

明 細 書

発明の名称：

N-ヒドロキシホルムアミド誘導体およびそれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なN-ヒドロキシホルムアミド誘導体並びにそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) ファミリーは、触媒部位に亜鉛を有する膜結合型タンパク質分解酵素である。ADAM17は、膜結合型のTNF- α (Tumor necrosis factor alpha: 腫瘍壊死因子- α) を切断し、遊離型のTNF- α を産生することから、TNF- α 変換酵素 (TACE) とも呼ばれる。遊離型のTNF- α は、炎症性サイトカインの過剰分泌、細胞アポトーシス、細胞内シグナル伝達の妨害などを引き起こし、一次的および二次的組織障害の結果、種々の病気の原因や増悪をもたらす要因となっている (非特許文献1 参照)。TNF- α が関与する病態としては、リウマチ性関節炎 (RA) を始め、全身性エリテマトーデス (SLE)、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、敗血症、急性感染症、喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬などが考えられている。

[0003] また、ADAM17 (TACE) は、前記TNF- α に以外にも、Transforming growth factor (TGF)- α 、Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) など基質とする。TGF- α はいくつかのヒトの癌で過剰発現しており、ADAM17の作用により細胞膜から遊離することで活性化する。HB-EGFは、膜結合型が細胞表面でプロテアーゼによって切断されると、EGF様ドメインを含む細胞外ドメインが遊離し、分泌型HB-EGFが生じる。この分泌型HB-EGFは、表皮細胞、心筋細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージなど種々の組織、細胞より分泌され、細胞の増殖や分化、炎症反応などを引き起こすことが知られている。

[0004] ゆえに、ADAM17を阻害する化合物は、各種炎症性疾患や種々の癌などの治療薬として有望であると考えられており、これまで、ADAM17阻害剤について種々の研究がなされている（非特許文献2～3、および特許文献1～17参照）。

ADAM17と同じくADAMファミリーに属する膜結合型タンパク質分解酵素であるADAM10は、その基質として、癌の進行に関わるノッチ(Notch)、E-カドヘリン、上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor: EGF)、Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (Erbb2) などが知られており、また、ADAM17と共通してTNF- α 、HB-EGFをも遊離させることも報告されている。これらのことから、複数の因子が複雑に絡む癌や炎症などの疾患において、ADAM10も病態の進行に促進的に関与していることが示唆される。特許文献18には、ADAM10阻害剤が開示されているものの、特許文献18で開示された化合物と本願化合物とはその構造が大きく異なる。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2008/038841号パンフレット
特許文献2：国際公開第2007/084455号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/068474号パンフレット
特許文献4：国際公開第2005/085232号パンフレット
特許文献5：国際公開第2004/056766号パンフレット
特許文献6：国際公開第2008/142376号パンフレット
特許文献7：国際公開第2008/038841号パンフレット
特許文献8：国際公開第2006/019768号パンフレット
特許文献9：国際公開第2006/066693号パンフレット
特許文献10：国際公開第2007/107663号パンフレット
特許文献11：国際公開第2007/008037号パンフレット
特許文献12：国際公開第2007/027718号パンフレット

特許文献13：国際公開第2007/084451号パンフレット

特許文献14：国際公開第2007/021803号パンフレット

特許文献15：国際公開第2007/084415号パンフレット

特許文献16：国際公開第2004/006927号パンフレット

特許文献17：国際公開第2003/022801号パンフレット

特許文献18：国際公開第2003/051825号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Aggarwall B.B., Puri R.K., eds. 1995. Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy. Cambridge, Mass, USA: Blackwell Science.

非特許文献2：Nelson, F. C. et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 383-392

非特許文献3：Newton, R. C. et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2295-2314

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、ADAM17が関与していると考えられる種々の疾患を治療もしくは予防するために、ADAM17を阻害する新規な化合物もしくはその塩を提供すること、または、これらを有効成分とする医薬を提供することにある。

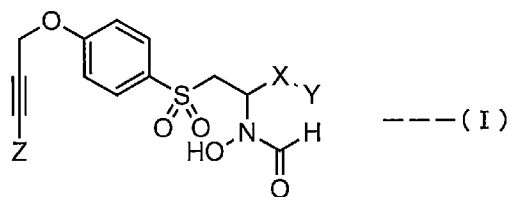
課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決するため鋭意研究を行なった結果、特定の構造を有するN-ヒドロキシホルムアミド誘導体が優れたADAM17阻害作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 一般式(1)：

[化1]



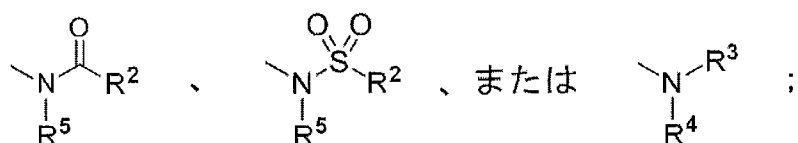
[式中、Xは、フェニレン基；

Yは、水素原子、または $-(CH_2)_mR^1$ ；

mは0～4のいずれかの整数；

R¹は、

[化2]

R²は、置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換されていてもよいアリール基、またはC 1～C 6アルコキシ基；R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、C 1～C 6アルキル基、あるいはR³とR⁴が隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環を形成していてもよい；R⁵は、水素原子、C 1～C 6アルキル基、またはC 1～C 6アルキルスルホニル基；

Zは、水素原子またはC 1～C 6アルキル基を示す。]

で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物；

(2) 一般式 (I) で表される化合物が、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]ベンジル}-2-メトキシアセトアミド、N-{4-[2-(

4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]ベンジル}メタンスルホンアミド、N-{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]ベンジル}ベンズアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-ヒドロキシーN-[1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2-(4-ペント-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)エチル]ホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(2-ジメチルアミノフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)エチル]ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-{4-[(エチルメチルアミノ)メチル]フェニル}エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、N-(2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-{3-[(エチルメチルアミノ)メチル]フェニル}エチル)-N-ヒドロキシホルムアミド、N-{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]ベンジル}-N-メチルメタンスルホンアミド、N-{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(ホルミルヒドロキシア

ミノ) エチル] ベンジル} - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド、N - {4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} - 4、N - ジメチルベンゼンスルホンアミド、N - {4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} - N - メチルスルホニルメタンスルホンアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (2 - ジメチルアミノエチル) フェニル] エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) フェニル] エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - (2 - {4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] フェニル} エチル) メタンスルホンアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロピル) フェニル] エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジエチルアミノプロピル) フェニル] エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) フェニル] エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - {2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルブチル) - フェニル] - エチル} - N - ヒドロキシホルムアミド、N - {4 - [1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) - 2 - (4 - ペント - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) エチル] ベンジル} メタンスルホンアミド、または、N - {4 - [1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) - 2 - (4 - オクト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) エチル] ベンジル} メタンスルホンアミドである、上記 (1) に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物；

(3) 上記 (1) あるいは (2) に記載の化合物、もしくはその塩、または

それらの溶媒和物を有効成分として含有してなる医薬；

(4) ADAM17阻害剤である上記(3)に記載の医薬；

(5) ADAM10阻害剤である上記(3)または(4)に記載の医薬；

(6) リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、敗血症、急性感染症、喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは癌の予防または治療剤である上記(3)に記載の医薬；

(7) 上記(1)あるいは(2)に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物、および薬理的に許容される担体からなる医薬組成物；

(8) 上記(1)あるいは(2)に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを含む、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、敗血症、急性感染症、喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは癌を治療または予防する方法；

(9) リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、敗血症、急性感染症、喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは癌を治療または予防する製剤を製造するための、上記(1)あるいは(2)に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物の使用；

等に関する。

なお、以下の説明では、一般式(1)で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を総称して「本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体」という。

発明の効果

[0009] 本発明の新規なN-ヒドロキシホルムアミド誘導体は、後述する試験例に具体的に記載されている通り、優れたADAM17阻害効果を有する。このため、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体は、ADAM17が関与する疾患の予防および治療剤の有効成分として有用である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下において、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体について詳細に説明する。以下に記載する構成要件の説明は、本発明の代表的な実施態様や具体例に基づいてなされることがあるが、本発明はそのような実施態様や具体例に限定されるものではない。なお、本明細書において「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値および上限値として含む範囲を意味する。

[0011] 本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体

まず、前記一般式(1)における各置換基について説明する。各置換基の説明における「C1～C6」、「C6～C14」は、それぞれ、炭素数が1～6、6～14の範囲内にあることを意味する。

R², R³, R⁴, R⁵およびZにおける「置換されていてもよいC1～C6アルキル基」の「C1～C6アルキル基」とは、直鎖または分岐状のC1～C6アルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基などがあげられる。

前記、「置換されていてもよいC1～C6アルキル基」における置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルコキシ基、カルボキシ基、C1～C6アルコキシカルボニル基などがあげられる。これらは、全ての可能な位置で一個以上置換しうる。複数個置換する場合は、それらの置換基は同一であっても異なってもよいし、同一の炭素原子に置換していてもよいし異なる炭素原子に置換していてもよい。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「C1～C6アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記「C1～C6アルキル基」と同義であるアルコキシ基を意味し、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブ

トキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、tert-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基などの直鎖または分岐状のアルコキシ基があげられる。

「C1～C6アルコキシカルボニル基」とは、オキシカルボニル部分を除いたアルキル部分が直鎖または分岐状のC1～C6アルキル基であるものを意味し、たとえば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、tert-アミルオキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基などがあげられる。

[0012] R³およびR⁴が隣接する窒素原子と一緒に形成する「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環等が挙げられる。

R²における「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」とは、芳香族炭素環を表わし、C6～C14の芳香族炭素環が好ましく、たとえば、フェニル基、ナフチル基などがあげられる。

前記、「置換されていてもよいアリール基」における芳香環上の置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、置換されていてもよいC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、カルボキシル基、C1～C6アルコキシカルボニル基などがあげられる。これらは、全ての可能な位置で一個以上置換しうる。複数個置換する場合は、そ

これらの置換基は同一であっても異なってもよいし、同一の炭素原子に置換していてもよいし異なる炭素原子に置換していてもよい。ここで、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基」、「C 1～C 6アルコキシ基」および「C 1～C 6アルコキシカルボニル基」は前記と同じ意味を示す。

R⁵における「C 1～C 6アルキルスルホニル基」とは、アルキル部分が、前記「C 1～C 6アルキル基」と同義であるアルキルスルホニル基を意味し、たとえば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基などがあげられる。

[0013] 一般式(1)で表される化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であればとくに制限されず、たとえば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩などがあげられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジベンジルエタノールアミン塩などがあげられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、フェニル酢酸塩、メタンスルホン酸塩などがあげられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩などがあげられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などがあげられる。

一般式(1)で表される化合物はプロドラッグの形態をとり得る。プロドラッグの例としては、一般式(1)の化合物のカルボキシル基のメチルエス

テル、エチルエステル、アミノアルキルエステル誘導体、一般式（１）の化合物の水酸基およびアミン官能基のアセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体などがあげられるが、これらに限定されない。

[0014] 本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体の製造方法

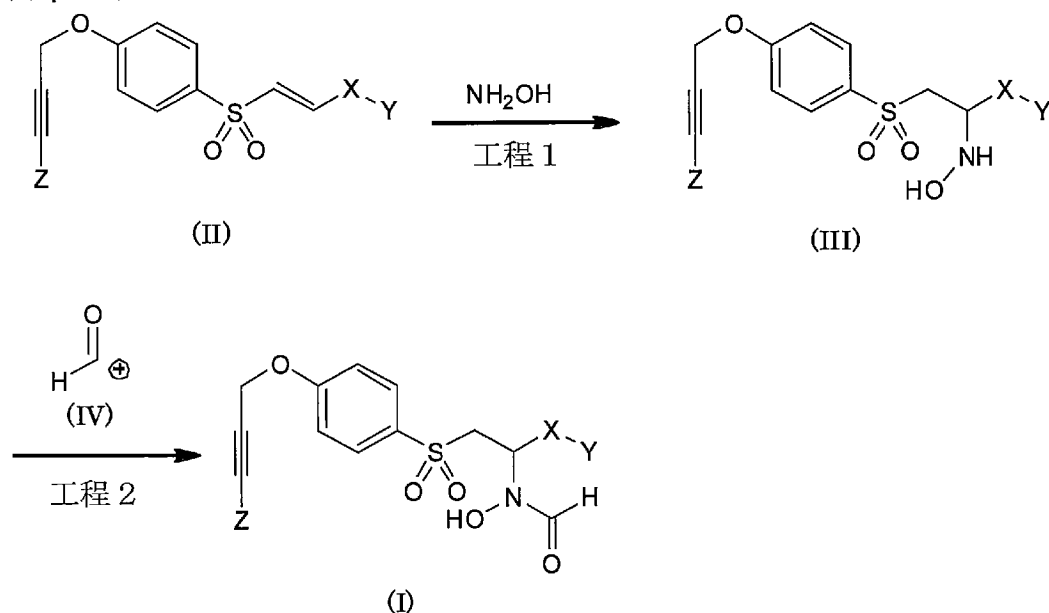
上記の一般式（１）で表わされる化合物は、種々の方法で製造できるが、以下に示す製造方法により、効率よく製造することができる。

以下の製造方法において使用される「保護基」の具体例としては、tert-ブチル基、ベンジル基、o-メチルベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-クロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、p-ブロモベンジル基、アリル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、o-メチルベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-クロロベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル基、p-ブロモベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、カルボニルの保護基（たとえば、エタンジオール、プロパンジオール、メルカプトエタノール、メルカプトプロパノール、エタンジチオール、プロパンジチオールなどによる保護基）などがあげられる。

[0015] 一般式（１）で表される化合物は、例えば下記の工程１～工程２における反応により製造することができる。

[化3]

スキーム 1 :



(式中、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す。)

[0016] <工程 1>

工程 1 においては、ヒドロキシルアミンまたはその塩を化合物 (II) に付加し、一般式 (III) で表される化合物を製造する。この付加反応では、ヒドロキシルアミンが塩（塩酸塩や酢酸塩など）の場合、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基の存在下に行なわれる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、水、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテルまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応温度はとくに限定されず、通常、0～100℃で行なわれ、反応時間は、2時間から1週間が好ましい。

[0017] <工程 2>

工程 2 においては、工程 1 で得られた化合物 (III) を、一般式 (IV) で表される中間体と縮合し、一般式 (I) で表される化合物を製造する。中間体 (IV) は、ギ酸の混合酸無水物（ギ酸と酢酸の混合酸無水物など）、ギ酸ペ

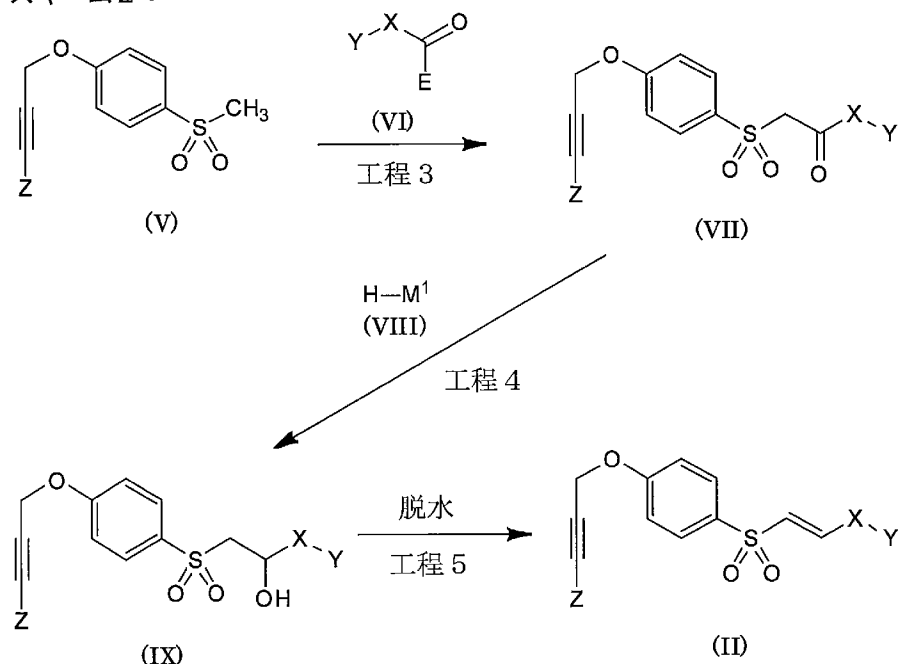
ンタフルオロフェニルまたはギ酸とカルボジイミド（ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミドまたは水溶性カルボジイミド）から得られる活性中間体である。反応を円滑に行なうためにトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を共存させてもよい。これらの場合の幾つか（とくにカルボジイミドから活性中間体を得る場合）は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび／または4-ジメチルアミノピリジンを加えることにより反応が促進される。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジンなどが好ましい。反応温度はとくに限定されず、通常、0～100℃で行なわれ、反応時間は、1～24時間が好ましい。なお、本工程において、原料の化学的性質により、ヒドロキシルアミノ基の水酸基にもCHO基が付加する場合があるが、これは、酸性、塩基性または中性条件下において低級アルコールで処理することにより目的物である化合物（I）に変換できる。低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノールなどが好ましい。補助溶媒を使用してもよく、その場合使用する補助溶媒はとくに限定されない。

X、Y、およびZの性質によっては、前記工程1～工程2の反応において事前に保護基を使用することおよび事後に保護基の除去を行なうことが必要であることは言うまでもない。保護されていない場合、次工程あるいは次々工程の収率が低下したり、中間体の取り扱いが困難な場合がある。

[0018] 前記化合物（II）は、以下に示すように、工程3～工程5により製造することができる。

[化4]

スキーム 2 :



(式中、X、Y、およびZは前記と同じ；Eは、C1～C6アルコキシ基、ハロゲン原子、N、O-ジメチルヒドロキシアミノ基などの脱離性官能基；M¹は、Li、CeCl₂、NaBH₃、LiBH₃、LiBEt₃、KBEt₃、LiB[CH(CH₃)C₂H₅]₃、KB[CH(CH₃)C₂H₅]₃、Al[CH(CH₃)C₂H₅]₂などを表す。Etはエチル基を表す。)

[0019] <工程 3>

工程 3 においては、一般式 (V) で表される化合物を塩基によりアニオンにしたのち、一般式 (VI) で表される化合物と反応させて化合物 (VII) を製造する。使用する塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム（ビストリメチルシリル）アミド、リチウムテトラメチルピペラジド、ナトリウム（ビストリメチルシリル）アミド、カリウム（ビストリメチルシリル）アミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどがあげられる。これらの塩基は、単独で用いるか、または場合によって2つ以上を組み合わせる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、t e

tert-ブチルメチルエーテルまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応温度は、通常 $-100\sim 40^{\circ}\text{C}$ で行なわれ、反応時間は、 $1\sim 12$ 時間が好ましい。なお、この工程においては、化合物(VI)の化学的性質により化合物(II)が得られる場合があるが、本製造目的を斟酌すると問題にならない。

[0020] <工程4>

工程4においては、工程3で得られた化合物(VII)を一般式(VIII)で表される化合物と反応させ、一般式(IX)で表される化合物を製造する。反応溶媒としては、化合物(VIII)が水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素リチウムの場合には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒などが好ましく、化合物(VIII)が前記2種以外の場合は、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は、通常 $-100\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行なわれ、反応時間は、 $1\sim 12$ 時間が好ましい。

なお、工程4の反応中あるいは反応後に、生成した化合物(IX)の水酸基が自然脱離し、一部あるいは全部が化合物(II)になる場合がある。一部の場合、それらを分離することなく工程5を行なうことができ、全部の場合、工程5を省略することができる。

[0021] <工程5>

工程5においては、工程4で得られた化合物(IX)を脱水反応により化合物(II)を製造する。脱水反応は、水酸基を活性化する試薬と有機塩基の組み合わせにより行なわれ、水酸基を活性化する試薬としては、塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、塩化ベンゼンスルホン、塩化メタンスルホン、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リンなどがあげられる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロノネン、ピリジン、ジメチル

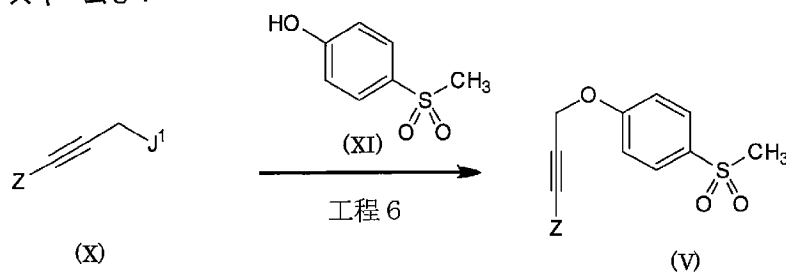
アミノピリジン、ルチジン、コリジンなどがあげられる。好適な組み合わせとして、塩化メタンスルホニルとトリエチルアミンがあげられる。また、別の脱水試薬として、トリフェニルホスフィン—ジエチルアゾジカルボキシラート、トリフェニルホスフィン—ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、トリ *n*—ブチルホスフィン—ジエチルアゾジカルボキシラート、トリ *n*—ブチルホスフィン—ジイソプロピルアゾジカルボキシラートなどがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、アセトニトリル、1, 4—ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが好ましい。反応温度はとくに限定されず、通常、0～100℃で行なわれ、反応時間は、1～24時間が好ましい。

X、Y、およびZの性質によっては、前記工程3～工程5の反応において事前に保護基などを使用することおよび事後に保護基などの除去を行なうことが必要であることは言うまでもない。

[0022] 前記化合物(V)は、以下に示すように、工程6により製造することができる。

[化5]

スキーム3：



(式中、Zは前記と同じ；J¹はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p—トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または水酸基を表す。)

[0023] <工程6>

工程6においては、一般式(X)で表される化合物またはその塩と一般式(XI)で表される化合物を無機塩基の存在下縮合させ、化合物(V)を製造する

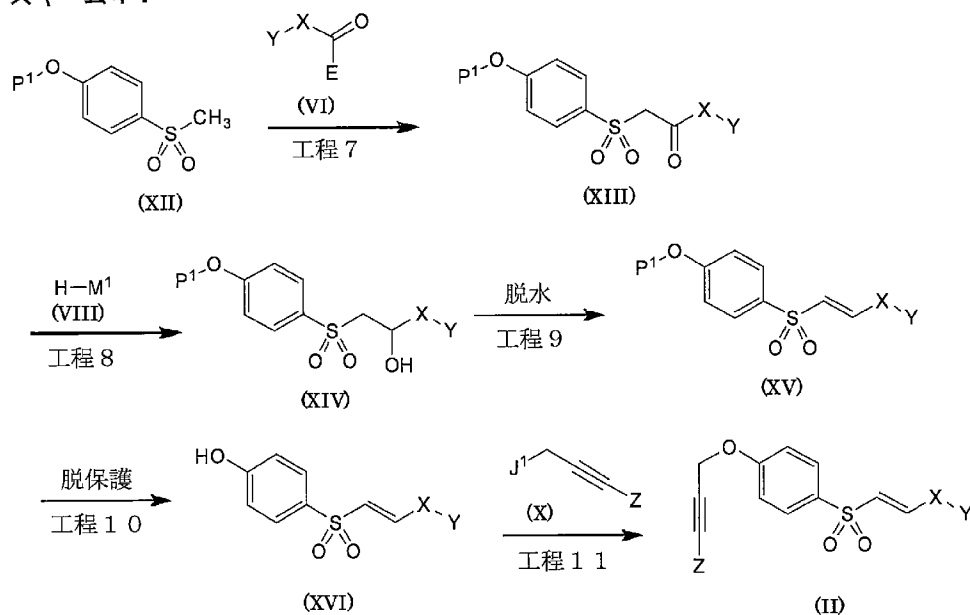
。好適な無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カルシウムなどがあげられる。ただし、J¹が水酸基の場合は、一般式 (X) で表される化合物またはその塩の水酸基を試薬により活性化し、一般式 (XI) で表される化合物を縮合させ、化合物 (V) を製造する。水酸基の活性化に適した試薬としては、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルトリフェニルホスフィン、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホラン、ブチルリチウムクロロジフェニルホスフィンなどがあげられる。また、ブチルリチウムクロロジフェニルホスフィンで活性化する場合は、2, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノン、テトラフルオロ-1, 4-ベンゾキノンなどのキノン類を添加する。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、水、メタノール、エタノール、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、2-メトキシエタノール、N, N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度はとくに限定されず、通常、-80~120℃で行なわれ、反応時間は、1~24時間が好ましい。

[0024] また、前記化合物 (II) は、以下に示すように、工程7~工程11によっても製造することができる。

[化6]

スキーム 4 :



(式中、X、Y、Z、E、M¹およびJ¹は前記と同じ、P¹は水酸基の保護基を表す。)

<工程 7>

工程 7 においては、工程 3 と同様にして、一般式 (XII) で表される化合物を塩基によりアニオンとした後、化合物 (VI) と反応させて化合物 (XIII) を製造する。

<工程 8>

工程 8 においては、工程 4 と同様にして、一般式 (XIII) で表される化合物を一般式 (VIII) で表される化合物と反応させ、化合物 (XIV) を製造する。

X および Y の性質によっては、前記工程 7 ~ 工程 8 の反応において事前に保護基などを使用することおよび事後に保護基などの除去を行うことが必要であることは言うまでもない。

<工程 9>

工程 9 においては、工程 5 と同様にして、化合物 (XIV) を脱水反応により化合物 (XV) を製造する。

なお、工程 9 において保護基 P¹ が自然脱離し、一部あるいは全部が化合物

(XVI) になる場合がある。一部の場合、それらを分離することなく工程 10 を行なうことができ、全部の場合、工程 10 を省略する事ができる。

<工程 10>

工程 10 においては、一般式 (XV) で表される化合物に使用されている保護基 P¹の種類にあわせて、公知の方法によりその脱保護を行い、一般式 (XVI) で表される化合物を製造する。

<工程 11>

工程 11 においては、工程 6 と同様にして、化合物 (XVI) と一般式 (X) で表される化合物またはその塩を縮合させ、化合物 (II) を製造する。

[0025] 前述した方法で製造される本発明の N-ヒドロキシホルムアミド誘導体は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。一般式 (I) の化合物の薬理的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行なわれる。また、光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。

[0026] 本発明の N-ヒドロキシホルムアミド誘導体の用途

本発明の N-ヒドロキシホルムアミド誘導体は、優れた ADAM17 阻害作用を示し、ADAM17 が関与する種々の疾患の治療薬として有用であり、たとえば、リウマチ性関節炎 (RA)、変形性関節症 (OA)、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、ベーチェット病、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、およびそれらに伴う各種臓器炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻閉、鼻炎などのアレルギー性疾患、クローン病などを含む炎症性腸疾患、腎炎、肝炎、中枢神経系の炎症性疾患、乾癬、強皮症、サルコイドーシスなどの皮膚炎関連疾患、歯周病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、重症筋無力症、急性感染症、発熱、貧血、敗血症、虚血後再灌流障害、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、うっ血性心不全、線維症、悪液質、

移植片拒絶反応、血管新生に関する疾患、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、成人スティル病、ウェゲナー肉芽腫症、多発性筋炎、皮膚筋炎、坐骨神経痛、複合性局所疼痛症候群、放射線障害、高酸素症肺胞傷害、H I V、緑内障、特発性肺線維症、気管支肺形成異常、網膜疾患、骨粗鬆症、腎虚血、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、糸球体腎炎、特発性線維化性肺肺炎、脈管炎、可逆性気道閉塞、成人呼吸促進症候群、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、気管支炎、種々の癌、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などがあげられる。

また、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体のうち、A D A M 1 7の阻害作用に加え、A D A M 1 0の阻害作用を併せ持つものは、A D A M 1 7とA D A M 1 0の両方が関与する疾患（例えば、種々の癌やリウマチ性関節炎等の炎症性疾患など）の治療薬としてより有用である。

[0027] 本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体は、全身的または局所的に、経口、経皮、経鼻、経気道、経肺、点眼、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与される。また剤形は投与経路に応じて適宜選択することができ、たとえば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、懸濁剤、シロップ剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤、注射剤などがあげられる。またこれらの製剤には、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、たとえば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1～100mg/kg、好ましくは1～40mg/kgの範囲であればよく、1日1～3回投与するのが好ましい。

また、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体のA D A M 1 7阻害効果は、50%抑制濃度（I C₅₀）で0.01nM～1000nMが好ましい。

実施例

[0028] 以下に実施例と試験例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。

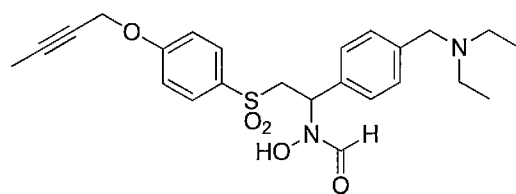
以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

なお、以下に示す ^1H -NMRスペクトルは、重クロロホルム (CDCl_3) または重ジメチルスルホキシド ($\text{DMSO}-d_6$) を溶媒とし、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として、ECA 400型スペクトルメーター (400MHz、日本電子株式会社製) で測定したものである。化学シフトの測定結果は、 δ 値をppmで示し、結合定数のJ値をHzで示した。略号のsはsinglet、dはdoublet、tはtriplet、qはquartet、ddはdoublet doublet、mはmultiplet、brはbroadを意味する。低分解能質量スペクトル (高速原子衝撃法: FAB-MS) 測定には、日本電子JMS-HX-110A型を、質量スペクトル (エレクトロスプレーイオン化法: ESI-MS) 測定には、サーモフィッシャーサイエンティフィック (株) のExactiv eをそれぞれ使用した。

[0029] 実施例 1

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-1)

[化7]



(I-1)

(1-1) : 1-ブト-2-イニルオキシ-4-メタンスルホニルベンゼン (V-1)

1-ブロモ-2-ブチン 2.12 g (15.9 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (30 mL) に4-メチルスルホニルフェノール 2.88 g

(15.9 mmol)を加えて溶解させた後、炭酸カリウム 2.64 g (19.1 mmol)を加えた。6時間攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。1-ブト-2-イニルオキシ-4-メタンスルホニルベンゼン (V-1) 3.39 g (15.11 mmol)を粗精製物として得た (収率95%)。物性値を以下に示す。

MS (FAB) m/z : 225 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.88(2H, m), 7.10(2H, m), 4.73(2H, m), 3.04(3H, s), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0030] (1-2) : {4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)アセチル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (VII-1)

前記(1-1)で得た化合物(V-1) 1.36 g (6.08 mmol)のテトラヒドロフラン(70 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下-78℃でリチウムジイソプロピルアミドの2.0Mヘキサン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液3.65 mL (7.29 mmol)を加え、30分間攪拌した後、リチウムヘキサメチルジシラジドの1.0M-テトラヒドロフラン溶液12.16 mL (12.16 mmol)と、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル(VI-1) 1.61 g (6.08 mmol)のテトラヒドロフラン溶液5 mLを加えた。-78℃にて5分間攪拌した後、徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)にて精製し、{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)アセチル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(VII-1) 2.02 g (4.41 mmol)を無色飴状物質として得た (収率72%)。物性値を以下に示す。

MS (FAB) m/z : 480 (M+Na)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.93(2H, br d, J = 8.2 Hz), 7.81(2H, m), 7.40(2H,

br d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (2H, m), 4.72(2H, m), 4.70(2H, s), 4.39(2H, m), 1.87(3H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.57(9H, s).

[0031] (1-3) : {4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-ヒドロキシエチル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (IX-1)

前記(1-2)で得た化合物(VII-1) 2.02 g (4.41 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 167 mg (4.41 mmol)を加えた。2時間30分間攪拌した後、飽和食塩水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。メタノールを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-ヒドロキシエチル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (IX-1) 2.04 g (4.41 mmol)を無定形状固体の粗精製物として得た(収率99%)。物性値を以下に示す。

MS (FAB) m/z : 482 ($M+Na$)⁺.

[0032] (1-4) : {4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (II-1a)

前記(1-3)で得た化合物 (IX-1) 2.04 g (4.41 mmol)とトリエチルアミン 3.1 mL (22.1 mmol)のジクロロメタン(45 mL)溶液に0℃で塩化メタンスルホニル 0.7 mL (8.8 mmol)を加えた。3時間30分間攪拌した後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製し、{4-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (II-1a) 1.77 g (4.00 mmol)を無色無定形状固体として得た(収率91%)。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.87(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.61(1H, d, $J = 15$ Hz), 7.43(2H, $J = 8.2$ Hz), 7.30(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4.88(1H, m), 4.71(2H, m), 4.33(2H, m), 1.86(3H, m), 1.45(9H, s).

[0033] (1-5) : 4-[(E)-2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジルアミン塩酸塩 (II-1b)

前記(1-4)で得た化合物(II-1a) 295 mg (0.67 mmol)のメタノール(5 mL)溶液に、0℃で4 M-塩酸/ジオキサン 2 mLを加えて10分間攪拌した後、室温まで昇温し、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、メタノール 20 mLを加えて再び、溶媒を減圧下留去し、4-[(E)-2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジルアミン塩酸塩(II-1b)を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.85(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.87(2H, m), 4.05(2H, m), 1.83(3H, m).

[0034] (1-6) : {4-[(E)-2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジル} ジエチルアミン (II-1c)

前記(1-5)で得た化合物(II-1b)のメタノール(6 mL)溶液に、0℃でアセトアルデヒド 1 mL、トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 212 mg (1.00 mmol)および酢酸 3 滴をそれぞれ加えた後、室温にて1時間30分間攪拌した。飽和食塩水と飽和重曹水を加えた後、溶媒を減圧下留去した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1)にて精製し、{4-[(E)-2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)ビニル]ベンジル} ジエチルアミン(II-1c) 111.7 mg (0.28 mmol)を淡黄色無定形状固体として得た(2段階収率 42%)

%)。物性値を以下に示す。

MS (FAB) m/z : 398 (M+H)⁺.

[0035] (1-7) : N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (4-ジエチルアミノメチルフェニル) エチル] ヒドロキシルアミン (III-1)

前記 (1-6) で得た化合物 (II-1c) 108 mg (0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、50%ヒドロキシルアミン溶液 (3 mL) を加え、室温にて25時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (4-ジエチルアミノメチルフェニル) エチル] ヒドロキシルアミン (III-1) 92.9 mg (0.22 mmol) を淡黄色無定形状固体として得た (収率81%)。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.84(2H, m), 7.27(2H, m), 7.20(2H, m), 7.07(2H, m), 4.72(2H, m), 3.75(1H, m), 3.51(2H, s), 3.33(1H, m), 2.49(4H, m), 1.87(3H, s), 1.03(6H, m).

[0036] (1-8) : N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (4-ジエチルアミノメチルフェニル) エチル] -N-ヒドロキシルホルムアミド (I-1)

ギ酸 1 mL を 0℃ に冷却し、無水酢酸 0.3 mL を滴下した後、30分間攪拌することでギ酸-酢酸の混合酸無水物溶液を調製した。前記 (1-7) で得た化合物 (III-1) 92 mg (0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、0℃ で、先に調製したギ酸-酢酸の混合酸無水物溶液 0.6 mL を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、トルエンで共沸した。得られた油状物をクロロホルム 2 mL およびメタノール 10 mL に溶解し、12時間攪拌した。この溶液を減圧濃縮し、得られた油状物をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水を加えて中和した。クロロホルム

ムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9
5：5→75：25）により精製し、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-1) 53.9 mg (0.11 mmol) を淡黄色無定形状固体として得た（収率52%）。物性値を以下に示す。

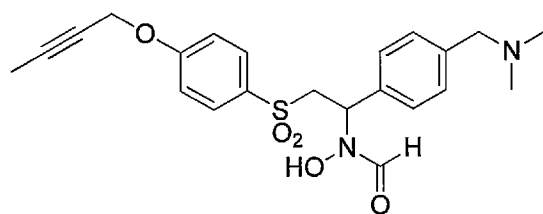
MS (FAB) m/z : 459 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.32(0.6H, s), 8.10(0.4H, s), 7.80-7.86(2H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.06-7.14(2H, m), 5.65(0.6H, m), 5.36(0.4H, m), 4.74(2H, br s), 4.20(0.4H, m), 4.05(0.6H, br t, J = 13 Hz), 3.48-3.57(3H, m), 2.46(4H, m), 1.87(3H, br s), 0.99(6H, m).

[0037] 実施例 2

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-2)

[化8]



(I-2)

実施例 1 と同様の操作により、上記の化合物 (I-2) を得た。

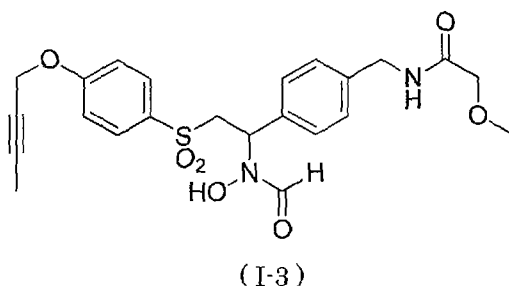
MS (FAB) m/z : 431 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.28(0.6H, s), 8.14(0.4H, s), 7.79-7.91(2H, m), 7.04-7.32(6H, m), 5.69(0.6H, m), 5.35(0.4H, m), 4.74(2H, br s), 4.18(0.4H, m), 4.07(0.6H, m), 3.47(1H, m), 3.33(2H, m), 2.11(6H, s), 1.87(3H, s).

[0038] 実施例 3

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -2-メトキシアセトアミド (I-3)

[化9]



[0039] (3-1) : N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) ビニル] ベンジル} -2-メトキシアセトアミド (II-3)

前記実施例 1 (1-5) で得た化合物 (II-1b) 283 mg (0.75 mmol) のピリジン溶液 (5 mL) に、室温でメトキシアセチルクロリド 0.2 mL (1.85 mmol) を滴下した。2日後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 → 10 : 1) にて精製し、化合物 (II-3) 296 mg (0.71 mmol) を淡黄色固体として得た (収率 94%)。物性値を以下に示す。

MS (FAB) m/z : 414 (M+H)⁺.

[0040] (3-2) : N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -2-メトキシアセトアミド (I-3)

前記 (3-1) で得た化合物 (II-3) を用い、前記実施例 1 と同様な方法 (1-7 および 1-8) により、N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -2-メトキシアセトアミド (I-3) を得た。物性値を以下に示す

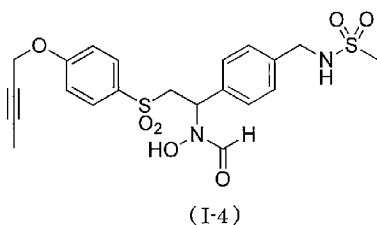
。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32(0.6H, s), 8.09(0.4H, s), 7.77–7.88(2H, m), 7.20–7.31(4H, m), 7.06–7.16(2H, m), 5.65(0.6H, m), 5.37(0.4H, m), 4.75(2H, br s), 4.39–4.47(2H, m), 4.16(0.4H, m), 4.03(0.6H, br t), 3.93(0.8H, br s), 3.90(1.2H, br s), 3.46(1H, m), 3.40(3H, br s), 1.87(3H, br s).

[0041] 実施例 4

N – { 4 – [2 – (4 – ブト – 2 – イニルオキシベンゼンスルホニル) – 1 – (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} メタンスルホンアミド (I-4)

[化10]



実施例 3 と同様の操作により、上記の化合物 (I-4) を得た。

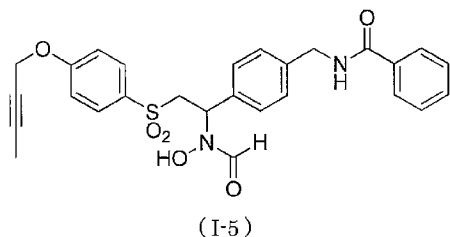
MS (FAB) m/z : 481 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.42(0.6H, s), 7.87(0.4H, s), 7.78–7.88(2H, m), 7.30–7.35(4H, m), 7.06–7.17(2H, m), 5.65(0.6H, m), 5.39(0.4H, m), 4.75(2H, m), 4.28(2H, m), 4.15(0.4H, m), 4.00(0.6H, br t, $J = 12$ Hz), 3.45(1H, m), 2.91(1.2H, s), 2.89(1.8H, s), 1.87(3H, m).

[0042] 実施例 5

N – { 4 – [2 – (4 – ブト – 2 – イニルオキシベンゼンスルホニル) – 1 – (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} ベンズアミド (I-5)

[化11]



実施例 3 と同様の操作により、上記の化合物 (I-5) を得た。

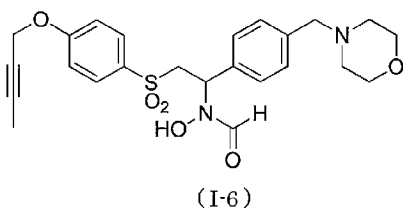
MS (FAB) m/z : 507 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.31(0.6H, s), 8.08(0.4H, s), 7.73–7.87(4H, m), 7.51(1H, m), 7.42(2H, m), 7.27–7.33(3H, m), 7.07–7.14(2H, m), 5.65(0.6H, m), 5.37(0.4H, m), 4.73(2H, m), 4.54–4.62(2H, m), 4.15(0.4H, m), 4.00(0.6H, m), 3.45(1H, m), 1.86(3H, br s).

[0043] 実施例 6

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-6)

[化12]



[0044] (6-1) : tert-ブチル-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ジメチルシラン (XII-6)

4-メチルスルホニルフェノール 10 g (58.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (150 mL) にイミダゾール 9.9 g (145.18 mmol) を加えて溶解させた後、tert-ブチルジメチルクロロシラン 10.5 g (69.7 mmol) を加えて攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→3：1)にて精製し、*tert*-ブチルー(4-メタンスルホニルフェノキシ)ジメチルシラン(XII-6) 15.97 g (55.75 mmol)を得た(収率96%)。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.83(1H, m), 7.81(1H, m), 6.97(1H, m), 6.95(1H, m), 3.04(1H, s), 1.56(9H, s), 0.25(6H, s).

[0045] (6-2) : 2-[4-(*tert*-ブチルジメチルシラニロキシ)ベンゼンスルホニル]-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エタノン(XIII-6)

前記(6-1)で得た*tert*-ブチルー(4-メタンスルホニルフェノキシ)ジメチルシラン(XII-6) 2.0 g (6.98 mmol)のテトラヒドロフラン溶液に、アルゴン雰囲気下-78℃でリチウムジイソプロピルアミドの2.0Mヘキサン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液4.19 mL (8.37 mmol)を加え、リチウムヘキサメチルジシラジドの1.0M-テトラヒドロフラン溶液6.98 mL (6.98 mmol)と、4-モルホリン-4-イルメチル安息香酸メチル(IX-6) 1.6 g (6.98 mmol)のテトラヒドロフラン溶液5 mLを加えた。その後、攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。2-[4-(*tert*-ブチルジメチルシラニロキシ)ベンゼンスルホニル]-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エタノン(XIII-6) 3.74 gを粗精製物として得た。

[0046] (6-3) : 2-[4-(*tert*-ブチルジメチルシラニロキシ)ベンゼンスルホニル]-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)エタノール(XIV-6)

前記(6-2)で得た化合物(XIII-6) 3.74 g (6.98 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 264 mg (6.98 mmol)を加えた。1時間攪拌した後、飽和食塩水を加えた。メタノールを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食

塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、２－〔４－（*tert*-ブチルジメチルシラニロキシ）ベンゼンスルホニル〕－１－（４－モルホリン－４－イルメチルフェニル）エタノール（XIV-6）を２．１９ｇ（４．４８ｍｍｏｌ）得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.83(2H, m), 7.25–7.30(4H, m), 6.98(2H, m), 5.22(1H, d, $J = 7.7$ Hz), 3.68(4H, m), 3.46(3H, m), 3.30(1H, dd, $J = 1.5, 14$ Hz), 2.40(4H, m), 0.99(9H, s), 0.25(6H, s).

[0047] (6-4) : ４－〔（*E*）－２－（４－モルホリン－４－イルメチルフェニル）エテンスルホニル〕フェノール（XVI-6）

前記（６－３）で得た２－〔４－（*tert*-ブチルジメチルシラニロキシ）ベンゼンスルホニル〕－１－（４－モルホリン－４－イルメチルフェニル）エタノール（XIV-6）２．１９ｇ（４．４８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（４５ｍＬ）にトリエチルアミン３．１０ｍＬを加え、０℃にて攪拌した。塩化メタンスルホニル０．６１ｍＬ（８．９１ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて８時間攪拌した。さらにトリエチルアミン３．１０ｍＬ、塩化メタンスルホニル０．６１ｍＬをそれぞれ加え、４時間攪拌した。飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、４－〔（*E*）－２－（４－モルホリン－４－イルメチルフェニル）エテンスルホニル〕フェノール（XVI-6）を０．７５７ｇ（２．１１ｍｍｏｌ）得た（収率４７％）。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.01(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.81(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.61(1H, d, $J = 15$ Hz), 7.35–7.47(5H, m), 6.92(1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.81(1H, d, $J = 15$ Hz), 3.71(4H, m), 3.51(2H, m), 2.44(4H, m).

[0048] (6-5) : ４－〔４－〔（*E*）－２－（４－ブト－２－イニルオキシベン

ゼンスルホニル) ビニル] ベンジル]モルホリン (II-6)

前記 (6-4) で得た 4-[(E)-2-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル) エテンスルホニル] フェノール (XVI-6) 187 mg (0.520 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム 108 mg (0.780 mmol) および 1-ブromo-2-ブチン 0.094 mL (1.04 mmol) を加え、4 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム = 1:1 → 1:2 → 酢酸エチル) で精製し、4-[4-[(E)-2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) ビニル] ベンジル]モルホリン (II-6) を 0.0238 g (0.0578 mmol) 得た (収率 11%)。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.87(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.63(1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.35-7.44(4H, m), 7.07(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.83(1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.71(2H, m), 3.69(4H, m), 3.50(2H, s), 2.43(4H, m), 1.86(3H, s).

[0049] (6-6): N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル) エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-6)

前記 (6-5) で得た化合物 (II-6) を用い、前記と同様な方法 (1-7 および 1-8) により、N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル) エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-6) を得た。物性値を以下に示す。

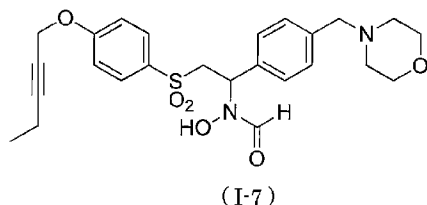
MS (FAB) m/z : 473 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.45(0.6H, s), 8.11(0.4H, s), 7.80-7.88(2H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.07-7.16(2H, m), 5.63(0.6H, m), 5.38(0.4H, m), 4.75(2H, m), 4.19(0.4H, m), 4.03(0.6H, m), 3.64-3.71(4H, m), 3.40-3.51(2H, m), 2.39(4H, m), 1.87(3H, m).

[0050] 実施例 7

N-ヒドロキシ-N-[1-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2-(4-ペント-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)エチル]ホルムアミド (I-7)

[化13]



実施例6と同様の操作により、上記の化合物 (I-7) を得た。

MS (FAB) m/z : 487 ($M+H$)⁺.

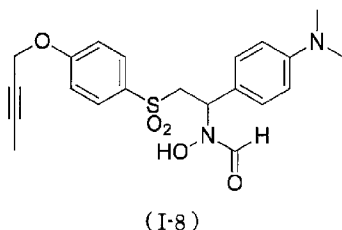
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.44(0.6H, s), 8.11(0.4H, s), 7.78-7.88(2H, m), 7.26-7.32(4H, m), 7.06-7.16(2H, m), 5.63(0.6H, dd, $J = 3.6, 12.3$ Hz), 5.38(0.4H, dd, $J = 3.0, 10.1$ Hz), 4.75(2H, m), 4.18(0.4H, dd, $J = 10.1, 15.7$ Hz), 4.03(0.6H, dd, $J = 12.3, 14.6$ Hz), 3.72(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.64-3.70(4H, m), 3.41-3.48(3H, m), 2.36-2.43(4H, m), 1.24(3H, t, $J = 6.9$ Hz).

[0051] スキーム1～4に従い、実施例1～7と同様の方法にて、以下の化合物 (I-8～I-28) を得た。

実施例8

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド (I-8)

[化14]



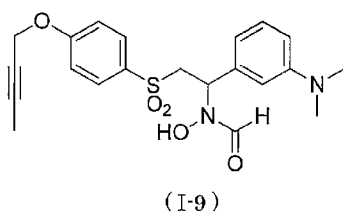
MS (ESI) m/z : 417($M+H$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.40(0.5H, s), 8.04(0.5H, s), 7.73-7.89(2H, m), 7.

02-7.22(4H, m), 6.62(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.49-5.58(0.5H, m), 5.22-5.31(0.5H, m), 4.73(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.98-4.23(1H, m), 3.37-3.55(1H, m), 2.93(3H, s), 2.91(3H, s), 1.87(3H, t, $J = 2.3$ Hz).

[0052] 実施例 9

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-ジメチルアミノフェニル)エチル〕-N-ヒドロキシホルムアミド(I-9)
[化15]

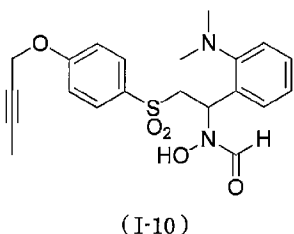


MS (ESI) m/z : 417(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.45(0.5H, s), 8.07(0.5H, s), 7.77-7.89(2H, m), 7.04-7.21(4H, m), 6.57-6.68(2H, m), 5.54-5.62(0.5H, m), 5.27-5.34(0.5H, m), 4.69-4.77(2H, m), 4.00-4.25(1H, m), 3.41-3.54(1H, m), 2.90-2.95(6H, m), 1.87(3H, t, $J = 2.3$ Hz).

[0053] 実施例 10

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(2-ジメチルアミノフェニル)エチル〕-N-ヒドロキシホルムアミド(I-10)
[化16]



MS (ESI) m/z : 417(M+H)⁺.

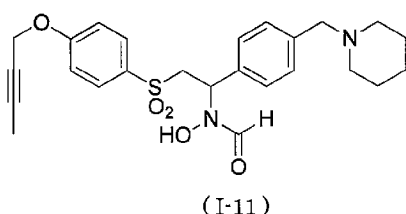
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.31(0.6H, s), 8.08(0.4H, s), 7.88(0.6H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.83(0.4H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07-7.42(6H, m), 6.57-6.68(2H, m), 6.04(0.4H, dd, $J = 2.7, 10$ Hz), 5.88(0.6H, dd, $J = 2.7, 11$ Hz), 4.71

-4.78(2H, m), 3.99-4.08(1H, m), 3.39-3.51(1H, m), 2.61(2.4H, s), 2.54(3.6H, s), 1.86(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0054] 実施例 1 1

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)エチル〕-N-ヒドロキシホルムアミド(I-11)

[化17]



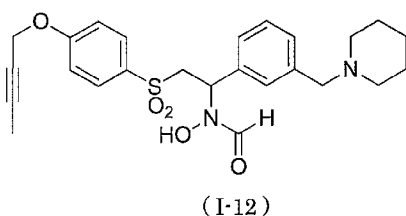
MS (ESI) m/z : 471(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.28(0.6H, s), 8.10(0.4H, s), 7.77-7.89(2H, m), 7.04-7.30(6H, m), 5.61-5.69(0.6H, m), 5.31-5.39(0.4H, m), 4.69-4.78(2H, m), 3.99-4.26(1H, m), 3.35-3.53(3H, m), 2.37(4H, br s), 1.87(3H, br s), 1.35-1.59(6H, m).

[0055] 実施例 1 2

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)エチル〕ヒドロキシホルムアミド(I-12)

[化18]



MS (ESI) m/z : 471(M+H)⁺.

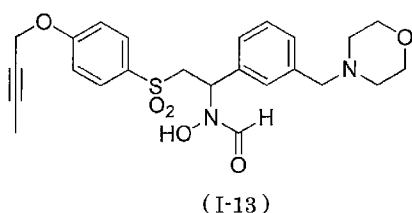
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.38(0.5H, s), 8.10(0.5H, s), 7.77-7.89(2H, m), 7.04-7.30(6H, m), 5.70(0.5H, dd, J = 3.7, 11 Hz), 5.30-5.38(0.5H, m), 4

.69-4.77(2H, m), 4.01-4.27(1H, m), 3.23-3.60(3H, m), 2.30(4H, br s), 1.87(3H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.31-1.55(6H, m).

[0056] 実施例 1 3

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(3-モルホリノー4-イルメチルフェニル)エチル〕-N-ヒドロキシホルムアミド(I-13)

[化19]



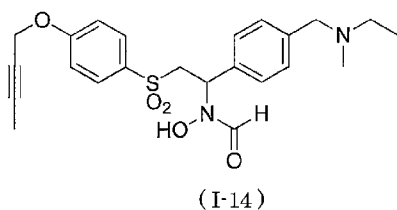
MS (ESI) m/z : 473(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.46(0.5H, s), 8.10(0.5H, s), 7.78-7.90(2H, m), 7.06-7.31(6H, m), 5.65(0.5H, dd, $J = 3.7, 12$ Hz), 5.35-5.42(0.5H, m), 4.70-4.78(2H, m), 3.98-4.26(1H, m), 3.68(4H, dd, $J = 4.6, 4.6$ Hz), 3.39-3.54(3H, m), 2.36-2.44(4H, m), 1.87(3H, t, $J = 2.3$ Hz).

[0057] 実施例 1 4

N-〔2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-{4-[(エチルメチルアミノ)メチル]フェニル}エチル〕-N-ヒドロキシホルムアミド(I-14)

[化20]



MS (ESI) m/z : 445(M+H)⁺.

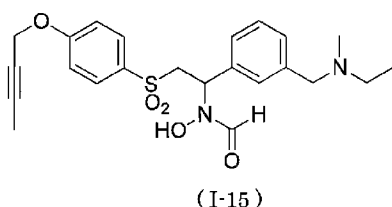
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.35(0.5H, s), 8.11(0.5H, s), 7.78-7.89(2H, m), 7.06-7.28(6H, m), 5.65(0.5H, dd, $J = 3.7, 12$ Hz), 5.32-5.40(0.5H, m), 4

.71-4.77(2H, m), 3.99-4.24(1H, m), 3.38-3.53(3H, m), 2.38(3H, q, J = 7.3 Hz), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.05(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0058] 実施例 1 5

N - (2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - { 3 - [(エチルメチルアミノ) メチル] フェニル } エチル) - N - ヒドロキシホルムアミド (I-15)

[化21]



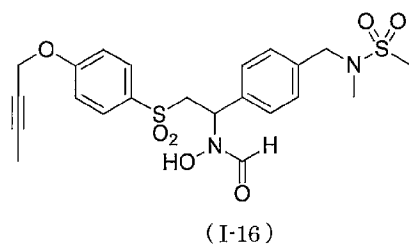
MS (ESI) m/z : 445(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.37(0.5H, s), 8.11(0.5H, s), 7.78-7.90(2H, m), 7.06-7.34(6H, m), 5.70(0.5H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.32-5.40(0.5H, m), 4.70-4.78(2H, m), 4.00-4.22(1H, m), 3.29-3.59(3H, m), 2.38(3H, q, J = 6.9 Hz), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.03(3H, t, J = 6.9 Hz).

[0059] 実施例 1 6

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル } - N - メチルメタンスルホンアミド (I-16)

[化22]



MS (ESI) m/z : 495(M+H)⁺.

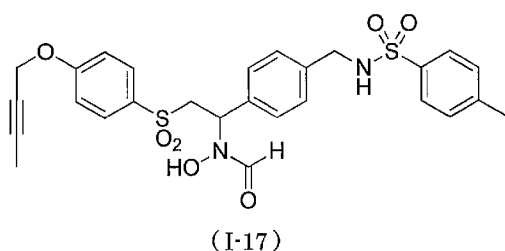
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8.22(0.5H, br s), 8.11(0.5H, br s), 7.75-7.86(2H, m), 7.09-7.42(4H, m), 7.13(2H, d, J = 9.2 Hz), 5.70(0.5H, br s), 5.

4.0(0.5H, br s), 4.83-4.89(2H, m), 4.18(2H, s), 3.86-4.16(2H, m), 2.94(3H, s), 2.63(3H, s), 1.84(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0060] 実施例 1 7

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (I-17)

[化23]



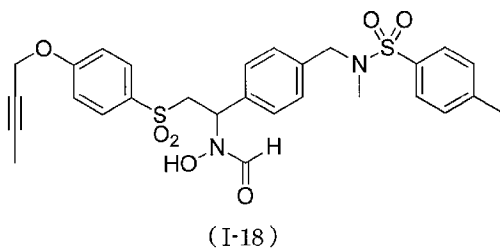
MS (ESI) m/z : 557(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.37(0.6H, br s), 8.03(0.4H, br s), 7.69-7.88(4H, m), 7.04-7.33(8H, m), 5.61(0.6H, dd, J = 3.6, 12 Hz), 5.31-5.39(0.4H, m), 4.70-4.83(2H, m), 3.92-4.17(3H, m), 3.36-3.51(1H, m), 2.43(3H, s), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0061] 実施例 1 8

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル } - 4、N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (I-18)

[化24]



MS (ESI) m/z : 571(M+H)⁺.

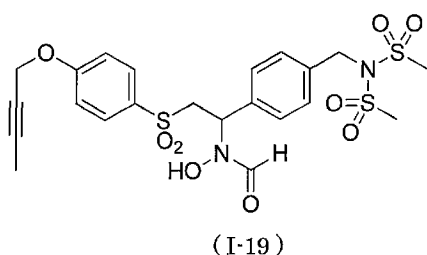
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.47(0.6H, br s), 8.11(0.4H, br s), 7.78-7.89(2H,

m), 7.70(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23–7.32(4H, m), 7.06–7.17(2H, m), 5.64(0.6H, dd, J = 3.6, 12 Hz), 5.36–5.43(0.4H, m), 4.71–4.78(2H, m), 3.96–4.22(3H, m), 3.38–3.52(1H, m), 2.58(1.2H, s), 2.54(1.8H, s), 2.45(3H, s), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0062] 実施例 19

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -N-メチルスルホニルメタンスルホンアミド(I-19)

[化25]



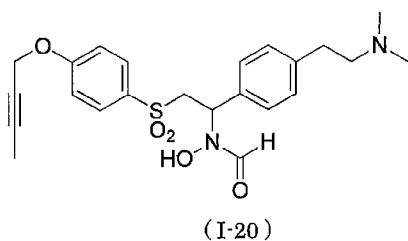
MS (ESI) m/z : 559(M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8.12(0.5H, br s), 8.21(0.5H, br s), 7.80(2H, br s), 7.35–7.44(1H, m), 7.32(2H, d, J = 9.2 Hz), 7.31(1H, s), 7.14(2H, d, J = 9.2 Hz), 5.41(0.5H, br s), 5.71(0.5H, br s), 4.87(2H, q, J = 2.3 Hz), 4.83(2H, s), 4.00–4.16(1H, m), 3.84–3.98(1H, m), 3.25(6H, s), 1.84(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0063] 実施例 20

N- {2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -1- [4- (2-ジメチルアミノエチル) フェニル] エチル} -N-ヒドロキシホルムアミド(I-20)

[化26]



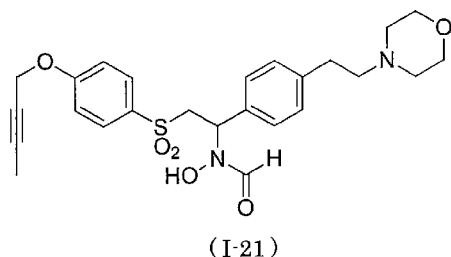
MS (ESI) m/z : 445(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.30(0.5H, s), 8.14(0.5H, s), 7.76–7.89(2H, m), 7.00–7.24(6H, m), 5.71(0.5H, dd, J = 3.7, 11 Hz), 5.29–5.36(0.5H, m), 4.69–4.76(2H, m), 4.02–4.21(1H, m), 3.42–3.59(1H, m), 2.43–2.54(2H, m), 2.10–2.28(2H, m), 2.19(6H, s), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0064] 実施例 2 1

N – { 2 – (4 – ブト – 2 – イニルオキシベンゼンスルホニル) – 1 – [4 – (2 – モルホリン – 4 – イルエチル) フェニル] エチル } – N – ヒドロキシホルムアミド (I-21)

[化27]



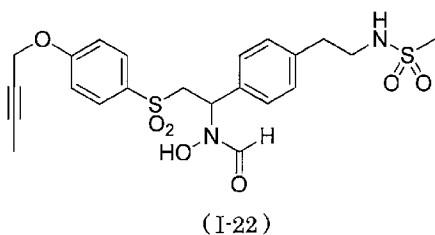
MS (ESI) m/z : 487(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.44(0.5H, s), 8.10(0.5H, s), 7.77–7.89(2H, m), 7.05–7.27(6H, m), 5.62(0.5H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.32–5.39(0.5H, m), 4.69–4.78(2H, m), 3.96–4.23(1H, m), 3.71(4H, dd, J = 4.1, 4.6 Hz), 3.39–3.53(1H, m), 2.69–2.77(2H, m), 2.43–2.56(6H, m), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0065] 実施例 2 2

N – (2 – { 4 – [2 – (4 – ブト – 2 – イニルオキシベンゼンスルホニル) – 1 – (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] フェニル } エチル) メタンスルホンアミド (I-22)

[化28]

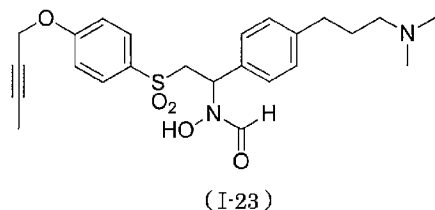
MS (ESI) m/z : 495(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.39(0.5H, s), 8.07(0.5H, s), 7.78–7.89(2H, m), 7.05–7.30(6H, m), 5.65(0.5H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.33–5.41(0.5H, m), 4.70–4.78(2H, m), 3.95–4.21(1H, m), 3.31–3.52(3H, m), 2.80–2.91(5H, m), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz).

[0066] 実施例 2 3

N- { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド (I-23)

[化29]

MS (ESI) m/z : 459(M+H)⁺.

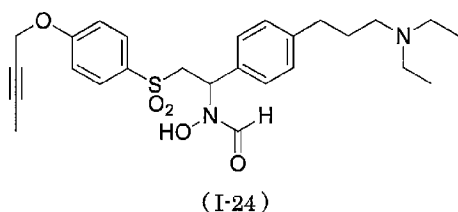
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.06–8.13(1H, m), 7.74–7.88(2H, m), 7.02–7.24(6H, m), 5.64–5.75(0.5H, m), 5.22–5.32(0.5H, m), 4.68–4.76(2H, m), 4.02–4.22(1H, m), 3.40–3.58(1H, m), 2.51(2H, dd, J = 7.3, 7.8 Hz), 2.17(2H, dd, J = 7.3, 7.8 Hz), 2.08(3H, s), 2.06(3H, s), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.52–1.66 (2H, m).

[0067] 実施例 2 4

N- { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジエチルアミノプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド (I-24)

ルムアミド(I-24)

[化30]



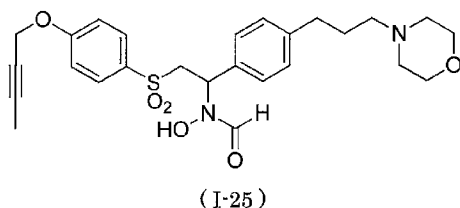
MS (ESI) m/z : 487(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.29(0.5H, s), 8.07(0.5H, m), 7.75-7.89(2H, m), 7.04-7.24(6H, m), 5.64(0.5H, dd, J = 3.7, 11 Hz), 5.28-5.37(0.5H, m), 4.69-4.77(2H, m), 4.00-4.23(1H, m), 3.41-3.55(1H, m), 2.33-2.60(6H, m), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.61-1.72(2H, m), 0.91-1.01(6H, m).

[0068] 実施例 2 5

N- { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド(I-25)

[化31]



MS (ESI) m/z : 501(M+H)⁺.

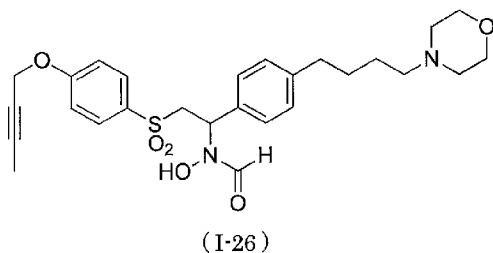
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.37(0.5H, s), 8.08(0.5H, s), 7.76-7.89(2H, m), 7.04-7.24(6H, m), 5.64(0.5H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.29-5.38(0.5H, m), 4.68-4.77(2H, m), 3.98-4.23(1H, m), 3.67(4H, br s), 3.40-3.53(1H, m), 2.52-2.63(2H, m), 2.24-2.46(6H, m), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.65-1.76(2H, m).

[0069] 実施例 2 6

N- { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4

ー（４－モルホリン－４－イルブチル）－フェニル］－エチル｝－Ｎ－ヒドロキシホルムアミド(I-26)

[化32]



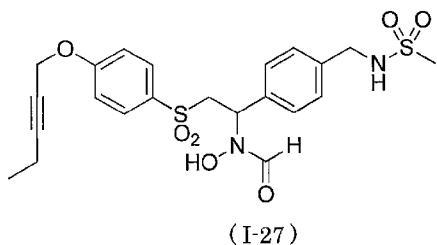
MS (ESI) m/z : 515(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.41(0.5H, s), 8.10(0.5H, s), 7.77-7.89(2H, m), 7.05-7.24(6H, m), 5.57-5.66(0.5H, m), 5.31-5.38(0.5H, m), 4.69-4.77(2H, m), 3.97-4.23(1H, m), 3.67(4H, dd, J = 4.1, 4.6 Hz), 3.40-3.53(1H, m), 2.52-2.63(2H, m), 2.24-2.46(6H, m), 1.87(3H, t, J = 2.3 Hz), 1.39-1.63(4H, m).

[0070] 実施例 27

N－{4－[1－（ホルミルヒドロキシアミノ）－2－（4－ペント－2－イニルオキシベンゼンスルホニル）エチル］ベンジル}メタンスルホンアミド(I-27)

[化33]



MS (ESI) m/z : 495(M+H)⁺.

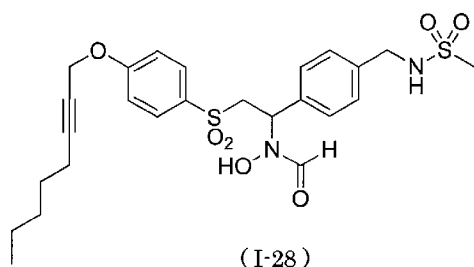
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.29(0.6H, s), 8.00(0.4H, s), 7.75-7.88(2H, m), 7.23-7.35(4H, m), 7.05-7.16(2H, m), 5.66(0.6H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.31-5.41(0.4H, m), 4.71-4.80(2H, m), 4.26(2H, br s), 3.95-4.18(1H, m), 3.39-3.50(1H, m), 2.89(3H, br s), 2.24(2H, tq, J = 1.8, 7.3 Hz), 1.14

(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0071] 实施例 28

N- {4- [1- (ホルミルヒドロキシアミノ) -2- (4-オクト-2-
イニルオキシベンゼンスルホニル) エチル] ベンジル} メタンスルホンアミ
ド (I-28)

[化34]



MS (ESI) m/z : 537(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.35(0.6H, s), 8.03(0.4H, s), 7.76–7.88(2H, m), 7.27–7.36(4H, m), 7.06–7.17(2H, m), 5.66(0.6H, dd, J = 3.7, 12 Hz), 5.34–5.42(0.4H, m), 4.72–4.82(2H, m), 4.23–4.33(2H, m), 3.94–4.18(1H, m), 3.38–3.51(1H, m), 2.90(1.2H, s), 2.89(1.8H, s), 2.22(2H, tt, J = 2.3, 7.3 Hz), 1.45–1.55(2H, m), 1.23–1.38(4H, m), 0.87(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0072] 試験例 1

ADAM 17 阻害実験

A D A M 1 7 の塩基配列はモス (Moss) らにより報告されている (Moss, M. L. et al., Nature 1997, 385, 733-736)。したがって、ヒト単球細胞株 T H P - 1 細胞から定法にしたがって c D N A を取得し、これを発現ベクターに組み込み、次いでこのベクターを哺乳動物細胞あるいは昆虫細胞に形質転換し、A D A M 1 7 を発現させ取得した。

ADAM17阻害実験は、前記のようにして得られたADAM17を酵素として用い、また基質としては、膜結合型TNFのADAM17切断配列を含んだ蛍光合成基質 Nma(N-メチルアントラニル酸)-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Ar

g-Ser-Ser-Lys-Dnp(ジニトロフェニル)-D-Arg-NH₂ を用いて、被験物質存在下または非存在下におけるADAM17の活性を測定することにより行なった。以下にADAM17阻害実験の方法を示した。

すなわち、アッセイバッファーA(200mM塩化ナトリウム、5mM塩化カルシウム、10μM硫酸亜鉛、0.004%アジ化ナトリウム、2mg/mL牛血清アルブミンを含む、50mMトリスー塩酸緩衝液(pH7.5))にて調整した14unitsの酵素液(25℃の条件下で1pmolの基質を1分間で分解する酵素量を1unitと定義した)90μL、およびアッセイバッファーB(200mM塩化ナトリウム、5mM塩化カルシウム、10μM硫酸亜鉛、0.004%アジ化ナトリウム、0.05%PLURONIC F-68を含む、50mMトリスー塩酸緩衝液(pH7.5))にて20μMに調製した蛍光合成基質90μLを混合し、37℃で1.5時間反応させた。その後、蛍光強度計(Fluoroskan Ascent)にて、励起波長355nm、測定波長460nmの条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験化合物の存在下および非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度(IC₅₀)を算出した。

本試験により得られた、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体のADAM17に対する50%阻害濃度を表1に示す。

[0073] [表1]

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
I-1	5.2
I-2	7.2
I-3	8.2
I-4	5.8
I-5	7.2
I-6	18
I-7	55

[0074] 試験例 2

ADAM10 阻害実験

THP-1 細胞から定法にしたがって ADAM10 の cDNA を取得し、これを発現ベクターに組み込み、次いでこのベクターを哺乳動物細胞あるいは昆虫細胞に形質転換し、ADAM10 を発現させ取得した。ADAM10 阻害実験は、前記のようにして得られた ADAM10 を酵素として用い、また基質としては、蛍光合成基質 Nma(N-メチルアントラニル酸)-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Lys-Dnp(ジニトロフェニル)-D-Arg-NH₂ を用いて、被験物質存在下または非存在下における ADAM10 の活性を測定することにより行なった。以下に ADAM10 阻害実験の方法を示した。

すなわち、アッセイバッファー A (200 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カルシウム、10 μ M 硫酸亜鉛、0.004% アジ化ナトリウム、2 mg/mL 牛血清アルブミンを含む、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5)) にて調整した酵素液 90 μ L、およびアッセイバッファー B (200 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カルシウム、10 μ M 硫酸亜鉛、0.004% アジ化ナトリウム、0.05% PLURONIC F-68 を含む、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5)) にて 20 μ M に調製した蛍光合成基質 90 μ L を混合し、25℃で5時間反応させた。この後、蛍光強度計 (Fluoroskan Ascent) にて、励起波長 355 nm、測定波長 460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験化合物の存在下および非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50% 抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

本試験により得られた本発明の N-ヒドロキシホルムアミド誘導体の ADAM10 に対する 50% 阻害濃度を表 2 に示す。

[0075]

[表2]

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
I-1	13
I-2	22
I-3	42
I-4	40
I-5	19
I-6	70
I-7	90

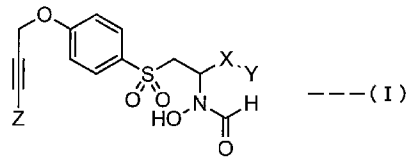
産業上の利用可能性

[0076] 本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体は、優れたADAM17阻害作用を示し、ADAM17が関与する疾患の治療および予防用医薬として有用である。また、本発明のN-ヒドロキシホルムアミド誘導体のうち、ADAM17の阻害作用に加え、ADAM10の阻害作用を併せ持つものは、ADAM17とADAM10の両方が強く関与する疾患の治療および予防用医薬としてより有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



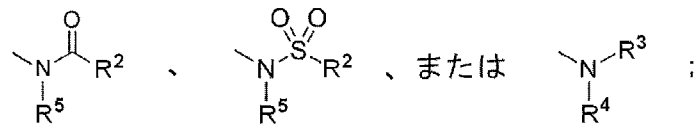
[式中、Xは、フェニレン基；

Yは、水素原子、または $-(CH_2)_mR^1$ ；

mは0～4のいずれかの整数；

R^1 は、

[化2]



R^2 は、置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換されていてもよいアリール基、またはC1～C6アルコキシ基；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、C1～C6アルキル基、あるいは R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環を形成していてもよい；

R^5 は、水素原子、C1～C6アルキル基、またはC1～C6アルキルスルホニル基；

Zは、水素原子またはC1～C6アルキル基を示す。]

で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] 一般式 (I) で表される化合物が、

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-1-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)エチル]-N-ヒドロキシホルムアミド、

N-[2-(4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル)-

1 - (4 - ジメチルアミノメチルフェニル) エチル] - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} - 2 - メトキシアセトアミド、

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} メタン
スルホンアミド、

N - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} ベン
ズアミド、

N - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル) エチル] - N - ヒ
ドロキシホルムアミド、

N - ヒドロキシ - N - [1 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル) - 2 - (4 - ペント - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル)
エチル] ホルムアミド、

N - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エチル] - N - ヒドロキシホル
ムアミド、

N - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (3 - ジメチルアミノフェニル) エチル] - N - ヒドロキシホル
ムアミド、

N - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (2 - ジメチルアミノフェニル) エチル] - N - ヒドロキシホル
ムアミド、

N - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチルフェニル) エチル] - N - ヒ

ドロキシホルムアミド、

N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -
1- (3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル) エチル] ヒドロキ
シホルムアミド、

N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -
1- (3-モルホリン-4-イルメチルフェニル) エチル] -N-ヒ
ドロキシホルムアミド、

N- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -
1- {4- [(エチルメチルアミノ) メチル] フェニル} エチル} -
N-ヒドロキシホルムアミド、

N- (2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -
1- {3- [(エチルメチルアミノ) メチル] フェニル} エチル) -
N-ヒドロキシホルムアミド、

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニ
ル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -N-
メチルメタンスルホンアミド、

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニ
ル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -4-
メチルベンゼンスルホンアミド、

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニ
ル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -4、
N-ジメチルベンゼンスルホンアミド、

N- {4- [2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニ
ル) -1- (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] ベンジル} -N-
メチルスルホニルメタンスルホンアミド、

N- {2- (4-ブト-2-イニルオキシベンゼンスルホニル) -
1- [4- (2-ジメチルアミノエチル) フェニル] エチル} -N-
ヒドロキシホルムアミド、

N - { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - (2 - { 4 - [2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) エチル] フェニル } エチル) メタンスルホンアミド、

N - { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - ジエチルアミノプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) フェニル] エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - { 2 - (4 - ブト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 1 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルブチル) - フェニル] - エチル } - N - ヒドロキシホルムアミド、

N - { 4 - [1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) - 2 - (4 - ペント - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) エチル] ベンジル } メタンスルホンアミド、または、

N - { 4 - [1 - (ホルミルヒドロキシアミノ) - 2 - (4 - オクト - 2 - イニルオキシベンゼンスルホニル) エチル] ベンジル } メタンスルホンアミド

である、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

[請求項 3]

請求項 1 あるいは 2 に記載の化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有してなる医薬。

[請求項4] A D A M 1 7 阻害剤である請求項 3 に記載の医薬。

[請求項5] リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、ベーチ
エット病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、敗血症、急性感染症
、喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは癌の予防または治療剤であ
る請求項 3 に記載の医薬。