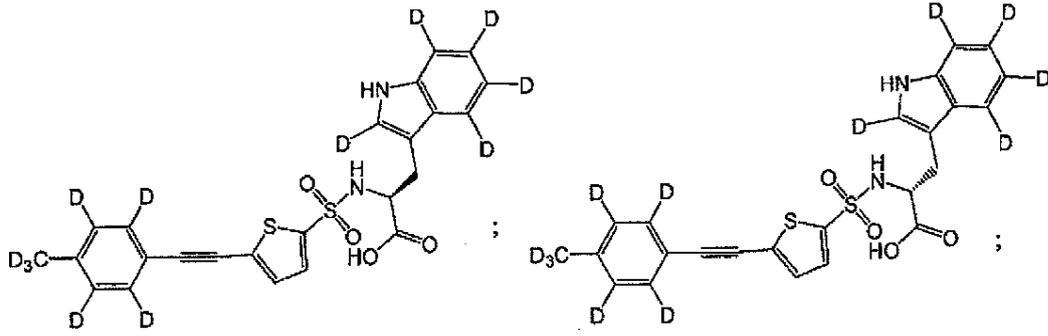
【 0 0 7 9 】

【化17】



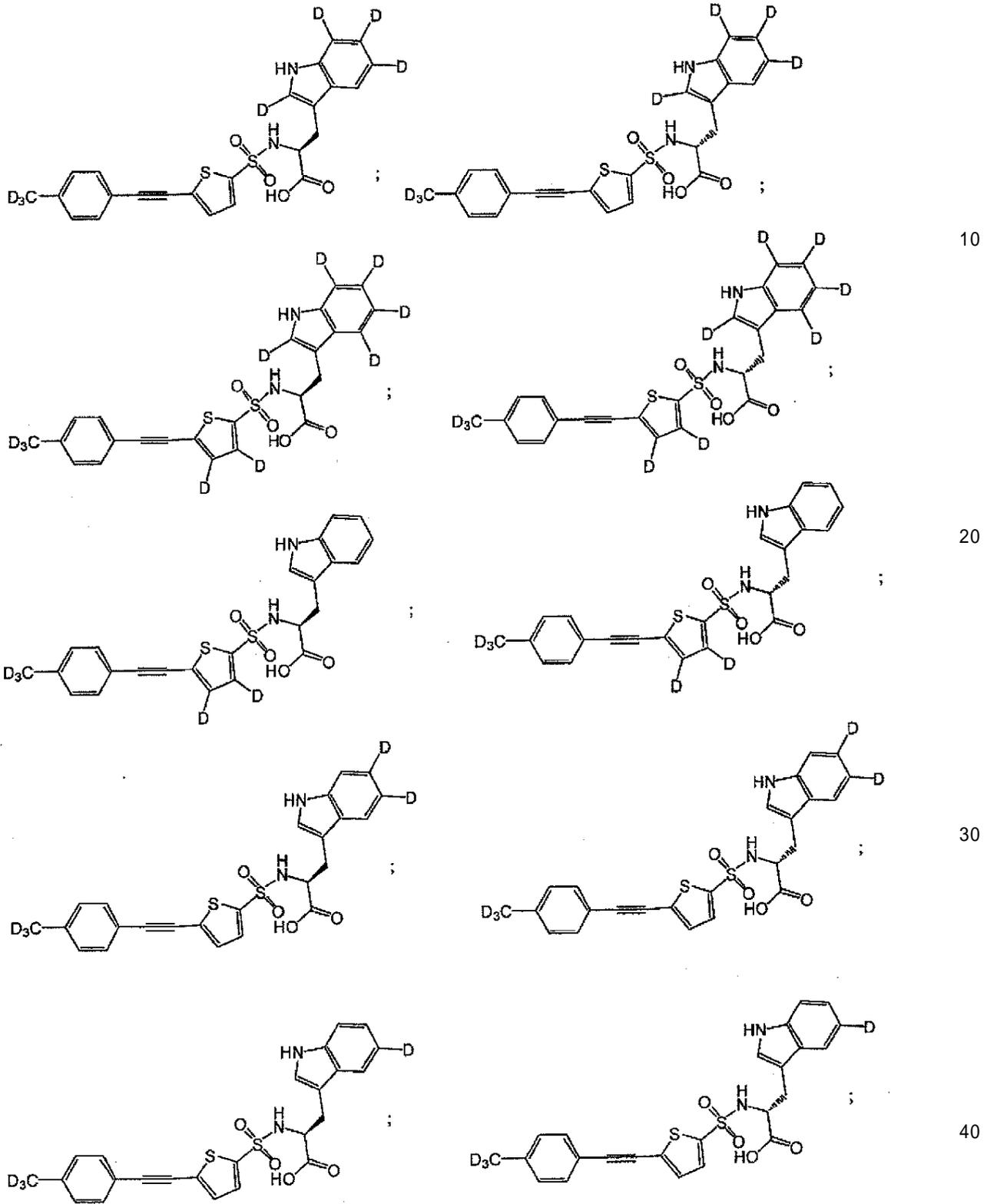
【0080】

【化 1 8】



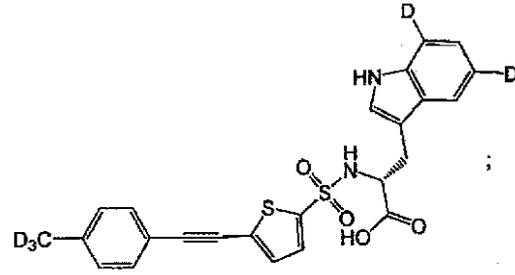
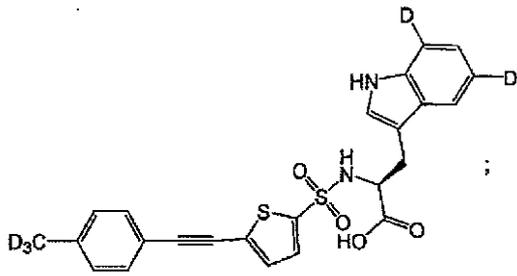
【 0 0 8 1】

【化 19】

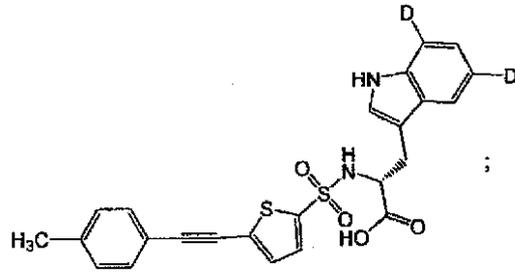
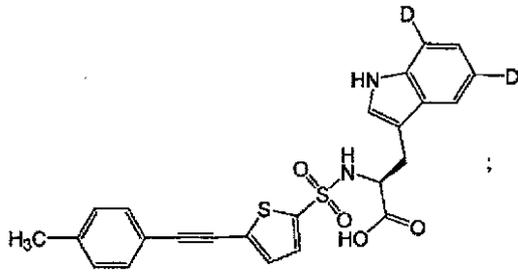


【 0 0 8 2 】

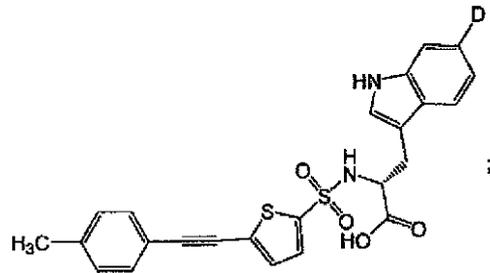
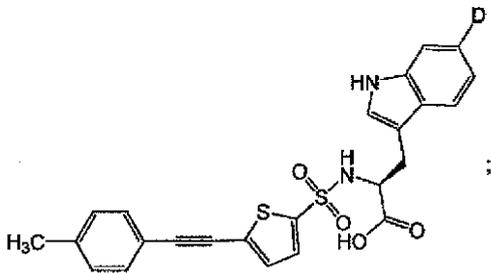
【化20】



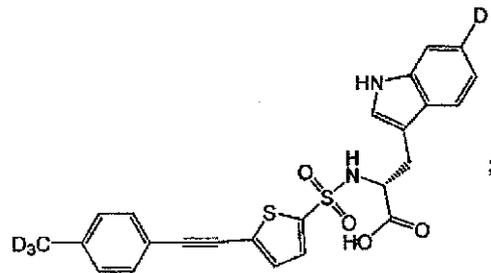
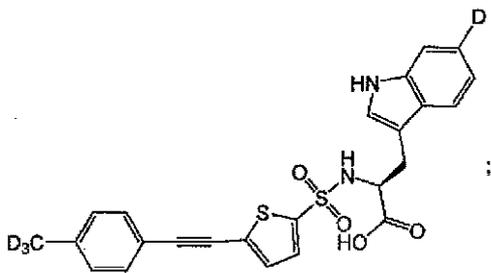
10



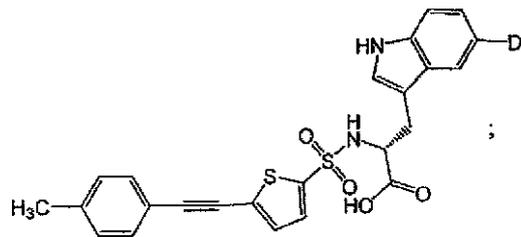
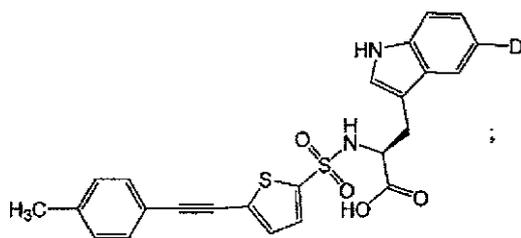
20



30

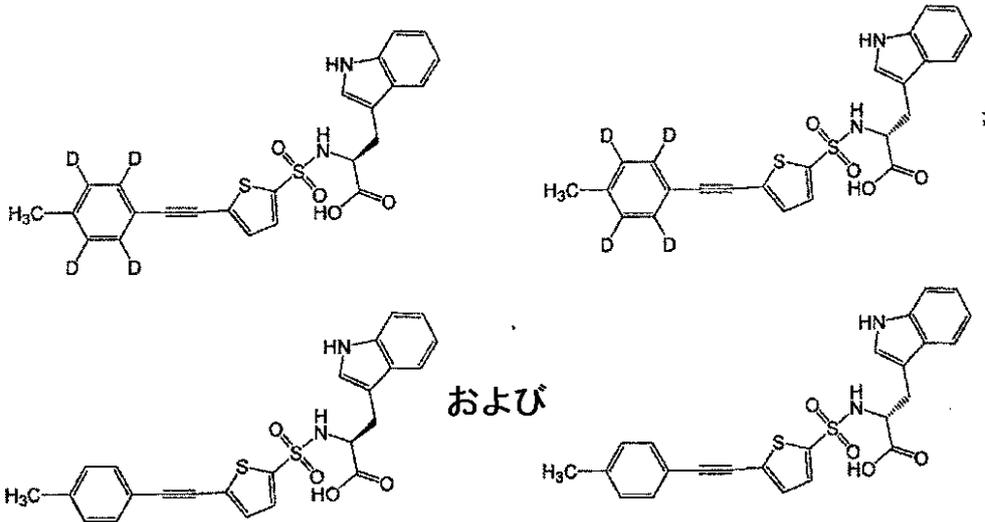


40



【0083】

【化 2 1】



10

から選択することができる。

【0084】

本発明は、上記した本発明のMMP阻害化合物のいずれかを含む医薬組成物も対象とする。それとともに、本発明のいくつかの実施形態は、有効量の本発明のMMP阻害化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0085】

本発明は、MMP-2および/またはMMP-9を阻害する方法であって、MMP-2および/またはMMP-9酵素によって媒介される疾患または症状を治療する方法も対象とする。そうした方法は、上記に定義した式(I)もしくは式(II)の化合物またはN-オキシド、薬学的に許容されるその塩もしくは立体異性体などの本発明のMMP-2および/またはMMP-9阻害化合物を投与することを含む。MMP-2および/またはMMP-9酵素によって媒介される疾患または症状の例には、これらに限定されないが、痛覚過敏症、灼熱痛および異痛症などの疼痛に対する過度の感受性；急性疼痛；火傷性疼痛；機械的に誘発される疼痛；非定型顔面痛；神経因性疼痛；背痛；複合性局所疼痛症候群I型およびII型；関節炎関節疼痛；スポーツ損傷疼痛；ウイルス感染症関連疼痛およびヘルペス後神経痛；幻肢痛；陣痛；癌性疼痛；化学療法後疼痛；脳卒中後疼痛；術後疼痛；生理学的疼痛；炎症性痛覚；急性炎症状態/内臓痛、アンギナ、過敏性腸症候群(IBS)および炎症性大腸炎；神経因性疼痛；神経痛；有痛性糖尿病性神経障害；外傷性神経損傷；脊髄損傷ならびに麻薬への耐性または麻薬からの離脱が含まれる。

30

【0086】

本発明のいくつかの実施形態では、上記定義のMMP-2および/またはMMP-9阻害化合物は、MMP-2および/またはMMP-9によって媒介される疾患の治療のための医薬品の製造に用いられる。

【0087】

いくつかの実施形態では、上記定義のMMP-2阻害化合物は、これらに限定されないが：(a)疾患修飾性抗リウマチ薬；(b)非ステロイド系抗炎症薬；(c)COX-2選択性阻害剤；(d)COX-1阻害剤；(e)免疫抑制薬；(f)ステロイド；(g)生物学的応答修飾剤；または(h)ケモカイン媒介疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬などの薬物、薬剤または治療薬と併用することができる。

40

【0088】

疾患修飾性抗リウマチ薬の例には、これらに限定されないが、メトトレキサート、アザチオプトリンフルノミド、ペニシラミン、金塩、ミコフェノレート、モフェチルおよびシクロホスファミドが含まれる。

【0089】

非ステロイド系抗炎症薬の例には、これらに限定されないが、ピロキシカム、ケトプロ

50

フェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびイブプロフェンが含まれる。

【0090】

COX-2 選択性阻害剤の例には、これらに限定されないが、ロフェコキシブ、セレコキシブおよびバルデコキシブが含まれる。

【0091】

COX-1 阻害剤の例には、これに限定されないが、ピロキシカムが含まれる。

【0092】

免疫抑制薬の例には、これらに限定されないが、メトトレキサート、シクロスポリン、レフルノミド (leflunimide)、タクロリムス、ラパマイシンおよびスルファサラジンが含まれる。

【0093】

ステロイドの例には、これらに限定されないが、p-メタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、プレドニゾンおよびデキサメタゾンが含まれる。

【0094】

生物学的応答修飾剤の例には、これらに限定されないが、抗TNF抗体、TNF-アンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト、抗CD40、抗CD28、IL-10および抗接着分子が含まれる。

【0095】

抗炎症性の薬剤または治療薬の例には、これらに限定されないが、p38キナーゼ阻害剤、PDE4阻害剤、TACE阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、サリドマイド、ロイコトリエン阻害剤および炎症促進性サイトカイン産生の他の小分子阻害剤が含まれる。

【0096】

本発明の他の実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本発明の化合物、薬学的に許容される担体および：(a)疾患修飾性抗リウマチ薬；(b)非ステロイド系抗炎症薬；(c)COX-2選択性阻害剤；(d)COX-1阻害剤；(e)免疫抑制薬；(f)ステロイド；(g)生物学的応答修飾剤；または(h)ケモカイン媒介疾患の治療に有用な他の抗炎症剤もしくは治療薬から選択される薬物、薬剤または治療薬を含むことができる。

【0097】

本発明のMMP阻害化合物のMMP阻害活性は、当業界で公知の適切な任意のアッセイを用いて測定することができる。MMP-2阻害活性のための標準的なインビトロでのアッセイを実施例130で説明し、MMP-9阻害活性のためのアッセイを実施例131で説明する。さらに、MMP-1、MMP-7、MMP-3、MMP-12およびMMP-13を測定するための標準的なインビトロでのアッセイを実施例132~136で説明する。ヒトおよびマウスのマイクロソーム安定性を測定するための標準的なインビトロでのアッセイを実施例105で示す。本発明のMMP阻害化合物のインビボでの疼痛抑制特性は、当業界で公知の適切な任意の動物モデルを用いて測定することができる。神経因性疼痛抑制を測定するための標準的なインビボでの試験を実施例110および111で説明し、炎症性痛覚を測定するための試験を実施例120で説明する。

【0098】

本発明のMMP阻害化合物は、約1nM~約20μM、典型的には約1nM~約2μMの範囲の阻害活性(IC₅₀ MMP-2および/またはMMP-9)を有することができる。本発明のMMP阻害化合物の合成およびその生物学的アッセイを以下の実施例で説明するが、これらは限定的なものではまったくない。

実施例および方法

試薬は市場の供給源から入手したものであり、別段の記載のない限り、これらをさらに精製することなく使用した。すべての反応は、オープンで終夜かけて乾燥した(100)ガラス器具を用いて実施した。すべての溶媒は試薬グレードのものである。すべての反応は、別段の記載のない限り、窒素雰囲気下で実施した。有機反応混合物はBuchio

10

20

30

40

50

ーターエバポレーターを用いて濃縮した。プロトンNMRスペクトルは、Varian核磁気共鳴分光計を用いて300MHzで記録した。

【0099】

SAXカラムはLuknova Inc (Manfield, MA)から入手した。精製手順：ジクロロメタン：MeOH(1：1)を加えてSAXカラムを調整した。溶出剤(eluant)をジクロロメタンに溶解し、SAXカラムにロードした。カラムをジクロロメタン：MeOH(1：1)(3×50mL)で洗浄して非酸性不純物を除去した。化合物を、メタノール中の2N酢酸を通過させて溶出させた。溶媒を蒸発させ、目的化合物を逆相高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)でさらに精製した。

【0100】

液体クロマトグラフィーは質量分析(LC-MS)に連結させた。種々の化合物を分析するために以下の装置および仕様を用いた。

液体クロマトグラフィー：

装置： Shimadzu LC-10AD VP
 カラム： Agilent Zorbax 3.5µm SB-C18
 カラム内径(ID)： 4.6mm
 カラム長さ： 50mm
 勾配： どちらも0.1%ギ酸を含む5%~100%のアセトニトリルおよび水
 実行時間： 5分
 流量： 1.5ml/分
 高圧： 4000psi
 低圧： 0psi
 設定温度： 0
 温度限界： 25

LC-質量スペクトル： Waters Micromass Quattro Ultima LC/MS(トリプル四重極MS)、CTC Analytics PALオートサンプラー

分取高圧液体クロマトグラフィー(分取HPLC)：逆相分取精製条件は以下の通りである：

装置： Waters UPLCシステム
 カラム： Waters Sunfire C18 カラム
 カラム内径(ID)： 1.9mm
 カラム長さ： 100mm
 注射： 1mL/DMSO
 勾配： どちらも0.1%TFAを含む30%~70%のメタノールおよび水
 実行時間： 4分
 流量： 40ml/分

【実施例】

【0101】

(実施例1)

【0102】

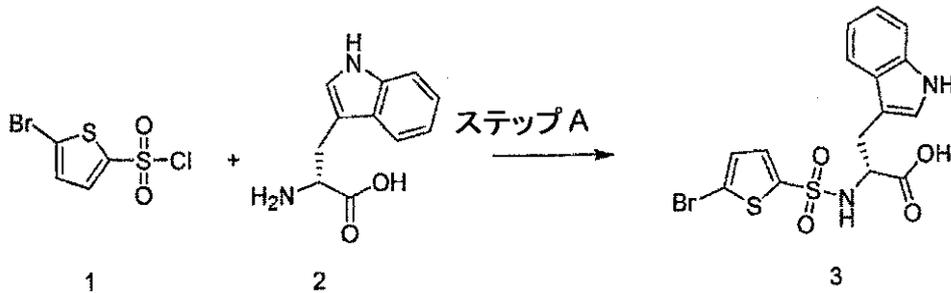
10

20

30

40

【化22】



10

ステップ A

アセトン (3 mL) 中の (R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸 2 (0.23 g、1.12 ミリモル) (Alfa-Aesar、A-18426) の懸濁液に 2 M 炭酸ナトリウム (1 mL) を加えて室温で 30 分間攪拌した。この混合液にブロモスルホニルクロリド 1 (0.13 g、0.5 ミリモル) (Alfa-Aesar、A-14677) を 0 で加えて 15 分間攪拌した。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。水 (20 mL) に注加した後、溶液をエーテル (×3) で洗浄した。水層を 1 M HCl で酸性化し、続いて酢酸エチル (×3) で抽出した。次いで一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、脱水して (Na₂SO₄)、粗製 (R)-2-(5-ブromo-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸生成物 (3) (0.16 g、74%) を得た。LC-MS (ES+) 429、431; (ES-) 427、429。

20

【0103】

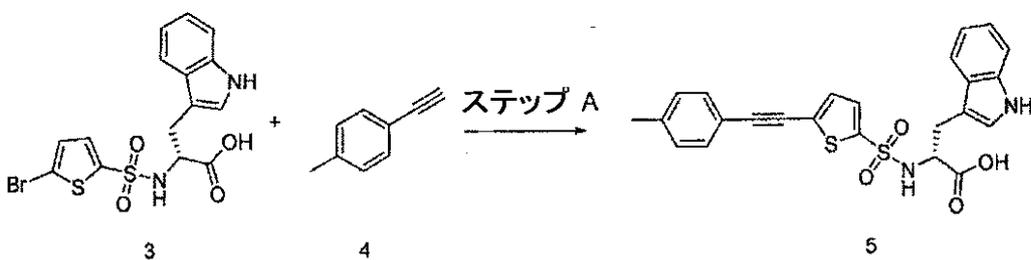
粗製 (R)-2-(5-ブromo-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸生成物 (3) の一部を、さらに精製することなく次のステップのために取った。

【0104】

(実施例 2)

【0105】

【化23】



30

ステップ A

丸底フラスコに、粗製 (R)-2-(5-ブromo-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸 (3) (60 mg、0.14 ミリモル)、p-トリルアセチレン 4 (480 mg、0.41 ミリモル)、PdCl₂P(PPH₃)₂ (10 mg、0.015 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (2 mg、0.01 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.025 g、0.25 ミリモル) を加え、次いでこれを窒素雰囲気下で無水 DMF (2 mL) に溶解した。次いで反応混合物を窒素雰囲気下、50 で 2 時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、NaCl / NaHCO₃ / (NH₄)₂CO₃ / 水 (1 : 1 : 1 : 1) (×3) を含む溶液、水で洗浄し、硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) で脱水した。粗生成物を、SAX カラムを用いて精製して所望の (R)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-p-トリルエチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-プロピオン酸 5 (0.036 g

40

50

、55%)を得た。

【0106】

上記と同じスケールで実施例2、反応Aを繰り返し、次いで前のバッチと一緒にした。次いで一緒にした生成物を、分取逆相HPLCを用いて精製して、HPLCで>95%の純度を有する(R)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-p-トリルエチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-プロピオン酸5を得た。LC-MS(ES+)465; (ES-)463; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.96-4.40 (m, 1H), 6.93-7.50 (m, 11H), 8.67 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 10.83 (s, 1H).

10

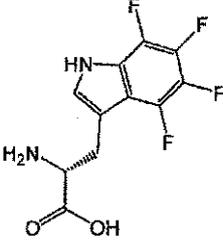
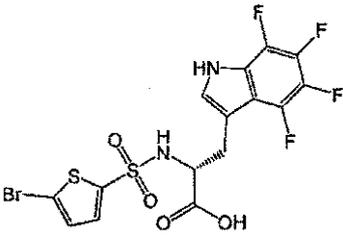
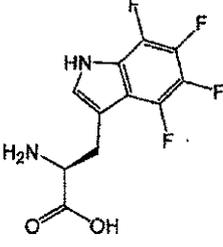
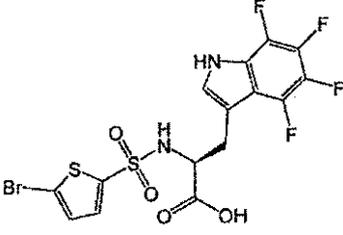
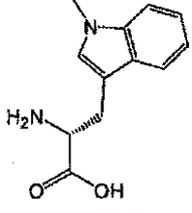
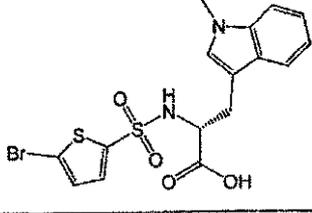
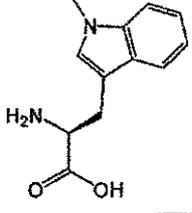
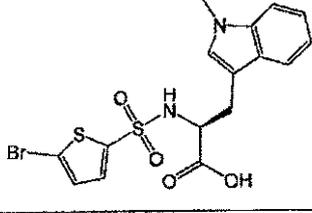
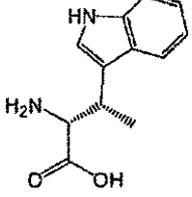
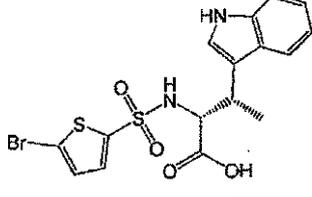
(実施例3~15)

以下の表1に示す市販の(すなわち、RSPアミノ酸、Chembridge、Sigma Aldrichら)アミノ酸を使用すること以外、実施例1で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる。

【0107】

【表 1 - 1】

表 1

実施例 番号	アミノ酸	スルホンアミド生成物
3		
4		
5		
6		
7		

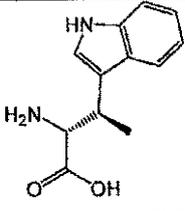
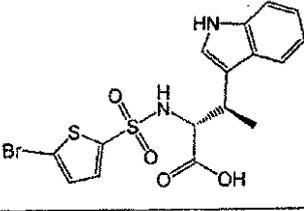
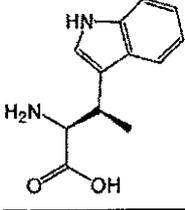
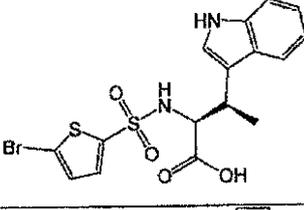
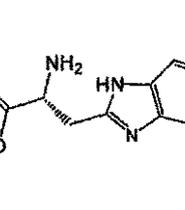
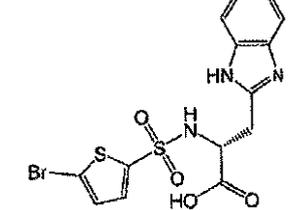
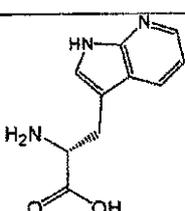
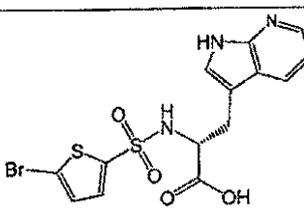
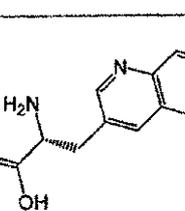
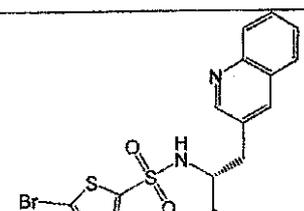
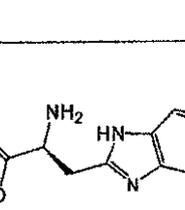
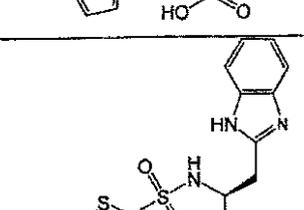
10

20

30

【 0 1 0 8 】

【表 1 - 2】

実施例 番号	アミノ酸	スルホンアミド生成物
8		
9		
10		
11		
12		
13		

【 0 1 0 9 】

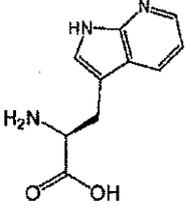
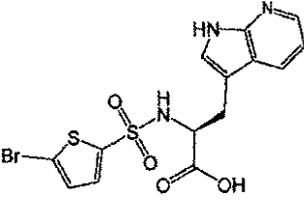
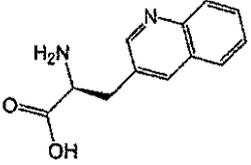
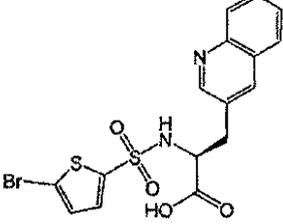
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例番号	アミノ酸	スルホンアミド生成物
14		
15		

10

(実施例 16 ~ 28)

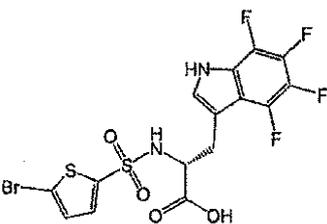
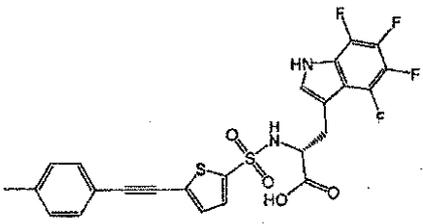
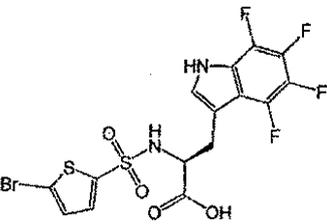
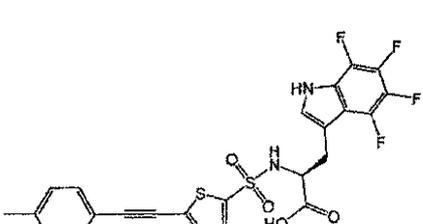
以下の表 2 に示す市販の p - トリルアセチレン (Sigma Aldrich) およびスルホンアミド (実施例 3 ~ 15、表 1) を使用すること以外、実施例 2 で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる。

20

【 0 1 1 0 】

【表 2 - 1】

表 2

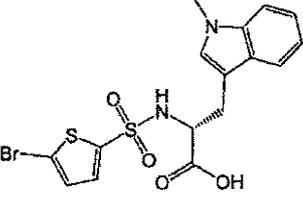
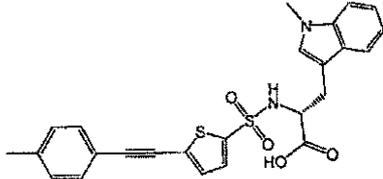
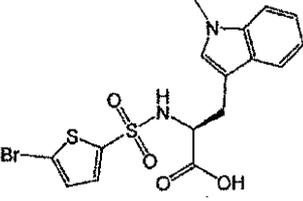
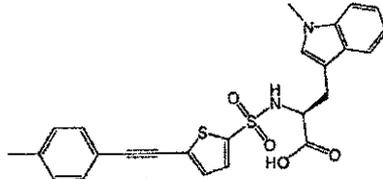
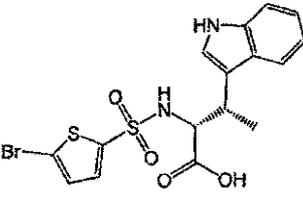
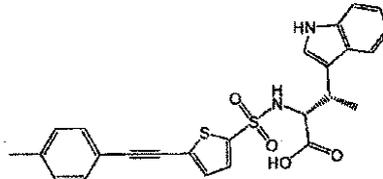
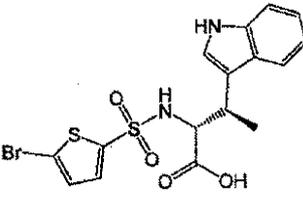
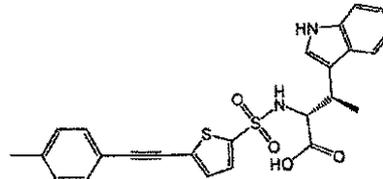
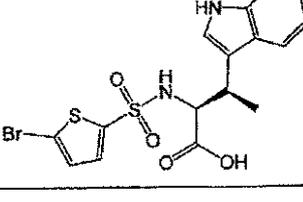
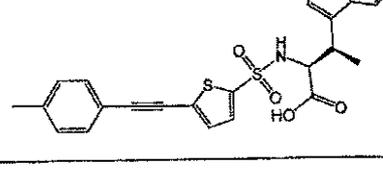
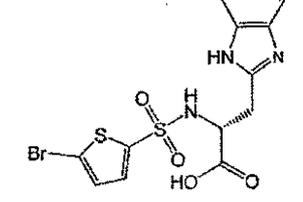
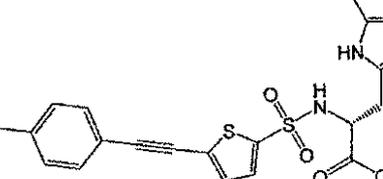
実施例番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェンカップリング生成物
16		
17		

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 2 - 2】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
18		
19		
20		
21		
22		
23		

10

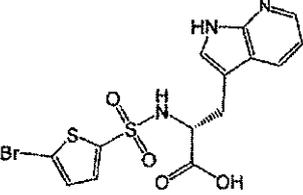
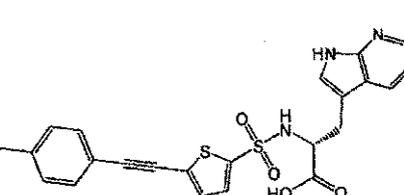
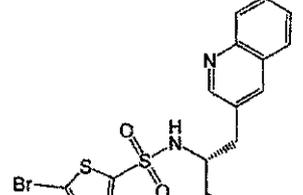
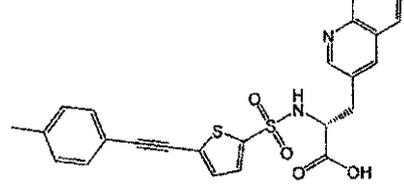
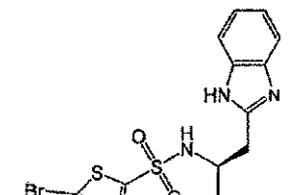
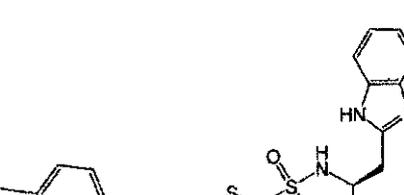
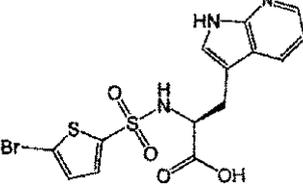
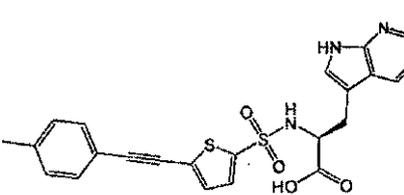
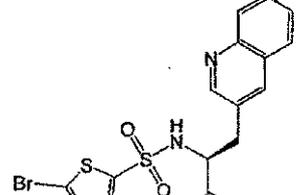
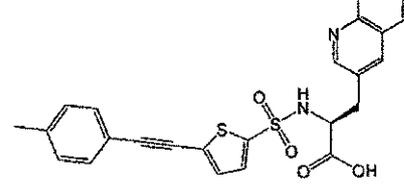
20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 2 - 3】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
24		
25		
26		
27		
28		

10

20

30

(実施例 29 ~ 41)

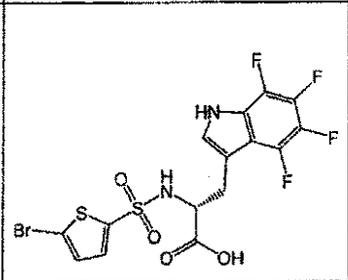
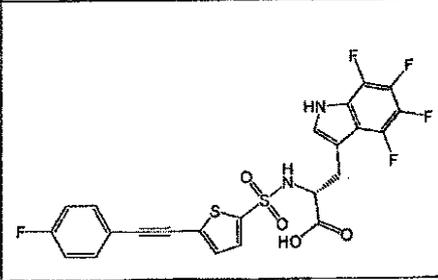
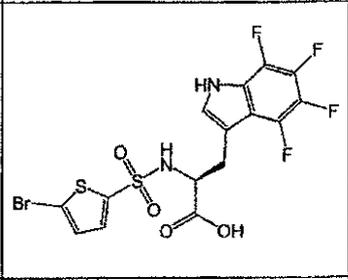
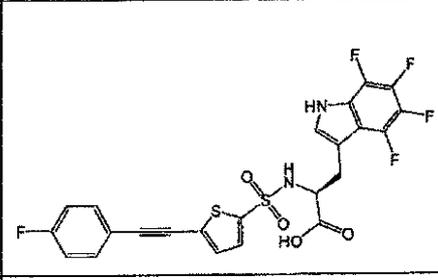
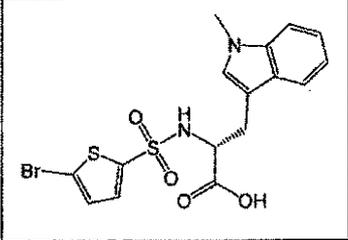
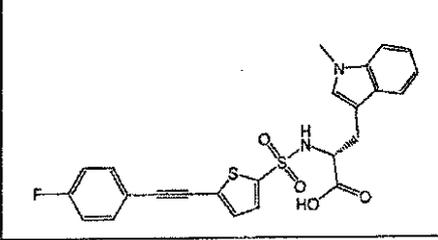
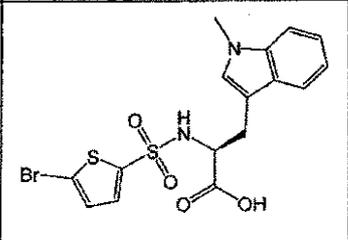
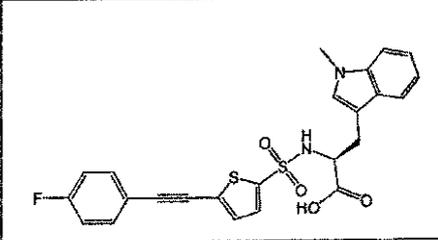
以下の表 3 に示す市販の p - フルオロフェニルアセチレン (Sigma Aldrich、カタログ番号 404330) および合成したスルホンアミド (実施例 3 ~ 15、表 1) を使用すること以外、実施例 2 で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる。

40

【 0 1 1 3 】

【表 3 - 1】

表 3

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフエン カップリング生成物
29		
30		
31		
32		

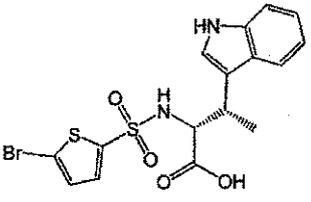
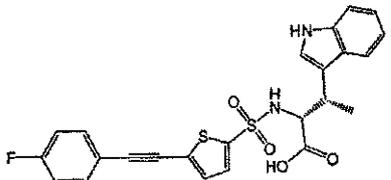
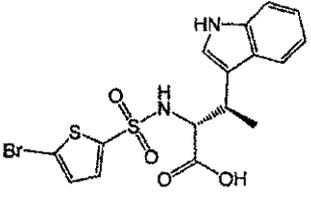
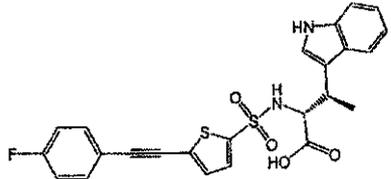
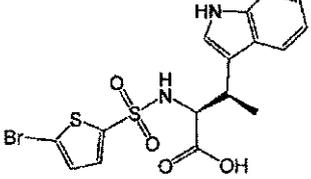
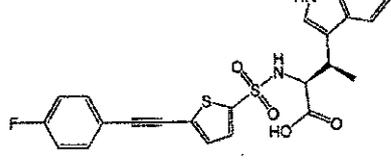
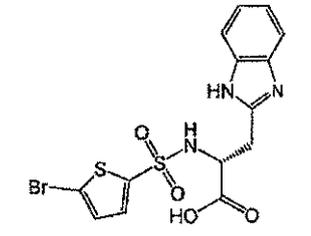
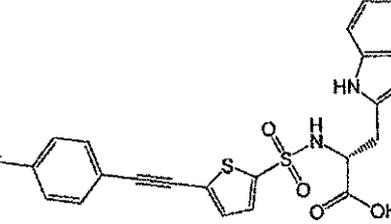
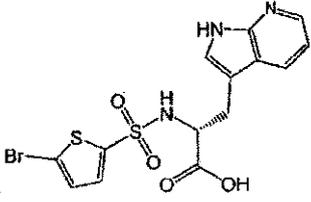
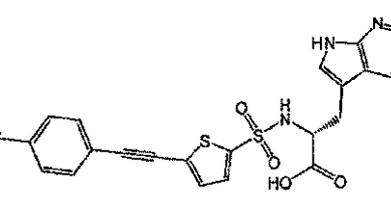
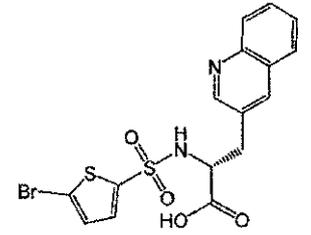
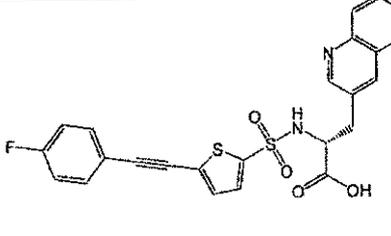
10

20

30

【 0 1 1 4 】

【表 3 - 2】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
33		
34		
35		
36		
37		
38		

10

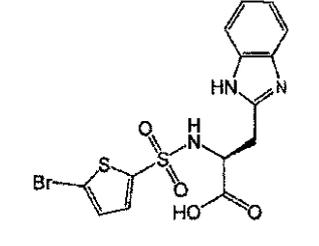
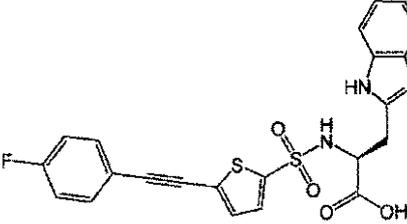
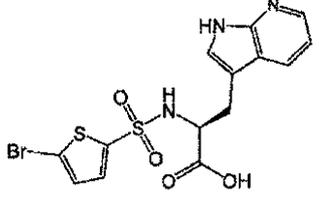
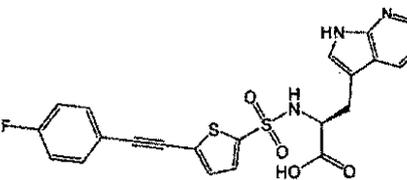
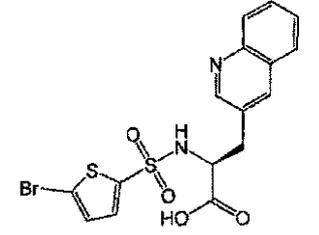
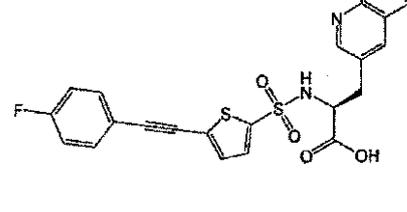
20

30

40

【 0 1 1 5 】

【表 3 - 3】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
39		
40		
41		

(実施例 42 ~ 54)

以下の表 4 に示す市販の p - トリフルオロメチルフェニルアセチレン (Sigma Aldrich、カタログ番号 556432) および合成したスルホンアミド (実施例 3 ~ 15、表 1) を使用すること以外、実施例 2 で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる。

【0116】

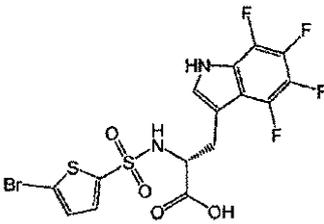
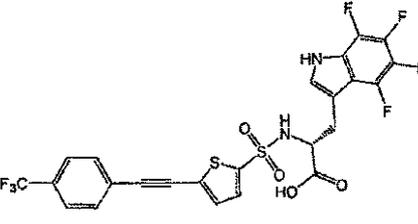
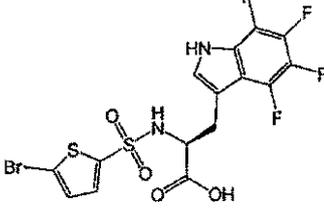
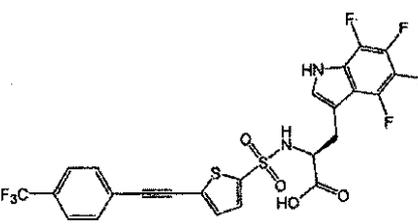
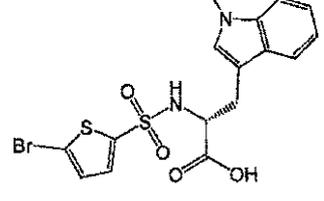
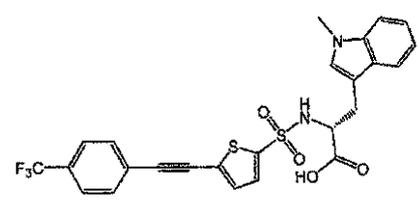
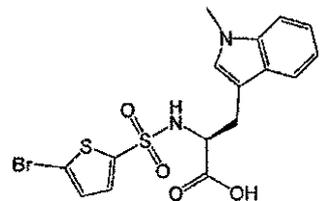
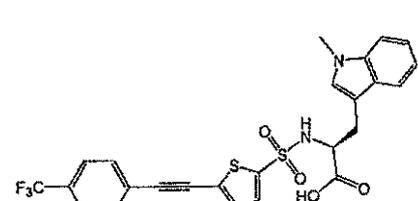
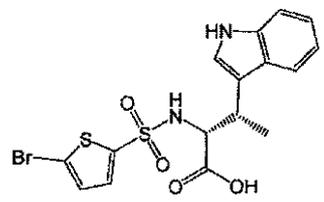
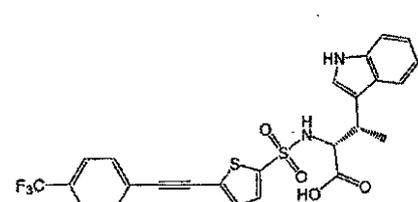
10

20

30

【表 4 - 1】

表 4

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
42		
43		
44		
45		
46		

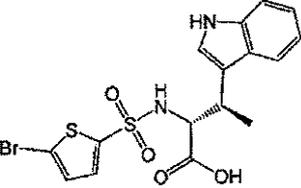
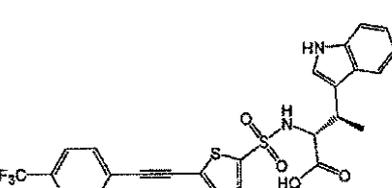
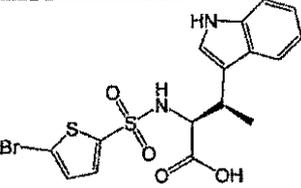
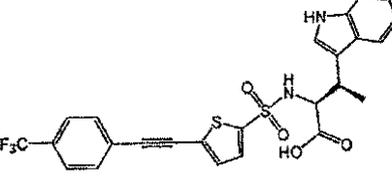
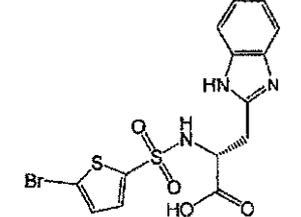
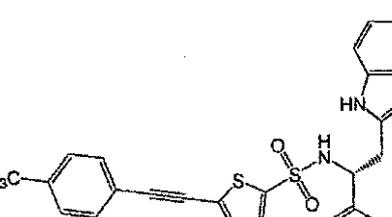
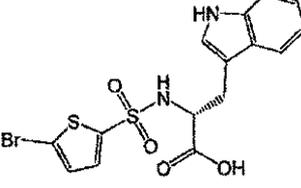
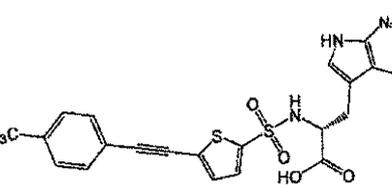
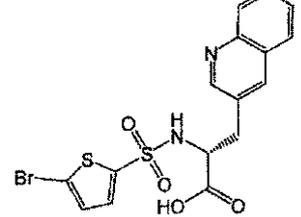
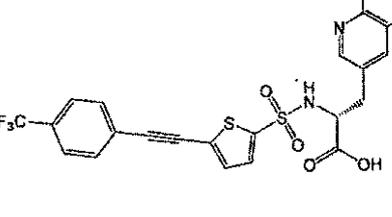
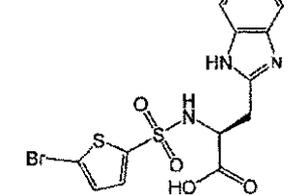
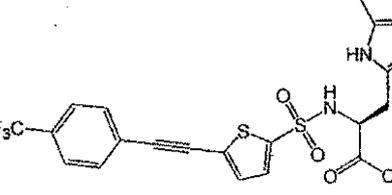
10

20

30

【 0 1 1 7 】

【表 4 - 2】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
47		
48		
49		
50		
51		
52		

10

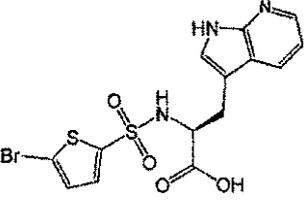
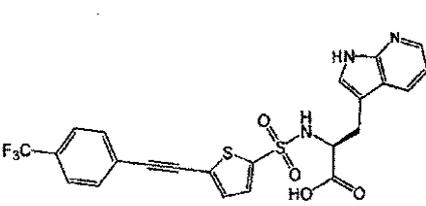
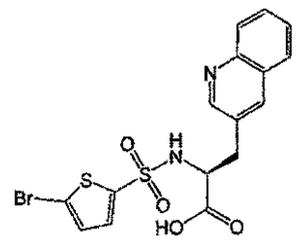
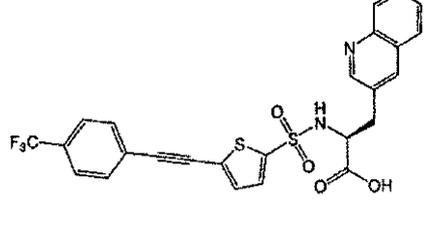
20

30

40

【 0 1 1 8 】

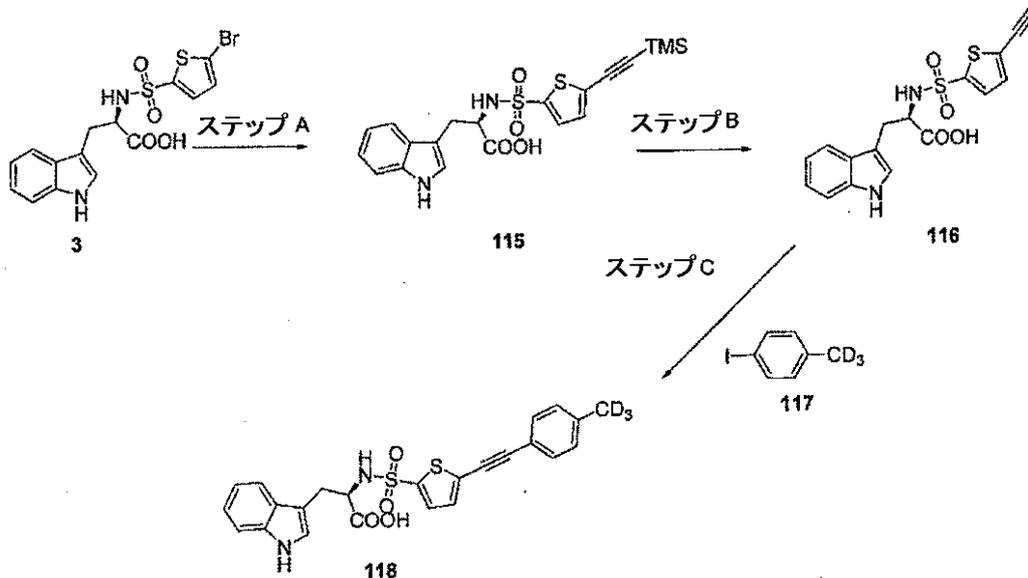
【表 4 - 3】

実施例番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェンカップリング生成物
53		
54		

(実施例 55)

【0119】

【化24】



ステップ A

丸底フラスコに、粗製化合物 (R) - 2 - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - プロピオン酸生成物 (3) (0.25 g、0.584 ミリモル) (実施例 1、ステップ A によって合成)、市販のエチニルトリメチルシラン (0.17 g、1.73 ミリモル)、PdCl₂P(PPh₃)₂ (0.041 g、0.061 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.006 g、0.0315 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.177 g、1.75 ミリモル) を加え、窒素雰囲気下で無水 DMF (3 mL) に溶解し、混合物を 50 で 2 時間加熱した。次いで反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaCl / NaHCO₃ / (NH₄)₂CO₃ / 水 (1 : 1 : 1 : 1) (× 3) を含む溶液、水、ブラインで洗浄し、脱水して (Na₂SO₄)、所望の粗製 (R) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - (5 - トリメチルシリルエチニル - チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - プロピオン酸 115 (185 mg、71%) を得た。LC - MS (ES⁺) 447 ; (ES⁻) 445。

10

20

30

50

【0120】

ステップB

ジクロロメタン/メタノール混合液(1:1、10 mL)中の粗製(R)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(5-トリメチルシラニルエチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-プロピオン酸115(0.126 g、0.282ミリモル)の溶液に K_2CO_3 (0.047 g、0.34ミリモル)を加え、60分間攪拌した。次いで反応混合物をろ過し、残余分をジクロロメタン-メタノール混合液で洗浄した。一緒にしたろ液を減圧下で濃縮し、次いでSAXカラムを用いて精製して(R)-2-(5-エチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸116(52 mg、49%)を得た。LC-MS(ES+) 375; (ES-) 373。

10

【0121】

ステップC

丸底フラスコに、(R)-2-(5-エチニル-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸116(0.052 g、0.139ミリモル)、ヨードトルエン-(D3、98%)117(0.061 g、0.28ミリモル)(実施例56で概要を示すザントマイヤー反応によって市販の4-アミノトルエン(D3、98%)から得られる)、 $PdCl_2P[(PPh_3)]_2$ (0.01 g、0.015ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.002 g、0.0105ミリモル)およびトリエチルアミン(0.025 g、0.247ミリモル)を加え、窒素雰囲気下で無水DMF(3 mL)に溶解し、混合物を50°Cで2時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、 $NaCl/NaHCO_3/(NH_4)_2CO_3/水(1:1:1:1)(\times 3)$ を含む溶液、水、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)で脱水した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させて粗製118を得た。これをSAXカラムクロマトグラフィーで精製して、精製した118(0.025 g、38%)を得た。生成物を分取逆相HPLCでさらに精製して、HPLCにより>95%の純度で所望の生成物118(R)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-[5-(4-トリデューテロメチル-フェニルエチニル)-チオフェン-2-スルホニルアミノ]-プロピオン酸-(D3、98%)を得た。LC-MS(ES+) 468; (ES-) 466。¹H NMR(300 MHz, MeOH-d4) 3.17-3.25 (m), 4.32-4.35 (m), 5.60-5.66 (m), 7.05-7.68 (m), 10.4 (br s)。

20

30

(実施例56)

4-ヨードトルエン(D3、98%)の合成 出発物質

【0122】

【化25】



119

117

40

ステップA

Griessの古典的な方法(Practical Organic Chemistry、Richard Clay & Sons、144頁、Preparation #60(1900年))にしたがって、C/D/N Isotopes(Quebec, Canada)(119)から市販されている0.2 g(1.8ミリモル)のトルイジン(D3、98%)を0.4 mL D_2SO_4 (Cambridge Isotope Laboratories、Andover, MAから市販されている)と一緒にし、得られた混合物を、攪拌混合物の温度が0°Cに達するまで冷却し、次いで、10°Cを超えない

50

ことを確認しながら、160 mg (2.32 ミリモル) の亜硝酸ナトリウムを3分割して10分間かけて徐々に加えた。亜硝酸ナトリウムを添加した後、次いで1 ml D₂O (市販品を Cambridge Isotope Laboratories から得た) 中に48 mg (2.9 ミリモル) のKIを含む溶液を加え、反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。次いで反応混合物をD₂O (10 mL) で希釈し、エーテル (×2) で抽出した。次いでエーテル層をD₂O (×2) 中の10% Na₂S₂O₃ で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。次いで粗生成物 (117) を、溶離液としてヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して所望の純粋な4-ヨードトルエン (D₃, 98%) 生成物 (117) (0.16 g, 40%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): , 6.93 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 7.8 Hz).

10

D₂SO₄ を DCl (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA から市販されている) で置き換えると、117 は20% の収率でしか得られなかった。

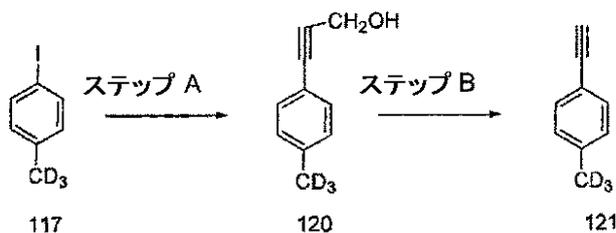
【0123】

(実施例57)

1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D₃, 98%) の合成 (方法1)

【0124】

【化26】



20

ステップA

Godt (Godt, A.; J. Org. Chem. 62 巻 (21号), 7471 ~ 7472 頁および補足部分) の方法にしたがい、テトラヒドロフラン (150 ml) およびピペリジン (70 ml) の中に4-ヨードトルエン (D₃) (117) (実施例56 から得られた)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (2.2 ミリモル)、CuI (3.5 ミリモル) を含む冷却した (0) 攪拌混合物を、市販のプロパ-2-イン-1-オール (252 ミリモル) に窒素雰囲気下で30分間にわたって加えると、粗製アセチレン結合生成物 (120) を得ることができる。次いで粗生成物 (120) を、カラムクロマトグラフィー (エーテル-ヘキサン) で精製して純粋な3-p-トリル-プロパ-2-イン-1-オール (D₃) (120) を得ることができる。

30

ステップB

引き続き Godt の方法にしたがい、535 ミリモルの粉末 KOH および 1.0 モルの MnO₂ を、ジエチルエーテル (500 ml) 中に3-p-トリル-プロパ-2-イン-1-オール (D₃) (120) (109 ミリモル) を含む攪拌溶液に加えると、5時間後に生成粗製1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D₃) (121) が得られ、これを減圧下で蒸留して純粋な1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D₃) 生成物 (121) が得られる。

40

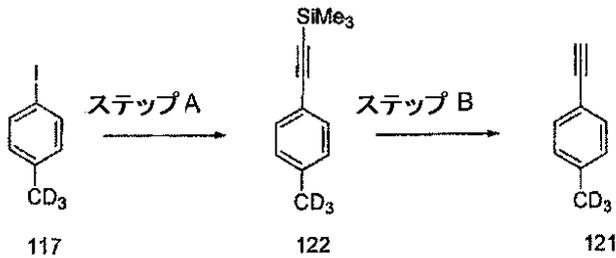
【0125】

(実施例58)

1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D₃, 98%) の代替合成法 (方法2)

【0126】

【化27】



ステップ A

Zhang とその共同研究者 (Zhang, W.; *Org. Synth.* 84 巻、177~191 頁 (2007 年)) の方法にしたがって、38 ミリモルのヨードトルエン (D3) (117) 生成物 (実験 56 によって得られた) を取り、それを CuI (0.77 ミリモル)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.9 ミリモル) を含む丸底フラスコに加え、これを真空下、次いで窒素雰囲気下に置く。次いでこの固形物にテトラヒドロフラン (90 ml) およびピペリジン (55 ml) を加え、得られた混合物に、市販の 1-トリメチルシリルアセチレン (1-trimethylsilylacetylene) (380 ミリモル) を 2 分割して 5 分間かけて加え、混合物を窒素雰囲気下で 24 時間攪拌し、これを中程度の多孔性焼結ガラス漏斗でろ過した後、得られた溶液を濃縮し、粗製結合アセチレン生成物 (122) を得る。次いでこれをカラムクロマトグラフィーで精製して純粋なアセチレン結合生成物 (122) を得ることができる。

【0127】

ステップ B

次いで上記ステップ A からの化合物 122 を NaOD/D₂O およびエタノール (D) (すべて Cambridge Isotope Laboratories から入手) で処理して脱保護されたアセチレン生成物 (117) を得る。次いでこれをカラムクロマトグラフィーで精製して 1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D3、98%) (117) 生成物を得る。

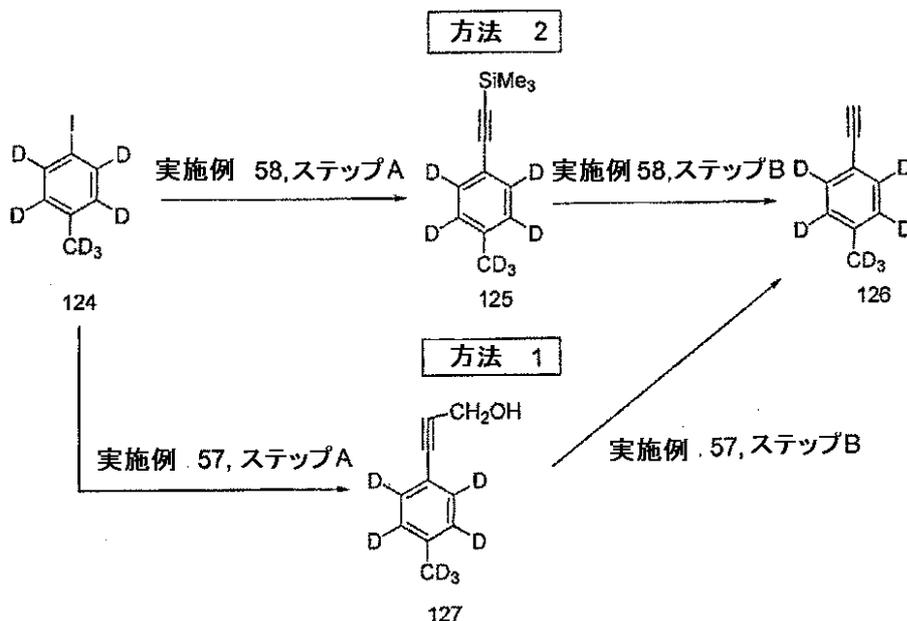
【0128】

(実施例 59)

1-エチニル-4-メチル-ベンゼンの合成 (D7、98%)

【0129】

【化28】



1-エチニル-4-メチル-ベンゼン (D7、98%) 126 を作製するために、実施

例 57 で示した方法 1 にしたがって、市販の 4 - ヨードトルエン (D7、98%) (C/D/N/Isotopes, Inc. Quebec Canada、カタログ番号 D-6325) でスタートするか、実施例 58 で示した方法 2 にしたがって、カラム精製した後に 1 - エチニル - 4 - メチル - ベンゼン (D7、98%) (126) を得ることができる。

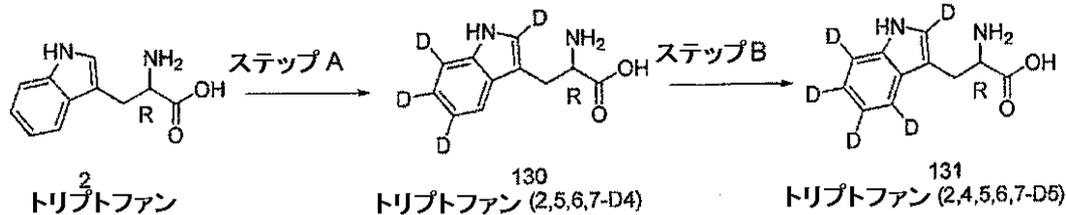
【0130】

(実施例 60)

方法 1、(R) - トリプトファン (2, 3, 5, 6, 7 - D5) の合成

【0131】

【化 29】



完全にインドール重水素化したトリプトファン 131 を作製するために、Wishart および共同研究者 (Wishart, D. S. ら、Biochemica et Biophysica Acta., 1164 巻、34 ~ 46 頁 (1993 年)) の方法にしたがって、2.0 g のトリプトファン ((R) キラリティをもつ炭素を有する。Alfa-Aesar または Sigma Aldrich から入手) を入れた 250 ml 丸底フラスコ中の 0.5 g の還元アダムス触媒 (reduced Adams catalyst) (Pt⁰、Wishart らにより作製) でスタートする。次いでこの混合物に 30 ml の 99.9% D₂O を加え、次いで 1.2 ml の 40% NaOD 溶液 (どちらも Cambridge Isotope Laboratories から入手) を加え、混合物を窒素雰囲気下、暗所で 24 時間還流させて部分的に重水素化した粗製のトリプトファン (2, 5, 6, 7 - D4) (130) を得る。これを単離し、このステップで HCl を加えて仕上げ処理して精製する。インドールを完全に重水素化する必要がある場合、粗製トリプトファン (2, 5, 6, 7 - D4) (130) 生成物を取り、さらなる 100 ml の D₂O を 2.0 ml の 40% NaOD と一緒に加え、再度さらに 24 時間還流して得られたトリプトファン (2, 4, 5, 6, 7 - D5) (131) 生成物を単離し、次いでこれを、HCl で酸性化した後、水またはアルコールから再結晶化させて精製することができる。

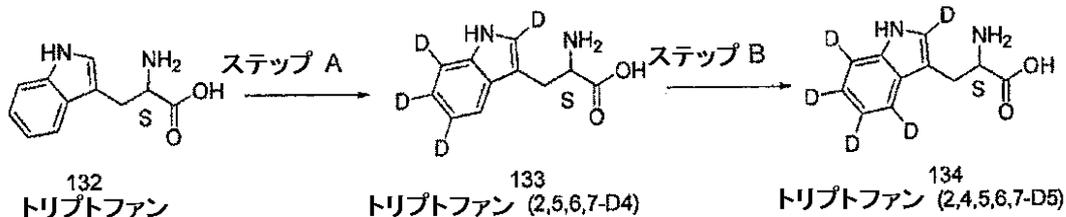
【0132】

(実施例 61)

方法 1、(S) - トリプトファン (2, 3, 5, 6, 7 - D5) の合成

【0133】

【化 30】



S - キラル構造を有する完全にインドール重水素化されたトリプトファンを作製するために、実験 60、方法 1 (Wishart, D. S. ら、Biochemica et Biophysica Acta., 1164 巻、34 ~ 46 頁 (1993 年)) に概説されている方法にしたがって、2.0 g のトリプトファン ((S) キラリティをもつ炭素を有する。Sigma Aldrich または Alfa-Aesar から入手) (132) を入れた 250 ml 丸底フラスコ中の 0.5 g の還元アダムス触媒 (Pt⁰、Wi

10

20

30

40

50

s h a r t r a、により作製)でスタートする。次いでこの混合物に、30 mlの99.9% D₂Oを加え、次いで1.2 mlの40% NaOD溶液(どちらも Cambridge Isotope Laboratoriesから入手)を加え、混合物を窒素雰囲気下、暗所で24時間還流させて部分的に重水素化した粗製のトリプトファン(2, 5, 6, 7-D4)(133)を得る。これを単離し、このステップでHClを加えて仕上げ処理して精製する。インドールを完全に重水素化する必要がある場合、粗製トリプトファン(2, 5, 6, 7-D4)(133)生成物を取り、さらなる100 mlのD₂Oを2.0 mlの40% NaODと一緒に加え、再度さらに24時間還流して得られたトリプトファン(2, 4, 5, 6, 7-D5)(134)生成物を単離し、次いでこれを、HClで酸性化した後、水またはアルコールから再結晶化させて精製することができる。

10

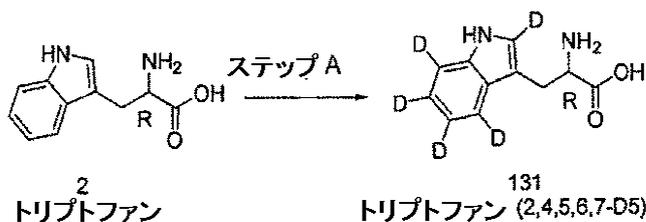
【0134】

(実施例62)

方法2、(R)-トリプトファン(2, 3, 5, 6, 7-D5)の合成

【0135】

【化31】



20

完全にインドール重水素化したトリプトファンを作製するための他の経路は、ラネーニッケルを用いた酸触媒重水素交換反応によるものである。ラネーニッケルを使用する前に、まず水素を除去しなければならないが、これは Pathak とその共同研究者 (Pathak, ら、Tetrahedron Letters、43巻(18号)、4227~4234頁(1987年))の方法にしたがって行うことができる。100 ml(沈降体積)の市販のラネーニッケル(Sigma-Aldrich)を(20×30 ml)のD₂O(99.9%)(Cambridge Isotope Laboratories)で洗浄することができる。それぞれの洗浄の合間に少なくとも30分間、触媒を確実に水中に静置させる。最初に無水ジオキサンで洗浄して最初H₂Oの除去率を高めることも

次いでBadenoch-Jones (Badenoch-Jones, J. ら、Journal of Labeled Compounds and Radio pharmaceuticals - XX巻、12号、1325~1330頁(1983年))の方法を用いてインドール水素の実際の交換を実施することができる。0.5 gの(R)-トリプトファン(Sigma-Aldrich, Milwaukee, WisconsinまたはAlfa-Aesarから)を取り、これを500 mlのD₂O(Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MAから入手)および100 mlのDCl(Cambridge Isotope Laboratoriesから入手)および50 ml(沈降体積)のラネーニッケルに溶解し、混合液を100 で攪拌しながら10日間加熱する。次いで減圧下でD₂Oを除去し、この手順をもう一度繰り返して重水素の最大限の取り込みを確実にすることができる。次いで生成物をイオン交換カラムクロマトグラフィーまたは逆相HPLCで精製して精製(R)-トリプトファン(D5)(131)を得る。この手順を(S)-トリプトファン(132)についても実施して、生成(S)-トリプトファン(D5)(134)化合物を得ることができる。

30

40

【0136】

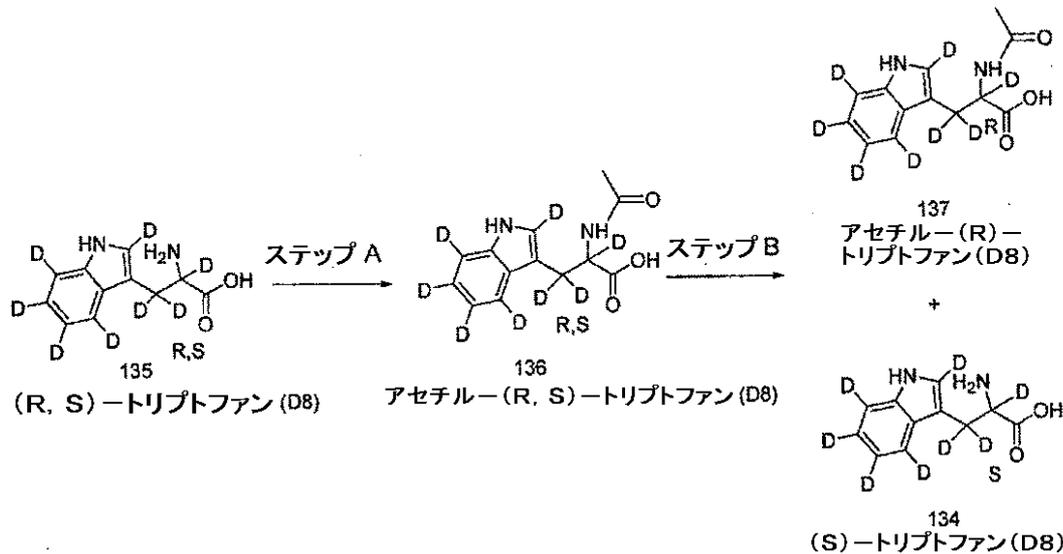
(実施例63)

(R)および(S)-トリプトファン(D8)の合成

【0137】

50

【化 3 2】



10

完全に重水素化したトリプトファン (D8) を合成するのに関心があれば、市販のラセミ化合物 (R, S)、重水素化トリプトファン (D8) (C/D/N、Quebec, Canada から、カタログ番号 D-1648) (135) を購入することができる。次いで 2 つの鏡像異性体を分離しなければならない。Bommarius とその共同研究者 (Bommarius, A. S. ら、Tetrahedron Asymmetry、8 巻 (19 号)、3197~3200 頁 (1997 年)) の方法にしたがい、1 g の重水素化ラセミ混合物 (135) を取り、これを 25 ml のジメチルホルムアミドを入れた 100 ml 丸底フラスコにチャージし、次いで 1.2 当量の無水酢酸および 1.5 当量のピリジンを加え、混合物を終夜攪拌する。反応混合物の揮発性成分を減圧下で除去した後、得られたアセチル化トリプトファン (D8) 混合物をカラムクロマトグラフィーで精製する。次いでアセチル化トリプトファンラセミ混合物 (136) を取り、Acylase *Aspergillus oryzae* (Amano Enzymes, Inc. から購入し、提供されたプロトコルを用いた) を 30 g/l の濃度で用い、0.3 M のアセチル化ラセミ混合物 (136) の溶液を、pH = 7.37 の温度を用いてアセチル化 (S)-トリプトファンを選択的に酵素的加水分解して脱アセチル化された (S)-トリプトファン (D8) (134) を得る。次いでアセチル化 (R)-トリプトファン (D8) (137) を化学的または酵素的に (すなわち、リパーゼによって) 加水分解して生成遊離アミンを得る。

20

30

【0138】

(実施例 70 ~ 77)

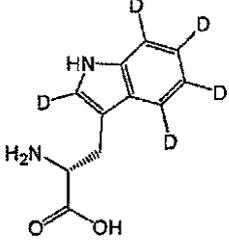
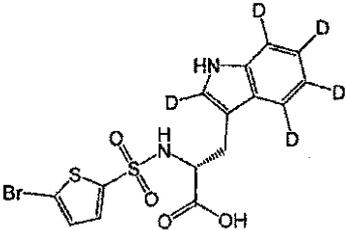
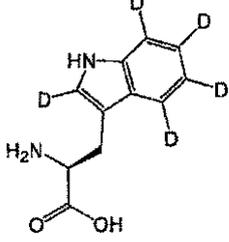
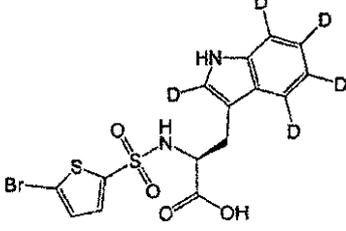
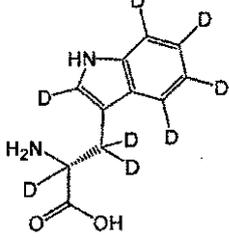
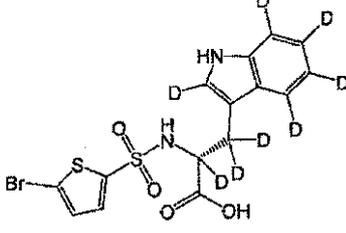
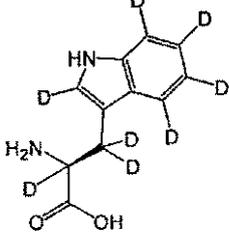
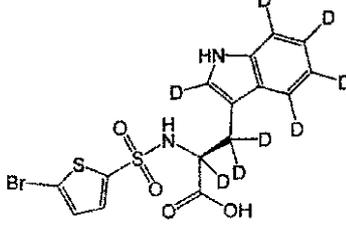
以下の表 5 に示す実施例 60 ~ 63 (および/または Cambridge Isotope Laboratories, C/D/N および Sigma-Aldrich から得た市販のトリプトファン誘導体) からの重水素化トリプトファンおよびプロモスルホニルクロリド 1 を使用すること以外、実施例 1 で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる。

40

【0139】

【表 5 - 1】

表 5

実施例 番号	アミノ酸	スルホンアミド生成物
70		
71		
72		
73		

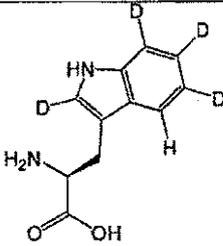
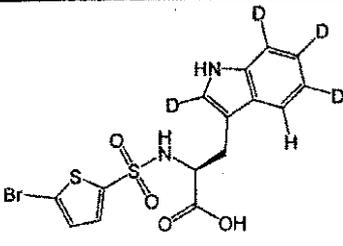
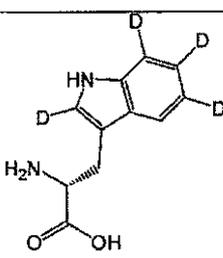
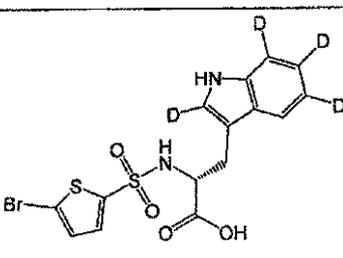
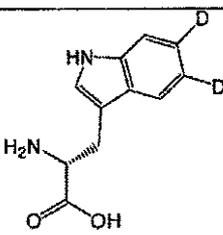
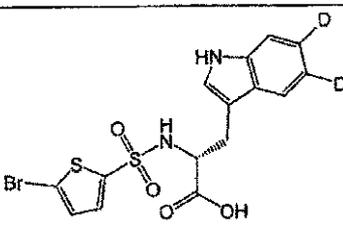
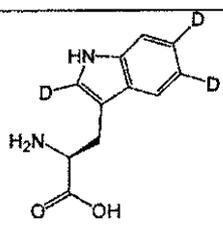
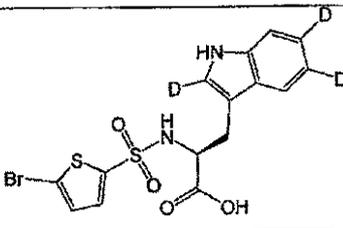
10

20

30

【 0 1 4 0 】

【表 5 - 2】

実施例 番号	アミノ酸	スルホンアミド生成物
74		
75		
76		
77		

(実施例 78 ~ 91)

以下の表 6 に示す先に調製した p - トリルアセチレン (実施例 57 ~ 59) および合成したスルホンアミド (実施例 1 および実施例 70 ~ 77、表 1) を使用すること以外、実施例 2 で説明したのと同様の手順にしたがって、以下の化合物を調製することができる (実施例 78 は、実施例 55 での経路で合成した 118 の化合物を合成するための代替経路である)。

【0141】

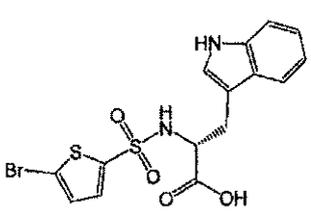
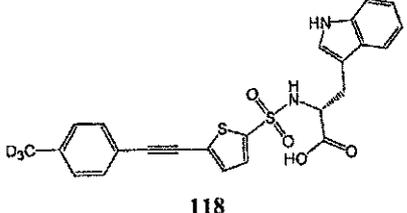
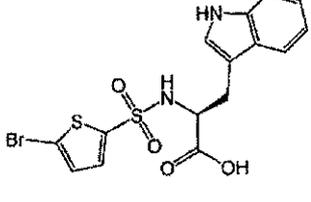
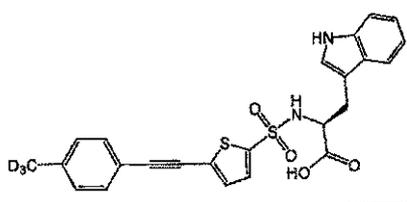
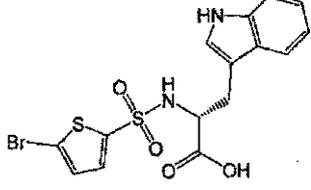
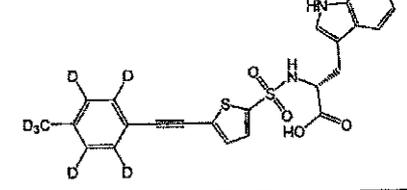
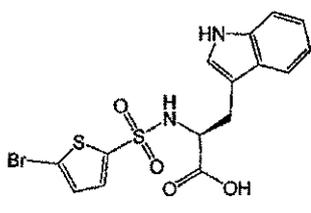
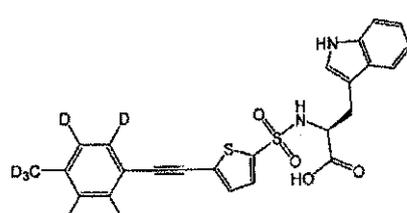
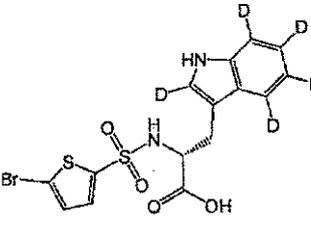
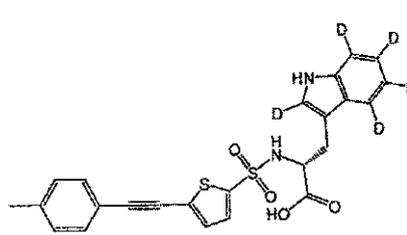
10

20

30

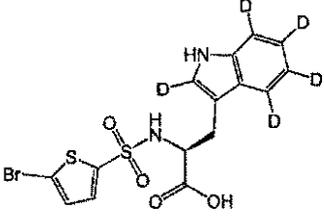
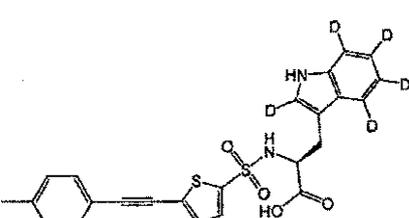
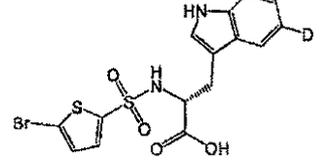
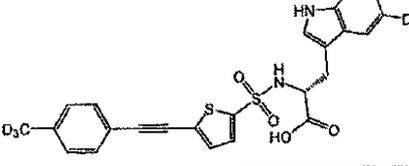
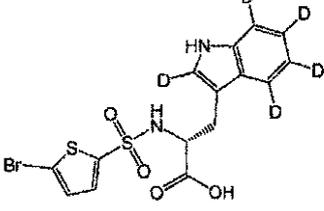
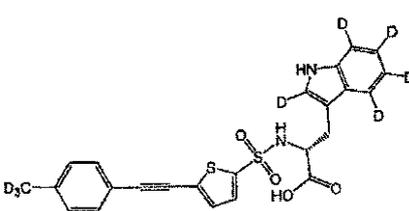
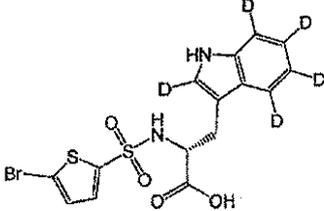
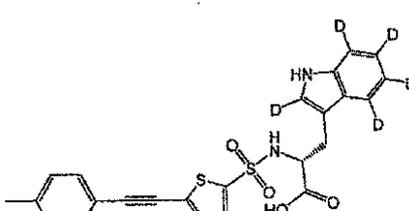
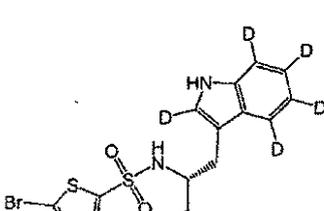
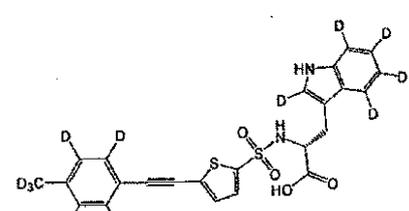
【表 6 - 1】

表 6

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
78		 <p style="text-align: center;">118</p>
79		
80		 <p style="text-align: right;">20</p>
81		 <p style="text-align: right;">30</p>
82	 <p style="text-align: left;">82</p>	

【 0 1 4 2 】

【表 6 - 2】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
83		
84		
85		
86		
87		

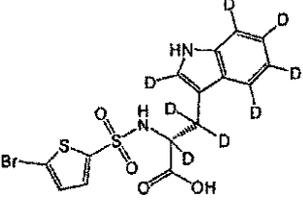
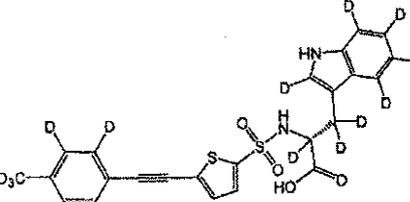
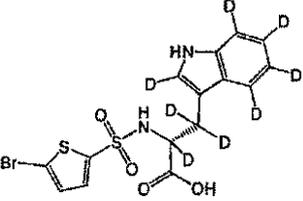
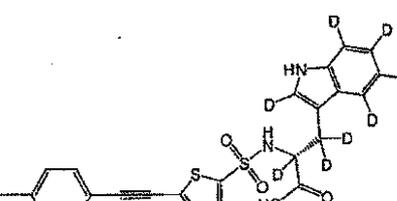
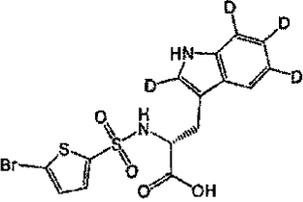
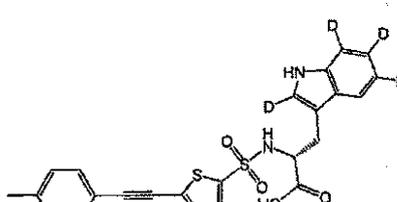
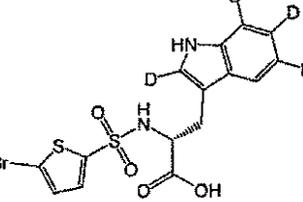
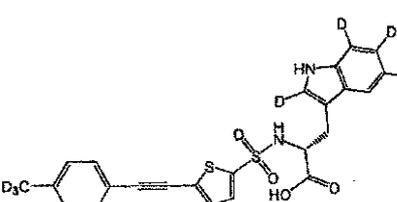
【 0 1 4 3 】

10

20

30

【表 6 - 3】

実施例 番号	スルホンアミド	フェニルエチニル-チオフェン カップリング生成物
88		
89		
90		
91		

10

20

30

(実施例 105)

ヒトおよびマウスマイクロソームにおける選択化合物のマイクロソーム安定性を判定するためのインビトロでのアッセイ

選択化合物についてのヒトおよびマウスマイクロソーム安定性を、Houston (Houston, JB; Biochem. Pharmacol. 47巻(1994年)、1469頁)の方法にしたがって判定した。

【0144】

1 μM濃度の化合物ならびに別々のヒトおよびマウスマイクロソーム(0.3 mg/mL、BD bioscience)をインビトロでのアッセイにおいて用いた。化合物のマイクロソーム分解のための適切なエネルギー供給を確実にするために、100 mMリン酸カリウム、2 mM NADPH、3 mM MgCl₂、pH = 7.4およびマイクロソームタンパク質を含むエネルギー再生系を各試料に加え、次いで得られた懸濁液を2連で、回転式振とう器中、37 °Cで60分間インキュベートする。NADPHフリーでの分解を検出するために、NADPHを除外して各試験薬剤について対照を2連で実行する。T = 0およびT = 60分に、実験反応物および対照反応物それぞれから一定分量を取り出し、次いで等体積の氷冷した停止液(内部標準としてハロペリドールおよびジクロフェナクを含むアセトニトリル中に0.3%の酢酸からなる)と混合する。次いで停止させた反応物を、-20 °Cで少なくとも10分間インキュベートし、次いで追加体積の水を加える。次いで

40

50

試料を遠心分離にかけて沈殿したタンパク質を除去し、次いで上澄みをLC-MS/MSで分析して残留する化合物の割合を測定する。使用したLC-MS/MS装置は、すべてMass Hunterソフトウェア(Agilent)により制御されるAgilent 1200 HPLCとCTC PAL冷却オートサンプラーを備えたAgilent 6410質量分析計、または、すべてAnalystソフトウェア(ABI)により制御されるAgilent 1100 HPLCおよびCTC PAL冷却オートサンプラーに連結されたABI 2000質量分析計であった。アセトニトリル-水勾配系を用いてC18逆相HPLCカラム(Agilent, Watersまたは同等品)で分離した後、ピークを、MRMモードでESIイオン化を用いて質量分析(MS)により分析した。

【0145】

以下の表7および8は、ヒトとマウス両方のマイクロソームにおける選択化合物のマイクロソーム安定性を示す。

【0146】

【表7】

表7 選択化合物のインビトロでのヒトマイクロソーム安定

化合物 ID#	化合物濃度 (マイクロモル)	試験した種	NADPHありでの平均残留親 (%) ¹	NADPHなしでの平均残留親 (%) ¹
5	1	ヒト	86	89
118	1	ヒト	88	97

¹T=60分で

【0147】

【表8】

表8 選択化合物のインビトロでのマウスマイクロソーム安定性

化合物 ID#	化合物濃度 (マイクロモル)	試験した種	NADPHありでの%平均残留親 (%) ¹	NADPHなしでの%平均残留親 (%) ¹
5	1	マウス	83	88
118	1	マウス	85	91

¹T=60分で

神経因性疼痛抑制の測定 - (SNL) - マウス動物モデル:

動物モデルの背景および説明

本発明のMMP阻害剤の神経因性疼痛抑制効果を測定するために、選択した数の化合物について脊髄神経結紮(SNL)マウスモデルを実行した。Bennetとその共同研究者(Bennet, G. J.ら、Pain、33巻(1988年)、87~107頁)の研究によって開始され、Kim and Chung(Kim, S. H.; Chung, J. M. Pain、50巻(1992年)、355~363頁)によって最適化されたこのモデルは最初に、拡大下で、横突起の3分の1を除去し、次いでマウスのL5脊髄神経を特定し、次いでそれを切り裂いて隣接するL4脊髄神経から分けることを含む。次いでL5脊髄神経を、6.0絹縫合を用いてしっかりと結紮する。神経損傷は、機械、熱および/または冷却刺激への高い応答によってそれ自体明らかになる痛覚過敏症をもたらす。このケースでは、機械的痛覚過敏症を、可変の厚さおよび曲げ力のフィラメントが、マウスの足の足底面に個別にあてられたvon Freyモノフィラメントによって試験する。脚引っ込めに必要な閾値力は、神経外科手術後劇的に低下する。強力な疼痛抑制剤はこの影響を逆転させ、この齧歯動物の脚を引っ込めさせるのにより大きな力をかける

10

20

30

40

50

ことが必要となる。

【0148】

(実施例110)

疼痛の(SNL) - マウスモデルにおけるMMP阻害剤の髄腔内(i.t.)投与
術前ベースライン(-2日目)脚閾値測定に続いて、FVBオスのマウスにSNL損傷を施した(-1日目)。翌日(0日目)、SNL外科手術後、この動物を、機械的異痛症のための術後ベースライン閾値測定について試験し、次いで動物を、3つの処置群の1つに無作為に割り当てた(表9参照)。この試験の過程で、これらの動物の脚引っ込み閾値を、von Freyモノフィラメント試験を用いた機械的刺激に応じて測定した。

【0149】

MMP阻害剤が全身的に作用するのを避けるために、本発明のMMP阻害剤を、DRG、脊髄および脊椎CSF中のMMPを標的とする考え方で、髄腔内(i.t.)投与によって、腰仙髄周りの脳脊髄液(CSF)空間に送達した。すると、髄腔内MMP阻害剤投与によって、脊髄細胞だけでなく、DRG細胞も標的とすることができる。それぞれの髄腔内(i.t.)注射を、Hylden and Wilcox(Hylden JL, Wilcox GL. Eur. J Pharmacol., 67巻(1980年)、313~6頁)の手法にしたがって実施した。5.2mgのMMP阻害剤のそれぞれをまず140µLのDMSOに溶解し、次いでこれを水の中の1260µLの0.5%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に入れて、10%DMSO-0.5%ヒドロキシプロピルセルロース中に化合物を含む微細な懸濁液を作製した。10µLの混合液を、腰椎5と6の間(20)に挿入された30標準規格注射針を通してHamiltonマイクロシリンジを用いた10µL/マウスの体積の腰椎穿刺によって、オスのFVBマウス(それぞれ22~25gの重量、Jackson Laboratories, Bar Harbor, Meから入手)の髄腔内に注射した。手短に述べると、一方では腰帯で各動物をしっかりと保持し、他方で針を、L5またはL6棘突起の右側の組織に挿入した。針を前方へ動かし、棘突起と横突起の間の溝に滑り込ませ、約10°の角度で椎間腔の方へ緩やかに前に動かした。針が脊柱内に挿入(約0.5cm)されたら、テイルフリックが明らかに見られ、次いで溶液を注入した。表9に種々の処置群および投与の頻度をまとめる。

【0150】

【表9】

表9.試験した動物i. t. 処置群および化合物

処置	マウスの番号	用量	投与の経路および頻度
ビヒクル	8	群1 10µL/マウス	i. t.、毎日注射、1日目~6日目、1日目に開始
化合物#5	4	群2 10µL/マウス	i. t.、毎日注射、1日目~6日目、1日目に開始
化合物#118	5	群3 10µL/マウス	i. t.、毎日注射、1日目~6日目、1日目に開始

*ビヒクル=水の中に10%DMSO、0.5%ヒドロキシプロピルセルロース

接触性異痛症試験。機械的異痛症を、修正von Freyフィラメント法(Semmes-Weinsteinモノフィラメント; Stoelting, Wood Dale, IL, U.S.A.)を用いて測定した。各動物の損傷した左脚の足底面をChaplanら、(Journal of Neuroscience Methods, 53巻(1994年)、55~63頁)に記載されているようにして試験した。50%脚引っ込み閾値応答を、Dixon(Annual Review Pharmacology Toxicology, 20巻(1980年)、441~462頁)の「アップダウン法」にしたがって、刺激強度を連続的に増加または減少させて測定した。マウスについて、おおよそ等しい対数増分曲げ力(von Frey数: 1.65、2.36、2.44、2.83、3.22、3.61、3.84、4.08および4.17;それぞれ0.00

10

20

30

40

50

5、0.02、0.03、0.07、0.17、0.41、0.69、1.20および1.48 gの力に等しい)で8つのvon Freyフィラメントを用いた。

【0151】

試験する前に、各動物を、透明な網状の底部を有するつるしたプラスチックチャンパーに入れ、15分間順応させた。患部の後肢の足底面に垂直に0.07g(2.83のハンドマーク)を負荷させて試験を開始し;各フィラメントに、座屈作用を引き起こすのに十分な圧力をかけた。6s後に脚持ち上げ/引っ込め応答がなかったら、次により大きい重量のフィラメントの使用へと進めた。肯定応答を示す脚引っ込めによって、より弱いフィラメントの使用へと進めた。最初の肯定応答(すなわち、脚引っ込め)の後、4つの追加の測定について試験を続行し、応答閾値を計算するのに使用した。4つの連続した肯定応答に0.001gの点数をつけ、5つの連続した否定応答(すなわち、脚引っ込めなし)に1.5gの点数をつけた。

10

【0152】

接触性異痛症試験の分析。次式:

10(Xf +) / 10,000

(式中、Xfは使用した最終von Freyフィラメント(log単位)であり、は応答パターンを分析する値(Chaplanら、1994年に公開されている表からとった)であり、は刺激間の平均差(log単位)である)を用いて50%脚引っ込め閾値を計算した(PWT; Luo and Calcutt, J. Pharmacology Experimental Therapeutics, 303巻(3号)(2002年)、1199~1205頁; Chaplanら、Journal of Neuroscience Methods, 53巻(1994年)、55~63頁)。

20

【0153】

偏りの制御。試験結果における偏りを防ぐために、技術スタッフには各動物の処置履歴を知らせないで、動物の行動応答の評価をさせた。表10に示す行動試験の結果は、ビヒクルおよび化合物#5と比較して、化合物#118により異痛症がほとんど完全に逆転していることを明らかに示している。これは、処置群のそれぞれについての注射した日/von Frey試験(時間)対脚引っ込め閾値(g)のプロットを示す図1によりたやすく認められる。

30

【0154】

【表10】

表10. ビヒクル、化合物#5および#118についての(i. t.)-SNL-マウス行動試験結果(単位はg)

群1: ビヒクル	(-2)日目 術前ベース ライン ¹	0日目 術後ベース ライン ²	1日目 ³	5日目	7日目
平均	1.130	0.068	0.110	0.026	0.071
標準偏差	0.418	0.112	0.102	0.025	0.056
群2: 化合物#5	(-2)日目 術前ベース ライン ¹	0日目 術後ベース ライン ²	1日目 ³	5日目	7日目
平均	1.265	0.050	0.098	0.079	0.190
標準偏差	0.271	0.048	0.100	0.055	0.230
群3: 化合物 #118	(-2)日目 術前ベース ライン ¹	0日目 術後ベース ライン ²	1日目 ³	5日目	7日目
平均	1.268	0.077	0.321	0.320	1.024
標準偏差	0.327	0.072	0.660	0.297	0.521

40

¹ SNL損傷前の試験(術前ベースライン) ² SNL損傷2日後の試験(術後損傷ベースライン)
³ 最初のi. t. 注射後2時間で実施した試験

50

(実施例111)

疼痛の(SNL)-マウスモデルにおけるMMP阻害剤の腹腔内(i.p.)投与

化合物を脊髄領域外に投与した場合の本発明のMMP化合物の生物学的利用能をより良く解明するために、SNL-マウスモデルを、化合物#5および#118を用いて腹腔内投与により繰り返した。投与方式、マウス数/群、注射回数および注射当たりの化合物量を除いて、試験の残りは実験110と同じ仕方を実施した(外科処理ならびに接触性異痛症試験および分析に関して)。3.2mgの各MMP阻害剤#5および#118を320μLのDMSOに溶解した。次いでこの溶液に32μLのTween80を加え、続いて2850μLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えた。これによって10%DMSO、1%Tweenおよび1mg/ml化合物の最終濃度を得た。次いで、マウス/日当たり0.1mlのこの溶液を注射して(連続して5日間)おおよそ3.3mg/kgの用量を得た。処置群の概要を表11に示す。行動試験の結果は表12に見ることができる。化合物#118が5日目で機械的異痛症(alodynia)の完全な逆転を示していることは明らかである。図2は、処置群のそれぞれについて注射した日/von Frey試験(時間)対脚引っ込め閾値(g)のプロットを示す。最後の注射(4日目)から48時間(6日目)後でも、化合物#118によって与えられた影響はかなり長時間に及んでいることを興味深く指摘しておく。

【0155】

【表11】

表11. 動物IP処置群

処置	マウスの番号	用量	投与の経路および頻度
ビヒクル	3	群 1, 100 μl/マウス	IP毎日注射、1日目~5日
化合物#5	3	群 2, 100 μl/マウス	IP毎日注射、1日目~5日目 1日目に開始
化合物#118	3	群 3, 100 μl/マウス	IP毎日注射、1日目~5日目 1日目に開始

*ビヒクル=PBS中に10%DMSO、1%Tween80

【0156】

【表12】

表12. ビヒクル、化合物#5および#118についての(i.p.)-SNL-マウス行動試験結果(単位はg)

群1: ビヒクル	0日目 術後ベースライン	1日目	2日目	5日目	6日目	7日目	
		平均	0.112	0.167	0.137	0.130	0.065
	標準偏差	0.078	0.098	0.142	0.056	0.048	0.019
群2: 化合物#5	0日目 術後ベースライン	1日目	2日目	5日目	6日目	7日目	
		平均	0.046	0.078	0.117	0.238	0.099
	標準偏差	0.065	0.046	0.127	0.246	0.113	0.098
群3: 化合物#118	0日目 術後ベースライン	1日目	2日目	5日目	6日目	7日目	
		平均	0.096	0.170	0.350	1.470	0.867
	標準偏差	0.059	0.192	0.226	0.052	0.553	0.118

(実施例120)

ラットにおける炎症性痛覚抑制 - カラギーナン (Carraageena) (CARR) 誘発炎症の測定

本発明のMMP阻害剤の炎症性痛覚抑制作用を測定しようとする場合、LaBuda, C. J., and Fuchs, P. N. *Neuroscience Letters*, 304巻(2001年)、137~140頁に示されている神経因性疼痛測定のためのカラギーナンモデルを用いることができる。

【0157】

急性モデル：ラットの後脚への皮下注射：急性炎症状態を、軽いイソフルラン麻酔下での一方の後脚の足底面への3%ラムダカラギーナン(0.12ml)の皮下注射によって生み出す。通常、等体積の生理食塩水を施した追加の対照群を存在させる。次いで、CARR注射して3.5時間後、動物に本発明のMMP阻害剤を施し、次いで、実験110および111に概要を示したのと同じ手順を用いた脚引っ込め動物モデルによって、疼痛行動の定量化を実施する。

10

【0158】

慢性モデル：関節内注射。イソフルラン麻酔下での脛骨関節へのCARR(0.1ml、3%)の関節内注射を行って炎症の長期持続状態を生み出した。この投与経路は、注射後最大で7日間持続可能な炎症状態を誘発する。これは、関節炎炎症性痛覚のための確立されたモデルである。次いで、実験110および111に概要を示したのと同じ手順を用いて、疼痛行動の定量化を実施する。

20

【0159】

(実施例130)

MMP-2阻害を測定するためのアッセイ

MMP-2阻害剤活性を、50mMトリス-HCl、pH7.6、200mM NaCl、5mM CaCl₂および1μMのZnSO₄を含むアッセイ緩衝液を用いて、Knight(Knight, C.G.ら、FEBS LETTER, 296巻(3号)(1992年)、263~266頁)の方法で実施した。ある濃度の本発明のMMP阻害剤を、2連で実施して試験した(1マイクロモル)。MMP-2(ヒト組み換え)酵素の触媒ドメイン(10ナノモル)を化合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37℃で60分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10μMの蛍光性基質Mca-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH₂(Kd約8マイクロモル)を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物McaPLGを、37℃で自動プレートマルチリーダーを用いて、355nmの励起および発光405nmで測定した。陽性対照は、対照化合物(MMP-2 IC₅₀=0.5ナノモル)として広範なMMP阻害剤GM6001を用いて別個に実行した。表13に阻害試験の結果をまとめて示す。

30

【0160】

【表13】

表13. MMP-2阻害率%

化合物ID#	化合物濃度	基質	基質濃度	平均阻害率%
5	1マイクロモラー	Mca-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH ₂	10マイクロモラー	97%
118	1マイクロモラー	Mca-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH ₂	10マイクロモラー	96%

40

(実施例131)

MMP-9阻害を測定するためのアッセイ

MMP-9阻害剤活性を、50mMトリス-HCl、pH7.6、200mM NaCl

50

1、5 mM CaCl₂ および 1 μM の ZnSO₄ を含むアッセイ緩衝液を用いて、Bickett, D.M.; (Bickett, D.M.ら、Analytical Biochemistry 212 巻(1993年)、58~64頁)の方法で実施した。ある濃度の本発明の MMP 阻害剤を、2 連で実施して試験した(1 マイクロモル)。MMP-9 (ヒト組み換え) 酵素の触媒ドメイン(10 ナノモル)を化合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37 °C で 60 分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10 μM の蛍光性基質 DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Abz)-NH₂ [Cha = -シクロヘキシルアラニル; Abz = 2-アミノベンゾイル(アントラニロイル)] (Kd 約 7 マイクロモル)を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物 DnpPChaG を、37 °C で自動プレートマルチリーダーを用いて、365 nm の励起および発光 450 nm で測定した。陽性対照は、対照化合物(MMP-9 IC₅₀ = 0.2 ナノモル)として広範な MMP 阻害剤 GM6001 を用いて別個に実行した。表 14 に阻害試験の結果をまとめて示す。

【0161】

【表14】

表14. MMP-9阻害率%

化合物ID#	化合物濃度	基質	基質濃度	平均阻害率%
5	1 マイクロモラー	DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Abz)-NH ₂	10 マイクロモラー	82%
118	1 マイクロモラー	DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Abz)-NH ₂	10 マイクロモラー	78%

(実施例132)

MMP-1 阻害を測定するためのアッセイ

本発明の MMP 阻害剤の MMP-1 阻害剤活性を測定するのに関心があれば、Knight (Knight, C.G.ら、FEBS LETTERS 296 巻(3号)(1992年)、263~266頁)の方法を用いることができる。この方法では、50 mM トリス-HCl、pH 7.6、200 mM NaCl、5 mM CaCl₂ および 1 μM の ZnSO₄ を含むアッセイ緩衝液を用いる。単一の濃度(すなわち、1 マイクロモル)で 2 連で実施して試験した。次いで、MMP-1 (ヒト組み換え) 酵素の触媒ドメインを化合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37 °C で 60 分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10 μM の蛍光性基質 DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Abz)-NH₂ [Cha = -シクロヘキシルアラニル; Abz = 2-アミノベンゾイル(アントラニロイル)] (10 μM) を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物 DnpPChaG を、37 °C で自動プレートマルチリーダーを用いて、365 nm の励起波長および 450 nm の発光波長で測定した。陽性対照はやはり、対照化合物として広範な MMP 阻害剤 Tyr-ヒドロキサム酸を用いて別個に実行した。

【0162】

(実施例133)

MMP-7 阻害を測定するためのアッセイ

本発明のMMP阻害剤のMMP-7阻害剤活性を測定するのに関心があれば、Knight (Knight, C.G.ら、FEBS LETT. 296巻(3号)(1992年)、263~266頁)の方法を用いることができる。この方法では、50mMトリス-HCl、pH7.6、200mM NaCl、5mM CaCl₂および1μMのZnSO₄を含むアッセイ緩衝液を用いる。単一の濃度(すなわち、1マイクロモル)で2連で実施して試験した。次いで、MMP-7(ヒト組み換え)酵素の触媒ドメインを化合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37

で60分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10μMの蛍光性基質Mca-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH₂を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物McaPLGを、37で自動プレートマルチリーダーを用いて、35

5nmの励起波長および405nmの発光波長で測定した。陽性対照はやはり、対照化合物として広範なMMP阻害剤Tyr-ヒドロキサム酸を用いて別個に実行した。

10

【0163】

(実施例134)

MMP-3阻害を測定するためのアッセイ

本発明のMMP阻害剤のMMP-3阻害剤活性を測定するのに関心があれば、Knight (Knight, C.G.ら、FEBS LETT. 296巻(3号)(1992年)、263~266頁)の方法を用いることができる。この方法では、50mMトリス-HCl、pH7.6、200mM NaCl、5mM CaCl₂および1μMのZnSO₄を含むアッセイ緩衝液を用いる。単一の濃度(すなわち、1マイクロモル)で2連

で実施して試験した。次いで、MMP-3(ヒト組み換え)酵素の触媒ドメインを化合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37

で60分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10μMの蛍光性基質McaRPKPVENvalWRK(Dnp)NH₂を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物McaRPKを、37で自動プレートマルチリーダーを用いて、35

5nmの励起波長および405nmの発光波長で測定した。陽性対照はやはり、対照化合物として広範なMMP阻害剤Tyr-ヒドロキサム酸を用いて別個に実行した。

20

【0164】

(実施例135)

MMP-12阻害を測定するためのアッセイ

MMP-12阻害剤活性は、最初に、電気泳動移動度シフトによる電荷によって切断された基質と切断されていない基質を分離し、次いで、分離された生成物の蛍光を測定し、それらを対照反応物と比較して酵素活性の阻害を判定することによって実施することができる。100mM HEPES、pH7.5、0.01%Brij-35、1.5mM NaClおよび2mM CaCl₂を含むアッセイ緩衝液を用いてMMP-12アッセイを実行することができる。次いで単一の阻害剤濃度(すなわち、1マイクロモル)2連で実施して試験した。最初に基質を加え、次いで反応混合物を、室温で1時間インキュベートすることによって反応を開始させた。次いで反応を、100mM HEPES(pH7.5)、30mM EDTA、0.015%Brij-35、および5%DMSOからなる停止緩衝液を加えて終了させた。次いで陽性対照を、対照化合物として広範なMMP

阻害剤GM6001を用いて別個に実行した。

30

40

【0165】

(実施例136)

MMP-13阻害を測定するためのアッセイ

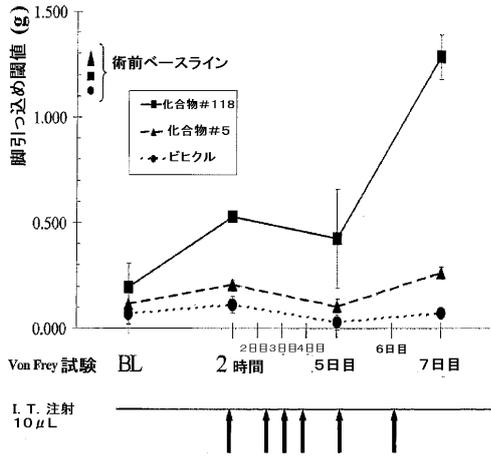
本発明のMMP阻害剤のMMP-13阻害剤活性を測定するのに関心があれば、Knight (Knight, C.G.ら、FEBS LETT. 296巻(3号)(1992年)、263~266頁)の方法を用いることができる。この方法では、50mMトリス-HCl、pH7.6、200mM NaCl、5mM CaCl₂および1μMのZnSO₄を含むアッセイ緩衝液を用いる。単一の濃度(すなわち、1マイクロモル)で2連で実施して試験した。次いで、MMP-13(ヒト組み換え)酵素の触媒ドメインを化

50

合物溶液に加えた。次いで、アッセイ緩衝液中の酵素と化合物の混合物を十分に混合し、37 で60分間インキュベートした。インキュベーションが完了したら、10 μMの蛍光性基質Mca-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH₂を加えてアッセイを開始した。次いで蛍光性生成物McaPLGを、37 で自動プレートマルチリーダーを用いて、355 nmの励起波長および405 nmの発光波長で測定した。陽性対照はやはり、対照化合物として広範なMMP阻害剤Tyrr-ヒドロキサム酸を用いて別個に実行した。

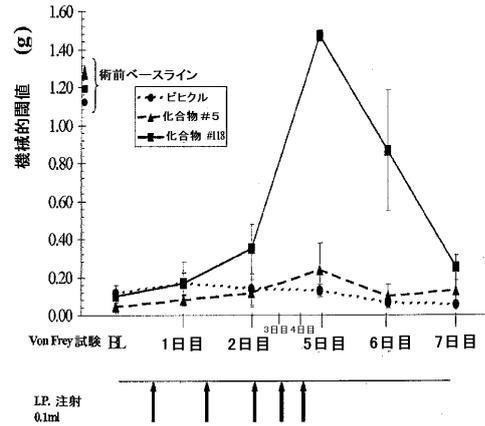
【図1】

Figure 1. ビヒクル、化合物#5および化合物#118を比較した(I. T.)-SNLマウス試験結果



【図2】

Figure 2. ビヒクル、化合物#5および化合物#118を比較した(I. P.)-SNLマウス試験結果



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 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 アービング サチャレイキ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, ミスティック バレー
 パークウェイ 225, アクイラス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表2003-534308(JP,A)
 TAMURA,Y. et al, Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase
 (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylam, Journal of Medicinal Chemistry, 1998年, Vol.41, N
 o.4, p.640-649
 CHIAPPORI,A.A. et al, A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of S-3304, a
 Novel Matrix Metalloproteinase Inhibitor, in Patients with Advanced and Refractory So
 lid Tumors, Clinical Cancer Research, 2007年, Vol.13, No.7, p.2091-2099
 KAWASAKI,Y. et al, Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-ph
 ase development of neuropathic pain, Nature Medicine, 2008年 3月, Vol.14, No.3,
 p.331-336
 KOBAYASHI,H. et al, MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical
 nociception after nerve damage, Molecular and Cellular Neuroscience, 2008年 9
 月, Vol.39, No.4, p.619-627

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K
 C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)