

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6134338号
(P6134338)

(45) 発行日 平成29年5月24日(2017.5.24)

(24) 登録日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 311/21	(2006.01)	C07C 311/21	C S P
A61K 31/27	(2006.01)	A61K 31/27	
C07D 213/40	(2006.01)	C07D 213/40	
A61K 31/4409	(2006.01)	A61K 31/4409	
C07D 239/26	(2006.01)	C07D 239/26	

請求項の数 10 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-560012 (P2014-560012)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月28日 (2013.2.28)
 (65) 公表番号 特表2015-517981 (P2015-517981A)
 (43) 公表日 平成27年6月25日 (2015.6.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/028150
 (87) 國際公開番号 WO2013/130703
 (87) 國際公開日 平成25年9月6日 (2013.9.6)
 審査請求日 平成28年2月29日 (2016.2.29)
 (31) 優先権主張番号 61/605,071
 (32) 優先日 平成24年2月29日 (2012.2.29)
 (33) 優先権主張國 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/605,059
 (32) 優先日 平成24年2月29日 (2012.2.29)
 (33) 優先権主張國 米国(US)

(73) 特許権者 514005478
 バルーク エス. ブルームバーグ インス
 ティテュート
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18
 902 ドイルスタウン、オールド イー
 ストン ロード 3805、ザ ペンシル
 ベニア バイオテクノロジー センター
 The Pennsylvania Bi
 o technology Center,
 3805 Old Easton Ro
 ad, Doylestown, PA
 18902, U. S. A.

最終頁に続く

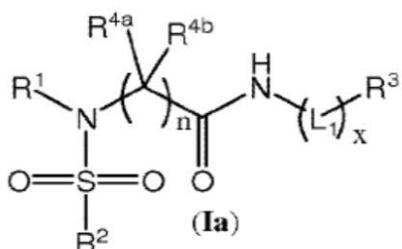
(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス共有結合閉環状DNA形成の阻害剤およびそれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia)

【化1】



10

を有する化合物であって、

式中、

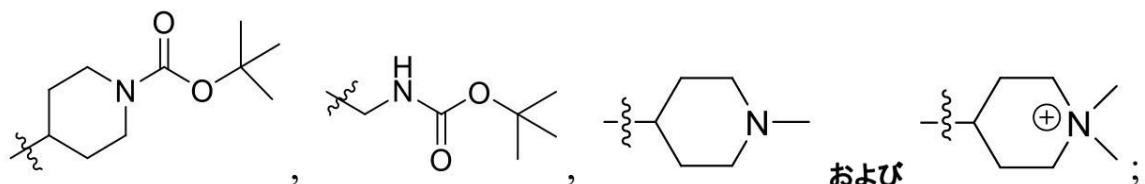
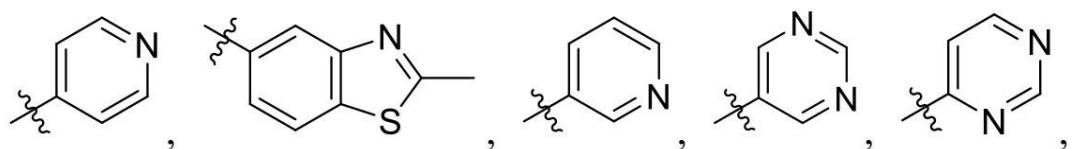
R¹が、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルフェニルおよび2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択され、

(a)

R²が、置換されたフェニル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、およびR³が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁-C₆直鎖状アルキル、任意

20

に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキル、任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
【化 2】



10

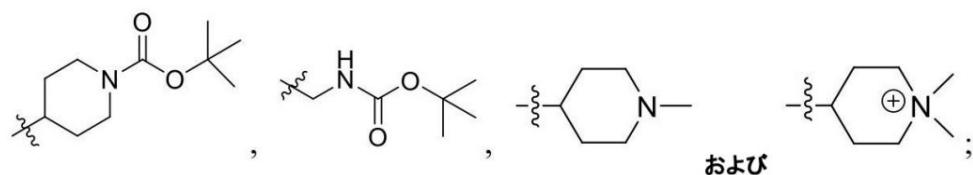
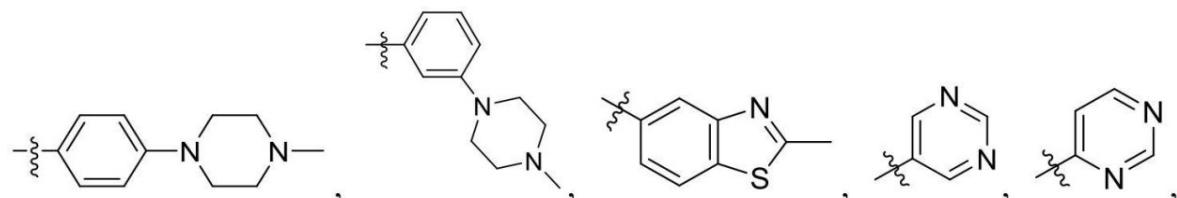
からなる群から選択されるか、または

(b)

R² が、フェニルであり、および

R³ が、

【化 3】



20

からなる群から選択され、

30

n が、1、2、または3 であり、

L^{-1} が、独立して、 $-[C(R^{-4a}R^{-4b})]_m$ であり、

mが、1または2であり、

R^4a および R^4b が、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、または

R^4 ^a および R^4 ^b が、それらが結合する炭素原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し、および

× が 0 または 1 である

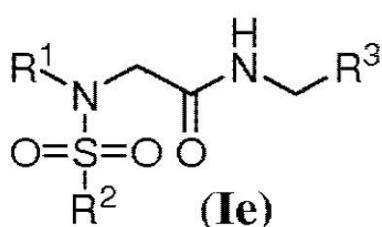
前記化合物 またはその水和物 滲媒和物 ましくは薬学的に許容される塩

前記化口物、
【請求項2】

40

(a) 或 (T e)

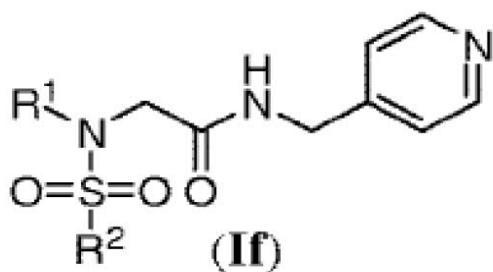
(a) 【化4】



1

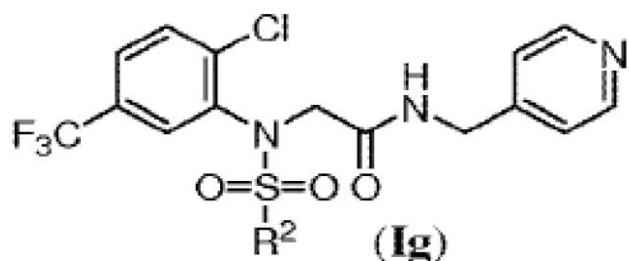
50

(b) 式 (I f)
【化 5】



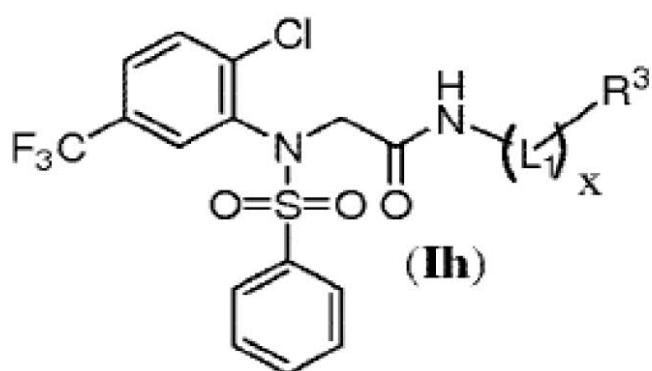
10

(c) 式 (I g)
【化 6】



20

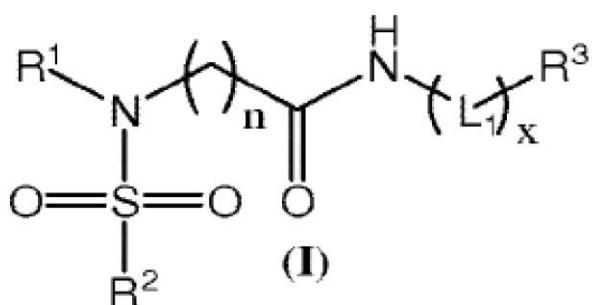
(d) 式 (I h)
【化 7】



30

および

(e) 式 (I)
【化 8】



40

からなる群から選択される式を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物、溶

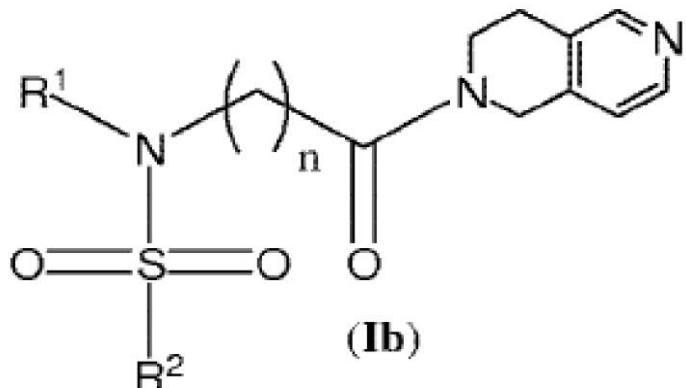
50

媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

(a) 式 (Ib)

【化 9】



を有する化合物であって、

ここで、(Ib)において、

R¹ が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R² が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、および

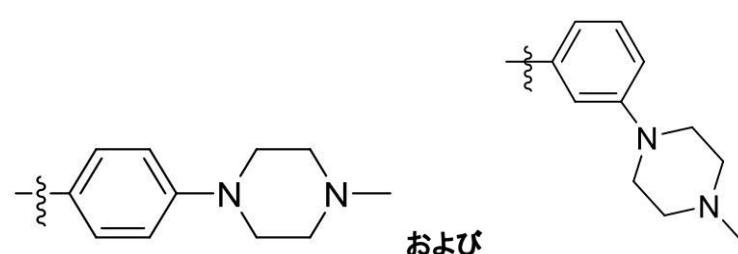
n が、1、2、または3である、

前記化合物、またはその水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R³ が、

【化 10】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホニアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) プロパンアミド、

4 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニル) フェニルスルホニアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ブタンアミド、

2 - (4 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニル) フェニルスルホニアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メトキシフェニ

40

50

ルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、
2 - (N - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、
2 - (2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) アセトアミド、 10

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 2 (1H) - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゼンスルホンアミド、

t e r t - ブチル 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート、

t e r t - ブチル (2 - (2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) エチル) カルバマート、 20

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

N - (2 - アミノエチル) - 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アセトアミド、

4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムクロリド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - プロモ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、 30

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド、 40
および

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド
からなる群から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される形態。

【請求項 6】

有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤と、を含む、組成物。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤と、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、 50

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) プロパンアミド、

4 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ブタンアミド、

2 - (4 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゼンスルホンアミド、

tert - ブチル 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート、

tert - ブチル (2 - (2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) エチル) カルバマート、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

N - (2 - アミノエチル) - 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アセトアミド、

4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) - 1 , 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムクロリド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - プロモ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - アセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド、
および

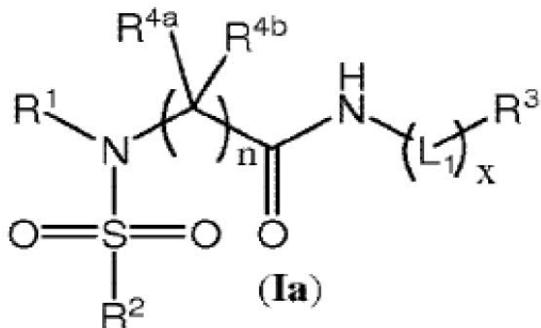
2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド
からなる群から選択される有効量の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される形態と、を含む、組成物。

【請求項8】

10

共有結合閉環状DNA形成に関連する疾患を治療する方法における使用のための組成物であって、前記方法が、

式(Ia)
【化11】



20

を有する化合物、

ここで、(Ia)において、

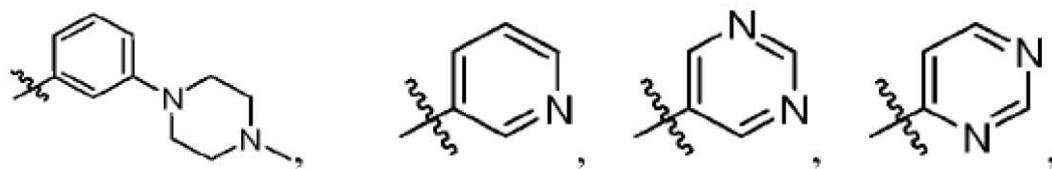
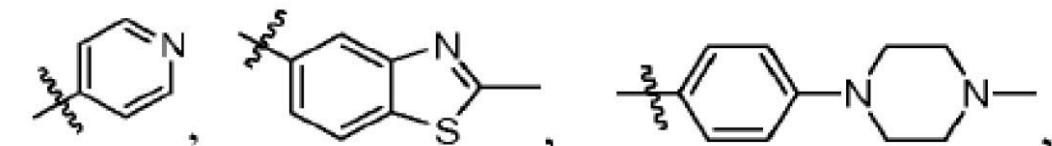
R¹が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、
および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R²が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、
および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

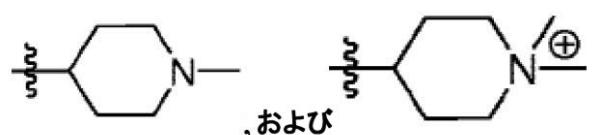
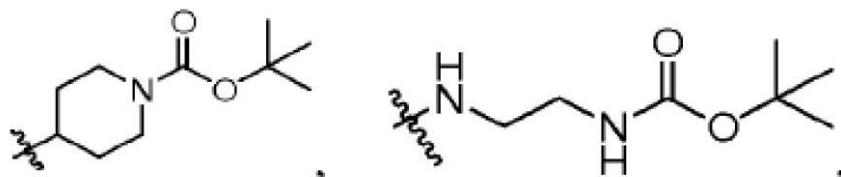
R³が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、
任意に置換されたヘテロアリール、

30

【化12】



10



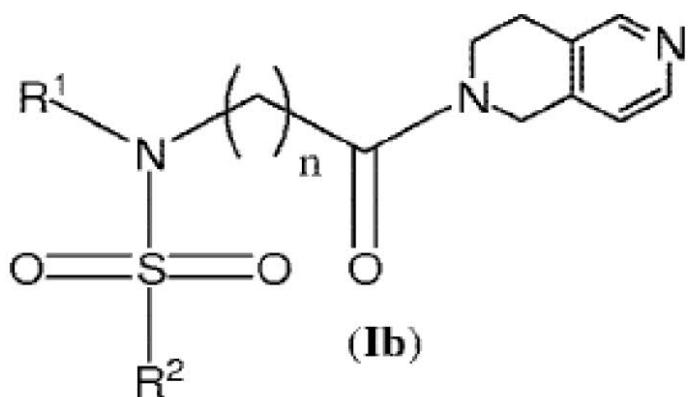
20

からなる群から選択され、n が、1、2、または3 であり、L¹ が、独立して、- [C (R^{4a} R^{4b})]_m - であり、m が、1 または 2 であり、R^{4a} および R^{4b} が、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、またはR^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し、x が、0 または 1 である、

30

または式 (Ib)

【化13】



40

を有する化合物、ここで、(Ib)において、R¹ が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆ 直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆ 分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇ シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、R² が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆ 直鎖状アルキル、任意

50

に置換された C₁ - C₆ 分枝状アルキル、任意に置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、および n が、1、2、または 3 である、

またはその水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩を含む、有効量の前記組成物を対象に投与することを含む、前記組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの化合物が、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む組成物において投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

共有結合閉環状 DNA 形成に関連する疾患を治療する方法における使用のための組成物 10 であって、

前記方法が、

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤と、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) プロパンアミド、

4 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ブタンアミド、

2 - (4 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 2 (1H) - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゼンスルホンアミド、

tert - ブチル 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート、

tert - ブチル (2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) エチル) カルバマート、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) アセトアミド、

10

20

30

40

50

N - (2 - アミノエチル) - 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド、

2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アセトアミド、

4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) - 1 , 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムクロリド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - プロモ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド、
および

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される形態とを含む、有効量の前記組成物

を対象に投与することを含む、前記組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2012年2月29日に出願された米国仮出願第61/605,059号、および2012年2月29日に出願された米国仮出願第61/605,071号の利益を主張し、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府支援の研究に関する声明

米国政府は、本発明の実施権、および米国保健研究所により認められた認可番号R56A1066024およびR01A1094474によって提供される妥当な条件で、特許権者が他者に使用権を認めることを必要とする限られた状況での権限を有する。

【0003】

技術分野

本発明は、B型肝炎および関連する状態の治療に有用であるB型肝炎ウイルス共有結合閉環状DNA形成の阻害剤として有用な化合物および方法を説明する。本発明は、共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患の治療に有用な新規化学型をさらに説明する。

【背景技術】

【0004】

世界中で20億人がB型肝炎ウイルス(HBV)に感染していると推定されている。大半の成人の感染は一過性であるが、約5~10%の感染した成人、および90%を上回る感染した新生児は、ウイルスを排除するのに十分な応答を開始させることができず、生涯慢性感染を発症する(Liang, T. J. 2009. McMahon, B. J. 2005.)。慢性B型肝炎は現在、世界中で約3億5千万人に影響を及ぼす大きな公衆衛生上の負荷である。これらの患者は、高い肝硬変、肝細胞癌(HCC)、および他の重篤な臨

床続発症の危険を有する (Block, T. M., H. Guo, and J. T. Guo. 2007. Liang, T. J. 2009.)。したがって、慢性HBV感染を治癒し、その深刻な結果を阻止することは、世界衛生の優先事項である。

【0005】

HBVは、ヘパドナウイルスファミリーに属する非細胞変性の肝臓指向性DNAウイルスである。感染により、ウイルスゲノム弛緩型開環状(r c)DNAが細胞核内に輸送され、全てのウイルスmRNAの転写テンプレートとして機能するエピソーム共有結合閉環状(ccc)DNAに変換される。転写および核移出後、細胞質ウイルスプレゲノム(pg)RNAはHBVポリメラーゼおよびカプシドタンパク質と組み合わされて、ヌクレオカプシドを形成し、その内部にポリメラーゼ触媒逆転写が負鎖DNAをもたらし、これは後に正鎖DNA内に複製され、子孫rcDNAゲノムを形成する。新しい合成された成熟ヌクレオカプシドは、ウイルスエンベロープタンパク質でパッケージングされ、ビリオン粒子として放出されるか、または細胞内cccDNA增幅経路を通してcccDNAリザーバを増幅するために核に往復輸送される (Block, T. M., H. Guo, and J. T. Guo. 2007. Nassal, M. 2008. Seeger, C., and W. S. Mason. 2000.)。

【0006】

cccDNAは、HBV生活環の必須成分であり、感染およびウイルスの持続の確立に関与する。現在、rcDNAがcccDNAに変換される詳細な分子機構はよく理解されていない。これらの2つのウイルスDNA分子の細胞内位置および独特の構造を考えれば、複雑な移行および生化学反応は、cccDNA形成中に生じるはずである。最初に、細胞質カプシドrcDNAは、カプシドタンパク質上の核局在化シグナル(NLS)のカリオフェリン依存認識を介して核内に輸送される必要がある (Kann, M., A. Schmitz, and B. Rabe. 2007. Rabe, B., A. Vlachou, N. Pante, A. Helenius, and M. Kann. 2003.)。第2に、rcDNAの独特的な末端特徴により、いくつかの反応が必要とされ、これらは、1)ウイルス正鎖DNA合成の完了、2)正鎖DNAの5'終端で5'キャップされたRNAプライマーの除去、3)負鎖DNAの5'端に共有結合されたウイルスポリメラーゼの除去、4)負鎖DNA上の末端重複の複製1つの除去、(Sohn, J. A., S. Littwin, and C. Seeger. 2009.)、5)cccDNAを生成するための両鎖の連結を含むが、順に行われなくてよい。最近、共有結合されたウイルスポリメラーゼを含まない、タンパク質を含まないrcDNA形態が識別され、これは、除タンパクrcDNA(DP-rcDNA)と呼ばれ、それだけではないが、cccDNA形成の機能性前駆体中間体として示される (Gao, W., and J. Hu. 2007. Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007. Guo, H., R. Mao, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2010.)。このDP-rcDNA種は、よって、cccDNA介入に有望な抗ウイルス標的を提供する。

【0007】

今まで、慢性B型肝炎の決定的な治癒は存在しない。現在、HBV治療に承認された薬物は、インターフェロン- (IFN-) および5ヌクレオチド類似体 (ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、およびテノホビル) である。IFN- のみが、治療48週後、40%未満の患者において、重大な副作用を伴って持続性ウイルス学的応答を達成する。5つのヌクレオチド類似体全てが、ウイルスポリメラーゼの強力な阻害剤として機能するが、HBV感染をまれにしか治癒せず (Gish, R. G., A. S. Lok, T. T. Chang, R. A. de Man, A. Gadano, J. Sollano, K. H. Han, Y. C. Chao, S. D. Lee, M. Harris, J. Yang, R. Colonna, and H. Brett-Smith. 2007.)、耐性の発現は、それらの長期の有効性を劇的に制限する (Pawlotsky, J. M., G. Dusheiko, A. Hatzakis, D. Lau, G. Lau, T. J. Liang, S

10

20

30

30

40

50

. Locarnini, P. Martin, D. D. Richman, and F. Zoulim. 2008.). 理論的に、現在の治療の主な限界は、既存のcccDNA プールの排除、および / または微量の野生型もしくは薬物耐性ウイルスからのcccDNA 形成の阻止ができないことである。よって、cccDNA 形成および維持を直接標的とする緊急の未対処の新規治療薬の開発の必要性が存在する。

【0008】

疾患修飾およびB型肝炎ウイルスに感染した患者の治療に効果的の両方である新しい抗ウイルス薬の必要性が長い間望まれている。疾患修飾および薬物耐性B型肝炎ウイルスに感染した患者の治療に効果的の両方である新しい抗ウイルス薬の明確で現在の必要性もある。本発明は、疾患修飾およびB型肝炎ウイルスに感染した患者の治療に効果的の両方である新しい抗ウイルス薬の必要性に対処する。本発明は、共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患を防止する新しい治療および手段に対して長い間望まれていた必要性にも対処する。

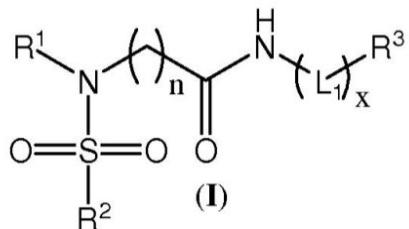
10

【発明の概要】

【0009】

本発明は、式(I)

【化1】



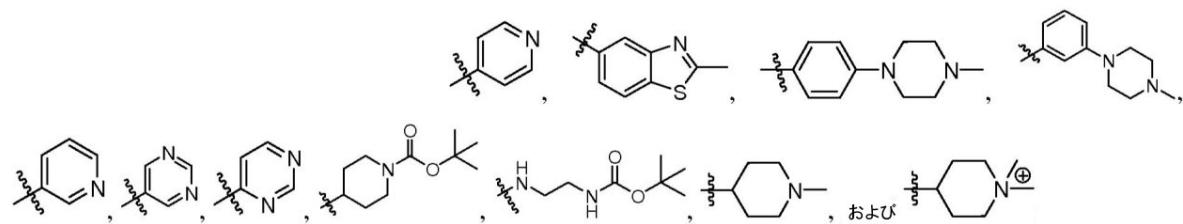
の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含み、式中、

R¹が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R²が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R³が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール

【化2】



からなる群から選択され、

nが、1、2、または3であり、

L¹が、独立して、-[C(R^{4a}R^{4b})]_m-であり、

mが、1または2であり、

R^{4a}およびR^{4b}が、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し

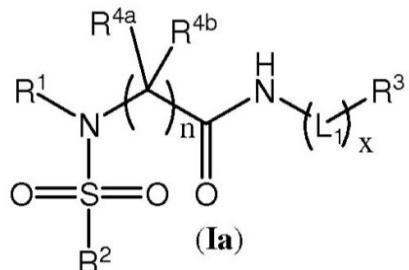
50

、
x が、各出現で、独立して、0 または 1 である。

【0010】

本発明はさらに、式 (Ia)

【化3】

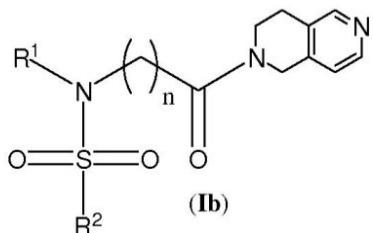


の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0011】

本発明はさらに、式 (Ib)

【化4】

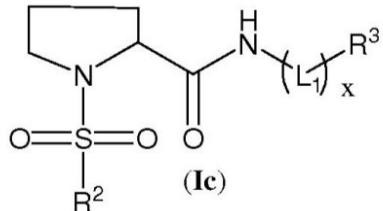


の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0012】

本発明はさらに、式 (Ic)

【化5】

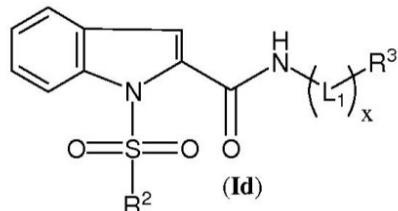


の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0013】

本発明はさらに、式 (Id)

【化6】



の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される

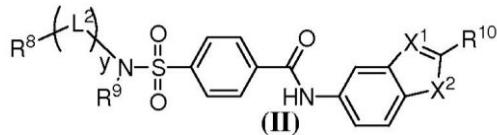
50

塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0014】

本発明はさらに、式(II)

【化7】



の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される
塩、プロドラッグ、および複合体を含み、式中、

R⁸が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R⁹が、水素、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、および任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキルからなる群から選択され、

R¹⁰が、水素、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、および任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、

X¹が、CHおよび窒素からなる群から選択され、

X²が、硫黄、酸素、およびNHからなる群から選択され、

L²が、独立して、-[C(R¹¹^a R¹¹^b)]_q-であり、

qが、1または2であり、

R¹¹^aおよびR¹¹^bが、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

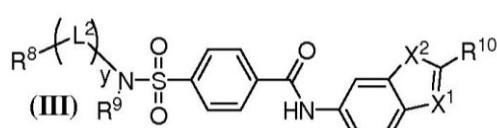
R¹¹^aおよびR¹¹^bが、それらが結合する原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し、

yが、0または1である。

【0015】

本発明はさらに、式(III)

【化8】

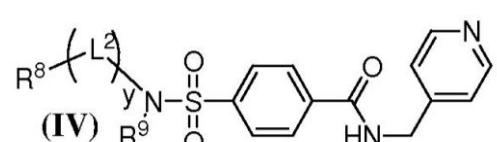


の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される
塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0016】

本発明はさらに、式(IV)

【化9】

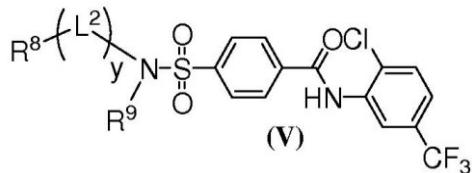


の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される
塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0017】

本発明はさらに、式(V)

【化10】



の新規官能化スルホンアミド化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0018】

本発明はさらに、本発明による有効量の1つ以上の化合物と、賦形剤とを含む組成物に関する。

10

【0019】

本発明は、例えばB型肝炎感染を含む、共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患を治療する、または防止するための方法にも関し、前記方法は、本発明による有効量の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【0020】

本発明はまたさらに、例えばB型肝炎感染を含む、共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患を治療する、または防止するための方法に関し、前記方法は、本発明による有効量の1つ以上の化合物と、賦形剤とを含む組成物を対象に投与することを含む。

20

【0021】

本発明は、B型肝炎感染に関連する疾患または状態、および共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患を治療する、または防止するための方法にも関する。前記方法は、本発明による有効量の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【0022】

本発明はまたさらに、B型肝炎感染に関連する疾患または状態、および共有結合閉環状DNAの形成を伴う疾患を治療する、または防止するための方法に関し、前記方法は、本発明による有効量の1つ以上の化合物と、賦形剤とを含む組成物を対象に投与することを含む。

【0023】

30

本発明は、共有結合閉環状DNAの形成に関連する疾患または状態を治療する、または防止するための方法に関する。前記方法は、本発明による有効量の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【0024】

本発明はまたさらに、共有結合閉環状DNAの形成に関連する疾患または状態を治療する、または防止するための方法に関し、前記方法は、本発明による有効量の1つ以上の化合物と、賦形剤とを含む組成物を対象に投与することを含む。

【0025】

本発明はさらに、本発明の共有結合閉環状DNA阻害剤を調製するための工程に関する。

40

【0026】

これらおよび他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明および付属の特許請求の範囲を読むことにより当業者に明らかとなるだろう。全ての百分率、割合、および比率は、特に記載のない限り、本明細書において重量である。全ての温度は、特に記載のない限り、摂氏(°C)である。引用される全ての文献は、該当部分において、参照により本明細書に組み込まれ、いずれの文献の引用も本発明に関してそれが先行技術である承認として解釈されない。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】HepDE19細胞において生成されたHBVe抗原(HBeAg)の阻害剤

50

としての 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド。2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの化学構造および性質が提示される(左側のパネル)。グラフは、同じサンプルにおける HBeAg 分泌(右側のパネル)の阻害、および HepDE 19 細胞の生存率(右下のパネル)の損失を表す。インキュベーションは 9 日間であり、細胞は活発に分裂した。EC₅₀ および CC₅₀ 値(μM)は、XLfit 4.0 (IDS, Surrey UK) により計算された。HepDE 19 細胞において、使用された条件下で (Zhou, T., H. Guo, and J. T. Guo, A. Cuconati, A. Mehta, and T. M. Block. 2006. Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007) 無傷 HBeAg 遺伝子を含有する基準のプレコア mRNA は、cccDNA テンプレートからのみ転写され、よって、HBeAg 生成の阻害は、HBV cccDNA の阻害の代理マーカーである。 10

【0028】

【図2】2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドは、細胞培養物における HBV cccDNA および DP - rcDNA のレベルを減少させる。テトラサイクリンの除去後、HepDES 19 細胞は、未処理のままか、または示される濃度の 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチルアセトアミドで処理され、標準の培地で交換された。細胞は、1 2 日目に採取され、ウイルス RNA(上段のパネル)、コア DNA(中央のパネル)、およびタンパク質を含まない DNA(DP - rcDNA および cccDNA)(下段のパネル)が抽出され、それぞれ、ノーザンプロットおよびサザンプロットにより分析された(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo, A. Cuconati, A. Mehta, and T. M. Block. 2006.)。長い曝露は cccDNA シグナルを強調するために使用された。相対強度は定量化され、対照の RNA または DNA レベルの百分率としてプロットされた。 20

【0029】

【図3】2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドはウイルスポリメラーゼ活性を阻害しない。HepDE 19 培養液から精製された HBV ビリオン粒子は、示される濃度の ³²P - dCTP + 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドで内因性ポリメラーゼ連鎖反応を受けた。ddGTP は、反応における参照鎖連鎖停止剤であった。組み込まれた ³²P - dCTP は、液体シンチレーション計数器(PerkinElmer)で計数された。相対的なポリメラーゼ活性は、対照反応の CPM 読み出しの百分率としてプロットされた(Y 軸)。 30

【0030】

【図4】HepDE 19 細胞において生成された HBV e 抗原(HBeAg)の阻害剤としての 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミド。4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドの計算された化学性質が提示される(左側のパネル)。グラフは、同じサンプルにおける HBeAg 分泌(右上のパネル)の阻害、および HepDE 19 細胞の生存率(右下のパネル)の損失を表す。インキュベーションは 9 日間であり、細胞は活発に分裂した。EC₅₀ および CC₅₀ 値(μM)は、XLfit 4.0 (IDS, Surrey UK) により計算された。HepDE 19 細胞において、使用された条件下で (Zhou, T., H. Guo, and J. T. Guo, A. Cuconati, A. Mehta, and T. M. Block. 50

2006. Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007) 無傷HBsAg遺伝子を含有する基準のプレコアmRNAは、cccDNAテンプレートからのみ転写され、よって、HBsAg生成の阻害は、HBV cccDNAの阻害の代理マークである。

【0031】

【図5】4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドは、細胞培養物におけるHBV cccDNAおよびDP-rcDNAのレベルを減少させた。テトラサイクリンの除去後、HepDES19細胞は、未処理のままか、または示される濃度の4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドで処理され、標準の培地で交換された。細胞は、12日目に採取され、ウイルスRNA(上段のパネル)、コアDNA(中央のパネル)、およびタンパク質を含まないDNA(DP-rcDNAおよびcccDNA)(下段のパネル)が抽出され、それぞれ、ノーザンプロットおよびサザンプロットにより分析された。(6, 20)長い曝露はcccDNAシグナルを強調するために使用された。相対強度は定量化され、対照のRNAまたはDNAレベルの百分率としてプロットされた。

【0032】

【図6】4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドは、ウイルスポリメラーゼ活性を阻害しない。HepDES19養液から精製されたHBVビリオン粒子は、3 μMの³²P-dCTP+4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドで内因性ポリメラーゼ連鎖反応を受けた。ddGTPは、反応において参考連鎖停止剤であった。組み込まれた³²P-dCTPは、液体シンチレーション計数器(PerkinElmer)で計数された。相対的なポリメラーゼ活性は、対照反応のCPM読み出しの百分率としてプロットされた(Y軸)。

【0033】

発明の詳細な説明

B型肝炎ウイルス慢性度の基礎原因是、感染した肝細胞の核中で非常に長い半減期を有し、現在の療法により間接的にのみ影響が及ぼされるウイルスゲノムの多重複製エピソーム形態である共有結合閉環状(ccc)DNAの細胞内耐性である(Look, A. S. 2009.)。感染を除去するために、感染した肝細胞を死滅させることなくHBV cccDNAのレベルを直接減少させる、耐久性で治効がある抗ウイルス療法が認可される。本発明の共有結合閉環状DNA阻害剤は、共有結合閉環状DNA、例えばB型肝炎感染の形成に関連する疾患を治療する、および防止することができる事が発見された。

【0034】

理論によって拘束されるつもりはないが、共有結合閉環状DNA阻害剤は、共有結合閉環状DNAの形成に関連する疾患を寛解させる、軽減させる、さもなければ制御することができると考えられる。

【0035】

説明全体を通じて、組成物が、特定の構成要素を有する、含む、もしくは備えるとして記載される場合、または工程が、特定の工程ステップを有する、含む、もしくは備えるとして記載される場合、本教示の組成物はまた、列挙される構成要素から本質的になるか、もしくはそれらからなること、および本教示の工程はまた、列挙される工程ステップから本質的になるか、もしくはそれらからなることが想定される。

【0036】

本願において、要素または構成要素は、列挙される要素または構成要素の一覧に含まれる、および/またはそこから選択されると考えられ、要素または構成要素が、列挙される要素または構成要素のうちのいずれか1つであってもよく、列挙される要素または構成要素の2つ以上からなる群から選択されてもよいことを理解されたい。

【0037】

10

20

30

40

50

本明細書における単数形の使用は、そうでないことが具体的に記述されない限り、複数形を含む（逆の場合も同様）。さらに、定量値の前に「約」という用語が使用される場合、本教示はまた、そうでないことが具体的に記述されない限り、その特定の定量値そのものを含む。

【0038】

ステップの順序またはある特定の動作を行うための順序は、本教示が動作可能である限りは、重要でないことを理解されたい。さらに、2つ以上のステップまたは動作を、同時に実行してもよい。

【0039】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロゲン」とは、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素を意味するものとする。 10

【0040】

本明細書で使用されるとき、特に記載のない限り、「アルキル」、および／または「脂肪族」とは、単独または置換基の一部として使用されるかにかかわらず、1～20個の炭素原子、またはこの範囲の任意の数、例えば、1～6個の炭素原子もしくは1～4個の炭素原子を有する、直鎖状および分枝状の炭素鎖を指す。示される数の炭素原子（例えばC_{1～6}）は、独立して、より大きいアルキルを含有する置換基のアルキル部分またはアルキルの一部の炭素原子の数を指すものとする。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。アルキル基は、任意に置換され得る。置換されたアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、1-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-カルボキシプロピル等が挙げられる。（C_{1～6}アルキル）₂アミノ等の複数のアルキル基を有する置換基では、アルキル基は、同一であるか、または異なってもよい。 20

【0041】

本明細書で使用されるとき、用語「アルケニル」基および「アルキニル」基とは、単独または置換基の一部として使用されるかにかかわらず、2個以上の炭素原子、好ましくは2～20個の炭素原子を有する直鎖状および分枝状の炭素鎖を指し、アルケニル鎖は鎖に少なくとも1つの2重結合を有し、アルキニル鎖は鎖に少なくとも1つの3重結合を有する。アルケニル基およびアルキニル基は、任意に置換され得る。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、3-プロペニル、1-プロペニル（同様に2-メチルエテニル）、イソプロペニル（同様に2-メチルエテン-2-イル）、ブテン-4-イル等が挙げられる。置換されたアルケニル基の非限定的な例としては、2-クロロエテニル（同様に2-クロロビニル）、4-ヒドロキシブテン-1-イル、7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-4-エン-2-イル、7-ヒドロキシ-7-メチルオックト-3,5-ジエン-2-イル等が挙げられる。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロブ-2-イニル（同様にプロパギル）、プロピン-1-イル、および2-メチル-ヘクス-4-イン-1-イルが挙げられる。置換されたアルキニル基の非限定的な例としては、5-ヒドロキシ-5-メチルヘクス-3-イニル、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-3-イン-2-イル、5-ヒドロキシ-5-エチルヘプト-3-イニル等が挙げられる。 30

【0042】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」とは、単独または別の基の一部として使用されるかにかかわらず、例えば3～14個の環炭素原子、好ましくは3～7個もしくは3～6個の環炭素原子、またさらには3～4個の環炭素原子、および任意に1つ以上（例えば1、2、または3）の2重もしくは3重結合を含有する、環化されたアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基を含む非芳香族炭素含有環を指す。シクロアルキル基は、単環式（例えば、シクロヘキシリル）または多環式（例えば、縮合、架橋、および／もしくはスピロ環系を含有する）であり得、炭素原子は、環系の内側または外側に位置する。シクロアルキル基の任意の好適な環の位置が、定義された化学構造に共有結合的に連結 40

され得る。シクロアルキル環は、任意に置換され得る。シクロアルキル基の非限定的な例としては、シクロプロピル、2-メチル-シクロプロピル、シクロプロペニルシクロブチル、2,3-ジヒドロキシシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクタニル、デカリニル、2,5-ジメチルシクロペンチル、3,5-ジクロロシクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3,3,5-トリメチルシクロヘクス-1-イル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-3H-インデン-4-イル、デカヒドロアズレニル、ビシクロ[6.2.0]デカニル、デカヒドロナフタレニル、およびドデカヒドロ-1H-フルオレニルが挙げられる。用語「シクロアルキル」とは、2環式炭化水素環である炭素環式環も含まれ、その非限定的な例には、ビシクロ-[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、1,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびビシクロ[3.3.3]ウンデカニルが挙げられる。

【0043】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換される、特定の数の炭素原子を有する、分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。ハロアルキル基には、アルキル基の全ての水素がハロゲンと置き換えられている、パーハロアルキル基が含まれる（例えば-CF₃、-CF₂CF₃）。ハロアルキル基は、ハロゲンに加えて、1つ以上の置換基で任意に置換され得る。ハロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、フルオロメチル基、ジクロロエチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、およびペンタクロロエチル基が挙げられる。

【0044】

用語「アルコキシ」とは、-O-アルキルを指し、アルキル基は上に定義される通りである。アルコキシ基は、任意に置換され得る。用語「C₃-C₆環状アルコキシ」とは、3~6個の炭素原子および少なくとも1つの酸素原子を含有する環を指す（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン）。C₃-C₆環状アルコキシ基は、任意に置換され得る。

【0045】

単独または別の基の一部として使用される、用語「アリール」は、本明細書において、6員炭素環の不飽和の芳香族単環式または10~14員炭素環の不飽和の芳香族多環式環として定義される。アリール環は、例えば、それぞれが1つ以上の水素原子を置き換えることができる1つ以上の部分で任意に置換されたフェニル環またはナフチル環であり得る。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチレン-1-イル、ナフチレン-2-イル、4-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-メチルフェニル、2-アミノ-4-フルオロフェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、2-シアノフェニル、2,6-ジ-tert-ブチルフェニル、3-メトキシフェニル、8-ヒドロキシナフチレン-2-イル4,5-ジメトキシナフチレン-1-イル、および6-シアノ-ナフチレン-1-イルが挙げられる。アリール基はまた、例えば、芳香環および/または飽和もしくは部分飽和環のうちの1つ以上の炭素原子が置換され得る、1つ以上の飽和または部分飽和の炭素環（例えば、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエニル、インダニル）と縮合されたフェニル環またはナフチル環も含む。

【0046】

用語「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、-アルキル-アリール基を指し、アルキル基およびアリール基は、本明細書に定義される通りである。本発明のアラルキル基は、任意に置換される。アリールアルキル基の例としては、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、フルオレニルメチル等が挙げられる。

【0047】

用語「複素環式」および/または「複素環」および/または「ヘテロシクリル」とは、

10

20

30

40

50

単独または別の基の一部として使用されるかにかかわらず、3～20個の原子を有する1つ以上の環として本明細書に定義され、少なくとも1つの環内の少なくとも1つの原子は、窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から選択されるヘテロ原子であり、さらに、ヘテロ原子を含む環は、非芳香環である。2つ以上の縮合環を含む複素環式基において、非ヘテロ原子含有環は、アリールであり得る(例えばインドリニル、テトラヒドロキノリニル、クロマニル)。例示的な複素環基は、3～14個の環原子を有し、そのうちの1～5個は、窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から独立して選択されるヘテロ原子である。ヘテロアリール基内の1つ以上のNまたはS原子は、酸化され得る。複素環基は、任意に置換され得る。

【0048】

10

単環を有する複素環式単位の非限定的な例としては、ジアジリニル、アジリジニル、ウラゾリル、アゼチジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、オキサチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、ヒダントイニル(hydantoiny 1)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジン-2-オニル(バレロラクタム)、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼビニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリンが挙げられる。2つ以上の環を有する複素環式単位の非限定的な例としては、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-H-インドリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、およびデカヒドロ-1H-シクロオクタ[b]ピロリルが挙げられる。

【0049】

20

用語「ヘテロアリール」とは、単独または別の基の一部として使用されるかにかかわらず、5～20個の原子を有する1つ以上の環として本明細書に定義され、少なくとも1つの環内の少なくとも1つの原子は、窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から選択されるヘテロ原子であり、さらに、ヘテロ原子を含む環のうちの少なくとも1つは、芳香環である。2つ以上の縮合環を含むヘテロアリール基において、非ヘテロ原子含有環は、炭素環(例えば、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン)またはアリール環(例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル)であり得る。例示的なヘテロアリール基は、5～14個の環原子を有し、窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から独立して選択される、1～5個のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基内の1つ以上のNまたはS原子は、酸化され得る。ヘテロアリール基は置換され得る。単環を含有するヘテロアリール環の非限定的な例としては、1,2,3,4-テトラゾリル、[1,2,3]トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル、トリアジニル、チアゾリル、H-イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェンイル、ピリミジニル、2-フェニルピリミジニル、ピリジニル、3-メチルピリジニル、および4-ジメチルアミノピリジニルが挙げられる。2つ以上の縮合環を含有するヘテロアリール環の非限定的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、シンノリニル、ナフチリジニル、フェナンチリジニル、7H-ブリニル、9H-ブリニル、6-アミノ-9H-ブリニル、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジニル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、2-フェニルベンゾ[d]チアゾリル、1H-インドリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-H-インドリル、キノキサリニル、5-メチルキノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、8-ヒドロキシ-キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0050】

30

上述のヘテロアリール基の非限定的な例の1つは、1～5個の炭素環原子、および窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から独立して選択されるヘテロ原子(好ましくはヘテロ原子である1～4個のさらなる環原子)を有する、C₁-C₅ヘテロアリールであ

40

50

る。C₁ - C₅ ヘテロアリールの例としては、トリアジニル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-4-イル、イソキサゾリン-5-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

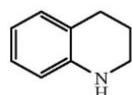
特に記載のない限り、2つの置換基が特定の数の環原子を有する環を一緒に形成するとき（例えばR²およびR³が、それらが結合する窒素（N）と一緒にになって3～7員環を有する環を形成する）、環は炭素原子、および窒素（N）、酸素（O）、または硫黄（S）から独立して選択される、任意に1つ以上の（例えば1～3）さらなるヘテロ原子を有することができる。環は飽和または部分飽和であってよく、任意に置換され得る。

10

【0052】

本発明の目的のため、縮合環、ならびに单一のヘテロ原子を含むスピロ環式環、2環式環等は、環を含有するヘテロ原子に対応する環式ファミリーに属すると見なされる。例えば、式

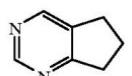
【化11】



20

を有する1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは、本発明の目的では、複素環式単位と見なされる。式

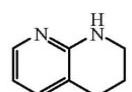
【化12】



を有する6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘンタピリミジンは、本発明の目的では、ヘテロアリール単位と見なされる。縮合環単位が飽和およびアリール環の両方にヘテロ原子を含有するとき、アリール環は優位であり、環が割り当てられるカテゴリーの種類を決定する。例えば、式

30

【化13】



を有する1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジンは、本発明の目的では、ヘテロアリール単位と見なされる。

【0053】

用語またはそれらの接頭辞または語根のいずれかが置換基の名前に現れるときは必ず、名前は、本明細書に提供されるこれらの制限を含むものと解釈される。例えば、用語「アルキル」もしくは「アリール」またはそれらの接頭辞もしくは語根のいずれかが置換基の名前（例えば、アリールアルキル、アルキルアミノ）に現れるときは必ず、名前は、「アルキル」および「アリール」に関する上記のこれらの制限を含むものと解釈される。

40

【0054】

用語「置換された」は、本明細書全体を通して使用される。用語「置換された」は、非環式または環式にかかわらず、以下に本明細書に定義される置換基またはいくつか（例えば1～10）の置換基によって置き換えられる1つ以上の水素原子を有する部分として本明細書に定義される。置換基は、1回に单一部分の1個または2個の水素原子を置き換えることができる。さらに、これらの置換基は、2つの隣接する炭素上の2つの水素を置き換えて、前記置換基、新しい部分、または単位を形成することができる。例えば、単一の水素原子の置き換えを必要とする置換単位には、ハロゲン、ヒドロキシル等が含まれる。

50

2つの水素原子の置き換えには、カルボニル、オキシミノ等が含まれる。隣接する炭素原子からの2つの水素原子の置き換えには、エポキシ等が含まれる。「置換された」という用語は、ある部分が水素原子のうちの1つ以上が置換基によって置き換えられ得ることを示すように、本明細書全体を通して使用される。ある部分が「置換された」と記載されるとき、任意の数の水素原子が置き換えられ得る。例えば、ジフルオロメチルは、置換されたC₁アルキルであり、トリフルオロメチルは、置換されたC₁アルキルであり、4-ヒドロキシフェニルは、置換された芳香族環であり、(N,N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは、置換されたC₈アルキルであり、3-グアニジノプロピルは、置換されたC₃アルキルであり、2-カルボキシピリジニルは、置換されたヘテロアリールである。

【0055】

10

本明細書に定義される様々な基、例えば、本明細書に定義されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール基、複素環基、およびヘテロアリール基は、単独または別の基の一部として使用されるかにかかわらず、任意に置換され得る。任意に置換された基はそのように示される。

【0056】

次の：ハロゲン（塩素（C1）、尿素（Br）、フッ素（F）、およびヨウ素（I））、-CN、-NO₂、オキソ（=O）、-OR¹⁻²、-SR¹⁻²、-N(R¹⁻²)₂、-NR¹⁻²C(O)R¹⁻²、-SO₂R¹⁻²、-SO₂OR¹⁻²、-SO₂N(R¹⁻²)₂、-C(O)R¹⁻²、-C(O)OR¹⁻²、-C(O)N(R¹⁻²)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、ある部分上の水素原子と置き換えることができる置換基の非限定的な例であり、式中、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、およびヘテロアリール基のそれぞれは、ハロゲン、-CN、-NO₂、オキソ、およびR¹⁻²から独立して選択される1~10（例えば1~6または1~4）で任意に置換され、R¹⁻²は、各出現で独立して、水素、-OR¹⁻³、-SR¹⁻³、-C(O)R¹⁻³、-C(O)OR¹⁻³、-C(O)N(R¹⁻³)₂、-SO₂R¹⁻³、-S(O)₂OR¹⁻³、-N(R¹⁻³)₂、-NR¹⁻³C(O)R¹⁻³、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクロアルキル（例えばC₃₋₆シクロアルキル）、アリール、複素環、もしくはヘテロアリールであるか、または2つのR¹⁻²単位は、それらが結合する原子（複数可）と一緒にになって任意に置換された炭素環または複素環を形成し（前記炭素環または複素環は、3~7個の環原子を有する）、R¹⁻³は、各出現で独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクロアルキル（例えばC₃₋₆シクロアルキル）、アリール、複素環、もしくはヘテロアリールであるか、または2つのR¹⁻³単位は、それらが結合する原子（複数可）と一緒にになって任意に置換された炭素環または複素環を形成する（前記炭素環または複素環は、好ましくは3~7個の環原子を有する）。

【0057】

30

いくつかの実施形態では、置換基は、

40

i) -OR¹⁻⁴、例えば-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、
-OCH₂CH₃、
ii) -C(O)R¹⁻⁴、例えば-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃、
-CO₂CH₂CH₂CH₃、
iii) -C(O)OR¹⁻⁴、例えば-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃、
-CO₂CH₂CH₂CH₂CH₃、
iv) -C(O)N(R¹⁻⁴)₂、例えば-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(HCH₃)₂、-C
ON(CH₃)₂、
v) -N(R¹⁻⁴)₂、例えば-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH
(CH₂CH₃)、

50

v i) ハロゲン: - F、 - Cl、 - Br、 および - I、
 v i i) - CH_qX_z (Xは、ハロゲンであり、mは、0 ~ 2であり、q + z = 3である)、例えば - CH₂F、 - CHF₂、 - CF₃、 - CCl₃、または - CBr₃であり、

v i i i) - SO₂R^{1~4}、例えば - SO₂H、 - SO₂CH₃、 - SO₂C₆H₅、

i x) C₁ - C₆ 直鎖状、分枝状、または環式アルキル、

x) シアノ、

x i) ニトロ、

x i i) N(R^{1~4})C(O)R^{1~4}、

x i i i) オキソ(=O)、

x i v) 複素環、および

x v) ヘテロアリールから選択され、

式中、各R^{1~4}は、独立して、水素、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状もしくは分枝状のアルキル(例えば任意に置換されたC₁ - C₄直鎖状もしくは分枝状アルキル)、または任意に置換されたC₃ - C₆シクロアルキル(例えば任意に置換されたC₃ - C₄シクロアルキル)であるか、あるいは2つのR^{1~4}単位は、3 ~ 7個の環原子を含む環を一緒に形成することができる。ある態様では、各R^{1~4}は、独立して、水素、ハロゲンもしくはC₃ - C₆シクロアルキル、またはC₃ - C₆シクロアルキルで任意に置換された、C₁ - C₆直鎖状もしくは分枝状のアルキルである。

【0058】

本明細書の様々な箇所で、化合物の置換基は、群または範囲で開示される。説明が、そのような群および範囲のメンバーのそれぞれ1つ1つの個別の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、用語「C₁ - C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁ - C₆、C₁ - C₅、C₁ - C₄、C₁ - C₃、C₁ - C₂、C₂ - C₆、C₂ - C₅、C₂ - C₄、C₂ - C₃、C₃ - C₆、C₃ - C₅、C₃ - C₄、C₄ - C₆、C₄ - C₅、およびC₅ - C₆アルキルを個別に開示することが具体的に意図される。

【0059】

本発明の目的のため、用語「化合物」、「類似体」、および「対象の組成物」は、全てのエナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、塩等を含む、本明細書に記載される共有結合閉環状DNA阻害剤を等しく良好に表し、用語「化合物」、「類似体」、および「対象の組成物」は、本明細書全体を通して互換的に使用される。

【0060】

本明細書に記載される化合物は、不斉原子(キラル中心とも称される)を含有することができ、化合物のいくつかは、1つ以上の不斉原子または中心を含有することができ、よってそれは光学異性体(エナンチオマー)およびジアステレオマーを生じることができる。本明細書に開示される本教示および化合物は、そのようエナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにラセミおよび分解されるエナンチオマー的に純粋なRおよびS立体異性体、ならびにRおよびS立体異性体とその薬学的に許容される塩の他の混合物を含む。光学異性体は、ジアステレオマー塩形成、速度論的分割、および不斉合成を含むがこれらに限定されない、当業者に既知の標準的な手順により純粋な形態で得ることができる。本教示は、アルケニル部分を含有する化合物のシスおよびトランス異性体(例えばある件およびイミン)も包含する。本教示が、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および高速液体クロマトグラフィーを含むがこれらに限定されない、当業者に既知の標準的な分離手順によって、純粋な形態で得ることができる、全ての可能な位置異性体およびそれらの混合物を包含することも理解されたい。

【0061】

酸性部分を有することができる本教示の化合物の薬学的に許容される塩は、有機および無機の塩基を用いて形成することができる。モノおよびポリアニオン性塩の両方は、脱ブ

10

20

30

40

50

ロトン化に利用可能な酸性水素の数により想定される。塩基を用いて形成された好適な塩は、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩等の金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、もしくはマグネシウム塩）、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ-、ジ-、もしくはトリ-低級アルキルアミンを用いて形成されたもの等のアンモニウム塩および有機アミン塩、（例えばエチル-tert-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-、もしくはジメチルプロピルアミン）、またはモノ-、ジ-、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えばモノ-、ジ-、もしくはトリエタノールアミンを含む。無機塩基の具体的な非限定的な例としては、NaHCO₃、Na₂CO₃、KHCO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、LiOH、NaOH、KOH、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄、およびNa₃PO₄が挙げられる。分子内塩も形成することができる。同様に、本明細書に開示される化合物が塩基性部分を含有するとき、塩は有機酸または無機酸を用いて形成することができる。例えば、塩は、次の酸から形成することができる：酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、ジクロロ酢酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、ヒドロ臭素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、パントテン酸、シュウ酸、バモ酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および樟脳スルホン酸、ならびに他の既知の薬学的に許容される酸。 10

【0062】

20

任意の変数が任意の構成要素または任意の式において2回以上生じるとき、各出現でのその定義は、他の全ての出現とは無関係である（例えばN(R¹ R³)₂において、各R¹ R³は、同一であるか、または他と異なってよい）。置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容可能である。

【0063】

本明細書で使用される、用語「治療する」、および「治療(treating)」、ならびに「治療(treatment)」とは、患者が罹患していると疑われる状態を部分的または完全に軽減する、阻害する、寛解させる、および/または緩和することを指す。

【0064】

本明細書で使用されるとき、「治療的に有効」および「有効量」とは、望ましい生物学的活性または作用を生じさせる物質または量を指す。 30

【0065】

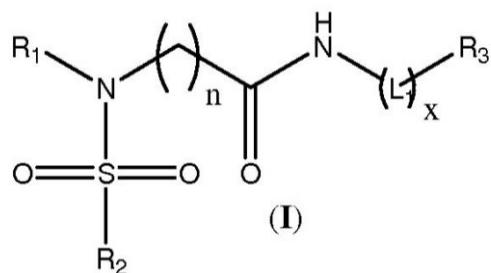
記載されるときを除き、用語「対象」または「患者」は、互換的に使用され、ヒトおよびヒト以外の靈長類等の哺乳類、ならびにウサギ、ラット、およびマウス等の実験動物、ならびに他の動物を指す。したがって、本明細書で使用される、用語「対象」または「患者」とは、本発明の化合物が投与され得る任意の哺乳類患者または対象を意味する。本発明の例示的な実施形態では、本発明の方法による治療の対象患者を識別するために、標的とされる、もしくは疑われる疾患または状態に関連する危険因子を決定する、あるいは対象において既存する疾患または状態の状況を決定するための、認められたスクリーニング方法が採用される。これらのスクリーニング方法は、例えば標的とされる、もしくは疑われる疾患または状態に関連し得る危険因子を決定するための従来の検査を含む。これらおよび他の日常的な方法は、臨床医に、本発明の方法および化合物を使用する療法を必要とする患者を選択することを可能にする。 40

共有結合閉環状DNA阻害剤

【0066】

本発明の共有結合閉環状DNA阻害剤は、官能化スルホンアミドであり、式(I)

【化 1 4】



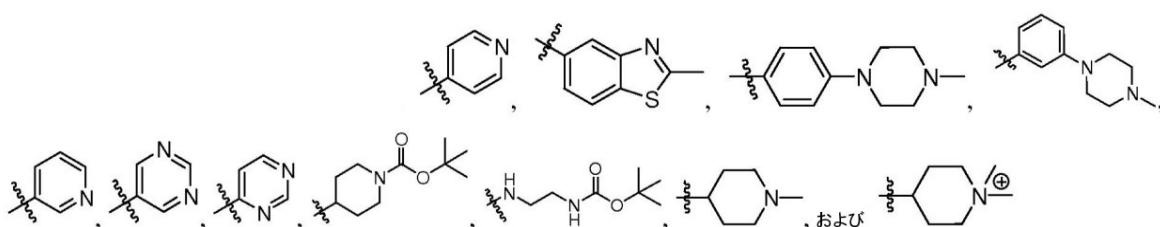
を有する全てのエナンチオマー形態およびジアステレオマー形態、ならびにその薬学的に許容される塩を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含み、式中、

R^1 が、任意に置換されたフェニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキル、任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R^2 が、任意に置換されたフェニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキル、任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R^3 が、任意に置換されたフェニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキル、任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール

【化 1.5】



からなる群から選択され、

りが、1、2、または3であり、

L^{-1} が、独立して、 $-[C(R^{-4a}R^{-4b})]_m$ であり、

m が、1 または 2 であり、

R^4a および R^4b が、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され。

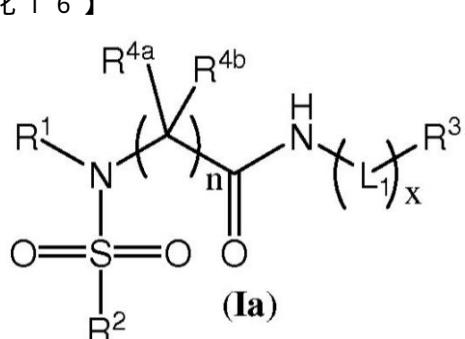
R^4 ^a および R^4 ^b が それらが結合する原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し

（三）（四）（五）（六）（七）（八）（九）（十）

× が、各出現

【 0 0 6 7 】

本発明は

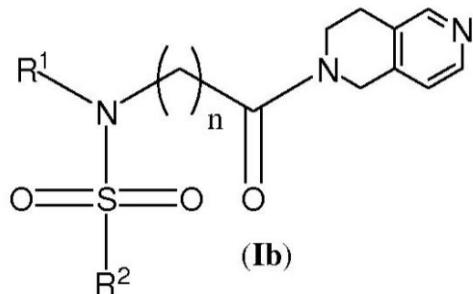


の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0068】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(Ib)

【化17】

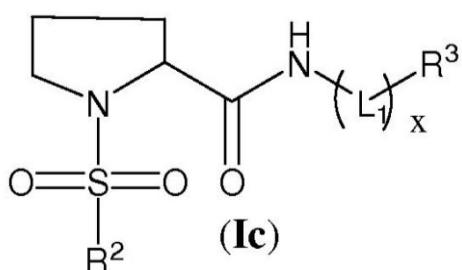


の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0069】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(Ic)

【化18】

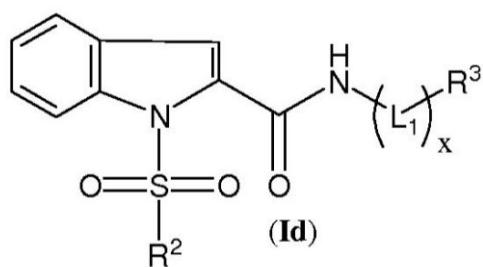


の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0070】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(Id)

【化19】



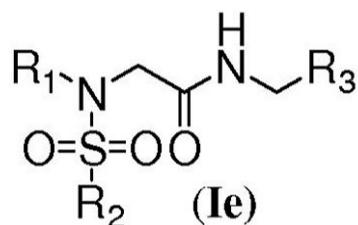
の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0071】

本発明の実施形態は、式(Ie)

40

【化 2 0】



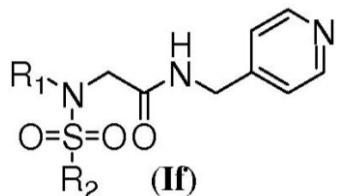
を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、
および複合体を含む。

10

【0 0 7 2】

本発明の実施形態は、式 (I f)

【化 2 1】



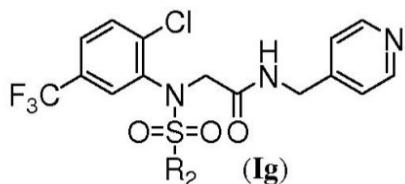
を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、
および複合体を含む。

20

【0 0 7 3】

本発明の実施形態は、式 (I g)

【化 2 2】



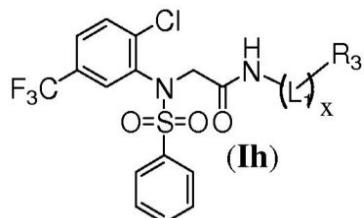
30

を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、
および複合体を含む。

【0 0 7 4】

本発明の実施形態は、式 (I h)

【化 2 3】



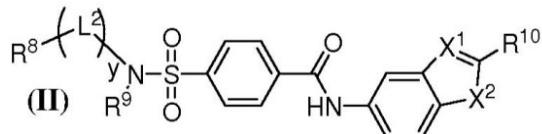
40

を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、
および複合体を含む。

【0 0 7 5】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式 (I I)

【化24】



の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含み、式中、

R⁸ が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、
および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、
10

R⁹ が、水素、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、および任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキルからなる群から選択され、

R¹⁰ が、水素、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキル、および任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、
20

X¹ が、CH および窒素からなる群から選択され、

X² が、硫黄、酸素、およびNHからなる群から選択され、

L² が、独立して、- [C (R^{11a} R^{11b})]_q - であり、
20

q が、1 または 2 であり、

R^{11a} および R^{11b} が、各出現で、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、
20

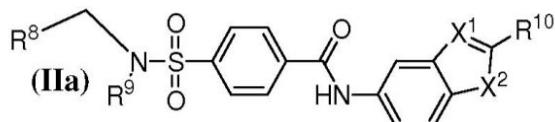
R^{11a} および R^{11b} が、それらが結合する原子と一緒にになってシクロプロピル環を形成し、

y が、0 または 1 である。

【0076】

本発明の実施形態は、式(IId)

【化25】

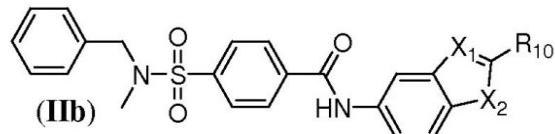


を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。
30

【0077】

本発明の実施形態は、式(Ih)

【化26】

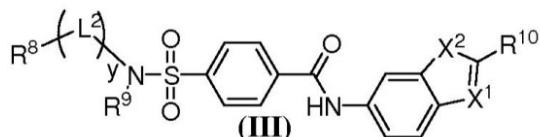


を有する化合物を含み、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。
40

【0078】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(IId)

【化27】



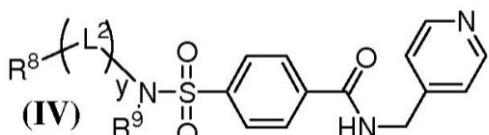
の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0079】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(IV)

10

【化28】



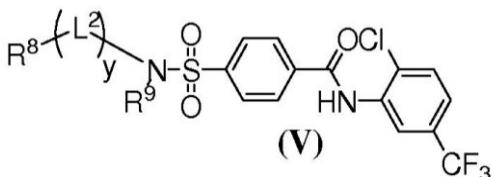
の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0080】

本発明はさらに、新規官能化スルホンアミドである式(V)

20

【化29】



の化合物に関し、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および複合体を含む。

【0081】

30

いくつかの実施形態では、R¹は、任意に置換されたフェニルである。

【0082】

いくつかの実施形態では、R¹は、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキルである。

【0083】

いくつかの実施形態では、R¹は、任意に置換されたC₁ - C₆分枝状アルキルである。

【0084】

いくつかの実施形態では、R¹は、任意に置換されたC₃ - C₇シクロアルキルである。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、R¹は、任意に置換されたヘテロアリールである。

【0086】

いくつかの実施形態では、R¹は、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-ブロモ-5-トリフルオロフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、および4-ピリジルからなる群から選択される。

【0087】

いくつかの実施形態では、R²は、任意に置換されたフェニルである。

【0088】

いくつかの実施形態では、R²は、任意に置換されたC₁ - C₆直鎖状アルキルである。

50

いくつかの実施形態では、 R^4 ^a および R^4 ^b は、それらが結合する原子と一緒になつてシクロプロピル環を形成する。

【0105】

いくつかの実施形態では、n は 1 である。

【0106】

いくつかの実施形態では、n は 2 である。

【0107】

いくつかの実施形態では、n は 3 である。

【0108】

いくつかの実施形態では、m は 1 である。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、m は 2 である。

【0110】

いくつかの実施形態では、x は 0 である。

【0111】

いくつかの実施形態では、x は 1 である。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、任意に置換されたフェニルである。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキルである。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキルである。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、任意に置換されたヘテロアリールである。

【0117】

30

いくつかの実施形態では、 R^8 は、フェニルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、水素である。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキルである。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキルである。

【0121】

40

いくつかの実施形態では、 R^9 は、メチルである。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、水素である。

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 直鎖状アルキルである。

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意に置換された $C_1 - C_6$ 分枝状アルキルである。

【0125】

50

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 0}$ は、メチルである。

【0126】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 0}$ は、シクロプロピルである。

【0127】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 1\ a}$ は、水素である。

【0128】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 1\ a}$ は、メチルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 1\ b}$ は、水素である。

【0130】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 1\ b}$ は、メチルである。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、 $R^{1\ 1\ a}$ および $R^{1\ 1\ b}$ は、それらが結合する原子と一緒になってシクロプロピル環を形成する。

【0132】

いくつかの実施形態では、 q は 1 である。

【0133】

いくつかの実施形態では、 q は 2 である。

【0134】

いくつかの実施形態では、 y は 0 である。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、 y は 1 である。

【0136】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、N である。

【0137】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、CH である。

【0138】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、NH である。

【0139】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、酸素である。

30

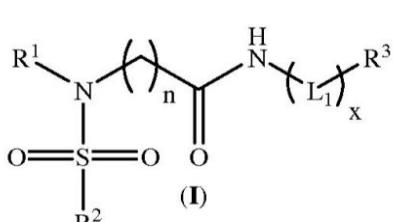
【0140】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、硫黄である。

【0141】

例示的な実施形態は、式 (I) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化31】

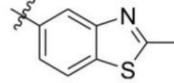
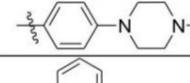
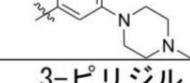
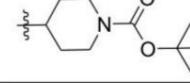
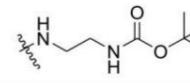
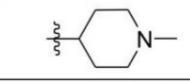


40

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 n 、 $L^{1\ 1}$ 、および X の非限定的な例は、本明細書において、以下の表1に定義される。

【表1】

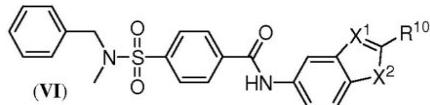
表1:

例	R ¹	R ²	R ³	n	L ¹	X
1	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
2	2-Br, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
3	2-F, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
4	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	2	CH ₂	1
5	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	3	CH ₂	1
6	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	4-F-フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
7	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	4-Cl-フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
8	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	4-CH ₃ -フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
9	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	4-0CH ₃ -フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
10	2-Cl, 5-F-フェニル	フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
11	4-ピリジル	フェニル	4-ピリジル	1	CH ₂	1
12	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	4-CF ₃ -Ph	4-ピリジル	1	CH ₂	1
13	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	—	0
14	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	フェニル	1	CH ₂	1
15	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1
16	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1
17	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	3-ピリジル	1	CH ₂	1
18	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	5-ピリミジニル	1	CH ₂	1
19	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリミジニル	1	CH ₂	1
20	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1
21	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1
22	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1
23	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル		1	CH ₂	1

【0142】

例示的な実施形態は、式(VI)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化32】



式中、R¹、X¹、およびX²の非限定的な例は、本明細書において、下の表2に定義される。

10

20

30

40

【表2】

表2:

例	R ¹⁰	X ¹	X ²
1	CH ₃	N	O
2	H	N	NH
3	H	N	O
4	シクロプロピル	N	O
5	H	N	S
6	シクロプロピル	N	S
7	CH ₃	N	NH
8	シクロプロピル	N	NH
9	CH ₃	CH	NH
10	シクロプロピル	CH	NH
11	CH ₃	N	S

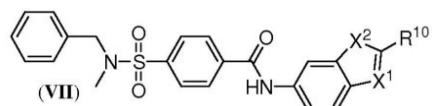
10

【0143】

例示的な実施形態は、式(VII)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化33】

20



式中、R¹⁰、X¹、およびX²の非限定的な例は、本明細書において、下の表3に定義される。

【表3】

表3:

例	R ¹⁰	X ¹	X ²
1	CH ₃	N	O
2	H	N	NH
3	H	N	O
4	シクロプロピル	N	O
5	H	N	S
6	シクロプロピル	N	S
7	CH ₃	N	NH
8	シクロプロピル	N	NH
9	CH ₃	CH	NH
10	シクロプロピル	CH	NH
11	CH ₃	N	S

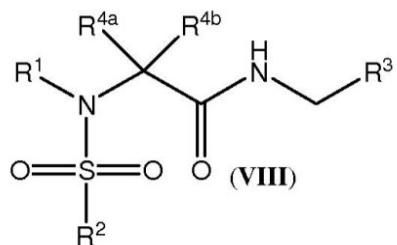
30

【0144】

例示的な実施形態は、式(VIII)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

40

【化34】



式中、R¹、R²、R³、R^{4a}、およびR^{4b}の非限定的な例は、本明細書において、
下の表4に定義される。

10

【表4】

表4:

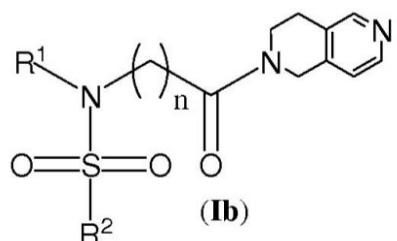
例	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}
1	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	CH ₃	H
2	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	4-ピリジル	H	CH ₃

【0145】

例示的な実施形態は、式(Ib)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化35】

20



式中、R¹、R²、およびnの非限定的な例は、本明細書において、下の表5に定義される。

【表5】

30

表5:

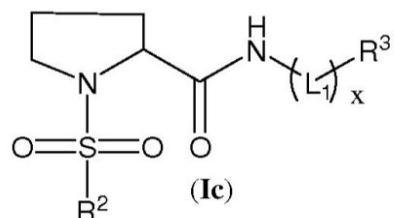
例	R ¹	R ²	n
1	2-Cl, 5-CF ₃ -フェニル	フェニル	1

【0146】

例示的な実施形態は、式(Ic)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化36】

40



式中、R²、R³、L₁、およびxの非限定的な例は、本明細書において、下の表6に定義される。

【表6】

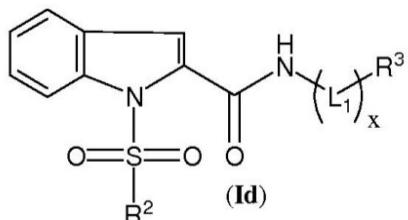
表6:

例	R ²	R ³	L ₁	X
1	フェニル	4-ピリジル	CH ₂	1

【0147】

例示的な実施形態は、式(IId)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化37】



式中、R²、R³、L₁、およびxの非限定的な例は、本明細書において、下の表7に定義される。

【表7】

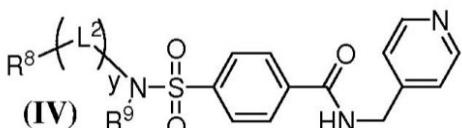
表7:

例	R ²	R ³	L ₁	X
1	フェニル	4-ピリジル	CH ₂	1

【0148】

例示的な実施形態は、式(IV)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化38】



式中、R⁸、R⁹、L₂、およびyの非限定的な例は、本明細書において、下の表8に定義される。

【表8】

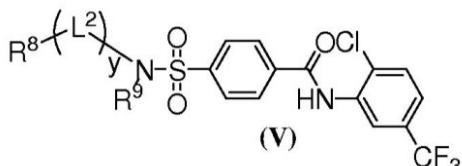
表8:

例	R ⁸	R ⁹	L ₂	Y
1	フェニル	CH ₃	CH ₂	1

【0149】

例示的な実施形態は、式(V)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩形態を含み、

【化39】



式中、R⁸、R⁹、L₂、およびyの非限定的な例は、本明細書において、下の表9に定

10

20

30

40

50

義される。

【表9】

表9:

例	R ⁸	R ⁹	L ₂	Y
1	フェニル	CH ₃	CH ₂	1

【0150】

本明細書において本発明の化合物が命名され、称される様式を示す目的のため、式化40】

10

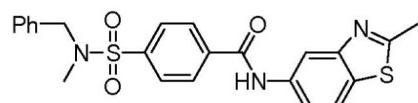


を有する化合物は、化学名2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドを有する。

20

【0151】

本明細書において本発明の化合物が命名され、称される様式を示す目的のため、式化41】



を有する化合物は、化学名4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドを有する。

30

【0152】

本発明の目的のため、ラセミ式で示される化合物は2つのエナンチオマーもしくはその混合物のいずれかを等しく良好に表すか、または第2のキラル中心が存在する場合では、全てのジアステレオマーを等しく良好に表す。

【0153】

本明細書に提供される実施形態の全てにおいて、好適な任意の置換基の例は、請求される発明の範囲を限定することを意図しない。本発明の化合物は、本明細書に提供される置換基のいずれか、または置換基の組み合わせを含有することができる。

工程

【0154】

本発明はさらに、本発明の共有結合閉環状DNA阻害剤を調製するための工程に関する。

40

【0155】

本教示の化合物は、本明細書に要約される手順に従い、当業者に既知の標準的な合成方法および手順を採用することにより、市販の開始材料、文献に既知の化合物、または容易に調製される中間体から調製することができる。有機分子ならびに官能基の変換および操作を調製するための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献から、またはその分野の標準的な教本から容易に得ることができる。典型的または好ましい工程条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が示される場合、特に記載のない限り、他の工程条件も使用することができることを理解する。最適な反応条件は特定

50

の反応物質または溶媒により変動し得るが、そのような条件は日常的な最適化手順により、当業者によって決定され得る。有機合成の分野の当業者は、提示される合成ステップの性質および順序が、本明細書に記載される化合物の形成を最適化する目的で多様であり得ることを認識するであろう。

【0156】

本明細書に記載される工程は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法により監視することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光学法（例えば¹Hもしくは¹³C）、赤外線分光法、吸光分光法（例えばUV可視）、質量分光法等の分光手段により、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、ガスクロマトグラフィー（GC）、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィーにより監視することができる。10

【0157】

化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学特性は、例えばGreene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)において見出すことができ、その全開示は全ての目的において参考により本明細書に組み込まれる。

【0158】

本明細書に記載される反応または工程は、有機合成の分野の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、典型的に、反応が実行される温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点の範囲に及び得る温度において、反応物質、中間体、および/または生成物と実質的に反応しない。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応ステップにより、特定の反応ステップに好適な溶媒が選択され得る。20

【0159】

これらの教示の化合物は、有機化学の分野の当業者に既知の方法により調製され得る。これらの教示の化合物の調製に使用される試薬は、商業的に得られるか、または文献に記載される標準的な手順により調製されるかのいずれかであり得る。例えば、本発明の化合物は、一般合成スキームに図示される方法により調製され得る。30

化合物を調製するための一般合成スキーム

【0160】

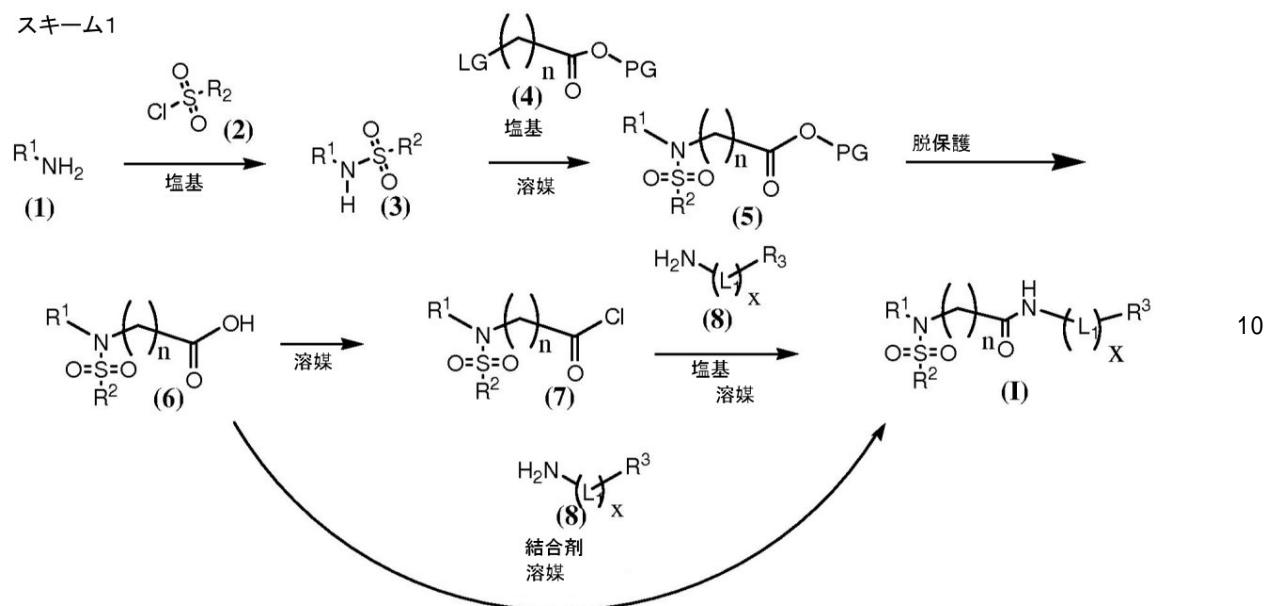
本発明の化合物の調製に使用される試薬は、商業的に得られるか、または文献に記載される標準的な手順により調製されるかのいずれかであり得る。本発明によると、属における化合物は、次の反応スキームうちの1つにより生成され得る。

【0161】

式(I)の化合物は、スキーム1に要約される工程により調製され得る。

【化42】

スキーム1



【0162】

したがって、式(3)の化合物を得るために、適切に置換された化合物 R^1-NH_2 (1)、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、任意にテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、適切に置換された化合物 R^2SO_2Cl (2) と反応させる。次に、対応する金属化種を得るために、式(3)の化合物を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1-4ジオキサン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、またイソプロピルマグネシウムクロリド等の塩基と反応させる。次に、式(5)の化合物を得るために、これを、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1-4ジオキサン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、式(4) (式中、PGは、保護基であり、LGは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸塩等の適切な脱離基である)の化合物と反応させる。保護基は、式(6)の化合物を得るために、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン等の有機溶媒中で、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸、または2)酢酸エチル、メタノール、エタノール等の有機溶媒中で、パラジウム担持活性炭、酸化白金等の触媒の存在下で、水素、または3)水、メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いる等の適切な条件下で処理することにより除去され得る。

【0163】

次に、式(6)の化合物は、複数の経路を介して、式(I)の化合物に変換され得る。

【0164】

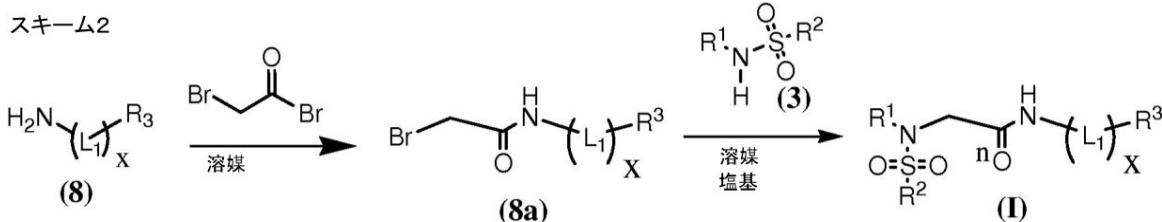
式(7)の化合物を得るために、式(6)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミド(dimethyl formamide)の存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(I)の化合物を得るために、式(7)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、式(8)の化合物と反応させる。

【0165】

代替えとして、式(I)の化合物を得るために、式(6)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、塩化メチレン、

テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド（dimethylformamide）等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式（8）の化合物と反応させることができる。

【化43】



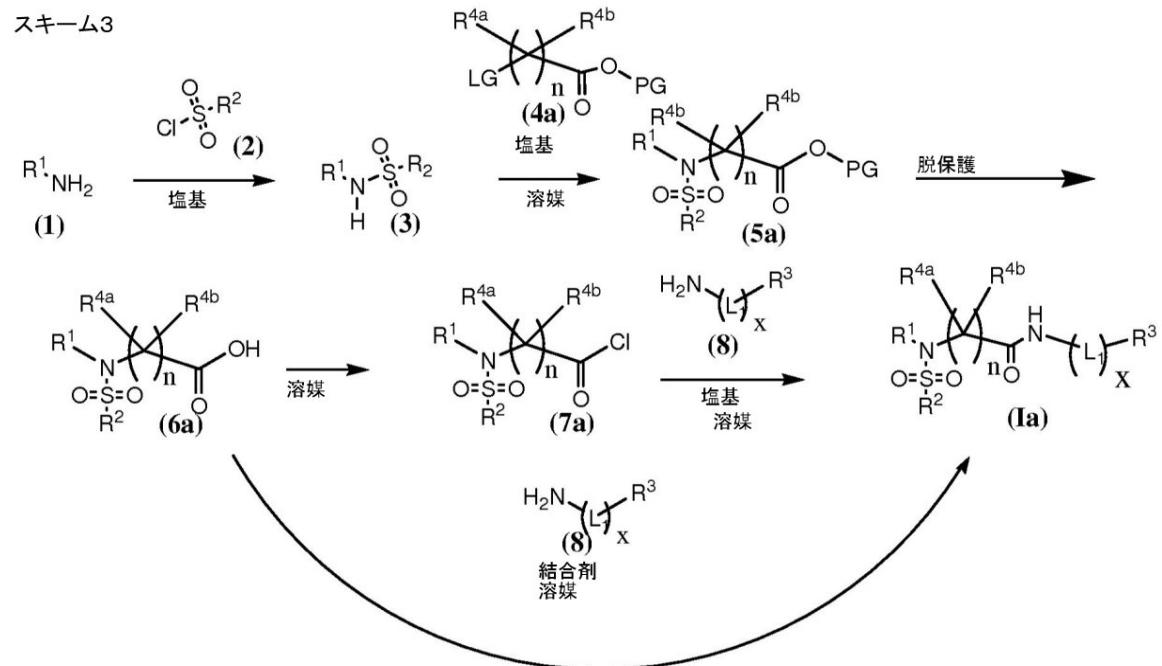
【0166】

あるいは、式（I）の化合物は、スキーム2により調製され得る。よって、式（8a）の化合物を得るために、式（8）の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、臭化プロモアセチルと反応させることができる。次に、式（I）の化合物を得るために、式（8a）の化合物を、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等の塩基の存在下で、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意に加熱しながら、任意にマイクロ波照射しながら、式（3）の化合物と反応させる。

【0167】

式（Ia）の化合物は、スキーム3に要約される工程により調製され得る。

【化44】



【0168】

したがって、式（3）の化合物を得るために、適切に置換された化合物R¹-NH₂（1）、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、任意にテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、適切に置換された化合物R²SO₂Cl（2）と反応させる。次に、対応する金属化種を得るために、式（3）の化合物を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、またイソプロピルマグネシウムクロリド等の塩基と反応させる。次に、式

(5a) の化合物を得るために、これを、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1-4ジオキサン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、式(4a)（式中、PGは、保護基であり、LGは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸塩等の適切な脱離基である）の化合物と反応させる。保護基は、式(6a)の化合物を得るために、1) 1,4-ジオキサン、ジクロロメタン等の有機溶媒中で、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸、または2) 酢酸エチル、メタノール、エタノール等の有機溶媒中で、パラジウム担持活性炭、酸化白金等の触媒の存在下で、水素、または3) 水、メタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いる等の適切な条件下で処理することにより除去され得る。

【0169】

10

次に、式(6a)の化合物は、複数の経路を介して、式(Ia)の化合物に変換され得る。

【0170】

式(7a)の化合物を得るために、式(6a)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(Ia)の化合物を得るために、式(7a)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、式(8)の化合物と反応させる。

【0171】

20

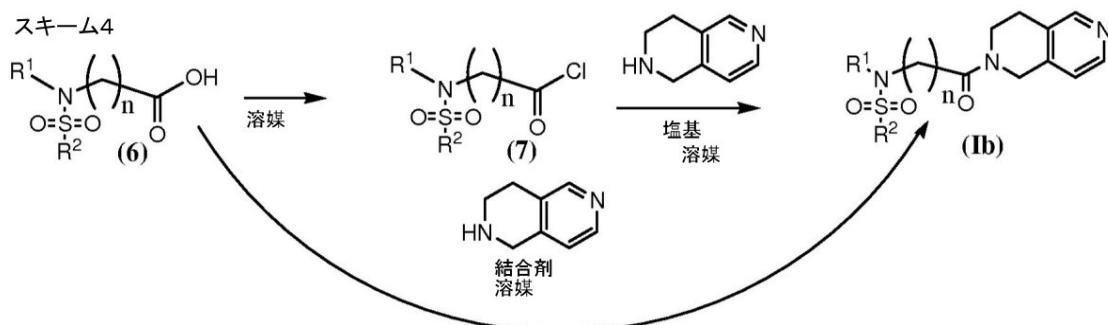
あるいは、式(Ia)の化合物を得るために、式(6a)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式(8)の化合物と反応させることができる。

【0172】

式(Ib)の化合物は、スキーム4に要約される工程により調製され得る。

【化45】

30



【0173】

40

式(7)の化合物を得るために、式(6)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(Ib)の化合物を得るために、式(7)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、1,2,3,4-テトラヒドロ-[2,6]ナフチリジンと反応させる。

【0174】

あるいは、式(Ib)の化合物を得るために、式(6)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジ

50

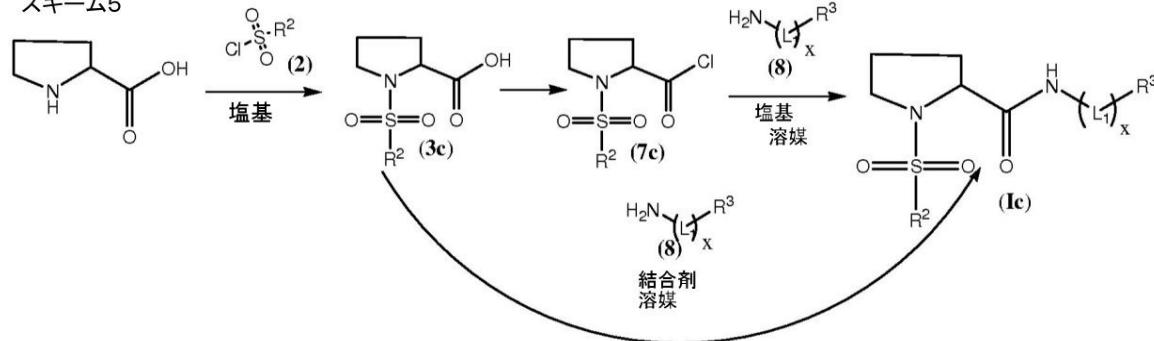
イミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、1,2,3,4-テトラヒドロ-[2,6]ナフチリジンと反応させることができる。

【0175】

式(Ic)の化合物は、スキーム5に要約される工程により調製され得る。

【化46】

スキーム5



【0176】

したがって、式(3c)の化合物を得るために、プロリンを、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、任意にテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、適切に置換された化合物 R^2SO_2Cl (2) と反応させる。

【0177】

次に、式(3c)の化合物は、複数の経路を介して、式(Ic)の化合物に変換され得る。

【0178】

式(7c)の化合物を得るために、式(3c)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意に N,N -ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。式(Ic)の化合物を得るために、式(7c)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、式(8)の化合物と反応させる。

【0179】

あるいは、式(Ic)の化合物を得るために、式(3c)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、任意にヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式(8)の化合物と反応させることができる。

【0180】

式(Id)の化合物は、スキーム6に要約される工程により調製され得る。

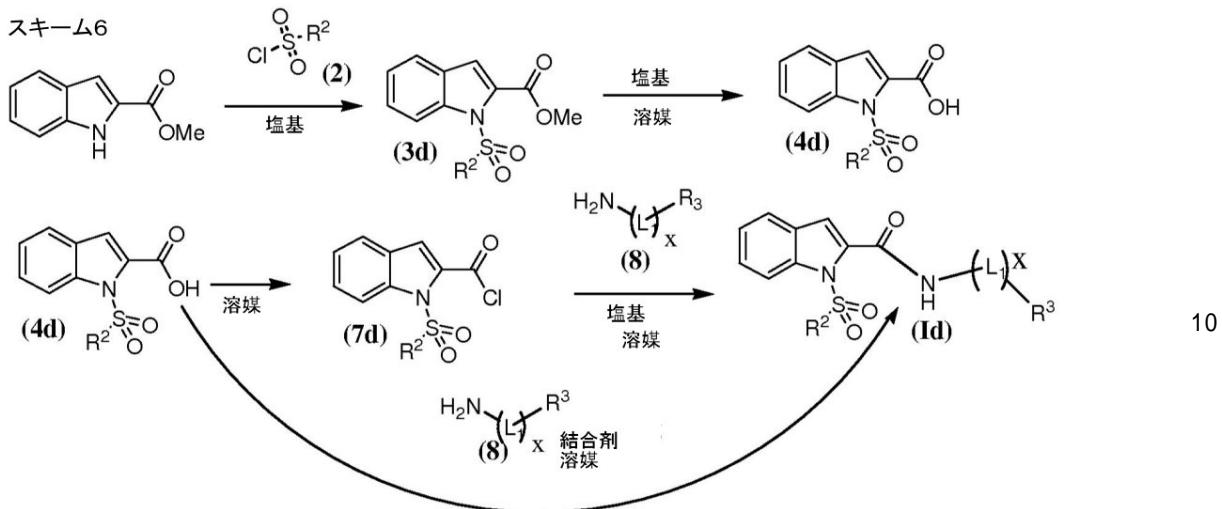
10

20

30

40

【化47】



【0181】

したがって、式(3d)の化合物を得るために、1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下で、任意にテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、適切に置換された化合物R²SO₂C₁(2)と反応させる。次に、式(4d)の化合物を得るために、式(3d)の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中で、任意に水の存在下で、任意に加熱しながら、任意にマイクロ波照射しながら、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基と反応させる。

20

【0182】

次に、式(4d)の化合物は、複数の経路を介して、式(Id)の化合物に変換され得る。

【0183】

式(7d)の化合物を得るために、式(4d)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(Id)の化合物を得るために、式(7d)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒中で、式(8)の化合物と反応させる。

30

【0184】

あるいは、式(Id)の化合物を得るために、式(4d)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、任意にヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式(8)の化合物と反応させることができる。

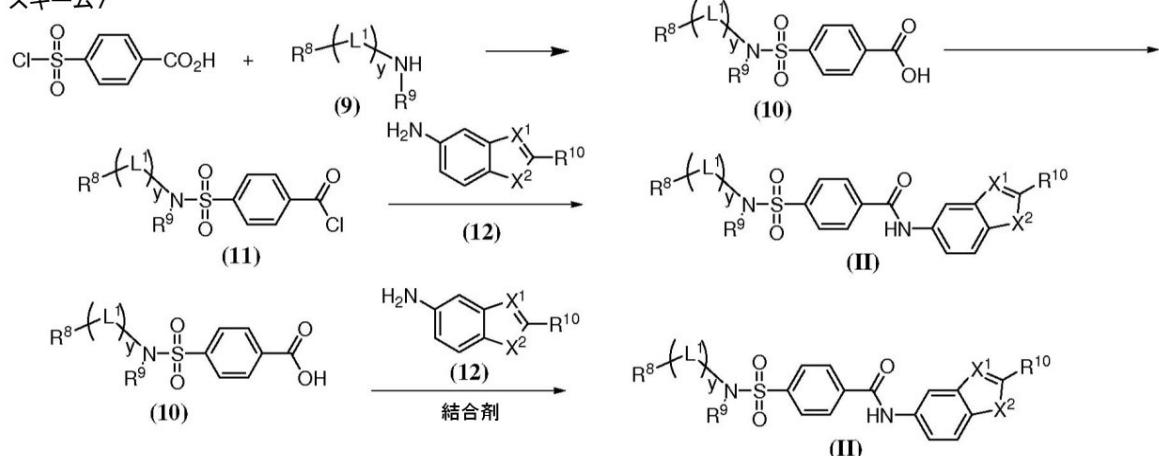
40

【0185】

式(II)の化合物は、スキーム7に要約される工程により調製され得る。

【化48】

スキーム7



【0186】

したがって、式(10)の化合物を得るために、適切に置換された式(9)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、任意にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、4-クロロスルホニルホニル-安息香酸と反応させる。

10

【0187】

次に、式(10)の化合物は、複数の経路を介して、式(I)の化合物に変換され得る。

20

【0188】

式(11)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(II)の化合物を得るために、式(11)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、式(12)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物と反応させる。

30

【0189】

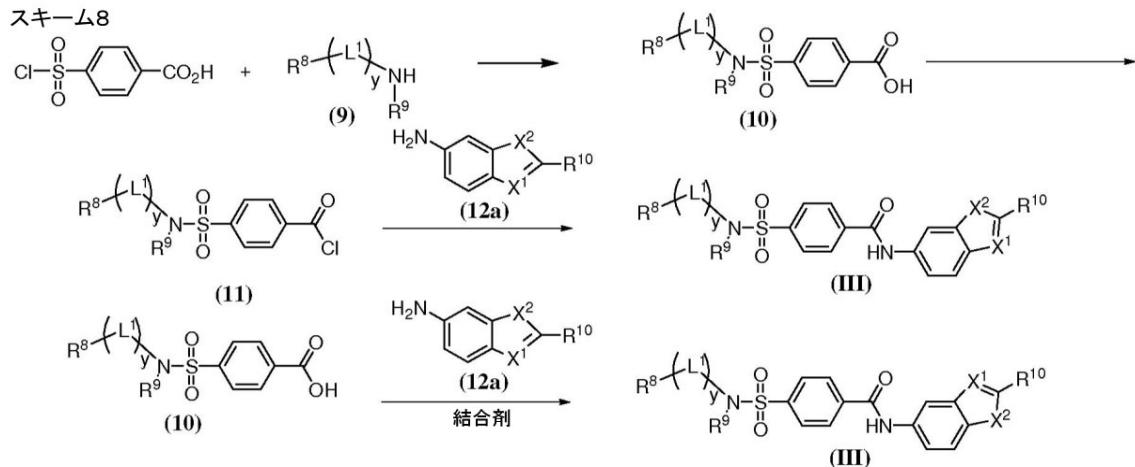
あるいは、式(II)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式(12)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物と反応させることができる。

40

【0190】

式(III)の化合物は、スキーム8に要約される工程により調製され得る。

【化49】



【0191】

したがって、式(10)の化合物を得るために、適切に置換された式(9)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、任意にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、4-クロロスルホニルホニル-安息香酸と反応させる。

20

【0192】

次に、式(10)の化合物は、複数の経路を介して、式(III)の化合物に変換され得る。

【0193】

式(11)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(III)の化合物を得るために、式(11)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、式(12a)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物と反応させる。

30

【0194】

代替えとして、式(III)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、式(12a)の化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物と反応させることができる。

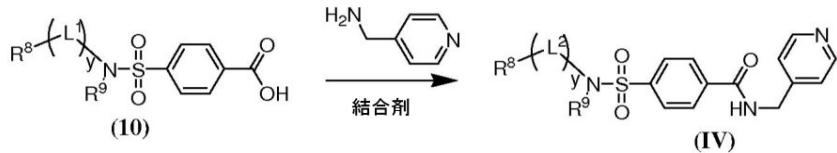
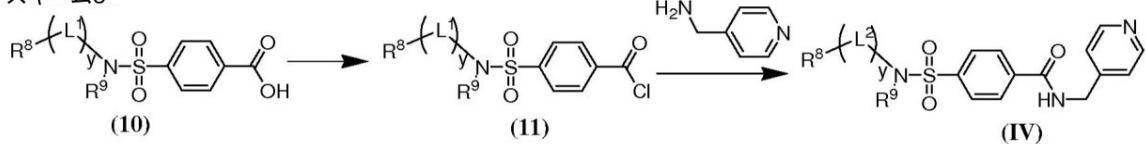
40

【0195】

式(IV)の化合物は、スキーム9に要約される工程により調製され得る。

【化 5 0】

スキーム9



10

【 0 1 9 6 】

式(11)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(IV)の化合物を得るために、式(11)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、ピリジン-4-イル-メチルアミンと反応させる。

〔 0 1 9 7 〕

20

あるいは、式(IV)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、任意にヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、ピリジン-4-イル-メチルアミンと反応させることができる。

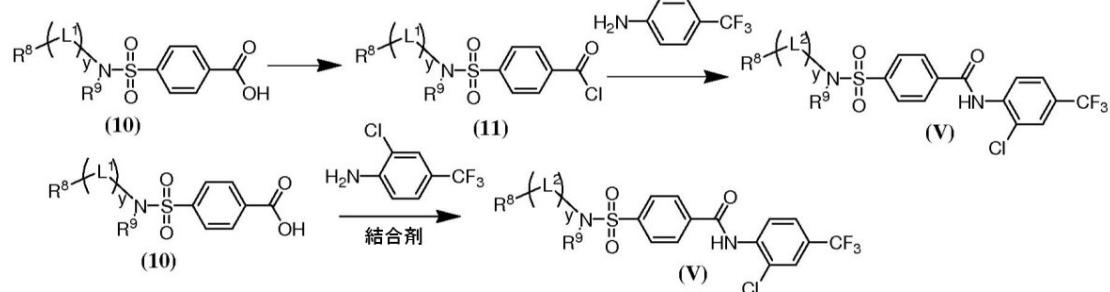
[0 1 9 8]

式(Ⅴ)の化合物は、スキーム10に要約される工程により調製され得る。

30

【化 5.1】

スキーム10



40

[0 1 9 9]

式(11)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、任意に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中で、および任意にN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることができる。次に、式(V)の化合物を得るために、式(11)の化合物を、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン等の有機溶媒中で、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミンと反応させる。

(0 2 0 0)

代謝として、式(V)の化合物を得るために、式(10)の化合物を、1-エチル-

50

3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等の結合剤の存在下で、任意にヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、任意にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミンと反応させることができる。

【 0 2 0 1 】

以下に提供される実施例は、本発明の例示的な化合物を調製するための代表的な方法を提供する。当業者は、本発明の化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かっている。 10

【 0 2 0 2 】

¹ H - NMRスペクトルは、Varian Mercury 300 - MHz NMRにより得られた。純度(%)および質量スペクトルデータは、210 ~ 400 nmの2996ダイオードアレイ検出器を備えるWaters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4.6 × 75 mm, 3.5 μm)により決定された。

【 実施例 】

【 0 2 0 3 】

以下に提供される実施例は、本発明の例示的な化合物を調製するための代表的な方法を提供する。当業者は、本発明の化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かっている。 20

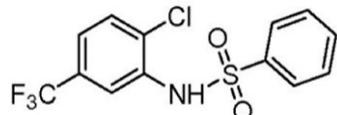
【 0 2 0 4 】

実施例は、本開示の代表的な化合物を調製するための方法を提供する。当業者は、本発明のさらなる化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かっている。

【 0 2 0 5 】

実施例 1 : 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの合成 :

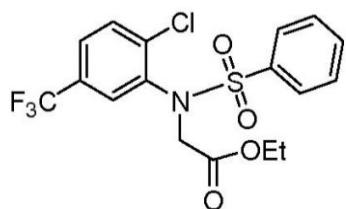
【 化 5 2 】



【 0 2 0 6 】

N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドの合成。ピリジン (5 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (0 . 4 1 mL, 3 mmol) の溶液に、0 の塩化ベンゼンスルホニル (0 . 4 4 mL, 3 mmol) を滴下して添加した。添加後、0 で 2 時間、反応物を攪拌した。次に、反応物を 0 の 2 N HCl でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、0 . 677 g (65 %) の N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドを得た。 40

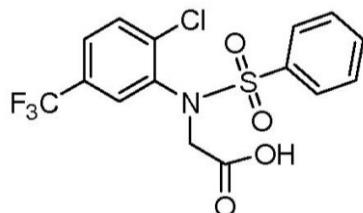
【化53】



【0207】

[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステルの合成：テトラヒドロフラン中のN - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド(0.655 g, 1.95 mmol)を0に冷却し、60%のNaH(0.156 g, 3.9 mmol)を添加した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、続いてプロモ - 酢酸エチルエステル(0.49 g, 2.925 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に、飽和水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層をH₂O、飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン)により精製し、0.756 g (92%)の[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステルを得た。

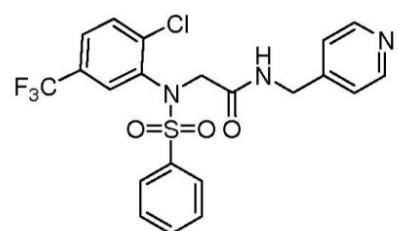
【化54】



【0208】

[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - 酢酸の合成：[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステル(0.756 g, 0.00179 mmol)およびLiOH(0.376 g, 0.00896 mmol)を、室温で一晩、1,4-ジオキサン / H₂O(9/1)の溶液中で攪拌した。酸性処理(5% HCl)後、混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン)により精製し、0.595 g (84%)の[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - 酢酸を得た。

【化55】



【0209】

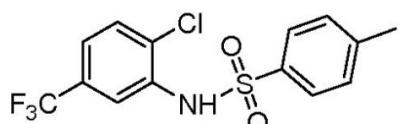
2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの合成：塩化チオニル(10 mL)中の[ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド(0.595 g, 1.0 mmol)を室温で10分間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、Na₂SO₄で洗浄し、H₂O上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン)により精製し、0.495 g (83%)の2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドを得た。

ミノ] - 酢酸 (0.38 g、0.96 mmol) を、一晩 80 に加熱した。反応物を冷却し、溶媒を蒸発させて、乾燥させた。残留物をテトラヒドロフランに再溶解し、ピリジン - 4 - イル - メチルアミン (0.16 g、1.46 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、粗生成物を得た。粗生成物を再結晶化により精製し、酢酸エチル、ヘキサン、およびエチルエーテルで粉碎し、0.32 g (67%) の 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドを得た。

【0210】

実施例 2 : 2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの合成。 10

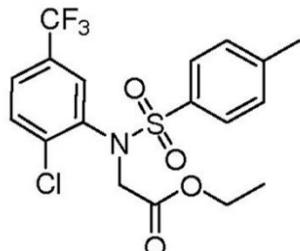
【化56】



【0211】

N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミドの合成 : ピリジン (5 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルアニリン (585 mg、3 mmol) の溶液に、0 の 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (570 mg、3 mmol) を滴下して添加した。添加後、混合物を同じ温度で 2 時間攪拌し、その後、2 N HCl でクエンチした。酸性混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。組み合わせた有機溶媒を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、0.98 g の粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 30 ~ 50 % 酢酸エチル) により精製し、0.94 g の N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミドを得た。 20

【化57】

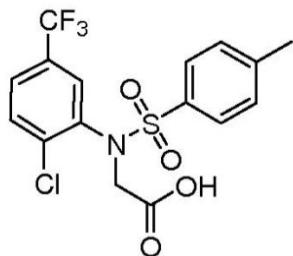


30

【0212】

[(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステルの合成 : 2 mL の N , N - ジメチルホルムアミド中の N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (130 mg、0.37 mmol) の溶液に、プロモ酢酸エチル (93 mg、0.56 mmol) および炭酸カリウム (154 mg、1.1 mmol) を添加した。混合物を、30 分間 60 で加熱した。混合物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、水および鹹水で洗浄した。有機溶液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、150 mg の [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステルを得、これはさらに精製することなく使用された。 40

【化58】



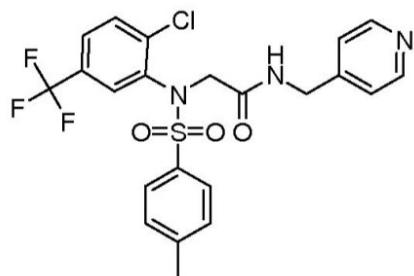
【0213】

10

[(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸の合成: 4 mL のメタノール中の [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸エチルエステルの溶液に、1 mL の水および 0.8 mL の 5 N NaOH (4 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、溶媒を真空中で除去した。残った材料を 100 mL の酢酸エチルと 100 mL の 2 N HCl との間に分配した。有機相を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。次に、溶液を濾過して、溶媒を除去し、100 mg の [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸を得、これはさらに精製することなく使用された。

【化59】

20



【0214】

30

2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの合成。2 mL の N,N -ジメチルホルムアミド中の [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - 酢酸の溶液に、4 - アミノメチルピリジン (45 mg, 0.42 mmol)、N,N,N,N - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU, 212 mg, 0.56 mmol)、およびトリエチルアミン (113 mg, 1.12 mmol) を添加した。10 分後、反応物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、水 (×5) および鹹水で洗浄した。次に、有機溶媒を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、溶媒を除去した。残った材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン 30 ~ 50 % の酢酸エチルで溶出) により精製し、40 mg の 2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドを得た。LC/MS: 498 (M⁺ H)。¹H - NMR (CDCl₃, ppm): 8.42 (s, ブロード, 1H)、7.45 (m, 4H)、7.23 (d, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.04 (m, 4H)、4.42 (d, 2H)、4.18 (s, 2H)、2.18 (s, 3H)。

40

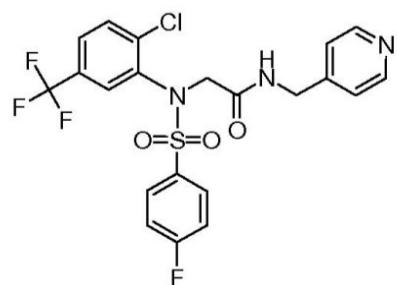
【0215】

次の化合物は、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順により調製され得る。当業者は、本発明細書に提供される化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かってい

50

る。

【化60】



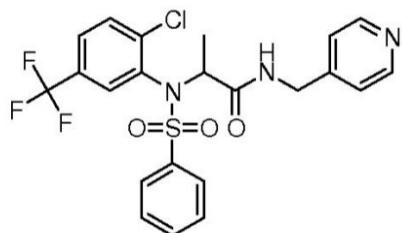
10

【0216】

実施例3：2-[4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(フルオロ-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの合成：標記化合物は、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドが4-メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換されたことを除き、2-[4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS: 502 (M⁺ H)。¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.42 (s, ブロード, 1H)、7.60 (m, 2H)、7.52 (d, 2H)、7.39 (m, 2H)、7.30 (s, 1H)、7.10 (m, 4H)、4.42 (d, 2H)、4.20 (s, 2H)。

20

【化61】

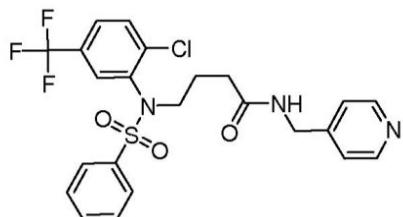


【0217】

実施例4：2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミドの合成：標記化合物は、2-ブロモ-プロピオニ酸エチルエステルがブロモ酢酸エチルと置換されたことを除き、2-[4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS: 498 (M⁺ H)。¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.56 (s, ブロード, 1H)、7.60 (m, 6H)、7.40 (m, 2H)、7.22 (m, 3H)、6.86 (s, 1H)、4.85 (q, 1H)、4.64 (m, 2H)、1.10 (d, 3H)。

30

【化62】



40

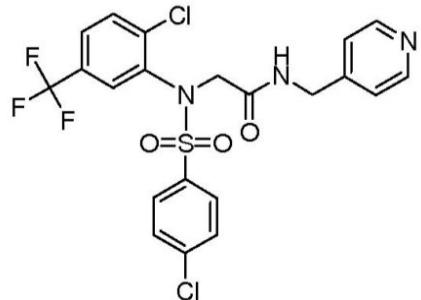
【0218】

実施例5：4-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ブタンアミドの合成：標記化合物は、4-ブロモ-酪酸エチルエステルがブロモ酢酸エチルと置換されたことを除き、2-

50

[(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC / MS : 512 (M⁺ H)。¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.52 (s, ブロード, 1H)、7.52 (m, 8H)、7.24 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、6.52 (s, 1H)、4.45 (d, 2H)、3.64 (s, 1H)、3.42 (s, 1H)、2.50 (s, 2H)、1.80 (s, 2H)。

【化63】



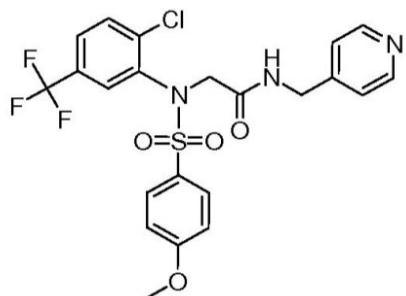
10

【0219】

実施例6: 2 - (4 - クロロ - N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミドの合成: 標記化合物は、4 - クロロベンゼンスルホニルクロリドが4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC / MS : 518 (M⁺ H)。¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.42 (s, ブロード, 1H)、7.60 (m, 6H)、7.34 (m, 3H)、7.15 (m, 2H)、4.45 (s, 2H)、4.20 (s, 2H)。

20

【化64】



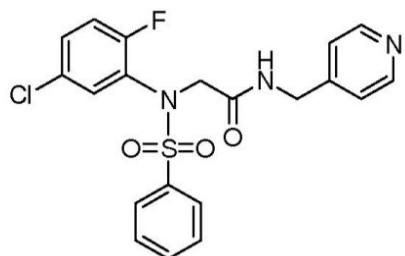
30

【0220】

実施例7: 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミドの合成: 標記化合物は、4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリドが4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC / MS : 514 (M⁺ H)。¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.42 (s, ブロード, 1H)、7.45 (m, 6H)、7.10 (m, 3H)、6.85 (d, 2H)、4.40 (d, 2H)、4.12 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)。

40

【化 6 5】



【 0 2 2 1 】

実施例 8 : 2 - (N - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) フェニルスルホニアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミドの合成 : 標記化合物は、 2 - クロロ - 5 - フルオロアニリンが 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルアニリンと置換されたことを除き、 2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。 LC / MS : 434 (M⁺ H)。 ¹H - NMR (CDCl₃, ppm) : 8.42 (s, ブロード, 1H)、 7.58 (m, 2H)、 7.45 (m, 2H)、 7.22 (m, 2H)、 7.15 (m, 2H)、 7.04 (m, 2H)、 6.85 (m, 2H)、 4.40 (d, 2H)、 4.12 (s, 2H)。

【化 6 6】



【 0 2 2 2 】

実施例9：2-(N-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)フェニルスルホニアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミドの合成：標記化合物は、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルアニリンが2-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリンと置換されたことを除き、2-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) - (トルエン-4-スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS: 528。

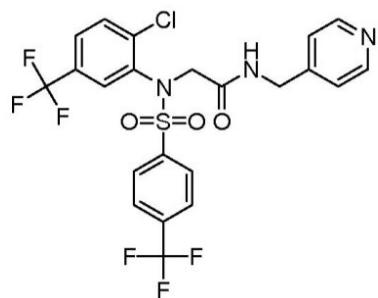
【化 6 7】



[0 2 2 3]

実施例 10 : 2 - (N - (5 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) フェニルスルホニアミド) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) アセトアミドの合成 : 標記化合物は、 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルアニリンが 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルアニリンと置換されたことを除き、 2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。 I C / M S : 468.

【化68】



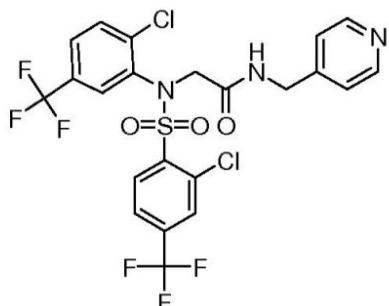
10

【0224】

実施例11：2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミドの合成：標記化合物は、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドが4-メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換されたことを除き、2-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)- (トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS: 552 (M⁺ H)。¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8.20 (s, ブロード, 1H)、7.42 (m, 5H)、7.24 (m, 2H)、7.02 (s, 1H)、6.95 (m, 1H)、6.80 (m, 2H)、4.15 (d, 2H)、3.95 (s, 2H)。

20

【化69】



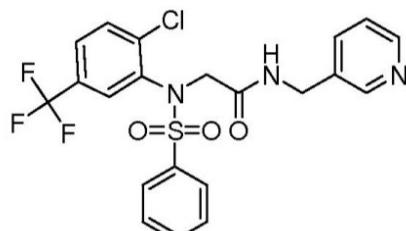
30

【0225】

実施例12：2-(2-クロロ-N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミドの合成：標記化合物は、2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドが4-メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換されたことを除き、2-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)- (トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS: 596 (M⁺ H)。¹H-NMR (300 MHz, CD3OD, ppm): 8.42 (d, 2H)、8.17 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.28 (d, 2H)、4.42 (s, 2H)、3.28 (s, 2H)。

40

【化70】

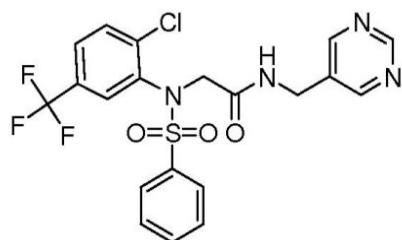


【0226】

50

実施例 13 : 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アセトアミドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、3 - アミノメチルピリジンが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC / MS : 484 (M + H)。¹H - NMR (300 MHz, CD3OD, ppm) : 8.43 (m, 2 H)、7.86 (s, 1 H)、7.54 - 7.71 (m, 6 H)、7.51 - 7.54 (t, 2 H)、7.36 (m, 1 H)、4.40 (s, 2 H)、3.30 (s, 2 H)。¹⁰

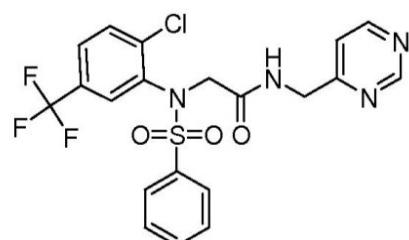
【化 71】



【0227】

実施例 14 : 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) アセトアミドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、ピリミジン - 5 - イル - メチルアミンが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。²⁰

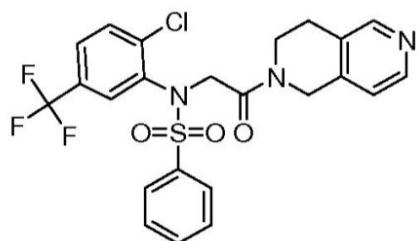
【化 72】



【0228】

実施例 15 : 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリミジン - 4 - イルメチル) アセトアミドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、ピリミジン - 4 - イル - メチルアミンが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC / MS : 485 (M + H)。¹H - NMR (300 MHz, CD3OD, ppm) : 9.04 (s, 1 H)、8.68 (d, 1 H)、7.91 (s, 1 H)、7.74 - 7.65 (m, 5 H)、7.55 (t, 2 H)、7.41 (d, 1 H)、4.48 (s, 2 H)、3.31 (s, 2 H)。⁴⁰

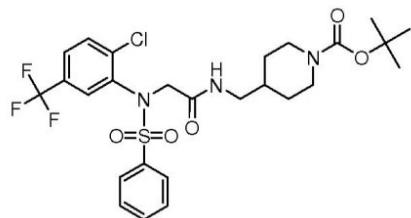
【化 7 3】



【 0 2 2 9 】

実施例 16 : N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) -イル) - 2 - オキソエチル) ベンゼンスルホンアミドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [2 , 6] ナフチリジンが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、 2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。 L C / M S : 510 (M + H) 。 1 H - N M R (3 0 0 M H z , C D 3 O D , p p m) : 8 . 3 9 (m , 2 H) 、 7 . 9 5 (s , 1 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 5 0 (m , 7 H) 、 7 . 2 5 (t , 1 H) 、 4 . 8 3 - 4 . 6 7 (m , 4 H) 、 3 . 8 4 - 3 . 7 7 (m , 2 H) 、 2 . 9 8 (t , 1 H) 、 2 . 8 3 (t , 1 H)

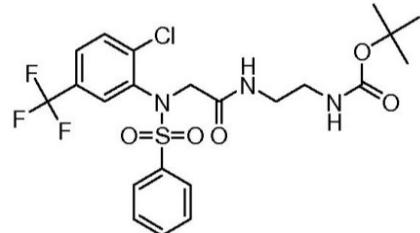
【化 7 4】



【 0 2 3 0 】

実施例 17 : t e r t - プチル 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホニアミド) アセトアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。 L C / M S : 612 (M + N a)。 1 H - N M R (300 M H z , C D C 13 , p p m) : 7 . 72 - 7 . 66 (m , 3 H) 、 7 . 60 - 7 . 25 (m , 3 H) 、 7 . 17 (s , 1 H) 、 7 . 05 (t , 1 H) 、 4 . 11 (s , ブロード , 3 H) 、 3 . 20 (s , 2 H) 、 2 . 65 (t , 2 H) 、 1 . 68 (t , 4 H) 、 1 . 45 (s , 9 H) 、 1 . 20 - 1 . 02 (m , 2 H) 。

【化 7 5 】

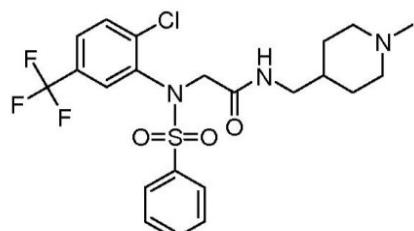


【 0 2 3 1 】

実施例 18 : *tert* - ブチル (2 - (2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) エチル) カルバマートの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、(2 - アミノ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS : 558 (M + Na)。1H - NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) : 7.69 (m, 2H)、7.57 (m, 5H)、7.38 (s, 1H)、4.15 (s, 2H)、3.42 (t, 2H)、3.29 (t, 2H)、1.46 (s, 9H)。

10

【化 76】

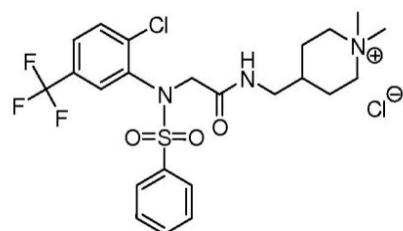


【0232】

実施例 19 : 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アセトアミドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチルアミンが 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS : 504 (M + H)。1H - NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) : 7.82 (s, 1H)、7.72 - 7.64 (m, 5H)、7.58 - 7.52 (m, 2H)、4.35 (ブロード s, 2H)、3.06 (d, 2H)、2.95 (d, 2H)、2.34 (s, 3H)、2.14 (t, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.28 (m, 3H)。

20

【化 77】



【0233】

実施例 20 : 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) メチル) - 1,1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムクロリドの合成。標記化合物は、ベンゼンスルホニルクロリドが 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリドと置換され、(1,1 - デミチル - ピペリジン - 4 - イル) - 塩化メチルアミウム (ethylamium chloride) が 4 - アミノメチルピリジンと置換されたことを除き、2 - [(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドの手順に従い調製された。LC/MS : 518 (M + H)。1H - NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) : 7.89 (s, 1H)、7.72 - 7.64 (m, 5H)、7.58 - 7.52 (m, 2H)、4.38 (ブロード s, 2H)、3.50 - 2.94 (m, 10H)、2.00 - 1.75 (m, 5H)、1.45 - 1.32 (m, 2H)。

40

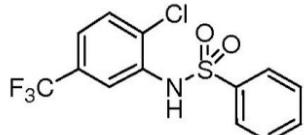
50

H)。

【0234】

実施例21：2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-アセトアミドの合成。

【化78】



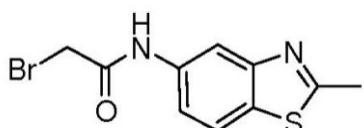
10

【0235】

N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドの合成。ピリジン(5 mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.41 mL, 3 mmol)の溶液に、0°Cの塩化ベンゼンスルホニル(0.44 mL, 3.1 mmol)を滴下して添加した。添加後、同じ温度で2時間、反応物を攪拌した。次に、それを0°Cの2N HCl(20 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を鹹水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。得られた粗生成物を、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物中で再結晶化し、N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドを得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)：7.93(s, 1H)、7.82-7.79(m, 2H)、7.61-7.55(m, 1H)、7.50-7.44(m, 2H)、7.38(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.28(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.13(s, 1H)。MS: MNa⁺ = 358。

20

【化79】



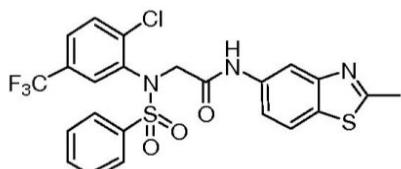
30

【0236】

2-ブロモ-N-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アセトアミドの合成。ジクロロメタン(10 mL)中の2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(4.93 mg, 3 mmol)およびトリエチルアミン(0.42 mL, 3 mmol)の溶液に、0°Cのジクロロメタン(5 mL)中の臭化ブロモアセチル(0.26 mL, 3 mmol)の溶液を滴下して添加した。添加後、この温度で1時間、反応物を攪拌した。次に、それを水(20 mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で除去し、得られた残留物をヘキサンで洗浄し、2-ブロモ-N-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アセトアミドを得、これはさらに精製することなく使用された。

【化80】

40



【0237】

2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-アセトアミドの合成。アセトニトリル(15 mL)中のN-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-

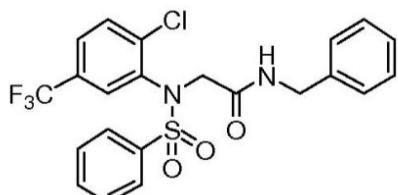
50

ベンゼンスルホンアミド (101 mg, 0.3 mmol)、2-ブロモ-N-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アセトアミド (94 mg, 0.33 mmol)、および炭酸カリウム (46 mg, 0.33 mmol) の混合物を、60°Cで24時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90 ~ 50:50) で精製し、2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-アセトアミドを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.92 (s, 1 H)、8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.77 - 7.55 (m, 9 H)、7.16 (d, J = 0.6 Hz, 1 H)、4.40 (br, s, 2 H)、2.83 (s, 3 H)。MS : M⁺ = 540。 10

[0 2 3 8]

次の化合物は、2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-アセトアミドの手順により調製することができる。当業者は、本発明細書に提供される化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かっている。

【化 8 1】



20

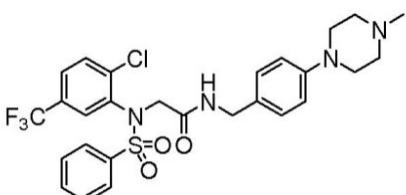
【 0 2 3 9 】

実施例 2 2 : 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ベンジル - アセトアミドの合成。標記化合物は、ベンジルアミンが 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミンと置換されたことを除き、 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - アセトアミドの手順に従い調製された。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.69 - 7.67 (m, 3 H)、 7.57 - 7.52 (m, 4 H)、 7.35 - 7.20 (m, 7 H)、 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2 H)、 4.23 (s, 2 H)。MS : MNa⁺ = 505。

[0 2 4 0]

実施例23：2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-アセトアミドの合成。

【化 8 2】



40

【 0 2 4 1 】

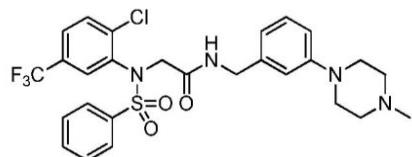
塩化メチレン (1 mL) 中の攪拌した 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホニアミド) 酢酸 (40.3 mg, 0.10 mmol) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド HCl (24.2 mg, 0.13 mmol) 、およびヒドロキシベンゾトリアゾール (17.6 mg, 0.13

mmol) の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド：塩化メチレン(0.1mL:1mL) 中の(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)メタンアミン(20mg、0.10mmol)の溶液を添加した。得られた溶液を室温で1週間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルにより精製し、0:1~1:9のメタノール：塩化メチレンの勾配で溶出し、標記生成物(39.2mg)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：7.64~7.56(m, 3H)、7.50~7.41(m, 4H)、7.15~7.12(m, 1H)、7.11~7.04(m, 2H)、6.97(t, J=5.3Hz, 1H)、6.85~6.78(m, 2H)、4.30(d, J=5.3Hz, 2H)、4.13(ブロードs, 2H)、3.18~3.10(m, 4H)、2.56~2.46(m, 4H)、2.29(s, 3H); C₂₇H₂₈C₁F₃N₄O₃Sに対する計算値、580.15；実測値MS(ESI)(m/z) 581.2(M+1)⁺。

【0242】

実施例24:2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-アセトアミドの合成。

【化83】



10

20

【0243】

塩化メチレン(1mL)中の攪拌した2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホニアミド)酢酸(40.3mg、0.10mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドHCl(24.2mg、0.13mmol)、およびヒドロキシベンゾトリアゾール(17.6mg、0.13mmol)の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド：塩化メチレン(0.1mL:1mL)中の(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)メタンアミン(20mg、0.10mmol)の溶液を添加した。得られた溶液を室温で1週間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルにより精製し、0:1~1:9のメタノール：塩化メチレンの勾配で溶出し、標記化合物(41.5mg、74%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：7.64~7.56(m, 3H)、7.50~7.42(m, 4H)、7.18~7.02(m, 3H)、6.81~6.74(m, 2H)、6.65(d, J=7.4Hz, 1H)、4.35(d, J=8.9Hz, 2H)、4.13(ブロードs, 2H)、3.18~3.10(m, 4H)、2.54~2.45(m, 4H)、2.28(s, 3H); C₂₇H₂₈C₁F₃N₄O₃Sに対する計算値、580.15；実測値MS(ESI)(m/z) 581.2(M+1)⁺。

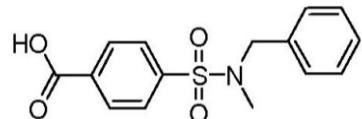
30

【0244】

実施例25:4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドの合成。

40

【化84】



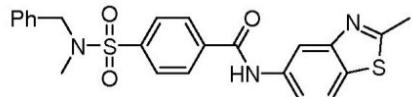
【0245】

4-(N-ベンジル-N-メチルスルファモイル)安息香酸の合成。0°Cのメタノール(60mL)中の攪拌した4-(クロロスルホニル)安息香酸(6.00g、27.2mmol)の溶液に、N-ベンズイルメチルアミン(3.86mL、29.9mmol)を添加し、続いてトリエチルアミン(5.31mL、38.1mmol)を添加した。反

50

応混合物を室温で24時間攪拌した。次に、1N HCl (200mL) でクエンチし、濾過し、水 (200mL) で洗浄した。粗生成物をエタノールからの再結晶化により精製し、白色固体として7.45gの標記化合物を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 13.50 (s, 1H)、8.16 (d, J = 8.7Hz, 2H)、7.95 (d, J = 8.4Hz, 2H)、7.35 - 7.27 (m, 5H)、4.15 (s, 2H)、2.55 (s, 3H)。

【化85】



10

【0246】

4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドの合成。ジクロロメタン (5mL) 中の 4 - (N - ベンジル - N - メチルスルファモイル) 安息香酸 (140mg, 0.46mmol) の懸濁液に、室温の塩化オキサリル (47μL, 0.55mmol)、続いてDMFを2滴添加した。1時間攪拌した後、蒸発により溶媒および過剰な塩化オキサリルを除去し、白色固体として粗酸塩化物を得、これは次のステップに直接使用された。

【0247】

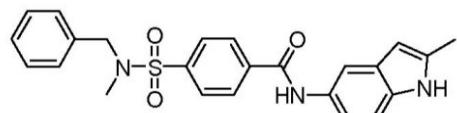
上で得た酸塩化物をジクロロメタン (5mL) 中に再溶解し、次に、ジクロロメタン (5mL) 中の 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (68mg, 0.42mmol) およびトリエチルアミン (128μL, 0.92mmol) の溶液に添加した。添加後、反応物を室温に温め、1時間攪拌した。次に、それを 1N HCl (20mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (20mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を鹹水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラム (酢酸エチル : ヘキサン = 40 : 60) を通して精製し、白色固体として 140mg の化合物 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドを得た。収率 67%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 8.23 (d, J = 1.8Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8.4Hz, 2H)、7.93 - 7.91 (m, 2H)、7.82 (d, J = 8.7Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 9.0, 2.1Hz, 1H)、7.36 - 7.28 (m, 5H)、4.17 (s, 2H)、2.85 (s, 3H)、2.63 (s, 1H)。MS : M⁺ = 452。

20

【0248】

実施例 26 : 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - ベンズアミドの合成。

【化86】



30

【0249】

4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - ベンズアミドは、実施例 25 の 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドと同じ手順で調製された。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 8.79 (s, 1H)、8.05 (d, J = 6.6Hz, 2H)、7.88 (d, J = 7.5Hz, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.30 - 7.27 (m, 6H)、6.19 (s, 1H)、4.16 (s, 2H)、2.62 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)。MS : MNa⁺ = 456。

【0250】

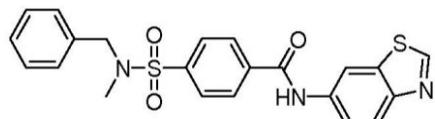
40

次の化合物は、4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドの手順で調製することができる。当業者は、本発明細書に提供される化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、開始材料、および精製方法をどのように置換するかを分かっている。

【0251】

実施例27：N-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-ベンズアミドの合成。

【化87】



10

【0252】

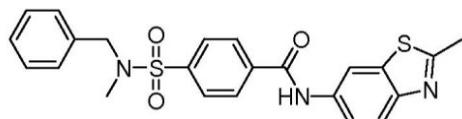
N-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-ベンズアミドは実施例1の4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドと同じ手順で調製された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：8.96 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.61 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H)、7.35 - 7.27 (m, 5H)、4.15 (s, 2H)、2.62 (s, 3H)。MS : MH⁺ = 438。

20

【0253】

実施例28：4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-ベンズアミドの合成。

【化88】



30

【0254】

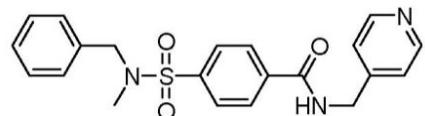
4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-ベンズアミドは、実施例1の4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドと同じ手順で調製された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.93 - 7.88 (m, 3H)、7.46 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H)、7.35 - 7.31 (m, 5H)、4.18 (s, 2H)、2.84 (s, 3H)、2.64 (s, 3H)。MS : MH⁺ = 452。

40

【0255】

実施例29：4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンズアミドの合成。

【化89】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：8.49 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_{ar})、7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、7.36 - 7.25 (m, 7H)、4

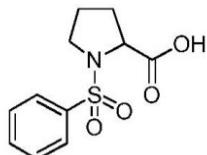
50

. 6 6 (d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) 、 4 . 1 2 (s , 2 H) 、 2 . 5 9 (s , 3 H) 。
M S : M H ⁺ = 3 9 6 。

【 0 2 5 6 】

実施例 3 0 : 1 - ベンゼンスルホニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミドの合成。

【 化 9 0 】



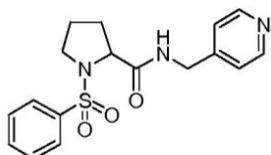
10

【 0 2 5 7 】

0 の 1 N NaOH (3 4 . 8 mL, 3 4 . 8 mmol) 中の D , L - プロリン (2 . 0 0 g, 1 7 . 4 mmol) の溶液に、塩化ベンゼンスルホニル (benzene sulfonyl chloride) (2 . 6 5 mL, 2 0 . 8 mmol) をゆっくり添加した。添加後、反応物を室温で 2 4 時間攪拌した。次に、混合物の pH を 1 1 ~ 1 2 に調節し、酢酸エチル (2 × 3 0 mL) で洗浄した。水層を pH 1 ~ 2 に酸性化し、酢酸エチル (3 0 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、白色固体として 4 . 1 4 g の 1 - (フェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を得た。 ¹ H NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) : 7 . 9 1 - 7 . 8 8 (m , 2 H , CH_{ar}) 、 7 . 6 7 - 7 . 5 3 (m , 3 H , CH_{ar}) 、 4 . 3 3 - 4 . 2 9 (m , 1 H , CH) 、 3 . 5 8 - 3 . 5 1 (m , 1 H , CH) 、 3 . 3 3 - 3 . 2 5 (m , 1 H , CH) 、 2 . 1 7 - 1 . 7 4 (m , 4 H , 2 × CH₂) 。 M S : M H ⁺ = 2 5 6 。

20

【 化 9 1 】



30

【 0 2 5 8 】

ジクロロメタン (5 mL) 中の 1 - (フェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 2 8 mg, 0 . 5 mmol) の懸濁液に、室温の塩化オキサリル (5 1 μ L, 0 . 6 mmol) 、続いて N , N - ジメチルホルムアミドを 3 滴添加した。1 時間攪拌した後、蒸発により溶媒および過剰な塩化オキサリルを除去し、白色固体として粗酸塩化物を得、これは次のステップに直接使用された。

【 0 2 5 9 】

得られた酸塩化物を、ジクロロメタン (5 mL) に再溶解し、次に 0 のジクロロメタン (5 mL) 中のピリジン - 4 - イルメタンアミン (4 6 μ L, 0 . 4 5 mmol) およびトリエチルアミン (1 3 9 μ L, 1 mmol) の溶液に添加した。添加後、反応物を室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。次に、それを水 (2 0 mL × 2) 、鹹水 (2 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶液を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 2 : 9 8 ~ 4 : 9 6) により精製し、1 4 5 mg の標記化合物を得た。 ¹ H NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) : 8 . 5 8 (d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) 、 7 . 8 8 - 7 . 8 5 (m , 2 H) 、 7 . 7 1 - 7 . 6 6 (m , 1 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 5 6 (m , 2 H) 、 7 . 4 6 (s , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 5 (m , 2 H) 、 4 . 6 5 - 4 . 4 3 (m , 2 H) 、 4 . 1 9 - 4 . 1 5 (m , 1 H) 、 3 . 6 4 - 3 . 5 8 (m , 1 H) 、 3 . 2 4 - 3 . 1 6 (m , 1 H) 、 2 . 2 4 - 2 . 1 9 (m , 1 H) 、 1 . 7 8 - 1 . 6 0 (m , 3 H) 。 M S : M H ⁺ = 3 4 6 。

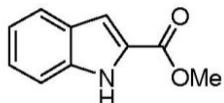
40

50

【0260】

実施例31：1-(フェニルスルホニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成。

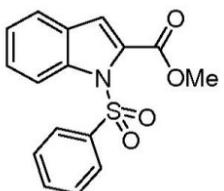
【化92】



【0261】

メチル 1H-インドール-2-カルボン酸塩の合成。メタノール (50 mL) 中の 1H-インドール-2-カルボン酸 (1.61 g, 10 mmol) および濃縮硫酸 (0.5 mL) の反応混合物を 24 時間還流した。次に、蒸発により溶媒を除去し、続いて水 (50 mL) を添加した。重炭酸ナトリウム粉末で pH を 7 ~ 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、濃縮し、薄褐色固体として、1.58 g の標記化合物を得た。この材料は、さらに精製することなく使用された。MS : MNa⁺ = 338。

【化93】



10

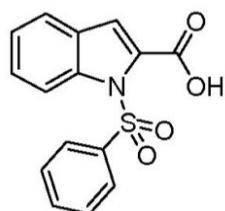
20

【0262】

メチル 1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸塩の合成。N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のメチル 1H-インドール-2-カルボン酸塩 (350 mg, 2 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (60%, 120 mg, 3.0 mmol) を添加し、続いて室温で、塩化ベンゼンスルホニル (0.26 mL, 2 mmol) を添加した。1 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、鹹水 (20 mL × 3) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 5 : 95 ~ 20 : 80) で精製し、白色固体として 605 mg の標記化合物を得た。

30

【化94】



【0263】

40

1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸の合成。テトラヒドロフラン / メタノール / 水 (5 : 5 : 1, 11 mL) 中のメチル 1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-カルボン酸塩 (473 mg, 1.5 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (441 mg, 10.5 mmol) を添加した。反応混合物を、5 時間還流に加熱した。室温に冷却した後、それを濃縮し、続いて水 (10 mL) を添加した。1 N HCl で pH を 2 に調節し、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。組み合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンおよびヘキサンの混合物中で再結晶化することにより精製し、白色固体として、295 g の標記化合物を得た。

【化95】



【0264】

1 - (フェニルスルホニル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミドの合成。ジクロロメタン (5 mL) 中の 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (151 mg, 0.5 mmol) の懸濁液に、室温の塩化オキサリル (51 μ L, 0.6 mmol)、続いて N, N - ジメチルホルムアミドを 3 滴添加した。1 時間攪拌した後、蒸発により溶媒および過剰な塩化オキサリルを除去し、白色固体として粗酸塩化物を得、これは次のステップに直接使用された。 10

【0265】

酸塩化物を、ジクロロメタン (5 mL) に再溶解し、次に、0 のジクロロメタン (5 mL) 中のピリジン - 4 - イルメタンアミン (46 μ L, 0.45 mmol) およびトリエチルアミン (139 μ L, 1 mmol) の溶液に添加した。添加後、反応物を室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。次に、それを水 (20 mL)、鹹水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を分取 TLC (酢酸エチル : ヘキサン = 70 : 30) により精製し、86 mg の標記化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.53 (s, 2 H)、8.07 - 8.00 (m, 3 H)、7.52 - 7.16 (m, 9 H)、6.96 (s, 1 H)、4.65 (d, J = 5.4 Hz, 2 H)。MS : MH⁺ = 392。 20

製剤

【0266】

本発明は、本発明による共有結合閉環状 DNA 阻害剤を含む組成物または製剤にも関する。一般に本発明の組成物は、共有結合閉環状 DNA の形成を伴う疾患、例えば B 型肝炎感染の治療または防止を提供するのに有効である、本発明による有効量の 1 つ以上の官能化スルホンアミドおよびその塩、ならびに 1 つ以上の賦形剤を含む。 30

【0267】

本発明の目的のため、用語「賦形剤」および「担体」は、本発明の説明全体を通じ互換的に使用され、前記用語は、本明細書において、「安全かつ有効な薬学的組成物を製剤化する実践において使用される成分」として定義される。

【0268】

配合者は、賦形剤が、送達の全体的なビヒクルの一部としてだけでなく、活性成分のレスピエントによる有効吸収率を達成するための手段を果たす、安全で安定かつ機能的な医薬品の送達を果たすように主に使用されることを理解する。賦形剤は、不活性充填剤であるのと同程度に単純かつ直接的な役割を果たし得るか、または本明細書に使用される賦形剤は、胃への成分の安全な送達を確実にするための pH 安定化系またはコーティングの一部であり得る。配合者は、本発明の化合物が改善された細胞能、薬物動態性質、ならびに改善された経口生体利用能を有するという事実も利用することができる。 40

【0269】

本教示は、本明細書に記載される少なくとも 1 つの化合物と、1 つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とを含む薬学的組成物も提供する。そのような担体の実施例は当業者に周知であり、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) に記載されるもの等の許容される手順に従い調製することができ、その全 50

開示は、全ての目的において、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される」とは、毒性の観点から薬学的用途における使用にふさわしく、活性成分と不適切に作用しない成分を指す。したがって、薬学的に許容される担体は、製剤中の他の成分と適合性があり、生物学的に許容されるものである。補助的な活性成分もまた、薬学的組成物中に組み込むことができる。

【0270】

本教示の化合物は、そのまで、または従来の薬学的担体と組み合わせて、経口的または非経口的に投与することができる。適用可能な固体担体には、風味剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動促進剤、圧縮補助剤、結合剤もしくは錠剤崩壊剤、または封入材料が挙げられる。本化合物は、従来の様式、例えば、既知の抗ウイルス剤に使用されるものと類似の様式で製剤化することができる。本明細書に開示される化合物を含有する経口製剤は、錠剤、カプセル、バッカル剤形、トローチ、ロゼンジ、および経口用の液体、懸濁液、または溶液を含む、従来使用されるあらゆる経口剤形を含み得る。粉末の場合、担体は、微細に分割された固体であり得、これは、微細に分割された化合物との混合物である。錠剤の場合、本明細書に開示される化合物は、適切な比率で必要な圧縮性質を有する担体と混合され、所望の形状および大きさ圧縮される。粉末および錠剤は、最大 99 %の化合物を含有することができる。

【0271】

カプセルは、本明細書に開示される 1 つ以上の化合物（複数可）と、薬学的に許容されるデンプン（例えばコーンスターク、ジャガイモデンプン、またはタピオカデンプン）、糖類、人口甘味剤、粉末セルロース（例えば結晶性および微小結晶性セルロース）、粉類、ゼラチン、ガム等の不活性充填剤および／または希釈剤（複数可）の混合物を含有することができる。

【0272】

有用な錠剤製剤は、従来の圧縮法、湿式造粒法、または乾式造粒法により作製され、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微小結晶性セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリジン、アルギン酸、アカシアガム、キサンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、スクロース、ソルビトール、リン酸 2 カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融ワックス、およびイオン交換樹脂を含むがこれらに限定されない、薬学的に許容される希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁化剤もしくは安定化剤を利用することができる。表面改質剤には、非イオンおよびアニオン表面改質剤が含まれる。表面改質剤の代表的な例としては、ポロキサマー 188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール (cetostearyl alcohol)、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、およびトリエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書の経口製剤は、標準的な遅延または持続放出製剤を利用して、本化合物（複数可）の吸収を変化させることができる。経口製剤はまた、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含有する水または果汁中の本明細書に開示される化合物を投与することからなる。

【0273】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシル、および吸入送達用の調製に使用され得る。本教示の化合物は、水、有機溶媒、もしくはその両方の混合物、または薬学的に許容される油または脂質等、薬学的に許容される液体担体中に溶解または懸濁することができる。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、風味剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘性調節剤、安定化剤、および浸透圧調節剤等の他の好適な薬学的添加剤を含有し得る。経口および非経口投与のための液体担体の例には、水（特に、本明細書に記載される添加剤を含有するもの、例えば、カルボキシメチルセルロー

10

20

30

40

50

スナトリウム溶液等のセルロース誘導体)、アルコール(一価アルコールおよび多価アルコールを含む、例えばグリコール)およびそれらの誘導体、ならびに油(例えば、分留ココナツ油およびラッカセイ油)が挙げられるがこれらに限定されない。非経口投与に関して、担体は、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピル等の、油性エステルであり得る。減菌液体担体は、非経口投与用の減菌液体形態の組成物に使用される。圧縮組成物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の薬学的に許容される推進剤であり得る。

【0274】

減菌溶液または懸濁液である液体薬学的組成物は、例えば筋肉内、腹腔内、または皮下注射により利用され得る。減菌溶液は静脈内投与することもできる。経口投与用の組成物は、液体または固体のいずれかの形態であり得る。 10

【0275】

好ましくは、薬学的組成物は、例えば錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒、または坐剤等の単位投薬形態である。そのような形態では、薬学的組成物は、適切な量の化合物を含有する単位用量(複数可)に再分化され得る。単位投薬形態は、パッケージ化された組成物、例えば、小包の粉末、バイアル、アンプル、充填済みのシリンジ、または液体を含有する小袋であり得る。あるいは、単位投薬形態は、カプセルまたは錠剤そのものであるか、またはそれは、パッケージ形態の適切な数の任意のそのような組成物であってよい。このような単位投薬形態は、約1mg/kgの化合物から約500mg/kgの化合物を含有し得、単回投与または2回以上の用量で提供され得る。このような用量は、経口、移植片経由、非経口(静脈内、腹腔内、および皮下注射を含む)、直腸内、膣内、ならびに経皮を含む、本化合物(複数可)をレシピエントの血流に送るのに有用な任意の様式で投与することができる。 20

【0276】

特定の疾患もしくは障害の治療または阻害のために投与されるとき、有効投薬量は、利用される特定の化合物、投与モード、治療される状態の重篤度、ならびに治療される個人に関連する様々な身体要因により変動し得ることを理解する。治療用途において、本教示の化合物は、既に疾患に罹患する患者に、疾患の症状およびその合併症を治癒または少なくとも部分的に寛解するのに十分な量で提供され得る。特定の個人の治療に使用される投薬量は、典型的には、担当の医師によって主観的に決定されなければならない。伴う変動要因は、特定の状態およびその状況ならびに患者の大きさ、年齢、および応答パターンを含む。 30

【0277】

いくつかの場合では、これらに限定されないが、計量吸入器、呼吸作動吸入器、多用量乾燥粉末吸入器、ポンプ、圧搾起動噴霧スプレーディスペンサー、エアロゾルディスペンサー、およびエアロゾルネブライザ-等の装置を使用して、患者の気道に化合物を直接投与することが望ましい場合がある。鼻腔内または気管支内吸入による投与に関して、本教示の化合物は、液体組成物、固体組成物、またはエアロゾル組成物に製剤化され得る。液体組成物は、図示として、1つ以上の薬学的に許容される溶媒に溶解される、部分的に溶解される、または懸濁される本教示の1つ以上の化合物を含み得、例えばポンプまたは圧搾起動噴霧スプレーディスペンサーにより投与され得る。溶媒は、例えば等張生理食塩水または静菌水であり得る。固体組成物は、図示として、ラクトースまたは気管支内使用に許容される他の不活性粉末と混合される本教示の1つ以上の化合物を含む粉末調製物であり得、例えばエアロゾルディスペンサー、または吸入のために、固体組成物を被覆するカプセルを破壊するまたは穿刺し、固体組成物を送達する装置により投与され得る。エアロゾル組成物は、図示として、本教示の1つ以上の化合物、推進剤、界面活性剤、および共溶媒のうちの1つ以上を含み得、例えば計量装置により投与され得る。推進剤は、クロロフルオロカーボン(CFC)、ヒドロフルオロアルカン(HFA)、または生理学的および環境的に許容される他の推進剤であり得る。 40

【0278】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される化合物は、非経口的または腹腔内に投与され得る。これらの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはエステルの溶液または懸濁液は、ヒドロキシル-プロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合される水中で調製することができる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物中に調製することができる。通常の保管および使用条件下において、これらの調製物は、典型的に、微生物の成長を阻害するための保存剤を含有する。

【0279】

注射剤に好適な薬学的形態には、滅菌水溶液もしくは懸濁液、および滅菌注射可能溶液もしくは懸濁液の即時調製のための滅菌粉末を挙げることができる。いくつかの実施形態では、形態は滅菌であり得、その粘度はシリングを通して流れることが可能である。形態は、好ましくは、製造および保管の条件下で安定であり、細菌および真菌等の微生物の混入作用から保護することができる。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、その好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散培地であり得る。

10

【0280】

本明細書に記載される化合物は、経皮的に投与され得る、すなわち、上皮および粘膜組織を含む身体の表面および身体上の管の内層を横切って投与され得る。このような投与は、ローション、クリーム、発泡体、パッチ、懸濁液、溶液、および坐剤（直腸および腔）で、本教示の化合物（薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、またはエステルを含む）を使用して実行することができる。

20

【0281】

経皮投与は、本明細書に開示される化合物等の化合物、ならびに化合物に対して不活性であり得る、皮膚に対して非毒性であり得る、および皮膚を介した血流中への全身吸収のための組成物の送達を可能にする担体を含有する経皮パッチの使用を通して達成され得る。担体は、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲル、ならびに閉塞装置等の様々な形態を取ることができる。クリームおよび軟膏は、水中油型または油中水型のいずれかの粘稠液または半固体エマルジョンであり得る。化合物を含有する石油または親水性石油中に分散された吸収性粉末から構成されるペーストもまた、好適であり得る。担体を含むまたは含まない化合物を含有するリザーバを被覆する半透膜、または本化合物を含有するマトリックス等、種々の閉塞装置を使用して、本化合物を血流中に放出することができる。他の閉塞装置が、文献上で知られている。

30

【0282】

本明細書に記載される化合物は、従来の坐剤の形態で、直腸または腔から投与され得る。坐剤製剤は、坐剤の融点を変更するワックスを添加してまたは添加せずに、ココアバター、およびグリセリンを含む従来の材料から作製され得る。様々な分子量のポリエチレングリコール等の水溶性坐剤基剤も使用することができる。

【0283】

液体製剤またはナノカプセルは、インピトロまたはインピボのいずれかで、本教示の化合物を宿主細胞内に導入するために使用され得る。液体製剤およびナノカプセルは、当該技術分野において既知の方法により調製され得る。

40

【0284】

本教示の化合物の有効性を増加させるために、化合物と、標的疾患の治療に有効である他の薬剤を組み合わせることが望ましい場合がある。例えば、標的疾患の治療に有効である他の活性化合物（すなわち、他の活性成分または薬剤）は、本教示の化合物と共に投与され得る。他の薬剤は、本明細書に開示される化合物と同時または異なる時点で投与することができる。

【0285】

本教示の化合物は、哺乳類、例えばヒト対象における病的状態もしくは障害の治療または阻害に有用であり得る。本教示は、したがって、哺乳類に、本教示の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）または本教示の1つ以上の化合物を含む薬学的組成物を、薬学

50

的に許容される担体との組み合わせまたは関連で提供することによって、病的状態もしくは障害を治療または阻害する方法を提供する。本教示の化合物は、病的状態もしくは障害を治療または阻害するために、単独で、または他の治療上有効な化合物もしくは療法と組み合わせて投与され得る。

【0286】

本発明に従う組成物の非限定的な例としては、約0.001mg～約1000mgの本発明による1つ以上の官能化スルホンアミド、および1つ以上の賦形剤、約0.01mg～約100mgの1つ以上の本発明による官能化スルホンアミドおよび1つ以上の賦形剤、ならびに約0.1mg～約10mgの1つ以上の本発明による官能化スルホンアミドおよび1つ以上の賦形剤が挙げられる。

10

手順

【0287】

次の手順は、共有結合閉環状DNA形成阻害剤としての化合物の評価および選択に利用され得る。

【0288】

細胞培養：HepG2.2.15細胞を、10%のウシ胎仔血清、100U/mlのペニシリン、および100μg/mlのストレプトマイシン+400μg/mlのG418で補足されたDMEM/F12培地(Mediatech, Manassas, VA)中に維持した。テトラサイクリン誘導性HBV産生細胞、具体的にはHepDE19およびHepDES19細胞を、HepG2.2.15と同じ方式で維持したが、1μg/mlのテトラサイクリンを添加した(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cucanati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007.)。HepDE19およびHepDES19細胞においてHBV複製およびcccDNA形成を開始させるために、テトラサイクリンを培養培地から除去し、示される時間期間の間、細胞を培養した。

20

【0289】

高処理化合物スクリーニングおよびアッセイ：HepDE19細胞は、コンフルエントまでテトラサイクリン含有培地下で培養され、次に、細胞はトリプシン処理され、HBV複製を誘発するために、テトラサイクリンを含まない培地で、 5.0×10^4 細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートに播種された。細胞播種直後、自動液体処理装置(Bectman Coulter, Brea, CA)により、1.0%のDMSO中10μMの最終濃度で、化合物をスクリーニングプレートに添加した。各スクリーニングプレートは、80の化合物試験ウェル、4つの1.0%のDMSOのみを含む細胞のウェル、4つのDMSOを含み細胞を含まないウェル、および参照阻害剤として、4つのDMSOと50μMのラミブジン(3TC)を含む細胞のウェルからなった。スクリーニングプレートを、5.0%のCO₂雰囲気下で、37℃で7日間インキュベートした。以下のように、間接ELISAアッセイにより、細胞内HBeAg(プレコア)蓄積量をアッセイした。培地をウェルから除去し、細胞単層を20分間100%の氷冷メタノールで固定し、続いて0.5%のTween-20(PBST)を含有するPBSTで2回洗浄し(各150μl)、室温で1分間インキュベートした。4℃で、2%のウシ血清アルブミン(PBST/BSA)を含有する100μlのPBSTでウェルを12時間遮断し、続いて、1:3200で希釈した25μlのPBST/BSA含有マウスモノクローナル抗HBeAg Ab(クローンM2110146、Fitzgerald International, Acton MA)と共に、37℃で1時間インキュベートした。洗浄の間にプレートを600rpmで4分間振盪させたことを除き、ウェルを上記のようにPBSTで3回洗浄した。この後に、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗マウスAb(1:5000希釈)を含有する25μlのPBST/BSAを添加し、37℃で1時間インキュベートした。このステップの後に、振盪させながら3回洗浄し、50ulのBM青色POD基質(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)を添加した。シグナルを20分間発色させ、650nmの波長で吸光度を決定し、参照読取は490

30

40

50

nmであった。シグナルが50%減少したウェルは、適合化合物(hit compound)と定義された。

【0290】

適合化合物の活性を確認するために、50%の分泌活性(EC₅₀)を阻害する有効濃度は、50 μM~0.016 μM(半ログステップで)の濃度で、2重ウェルで化合物と共に細胞をインキュベートし、上述のELISAを実行し、XLfit 4.0 (IDBS; Bridgewater, NJ)を用いた結果の最良適合曲線を分析することにより決定された。阻害の程度は、DMSOのみが細胞と共にインキュベートされた複数の負の対照サンプルに対して計算された。加えて、各プレートは、参照阻害剤として50 μMの3TCを含有する複数のウェルを有した。0.5を上回るR²値を有する曲線のみが有効なEC₅₀値を生成すると見なされた。 10

【0291】

50%の細胞毒性(CC₅₀)を呈する濃度は、化合物の不在と比較した細胞成長の阻害を検出するために、1.0 × 10⁴細胞/ウェル(20%コンフルエント)で細胞を平板培養することにより決定された。細胞プレートは、次に、上述のように化合物希釈物および対照物と共にインキュベートされ、追加の3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-臭化ジフェニルテトラゾリウム(MTT, Sigma-Aldrich)が0.5 mg/mlの最終濃度に添加された(Mosmann, T. 1983.)。プレートを37℃で4時間再度インキュベートし、その後、培地と等しい容量(100 μl)で10%のSDS/0.01N HClを各ウェルに添加し、続いて一晩インキュベートした。Rainbow分光光度計(Tecan US Inc., Durham, NC)において、570 nm(630 nmの参照波長)で吸光度を読み取り、上述のようにXLfit 4.0で分析した。 20

【0292】

各化合物の選択指数(SI)は、SI = CC₅₀ / EC₅₀として決定された。SI > 4に適合する化合物は、HBsAg発現の大部分がcccDNA依存であるHepG2.2.15細胞を通して逆スクリーニングされた。HepG2.2.15細胞においてHBsAgレベルを優位に減少させなかったこれらの化合物は2次アッセイにまわされた。 30

【0293】

ウイルス核酸分析：総細胞RNAは、製造者の指示に従い、TRIZol試薬(Invitrogen, Grand Island, NY)で抽出された。総細胞RNAのうちの10マイクログラムが2.2Mのホルムアルデヒドを含有する1.5%のアガロースゲルに分解され、20 × SSC緩衝液中のHybond-XL膜(GE Healthcare, Piscataway, NJ)上に移行された。細胞内ヘパドナウイルスコアDNAおよびcccDNA(Hirt DNA)は、前述されるように抽出された(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007. Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007. Guo, H., R. Mao, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2010. Guo, H., W. S. Mason, C. E. Aldrich, J. R. Saputelli, D. S. Miller, A. R. Jilbert, and J. E. Newbold. 2005.)。6ウェルプレートのうちの1つのウェルから回収されたDNAサンプルの半分は、電気泳動により、1.2%のアガロースに分解され、Hybond-XL膜に吸収された。膜は、負のヘパドナウイルスで標識された-³²P-UTP(800 Ci/mmol, Perkin Elmer)(DNAを検出)または正鎖(RNAを検出)特異的完全長リボブロープのいずれかで調査され、phosphor imagerスクリーニングに(Fujifilm, Tokyo, Japan)曝された。ハイブリダイゼーションシグナルは、Typhoon FLA-7000(GE Healthcare)により可視化され、ImageQuant TLソフトウェア(GE Healthcare)で定量化された。 40 50

【0294】

内因性DNAポリメラーゼ連鎖反応(EPR)：EPRは、変更を加えて前述のように実施された(Guo, H., R. Mao, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2010.)。簡潔に、EPR混合物は、テトラサイクリンを含まない培地で培養されたHepDE19細胞の上清から濃縮された10μlのHBVビリオンストック(約5×10⁷ゲノム等量)(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007.)+0.3MのNaCl、0.1MのTris-HCl(pH 8.0)、20mMのMgCl₂、2mMのジチオスレートル、0.2%(vol/vol)のNonidet P-40、それぞれ0.2mMのdATP/dGTP/dTTP、および10μMの-³²P-dCTPからなる15μlの2×EPR緩衝液で構築された。示されるように化合物が添加され、30μlの反応容量になるように補足された。正の対照として、2×EPR緩衝液中0.2mMのdGTPは0.2mMのddGTPと置き換えられた。37で1時間インキュベートした後、反応溶液をWhatman 3Mフィルタ(Millipore, Billerica, MA)上に散在させ、10%の3塩化酸で30分間室温ですすぎ、次に95%のエタノールでそれぞれ5分間3回洗浄した。酸不溶性³²Pの放射活性(1分当たりの数値、CPM)は、液体シンチレーション計数器(PerkinElmer, Waltham, MA)計数された。

【0295】

HTSによる新規cccDNA阻害剤の識別：化合物は、最初に10μMでスクリーニングされ、続いてHBeAgがcccDNA依存様式で発現され、cccDNAの代理読み出しとして機能するHepDE19細胞系を使用して、EC₅₀を決定した(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007.)。cccDNAの確立および/または維持の阻害剤を識別するために、テトラサイクリンの除去と同時に化合物が添加された。HBeAgは、社内で開発された間接ELISAまたは市販のELISAアッセイを使用して検出された。50%のHBeAgレベルの減少をもたらす非毒性化合物は第1適合と言明された。適合は、HBeAgが、主にcccDNA依存様式で生成されるHepG2.2.15細胞において逆スクリーニングされた。EC₅₀およびCC₅₀の決定後、確認された適合が選択され、十分なcccDNA蓄積を確実にするために、HepDE19細胞がテトラサイクリン除去後に10μMの化合物と共にインキュベートされた(合計インキュベーション時間14日)、サザンプロットによるHBV cccDNAの測定にまわされた。図1は、2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドの代表的なデータを表す。図4は、4-(ベンジル-メチル-スルファモイル)-N-(2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミドの代表的なデータを表す。

【0296】

HepDES19細胞におけるcccDNA蓄積を阻害する化合物の識別：化合物は、HepDE19細胞より高レベルのcccDNA生成を有するHepDES19細胞で試験された(Guo, H., D. Jiang, T. Zhou, A. Cuconati, T. M. Guo, and J. T. Guo. 2007.)。簡潔に、テトラサイクリンの除去後、HepDES19細胞は、未処理のままか、または段階的に濃縮した化合物で処理され、テトラサイクリンを含まない培地は、新しい化合物の補充により2日に1回交換された。全ての実験群におけるDMSOの濃度は、0.1%で標準化された。細胞は、12日目に採取され、ウイルスRNA(上段のパネル)、コアDNA(中央のパネル)、およびHirt DNA(DP-rcDNAおよびcccDNA)(下段のパネル)が抽出され、それぞれ、ノーザンプロットおよびサザンプロットにより分析された。Hirt DNAプロットの短い曝露は、DP-rcDNAシグナルの定量決定のために使用された。2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミノ]-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミドによる処理は、推定上のcccDNA

前駆体 D P - r c D N A の有意な減少を伴って、 E C ₅₀ が 10 μ M の H e p D E S 1 9 細胞において、 c c c D N A の用量依存による減少をもたらした（図 2、下段のパネル）。 D P - r c D N A と c c c D N A との間の減少は、未処理の対照と比較して比例した。 H e p D E S 1 9 細胞における c c c D N A 形成は、導入遺伝子由来の p g R N A 転写および D N A 複製によりもたらされたが、高濃度での化合物処理で観察されたウイルス R N A および D N A 複製中間体のわずかな減少（図 2 の上段および中段のパネル）は、 c c c D N A の減少を定量的に説明せず、それらの減少は、一旦確立されたら、 H B V の安定した細胞系における総ウイルス R N A および D N A 生成の約 10 % をもたらす c c c D N A の減少の結果であるはずである（ C h o u , Y . . C . , K . S . J e n g , M . L . C h e n , H . H . L i u , T . L . L i u , Y . L . C h e n , Y . C . L i u , C . P . H u , and C . C h a n g . 2 0 0 5 . G u o , H . , T . Z h o u , D . J i a n g , A . C u c o n a t i , G . H . X i a o , T . M . G u o , and J . T . G u o . 2 0 0 7 . Z h o u , T . , H . G u o , and J . T . G u o , A . C u c o n a t i , A . M e h t a , and T . M . B l o c k . 2 0 0 6 . ）。

【 0 2 9 7 】

コンフルエントな細胞に対して非毒性を証明した濃度の 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドによる処理は、推定上の c c c D N A 前駆体 D P - r c D N A の類似するレベルの減少を伴って、 E C ₅₀ が 3 μ M の H e p D E S 1 9 細胞において、 c c c D N A の減少をもたらした（図 5、下段のパネル）。 D P - r c D N A と c c c D N A との間の減少は、未処理の対照と比較して比例した。 H e p D E S 1 9 細胞における c c c D N A 形成は、導入遺伝子由来の p g R N A 転写および D N A 複製によりもたらされたが、高濃度での 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドによる処理で観察されたウイルス R N A および D N A 複製中間体のわずかな減少（図 5 の上段および中段のパネル）は、 c c c D N A の減少を定量的に説明せず、それらの減少は、一旦確立されたら、 H B V の安定した細胞系における総ウイルス R N A および D N A 生成の約 10 % をもたらす c c c D N A の減少の結果であるはずである（ C h o u , Y . C . , K . S . J e n g , M . L . C h e n , H . H . L i u , T . L . L i u , Y . L . C h e n , Y . C . L i u , C . P . H u , and C . C h a n g . 2 0 0 5 . G u o , H . , T . Z h o u , D . J i a n g , A . C u c o n a t i , G . H . X i a o , T . M . G u o , and J . T . G u o . 2 0 0 7 . Z h o u , T . , H . G u o , and J . T . G u o , A . C u c o n a t i , A . M e h t a , and T . M . B l o c k . 2 0 0 6 . ）。

【 0 2 9 8 】

2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドは、 H B V ポリメラーゼ阻害剤ではない。 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドが c c c D N A 形成を直接標的とするという概念は、 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドがインビトロ内因性ポリメラーゼ連鎖反応において、 H B V ポリメラーゼ活性を阻害しなかったという観察によりさらに支持され（図 3）、 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドがウイルスポリメラーゼ触媒 D N A 複製を直接標的としないことを示唆する。加えて、 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドは、 c c c D N A がサザンプロットにより検出できなかったとき、治療の初期の時間点（4日目）の H e p D E S 1 9 細胞における H B V R N A およびコア D N A の定常レベルを減少させなかった。さらに、 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドによる処理は、初期の時間点で D P

10

20

30

40

50

- r c DNA の有意な減少をもたらし、HBV r c DNA の除タンパクおよび / または DP - r c DNA の安定性は、2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドにより阻害されることを示す。さらなる分析は、2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドがHBV Dp - r c DNA および cccDNA の安定性を変更しなかったことを示し、2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミドが cccDNA 生合成を直接阻害するための新規機構を保有することを示す。

【0299】

10

4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドはHBVポリメラーゼ阻害剤ではない：4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドが cccDNA 形成を直接標的とするという概念は、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドがインビトロ内因性ポリメラーゼ連鎖反応において、HBVポリメラーゼ活性を阻害しなかったという観察によりさらに支持され(図6)、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドがウイルスポリメラーゼ触媒DNA複製を直接標的としないことを示唆する。加えて、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドは、cccDNA がサザンプロットにより検出できなかったとき、治療の初期の時間点(4日目)のHepDES19細胞におけるHBV RNA およびコアDNAの定常レベルを減少させなかった。さらに、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドによる処理は、初期の時間点でDP - r c DNA の有意な減少をもたらし、HBV r c DNA の除タンパクおよび / または DP - r c DNA の安定性は、DSS化合物により阻害されることを示す。さらなる分析は、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドがHBV Dp - r c DNA および cccDNA の安定性を変更しなかったことを示し、4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミドが cccDNA 生合成を直接阻害するための新規機構を保有することを示す。

20

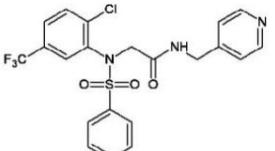
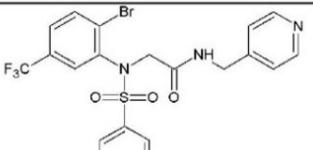
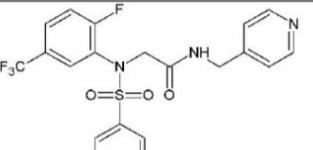
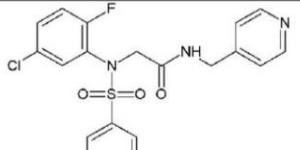
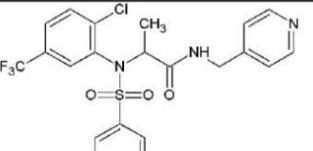
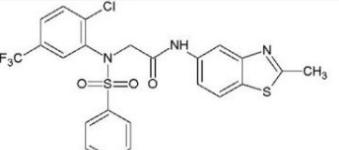
【0300】

30

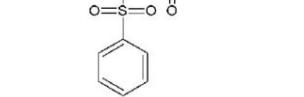
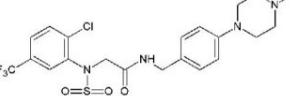
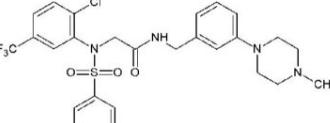
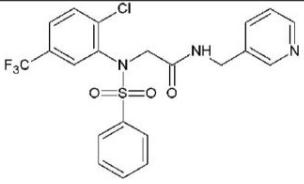
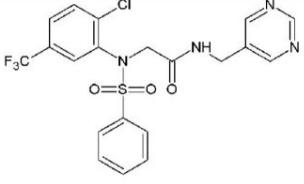
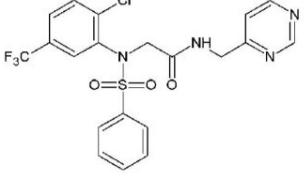
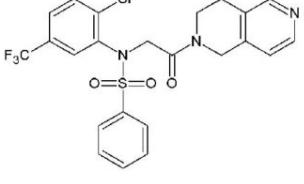
本発明に従う代表的な化合物の結果は、表3に列挙される。

【表 10-1】

表3：本開示の化合物の代表的な例およびc c c D N A 阻害アッセイおよび細胞毒性アッセイにおけるそれらの効力

項目	構造	cccDNA 阻害		CC ₅₀ (μM)
		濃度 (μM)	%減少	
CCC-0975		1	10	>50
		3	20	
		10	70	
CCC-1022-2		1	30	>50
		3	30	
		10	90	
CCC-1022-3		1	20	>50
		3	50	
		10	75	
CCC-Lu25-41		3	10	>50
		10	30	
		30	40	
CCC-Lu25-22		3	40	>50
		10	70	
		30	70	
IHVR-13012		3	30	>50
		10	80	

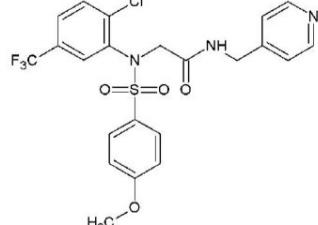
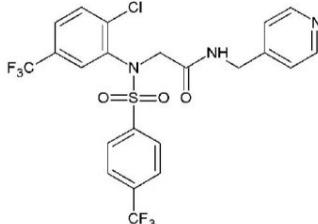
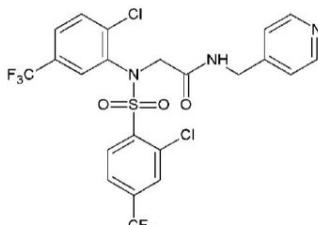
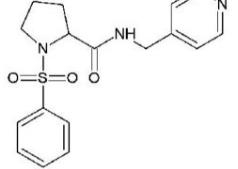
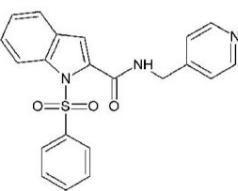
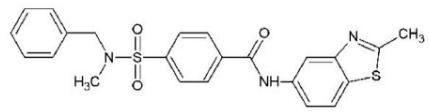
【表 10-2】

		30	30	
IHVR-13016		1	0	>50
		3	70	
		10	80	
IHVR-29022		3	30	49.5
IHVR-29023		3	30	38.7
CCC-Lu25-51		3	80	>50
CCC-Lu25-52		3	80	>50
CCC-Lu25-53		3	70	>50
CCC-Lu25-54		3	50	>50

【表 1 0 - 3】

CCC-Lu25-55		3	95	19.1	
CCC-Lu25-56		3	70	28.4	10
CCC-Lu25-61-1		3	30	>50	
CCC-Lu25-61-2		3	30	>50	20
CCC-Lu25-20		3	20		
		10	60	>50	
		30	70		
CCC-Lu25-32		3	95		30
		10	95	>50	
		30	95		
CCC-Lu25-38		3	95		
		10	95	>50	
		30	95		40

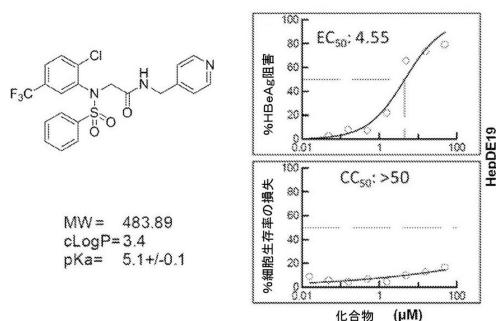
【表 1 0 - 4】

CCC-Lu25-39		3	95	49.2
		10	95	
		30	95	
CCC-Lu25-42		1	20	>50
		3	90	
		10	95	
CCC-Lu25-50		3	95	30.22
IHVR-13018		1	10	>50
		3	70	
		10	50	
IHVR-13022-1		1	50	>50
		3	60	
		10	65	
CCC-0346		0.3	20	3
		1	30	
		3	60	

【表 10-5】

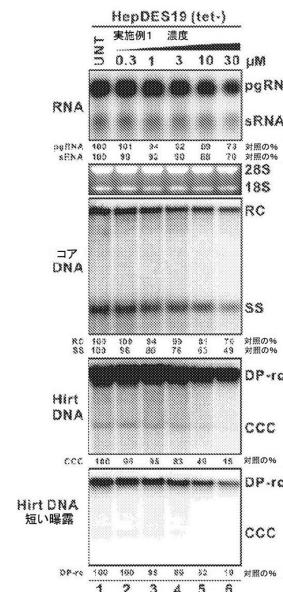
(1)

図1: He p D E 19細胞におけるHBeAg生成の阻害剤としての2-〔ベンゼンスルホニル-2-クロロ-5-トリフルオロメチル-2フェニル〕-アミノ〕-N-ビリジン-4-イルメチルアセトアミド（実験例1）



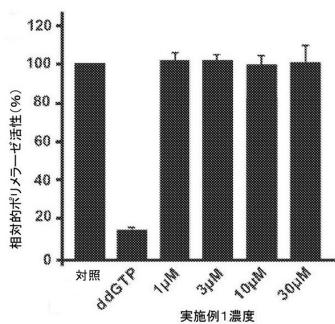
〔 図 2 〕

図2:2-[ベンゼンスルホニル-(2-クロロ-5-トリフォルオロメチルフェニル)-アミノ]-N-ニビニル-4-イミメチルアセトアミド(実施例1)は、細胞培養物においてHBV cccDNAおよびpCDNAのレベルを減少させる。



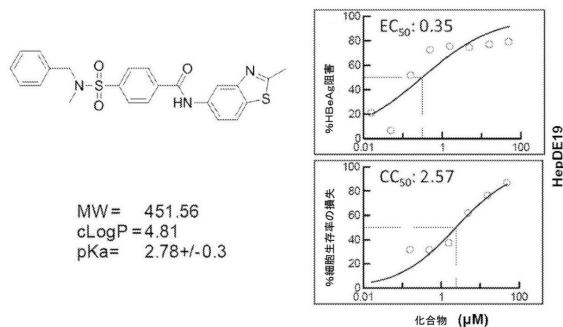
【図3】

図3: 2-[ベンゼンスルホニル]-[2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル]-ニアミノ]-N-ビリジン-4-ニイルメチルーアセトアミド(実施例1)はウイルスボリメラーゼ活性を阻害しない



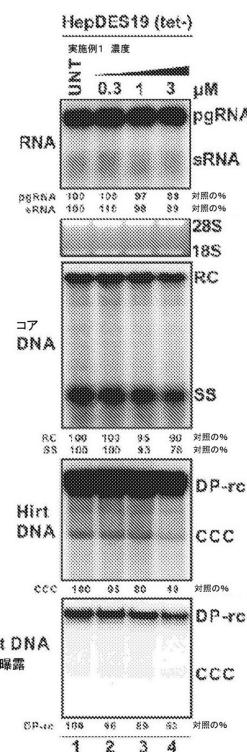
【図4】

図4: HepDE19細胞におけるHBcAg生成の阻害剤としての4-(ベンジルメチルースルファモイル)-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミド(実施例1)



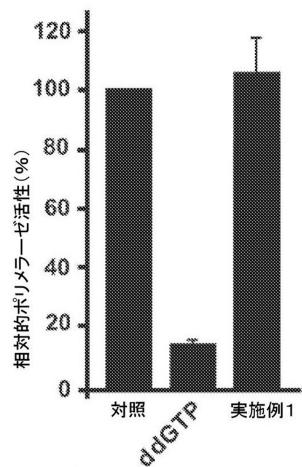
【図5】

図5: 4-(ベンジルメチルースルファモイル)-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミド(実施例1)は細胞培養においてcccDNAおよびDP-rcDNAのレベルを減少させる



【図6】

図6: 4-(ベンジルメチルースルファモイル)-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-ベンズアミド(実施例1)は3 μMでウイルスボリメラーゼ活性を阻害しない



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/505	(2006.01) A 6 1 K 31/505
C 0 7 D	471/04	(2006.01) C 0 7 D 471/04 1 1 3
A 6 1 K	31/4375	(2006.01) A 6 1 K 31/4375
C 0 7 D	211/26	(2006.01) C 0 7 D 211/26
A 6 1 K	31/445	(2006.01) A 6 1 K 31/445
C 0 7 D	277/64	(2006.01) C 0 7 D 277/64
A 6 1 K	31/428	(2006.01) A 6 1 K 31/428
C 0 7 D	295/135	(2006.01) C 0 7 D 295/135
A 6 1 K	31/495	(2006.01) A 6 1 K 31/495
A 6 1 P	31/20	(2006.01) A 6 1 P 31/20
A 6 1 P	1/16	(2006.01) A 6 1 P 1/16
A 6 1 K	31/452	(2006.01) A 6 1 K 31/452
A 6 1 K	31/18	(2006.01) A 6 1 K 31/18
C 0 7 D	209/08	(2006.01) C 0 7 D 209/08
A 6 1 K	31/404	(2006.01) A 6 1 K 31/404
C 0 7 D	277/62	(2006.01) C 0 7 D 277/62
C 0 7 D	401/12	(2006.01) C 0 7 D 401/12
A 6 1 K	31/4439	(2006.01) A 6 1 K 31/4439

(73)特許権者 515015252

ドレクセル ユニバーシティ
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 フィラデルフィア チェスナット ストリート 3141

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 クコナチ, アンドレア

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19075、オアランド、ウェルディ アヴェニュー 20
 4

(72)発明者 グオ, ハイタオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19446、ランズデール、オックスフォード サークル
 1426

(72)発明者 ブロック, ティモシー, エム.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18901、ドイルスタウン、フォックスクロフト ドライ
 ヴ 90

(72)発明者 グオ, ジュ-タオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19446、ランズデール、オックスフォード サークル
 1426

(72)発明者 シュ, シャオドン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18902、ドイルスタウン、サマー ヒル ドライヴ 4
 564

(72)発明者 ル, ファガン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08536、ブレインズボロ、ロヴェル ドライヴ 17

(72)発明者 カイ, ダウェイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18901、ドイルスタウン、フォントヒル ドライヴ 8
 06、アパートメント アイ-6

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2008/018544 (WO, A1)

特表2011-507910 (JP, A)

特表2002-537376 (JP, A)

特表2000-502693 (JP, A)

特表2002-537392 (JP, A)

国際公開第2010/141805 (WO, A1)

特表2005-514365 (JP, A)

国際公開第2008/133274 (WO, A1)

特表2010-520200 (JP, A)

LIU, Z. et al., Discovery of Novel 2-N-Aryl-Substituted Benzenesulfonamidoacetamides: Orally Bioavailable Tubulin Polymerization Inhibitors with Marked Antitumor Activities, *ChemMedChem*, 2012年, Vol. 7, No. 4, pp. 680-693

MARKT, P. et al., Discovery of Novel CB2 Receptor Ligands by a Pharmacophore-Based Virtual Screening Workflow, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009年, Vol. 52, No. 2, p. 369-378

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C

C 07 D

A 61 K

A 61 P

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)