

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-527344

(P2010-527344A)

(43) 公表日 平成22年8月12日(2010.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 275/06 (2006.01)	C O 7 D 275/06	4 C O 3 3
C O 7 D 417/10 (2006.01)	C O 7 D 417/10 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 O 1	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/425	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-507977 (P2010-507977)	(71) 出願人	509316486
(86) (22) 出願日	平成20年5月16日 (2008.5.16)		インヒブオーエックス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月8日 (2010.1.8)		イギリス国 オーエックス1 1 ビービー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/001683		オックスフォードシャー, オックスフォ
(87) 国際公開番号	W02008/142376		ード, ペムブローク ストリート 36-
(87) 国際公開日	平成20年11月27日 (2008.11.27)		37, ペムブローク ハウス
(31) 優先権主張番号	60/924, 518	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成19年5月18日 (2007.5.18)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100122389
			弁理士 新井 栄一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ビシクロスルホニル酸 (BCSA) 化合物及び治療薬としてのその使用

(57) 【要約】

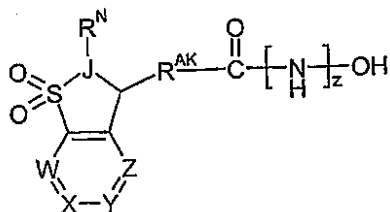
この発明は、概して治療化合物の分野に関し、より詳しくは、腫瘍壊死因子- α 変換酵素(TACE)の阻害剤として作用するある特定のビシクロスルホニル酸(BCSA)化合物に関する。この化合物は、TNF- α によって媒介される状態、例えば、関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);及び喘息の処置に有用である。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物、並びにこのような化合物及び組成物の、インビトロ及びインビボの両方での、TACEの阻害及びTACEの阻害によって改善される状態の処置における使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



〔式中、

Wは、独立に、-N=又は-CR^{PW}=であり、Xは、独立に、-N=又は-CR^{PX}=であり、Yは、独立に、-N=又は-CR^{PY}=であり、Zは、独立に、-N=又は-CR^{PZ}=であり、-R^{PW}、-R^{PX}、-R^{PY}、及び-R^{PZ}は、それぞれ、存在する場合、独立に、-H又は-R^{RS1}であり、ここで、各-R^{RS1}は、存在する場合、独立に環置換基であり、

また、式中、

-J<は、独立に、-N<又は-CH<であり、

また、式中、

-R^Nは、独立に、-H、-R^{NN}、-R^{NNN}、又は-L^N-R^{NNN}であり、

ここで、

-L^N-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₆アルキレンであり、場合によって置換されており、-R^{NN}は、独立に、C₁～₆アルキルであり、場合によって置換されており、-R^{NNN}は、独立に、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクリル、C₆～₁₀カルボアリー
ル又はC₅～₁₀ヘテロアリールであり、場合によって置換されており、

また、式中、

-R^{AK}-は、独立に、

共有結合、

-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK5}-、-R^{AK1}-R^{AK5}-、-R^{AK5}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK5}-R^{AK1}-であり、

ここで、

各-R^{AK1}-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₆アルキレンであり、場合によって置換されてお
り、-R^{AK2}-は、独立に、脂肪族C₂～₆アルケニレンであり、場合によって置換されており、-R^{AK3}-は、独立に、脂肪族C₂～₆アルキニレンであり、場合によって置換されており、各-R^{AK4}-は、独立に、飽和C₃～₆シクロアルキレンであり、場合によって置換されてお
り、各-R^{AK5}-は、独立に、C₃～₆シクロアルケニレンであり、場合によって置換されてお
り、

式中、zは0又は1である]

の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される化
合物。

【請求項 2】

Wが、独立に、-CR^{PW}=であり、Xが、独立に、-CR^{PX}=であり、Yが、独立に、-CR^{PY}=であり、Zが、独立に、-CR^{PZ}=である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

W、X、Y、及びZのうち厳密に一つ又は厳密に二つが-N=である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

W、X、Y、及びZのうち厳密に一つが-N=である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Wが、独立に、-N=であり、
Xが、独立に、-CR^{PX}=であり、
Yが、独立に、-CR^{PY}=であり、
Zが、独立に、-CR^{PZ}=である、
請求項1に記載の化合物。

10

【請求項6】

Wが、独立に、-CR^{PW}=であり、
Xが、独立に、-N=であり、
Yが、独立に、-CR^{PY}=であり、
Zが、独立に、-CR^{PZ}=である、
請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Wが、独立に、-CR^{PW}=であり、
Xが、独立に、-CR^{PX}=であり、
Yが、独立に、-N=であり、
Zが、独立に、-CR^{PZ}=である、
請求項1に記載の化合物。

20

【請求項8】

Wが、独立に、-CR^{PW}=であり、
Xが、独立に、-CR^{PX}=であり、
Yが、独立に、-CR^{PY}=であり、
Zが、独立に、-N=である、
請求項1に記載の化合物。

30

【請求項9】

-R^{PW}、-R^{PX}、-R^{PY}、及び-R^{PZ}のそれぞれが、存在する場合、独立に、-Hである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

zが独立に、1である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

zが独立に、0である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

-J<が、独立に、-N<である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

-J<が、独立に、-CH<である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項14】

-R^{AK}-が、独立に、
-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、
-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-、
-R^{AK5}-、-R^{AK1}-R^{AK5}-、-R^{AK5}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK5}-R^{AK1}-である、
請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

-R^{AK}-が、独立に、
-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、

50

-R^{AK4}-, -R^{AK1}-R^{AK4}-, -R^{AK4}-R^{AK1}-, 又は -R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-である、
請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-, -R^{AK2}-, 又は -R^{AK3}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-又は -R^{AK2}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項19】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK2}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK3}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-又は共有結合である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

-R^{AK}-が、独立に、共有結合である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK4}-, -R^{AK1}-R^{AK4}-, -R^{AK4}-R^{AK1}-, 又は -R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項24】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK4}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-R^{AK4}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

。

【請求項26】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK4}-R^{AK1}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

。

30

【請求項27】

-R^{AK}-が、独立に、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

各-R^{AK1}-が、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁~₄アルキレンであり、場合によって置換されている、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

各-R^{AK1}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、C₁~₄アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項30】

各-R^{AK1}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

50

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項32】

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、 q は、独立に、1、2、3、4、5、又は6である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項33】

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、又は $-(CH_2)_4-$ である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項34】

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、又は $-(CH_2)_3-$ である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項35】

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

各- R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ である、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

- R^{AK2} -が、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 4$ アルケニレンであり、場合によって置換されている、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項38】

- R^{AK2} -が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基- R^{G1} で置換されており、ここで、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又は $C_1 \sim 3$ アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から37のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項39】

- R^{AK2} -が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基- R^{G1} で置換されており、ここで、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から37のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項40】

- R^{AK2} -が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

- R^{AK2} -が、存在する場合、独立に、

-CH=CH-

-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-、

-CH=CH-CH₂-、

-C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-CH=CH-CH(CH₃)-、

-CH₂-CH=CH-

-CH(CH₃)-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-、

-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、又は-CH₂-CH₂-CH=CH-である、

請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項42】

- R^{AK3} -が、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 4$ アルキニレンであり、場合によって置換されている、請求項1から41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

50

-R^{AK3}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、C₁~₄アルキル、フェニル又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項44】

-R^{AK3}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項45】

-R^{AK3}-が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項46】

-R^{AK3}-が、存在する場合、独立に、

-C≡C-

-C≡C-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-,

-CH₂-C≡C-, -CH(CH₃)-C≡C-,

-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH(CH₃)-,

-CH₂-C≡C-CH₂-, -CH(CH₃)-C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)-,

-CH₂-CH₂-C≡C-, -CH(CH₃)-CH₂-C≡C-, -CH₂-CH(CH₃)-C≡C-,

-C≡C-CH=CH-, -C≡C-C(CH₃)=CH-, -C≡C-CH=C(CH₃)-,

-CH=CH-C≡C-, -C(CH₃)=CH-C≡C-, 又は-CH=C(CH₃)-C≡C-である、

請求項1から41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、飽和C₃~₅シクロアルキレンであり、場合によって置換されている、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、飽和C₃~₄シクロアルキレンであり、場合によって置換されている、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項49】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、C₁~₄アルキル、フェニル又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G1}で置換されており、ここで、各-R^{G1}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項51】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項52】

各-R^{AK4}-が、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イル、シクロブチル-ジ-イル

、シクロペンチル-ジ-イル、又はシクロヘキシル-ジ-イルである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

各- R^{AK4} -が、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イルである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

各- R^{AK4} -が、存在する場合、独立に、シクロプロピル-1,1-ジ-イルである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

各- R^{AK1} - R^{AK4} -が、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロピル-ジ-イル、メチレン-シクロブチル-ジ-イル、メチレン-シクロペンチル-ジ-イル、又はメチレン-シクロヘキシル-ジ-イルである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 5 6】

各- R^{AK4} - R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イル-メチレン、シクロブチル-ジ-イル-メチレン、シクロペンチル-ジ-イル-メチレン、又はシクロヘキシル-ジ-イル-メチレンである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

- R^{AK1} - R^{AK4} - R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロピル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロブチル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロペンチル-ジ-イル-メチレン、又はメチレン-シクロヘキシル-ジ-イル-メチレンである、請求項1から46のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 5 8】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、 $C_3 \sim 4$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基- R^{G1} で置換されており、ここで、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ペペリジノ(piperidino)、ペペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又は $C_1 \sim 3$ アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から59のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 6 1】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基- R^{G1} で置換されており、ここで、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から59のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 6 2】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 3】

各- R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、シクロプロペニル-ジ-イル、シクロブテニル-ジ-イル、シクロペンテニル-ジ-イル、又はシクロヘキセニル-ジ-イルである、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

各- R^{AK1} - R^{AK5} -が、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロペニル-ジ-イル、メチレン-シクロブテニル-ジ-イル、メチレン-シクロペンテニル-ジ-イル、又はメチレン-シ

50

クロヘキセニル-ジ-イルである、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項65】

各- R^{AK5} - R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、シクロプロペニル-ジ-イル-メチレン、シクロブテニル-ジ-イル-メチレン、シクロペンテニル-ジ-イル-メチレン、又はシクロヘキセニル-ジ-イル-メチレンである、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項66】

- R^{AK1} - R^{AK5} - R^{AK1} -が、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロペニル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロブテニル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロペンテニル-ジ-イル-メチレン、又はメチレン-シクロヘキセニル-ジ-イル-メチレンである、請求項1から57のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項67】

- R^N が、独立に、-H、- R^{NNN} 、又は- L^N - R^{NNN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項68】

- R^N が、独立に、-H又は- R^{NN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項69】

- R^N が、独立に、- R^{NNN} 又は- L^N - R^{NNN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項70】

- R^N が、独立に、-Hである、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項71】

- R^N が、独立に、- R^{NN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

- R^N が、独立に、- R^{NNN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

- R^N が、独立に、- L^N - R^{NNN} である、請求項1から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項74】

Wが、独立に、- $CR^{PW}=$ であり、
 Xが、独立に、- $CR^{PX}=$ であり、
 Yが、独立に、- $CR^{PY}=$ であり、
 Zが、独立に、- $CR^{PZ}=$ であり、
 - R^{PW} 、- R^{PX} 、- R^{PY} 、及び- R^{PZ} のそれぞれが、存在する場合、独立に、-H又は- R^{RS1} であり、
 zが1であり、
 -J<が、独立に、-N<であり、
 - R^{AK} -が、独立に、- R^{AK1} -であり、
 - R^{AK1} -が、独立に、- CH_2 -であり、
 - R^N が、独立に、- R^{NNN} である、
 請求項1に記載の化合物。

30

【請求項75】

- L^N -が、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、場合によって置換されている、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項76】

- L^N -が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基- R^{G2} で置換されており、ここで、各- R^{G2} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、- OR^{A1} 、- OCF_3 、- $C(=O)OH$ 、- $C(=O)OR^{A1}$ 、- NH_2 、- NHR^{A1} 、- NR^{A1}_2 、- $NR^{A2}R^{A3}$ 、- $C(=O)-NH_2$ 、- $C(=O)-NHR^{A1}$ 、- $C(=O)-NR^{A1}_2$ 、- $C(=O)-NR^{A2}R^{A3}$ 、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各 R^{A1} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル又はベンジルであり、各- $NR^{A2}R^{A3}$ は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又は $C_1 \sim 3$ アルキル及び- CF_3 から選択される一つ若しく

50

は複数の基で置換されている、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項77】

-L^N-が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G2}で置換されており、ここで、各-R^{G2}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項78】

-L^N-が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項79】

-L^N-が、存在する場合、独立に、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、又は-CH₂CH₂CH₂-である、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項80】

-L^N-が、存在する場合、独立に、-CH₂-又は-CH₂CH₂-である、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項81】

-L^N-が、存在する場合、独立に、-CH₂-である、請求項1から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項82】

-R^{NN}が、存在する場合、独立に、C₁~₄アルキルであり、場合によって置換されている、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項83】

-R^{NN}が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G3}で置換されており、ここで、各-R^{G3}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}であり、ここで、各R^{A1}は、独立に、C₁~₄アルキル、フェニル又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項84】

-R^{NN}が、存在する場合、独立に、非置換であるか、又は一つ若しくは複数の置換基-R^{G3}で置換されており、ここで、各-R^{G3}は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項85】

-R^{NN}が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項86】

-R^{NN}が、存在する場合、独立に、-Me、-Et、-nPr、又は-iPrである、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項87】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

40

50

【請求項 8 8】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、C₆~₁₀カルボアリール又はC₅~₁₀ヘテロアリールであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 9】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9 0】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はピリダジニルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 1】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラゾリルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 9 2】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、ピリジル、又はピラゾリルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 3】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニル又はナフチルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 4】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニルであり、場合によって置換されている、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 9 5】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、フェニルであり、パラ位で場合によって置換されており、全ての他の位置で非置換である、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 6】

-R^{NNN}が、存在する場合、独立に、非置換である、請求項1から95のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 7】

各-R^{RS1}が、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-R^{A1}、-CF₃、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、C₁~₄アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されており、さらに、二つの隣接する基-R^{RS1}は、存在する場合、-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、又は-OCH₂CH₂CH₂O-を形成していてもよい、請求項1から96のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 9 8】

各-R^{RS1}が、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-Me、-Et、-CF₃、-OH、-OMe、-OEt、-OCF₃、又はフェニルであり、さらに、二つの隣接する基-R^{RS1}が、存在する場合、-OCH₂CH₂O-を形成していてもよい、請求項1から96のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 99】

各- R^{RS1} が、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-Me、-CF₃、-OMe、-OEt、又はフェニルであり、さらに、二つの隣接する基- R^{RS1} が、存在する場合、-OCH₂CH₂O-を形成していてもよい、請求項1から96のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

- R^{NNN} 上の各置換基が、存在する場合、独立に、- R^S であり、各- R^S が、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

- R^{D1} 、

-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₂H、

10

-OH、

-L¹-OH、

-O-L¹-OH、

-OR^{D1}、

-L¹-OR^{D1}、

-O-L¹-OR^{D1}、

-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₂H、

-SH、

-SR^{D1}、-SCF₃、

20

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{D1}、-NR^{D1}₂、-NR^{N1}R^{N2}、

-L¹-NH₂、-L¹-NHR^{D1}、-L¹-NR^{D1}₂、-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-O-L¹-NH₂、-O-L¹-NHR^{D1}、-O-L¹-NR^{D1}₂、-O-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-NH-L¹-NH₂、-NH-L¹-NHR^{D1}、-NH-L¹-NR^{D1}₂、-NH-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-NR^{D1}-L¹-NH₂、-NR^{D1}-L¹-NHR^{D1}、-NR^{D1}-L¹-NR^{D1}₂、-NR^{D1}-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{D1}、

-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{D1}、-C(=O)NR^{D1}₂、-C(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-NHC(=O)R^{D1}、-NR^{D1}C(=O)R^{D1}、

30

-NHC(=O)OR^{D1}、-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}、

-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR^{D1}、-OC(=O)NR^{D1}₂、-OC(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-OC(=O)R^{D1}、

-C(=O)R^{D1}、

-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR^{D1}、-NHC(=O)NR^{D1}₂、-NHC(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-NR^{D1}C(=O)NH₂、-NR^{D1}C(=O)NHR^{D1}、-NR^{D1}C(=O)NR^{D1}₂、-NR^{D1}C(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-NHS(=O)₂R^{D1}、-NR^{D1}S(=O)₂R^{D1}、

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{D1}、-S(=O)₂NR^{D1}₂、-S(=O)₂NR^{N1}R^{N2}、

-S(=O)R^{D1}、

-S(=O)₂R^{D1}、

40

-OS(=O)₂R^{D1}、

-S(=O)₂OR^{D1}、

=O、

=NR^{D1}、

=NOH、又は

=NOR^{D1}；

であり、さらに、二つの隣接する環状基- R^S が、存在する場合、一緒になって基-O-L²-O-を形成していてもよく、

ここで、

各-L¹は、独立に、飽和脂肪族C₁~₅アルキレン、脂肪族C₂~₅アルケニレン、又は脂肪

50

族 $C_2 \sim 5$ アルキニレンであり、

各 $-L^2$ は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

各基 $-NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-R^{N1}$ 及び $-R^{N2}$ において、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、厳密に一つの環ヘテロ原子又は厳密に二つの環ヘテロ原子を有する5員、6員、又は7員の非芳香族環を形成し、ここで、前記厳密に二つの環ヘテロ原子のうちの一方はNであり、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の他方は、独立に、N、O、又はSであり、

各 $-R^{D1}$ は、独立に、

$-R^{E1}$ 、 $-R^{E2}$ 、 $-R^{E3}$ 、 $-R^{E4}$ 、 $-R^{E5}$ 、 $-R^{E6}$ 、 $-R^{E7}$ 、 $-R^{E8}$ 、
 $-L^3-R^{E4}$ 、 $-L^3-R^{E5}$ 、 $-L^3-R^{E6}$ 、 $-L^3-R^{E7}$ 、又は $-L^3-R^{E8}$ であり、

ここで、

各 $-R^{E1}$ は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

各 $-R^{E2}$ は、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、

各 $-R^{E3}$ は、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、

各 $-R^{E4}$ は、独立に、飽和 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

各 $-R^{E5}$ は、独立に、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニルであり、

各 $-R^{E6}$ は、独立に、非芳香族 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリルであり、

各 $-R^{E7}$ は、独立に、 $C_6 \sim 14$ カルボアリールであり、

各 $-R^{E8}$ は、独立に、 $C_5 \sim 14$ ヘテロアリールであり、

各 $-L^3$ は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

また、ここで、

各 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、非芳香族 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ カルボアリール、 $C_5 \sim 14$ ヘテロアリール、及び $C_1 \sim 3$ アルキレンは、例えば、一つ又は複数の置換基 $-R^{G4}$ によって場合によって置換されており、ここで、各 $-R^{G4}$ は、独立に、

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

$-R^{F1}$ 、

$-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2H$ 、

$-OH$ 、

$-L^4-OH$ 、

$-O-L^4-OH$ 、

$-OR^{F1}$ 、

$-L^4-OR^{F1}$ 、

$-O-L^4-OR^{F1}$ 、

$-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、

$-SH$ 、

$-SR^{F1}$ 、 $-SCF_3$ 、

$-CN$ 、

$-NO_2$ 、

$-NH_2$ 、 $-NHR^{F1}$ 、 $-NR^{F1}_2$ 、 $-NR^{N3}R^{N4}$ 、

$-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{F1}$ 、 $-L^4-NR^{F1}_2$ 、又は $-L^4-NR^{N3}R^{N4}$ 、

$-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{F1}$ 、 $-O-L^4-NR^{F1}_2$ 、 $-O-L^4-NR^{N3}R^{N4}$ 、

$-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{F1}$ 、 $-NH-L^4-NR^{F1}_2$ 、 $-NH-L^4-NR^{N3}R^{N4}$ 、

$-NR^{F1}-L^4-NH_2$ 、 $-NR^{F1}-L^4-NHR^{F1}$ 、 $-NR^{F1}-L^4-NR^{F1}_2$ 、 $-NR^{F1}-L^4-NR^{N3}R^{N4}$ 、

$-C(=O)OH$ 、

$-C(=O)OR^{F1}$ 、

$-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{F1}$ 、 $-C(=O)NR^{F1}_2$ 、又は $-C(=O)NR^{N3}R^{N4}$ ；

であり、ここで、

各 $-R^{F1}$ は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、

各 $-L^4$ は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 5$ アルキレンであり、

各基 $-NR^{N3}R^{N4}$ 、 $-R^{N3}$ 及び $-R^{N4}$ において、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、厳

10

20

30

40

50

密に一つの環ヘテロ原子又は厳密に二つの環ヘテロ原子を有する5員、6員、又は7員の非芳香族環を形成し、ここで、前記厳密に二つの環ヘテロ原子のうちの一方はNであり、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の他方は、独立に、N、O、又はSである、請求項1から99のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

-R^{NN}上の各置換基が、存在する場合、独立に、-R^Sであり、各-R^Sは、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{D1}、

-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₂H、

10

-OH、

-L¹-OH、

-O-L¹-OH、

-OR^{D1}、

-L¹-OR^{D1}、

-O-L¹-OR^{D1}、

-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₂H、

-SH、

-SR^{D1}、-SCF₃、

20

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{D1}、-NR^{D1}₂、-NR^{N1}R^{N2}、

-L¹-NH₂、-L¹-NHR^{D1}、-L¹-NR^{D1}₂、-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-O-L¹-NH₂、-O-L¹-NHR^{D1}、-O-L¹-NR^{D1}₂、-O-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-NH-L¹-NH₂、-NH-L¹-NHR^{D1}、-NH-L¹-NR^{D1}₂、-NH-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-NR^{D1}-L¹-NH₂、-NR^{D1}-L¹-NHR^{D1}、-NR^{D1}-L¹-NR^{D1}₂、-NR^{D1}-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{D1}、

-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{D1}、-C(=O)NR^{D1}₂、-C(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-NHC(=O)R^{D1}、-NR^{D1}C(=O)R^{D1}、

30

-OC(=O)R^{D1}、

-C(=O)R^{D1}、

-NHS(=O)₂R^{D1}、-NR^{D1}S(=O)₂R^{D1}、

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{D1}、-S(=O)₂NR^{D1}₂、又は-S(=O)₂NR^{N1}R^{N2}；

であり、さらに、二つの隣接する環状基-R^Sは、存在する場合、一緒になって基-O-L²-O-を形成していてもよい、請求項1から99のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

-R^{NN}上の各置換基が、存在する場合、独立に、-R^Sであり、各-R^Sは、存在する場合、独立に、-OR^{D1}である、請求項1から99のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

40

各基-NR^{N1}R^{N2}が、存在する場合、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項100から102のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

各基-NR^{N1}R^{N2}が、存在する場合、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又はC₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項100から102のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 105】

各-R^{D1}が、存在する場合、独立に、
-R^{E1}、-R^{E3}、-R^{E4}、-R^{E7}、-R^{E8}、
-L³-R^{E4}、-L³-R^{E7}、又は-L³-R^{E8}である、
請求項100から104のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 106】

各-R^{D1}が、存在する場合、独立に、-R^{E1}、-R^{E3}、-R^{E7}、-R^{E8}、-L³-R^{E7}、又は-L³-R^{E8}である、請求項100から104のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 107】

各-R^{D1}が、存在する場合、独立に、-L³-R^{E7}又は-L³-R^{E8}である、請求項100から106のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 108】

各-R^{D1}が、存在する場合、独立に、-R^{E3}である、請求項100から106のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 109】

各-R^{E1}が、存在する場合、独立に、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチルであり、場合によって置換されている、請求項100から108のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 110】

各-R^{E2}が、存在する場合、独立に、脂肪族C₂~₄アルケニルであり、場合によって置換されている、請求項100から109のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 111】

各-R^{E2}が、存在する場合、独立に、-CH₂-CH=CH₂であり、場合によって置換されている、請求項100から109のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 112】

各-R^{E3}が、存在する場合、独立に、脂肪族C₃~₅アルキニルであり、場合によって置換されている、請求項100から111のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 113】

各-R^{E3}が、存在する場合、独立に、-CH₂-C≡CH、-CH(CH₃)-C≡CH、-CH₂-C≡C-CH₃、-CH(CH₃)-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₃、又は-CH₂-CH₂-C≡CHであり、場合によって置換されている、請求項100から111のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 114】

各-R^{E4}が、存在する場合、独立に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、場合によって置換されている、請求項100から113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 115】

各-R^{E6}が、存在する場合、独立に、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニルであり、場合によって置換されている、請求項100から114のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 116】

各-R^{E6}が、存在する場合、独立に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであり、場合によって置換されている、請求項100から114のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 117】

各-R^{E7}が、存在する場合、独立に、フェニル又はナフチルであり、場合によって置換されている、請求項100から116のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 118】

各-R^{E7}が、存在する場合、独立に、フェニルであり、場合によって置換されている、請求項100から116のいずれか一項に記載の化合物。 50

【請求項 1 1 9】

各-R^{E8}が、存在する場合、独立に、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている、請求項100から118のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

各-R^{E8}が、存在する場合、独立してフラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、又はイソキノリニルであり、場合によって置換されている、請求項100から118のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2 1】

各-R^{E8}が、存在する場合、独立してフラニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、キノリニル、又はイソキノリニルであり、場合によって置換されている、請求項100から118のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

各-L¹-が、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁～₅アルキレン又は脂肪族C₂～₅アルキレンである、請求項100から121のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 2 3】

各-L¹-が、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁～₅アルキレンである、請求項100から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

各-L¹-は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンである、請求項100から121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

各-L²-が、存在する場合、独立に、-CH₂-又は-CH₂CH₂-である、請求項100から124のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 6】

各-L²-が、存在する場合、独立に、-CH₂CH₂-である、請求項100から124のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

各-L³-が、存在する場合、独立に、-CH₂-である、請求項100から124のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

各-R^{G4}が、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{F1}、

-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₂H、

-OH、

-L⁴-OH、

-O-L⁴-OH、

-OR^{F1}、

-L⁴-OR^{F1}、

-O-L⁴-OR^{F1}、

-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₂H、

-SR^{F1}、

40

50

-NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、-NR^{N3}R^{N4}、
 -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{F1}、-L⁴-NR^{F1}₂、又は-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、
 -O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{F1}、-O-L⁴-NR^{F1}₂、-O-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、
 -NH-L⁴-NH₂、-NH-L⁴-NHR^{F1}、-NH-L⁴-NR^{F1}₂、-NH-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、
 -NR^{F1}-L⁴-NH₂、-NR^{F1}-L⁴-NHR^{F1}、-NR^{F1}-L⁴-NR^{F1}₂、又は-NR^{F1}-L⁴-NR^{N3}R^{N4}

から選択される、請求項100から127のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項129】

各-R^{G4}が、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{F1}、

-OH、

-OR^{F1}、

-NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、及び-NR^{N3}R^{N4}

から選択される、請求項100から127のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項130】

各基-NR^{N3}R^{N4}が、存在する場合、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、
 ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、モルホリノ、チオモルホリノ、ア
 ゼピノ、又はジアゼピノであり、独立に、非置換であるか、又は例えばC₁～₃アルキル及
 び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項100から129のい
 ずれか一項に記載の化合物。

【請求項131】

各基-NR^{N3}R^{N4}が、存在する場合、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペ
 リジノ(piperizino)又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、又は例えばC₁～₃
 アルキル及び-CF₃から選択される一つ若しくは複数の基で置換されている、請求項100か
 ら129のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項132】

各-R^{F1}が、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁～₄アルキルである、請求項100から13
 1のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項133】

各-L⁴-が、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンである、請求項99から1
 32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項134】

基Jに隣接する環炭素原子が、(R)配置である、請求項1から133のいずれか一項に記載の
 化合物。

【請求項135】

基Jに隣接する環炭素原子が、(S)配置である、請求項1から133のいずれか一項に記載の
 化合物。

【請求項136】

以下の化合物:IX-001～IX-096、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒
 和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項137】

以下の化合物:IX-097、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から
 選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項138】

以下の化合物:IX-098、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から
 選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項139】

以下の化合物:IX-099～IX-101、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒
 和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項140】

10

20

30

40

50

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項141】

医薬組成物を調製する方法であって、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を混合することを含む方法。

【請求項142】

治療による人体又は動物体の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項143】

TACEによって媒介される疾患又は障害の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項144】

TACEの阻害によって改善される疾患又は障害の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項145】

TACE阻害剤によって治療される疾患又は障害の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項146】

関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);又は喘息の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項147】

骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、又は変性性軟骨損失の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項148】

炎症の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項149】

関節リウマチの処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項150】

乾癬の処置方法における使用のための、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項151】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、TACEによって媒介される疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項152】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、TACEの阻害によって改善される疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における使用。 40

【請求項153】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、TACE阻害剤によって処置される疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項154】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);又は喘息の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項155】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン 50

病、多発性硬化症、又は変性性軟骨損失の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項 1 5 6】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、炎症の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項 1 5 7】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、関節リウマチの処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項 1 5 8】

請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物の、乾癬の処置のための薬剤の製造における使用。

【請求項 1 5 9】

TACEによって媒介される疾患又は障害の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 0】

TACEの阻害によって改善される疾患又は障害の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 1】

TACE阻害剤によって処置される疾患又は障害の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 2】

関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);又は喘息の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 3】

骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、又は変性性軟骨損失の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 4】

炎症の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 5】

関節リウマチの処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 6】

乾癬の処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 6 7】

インビトロ又はインビボで、細胞においてTACEを阻害する方法であって、前記細胞を有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 1 6 8】

インビトロ又はインビボで、細胞においてサイトカイン放出(例えば、TNF- α 放出)を調節する(例えば、阻害する)方法であって、前記細胞を有効量の請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 1 6 9】

(a)医薬組成物として並びに適切な容器中で及び/又は適切な包装によって好ましくは提供される、請求項1から139のいずれか一項に記載の化合物;並びに(b)使用説明書、例えば、化合物/組成物をどのように投与するかについて書かれた説明書を含むキット。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2007年5月18日に提出された米国特許出願第60/924,518号に関連し、その内容は全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

この発明は、概して治療化合物の分野に関し、より詳しくは、腫瘍壊死因子- α 変換酵素(TACE)の阻害剤として作用するある特定のビスクロスルホニル酸(BCSA)化合物に関する。この化合物は、TNF- α によって媒介される状態、例えば、関節リウマチ；炎症；乾癬；敗血症性ショック；移植片拒絶；悪液質；食欲不振；鬱血性心不全；虚血再灌流後の傷害；中枢神経系の炎症性疾患；炎症性腸疾患；インスリン耐性；HIV感染；癌；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；及び喘息の処置に有用である。本発明はまた、このような化合物を含む医薬組成物、並びにこのような化合物及び組成物の、インビトロ及びインビボの両方での、TACEの阻害及びTACEの阻害によって改善される状態の処置における使用にも関する。

10

【背景技術】

【0003】

多くの特許及び文献が、発明及び発明に関連する技術分野の状況をより完全に記載及び開示するために本明細書において引用される。これらの参照文献は、いずれも、それぞれ個々の文献が具体的且つ個別に参照によって組み込まれると示されている場合と同程度に、本明細書において参照することによりその全体が本開示に組み込まれる。

20

【0004】

付随する特許請求の範囲を含めたこの明細書を通して、文脈が別途要求しない限り、語「含む(comprise)」及び変形、例えば「含む(comprises)」及び「含む(comprising)」は、記載されている整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群の包含を意味し、他の整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群の排除を意味するのではないことが理解されるであろう。

【0005】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、別途文脈が明らかに指示しない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」は、複数の指示対象を含むことに注意されたい。したがって、例えば、「医薬担体」への言及は、二つ以上のそのような担体の混合物などを含む。

30

【0006】

範囲は、本明細書において、「約」一つの特定値から、及び/又は「約」別の特定値までとしばしば表される。このような範囲が表されるとき、別の実施形態は、この一つの特定値から、及び/又はこの別の特定値までを含む。同様に、値が、前例「約」の使用によって近似値として表されるとき、特定値が別の実施形態を形成することが理解されるであろう。

【0007】

TACE

TACE(TNF- α 変換酵素)は、膜結合TNF- α 前駆体タンパク質からのTNF- α の形成を触媒する。TNF- α は、以下を含めた多数の疾患に役割を有すると考えられる炎症誘発性サイトカインである：

関節リウマチ(例えば、Shireら、1998；Isomakiら、1997；Camussiら、1998を参照)。

40

【0008】

炎症(例えば、Ksontiniら、1988を参照)。

【0009】

乾癬(例えば、Leら、2005；Palladinoら、2003を参照)。

【0010】

敗血症性ショック(例えば、Mathisonら、1988、Miethkeら、1992を参照)。

50

【0011】

移植片拒絶(例えば、Piguetら、1987を参照)。

【0012】

悪液質(例えば、Beutlerら、1988を参照)。

【0013】

食欲不振(例えば、Schattnerら、1990を参照)。

【0014】

鬱血性心不全(例えば、Packerら、1995;Ferrariら、1995を参照)。

【0015】

虚血再灌流後の傷害(例えば、Guら、2006を参照)。

10

【0016】

中枢神経系の炎症性疾患(例えば、Grauら、1987を参照)。

【0017】

炎症性腸疾患(例えば、McDonaldら、1990を参照)。

【0018】

インスリン耐性(例えば、Hotamisligilら、1993を参照)。

【0019】

HIV感染(例えば、Petersonら、1992;Pallares-Trujilloら、1995を参照)。

【0020】

癌(例えば、Old、1985を参照)。

20

【0021】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)又は喘息(例えば、Trifilieffら、2002を参照)。

【0022】

このような疾患の追加の例として、骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、及び変性性軟骨損失が挙げられる。

【0023】

多くの調査グループが、潜在的な抗増殖薬又は抗炎症薬としてスルホンアミド基を含むヒドロキサム酸化合物を合成した(例えば、Levinら、1999;Ohtaniら、1993;Owenら、2000、Yuら、2006を参照)。

【0024】

多くのTACE阻害剤が知られているが、これらの化合物の多くは、ペプチド性又はペプチド様であり、生物学的利用能及び薬物動態プロファイルにおける問題に悩まされている。さらに、これらの化合物の多くが非選択性を示し、マトリックスメタロプロテアーゼ及び特にMMP-1(コラゲナーゼ1)の強力阻害剤である。MMP-1阻害は、メタロプロテアーゼ阻害剤の臨床試験において関節痛を引き起こすとされた(例えば、Scrip、1988を参照)。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

したがって、長時間作用性の、選択的な、経口的に生物学的利用可能な、非ペプチドの、TACEの阻害剤が、上記の状態の処置に非常に望ましいであろう。

40

【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明の一態様は、本明細書に記載の、ある特定の「ビスクロスルホニル酸」(BCSA)化合物に関する。

【0027】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のBCSA化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0028】

本発明の別の態様は、医薬組成物の調製方法であって、本明細書に記載のBCSA化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を混合することを含む方法に関する。

50

【0029】

本発明の別の態様は、治療による人体又は動物体の(例えば、疾患又は障害の)処置方法において使用するための本明細書に記載のBCSA化合物に関する。

【0030】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のBCSA化合物の、人体又は動物体の(例えば、疾患又は障害の)処置のための薬剤の製造における使用に関する。

【0031】

本発明の別の態様は、(例えば、疾患又は障害の)処置方法であって、処置の必要な患者に、治療有効量の本明細書に記載のBCSA化合物を好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含む方法に関する。

10

【0032】

一実施形態において、処置は、TACEによって媒介される疾患又は障害、例えば、TACEによって媒介されることが知られている疾患又は障害の処置である。

【0033】

一実施形態において、処置は、TACEの阻害によって改善される疾患又は障害、例えば、TACEの阻害によって改善されることが知られている疾患又は障害の処置である。

【0034】

一実施形態において、処置は、TACE阻害剤によって処置される疾患又は障害、例えば、TACE阻害剤によって処置されることが知られている疾患又は障害の処置である。

【0035】

一実施形態において、処置は、関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);又は喘息の処置である。

20

【0036】

一実施形態において、処置は、骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、又は変性性軟骨損失の処置である。

【0037】

一実施形態において、処置は、炎症の処置である。

【0038】

一実施形態において、処置は、関節リウマチの処置である。

30

【0039】

一実施形態において、処置は、乾癬の処置である。

【0040】

本発明の別の態様は、インビトロ又はインビボで、細胞においてTACEを阻害する方法であって、前記細胞を有効量の本明細書に記載のBCSA化合物と接触させることを含む方法に関する。

【0041】

本発明の別の態様は、インビトロ又はインビボで、細胞においてサイトカイン放出(例えば、TNF- α 放出)を調節する(例えば、阻害する)方法であって、前記細胞を有効量の本明細書に記載のBCSA化合物と接触させることを含む方法に関する。

40

【0042】

本発明の別の態様は、(a)医薬組成物として並びに適切な容器中で及び/又は適切な包装によって好ましくは提供される、本明細書に記載のBCSA化合物;並びに(b)使用説明書、例えば、化合物/組成物をどのように投与するかについて書かれた説明書を含むキットに関する。

【0043】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法、又は本明細書に記載の合成方法を含む方法によって得ることができる化合物に関する。

【0044】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法、又は本明細書に記載の合成方法を含

50

む方法によって得られる化合物に関する。

【0045】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法における使用に適した、本明細書に記載の新規中間体に関する。

【0046】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法における、本明細書に記載のそのような新規中間体の使用に関する。

【0047】

当業者に認識されているように、本発明の一態様の特徴及び実施形態は、本発明の他の態様にも関連し得る。

10

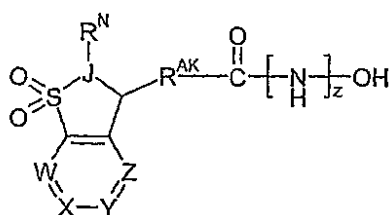
【発明を実施するための形態】

【0048】

化合物

本発明の一態様は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物(本明細書では集合的に「ビスクロスルホニル酸」(BCSA)化合物と呼ぶ)に関し、

【化1】



20

【0049】

式中、

Wは、独立に、-N=又は-CR^{PW}=であり、

Xは、独立に、-N=又は-CR^{PX}=であり、

Yは、独立に、-N=又は-CR^{PY}=であり、

Zは、独立に、-N=又は-CR^{PZ}=であり、

-R^{PW}、-R^{PX}、-R^{PY}、及び-R^{PZ}は、それぞれ、存在する場合、独立に、-H又は-R^{RS1}であり、

30

ここで、各-R^{RS1}は、存在する場合、独立に環置換基であり、

また、式中、zは0又は1であり、

また、式中、-J<は、独立に、-N<又は-CH<であり、

また、式中、

-R^{AK}-は、独立に、

共有結合、

-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、

-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-、

-R^{AK5}-、-R^{AK1}-R^{AK5}-、-R^{AK5}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK5}-R^{AK1}-であり、

40

ここで、

各-R^{AK1}-は、独立に、飽和脂肪族C₁~₆アルキレンであり、場合によって置換されており、

-R^{AK2}-は、独立に、脂肪族C₂~₆アルケニレンであり、場合によって置換されており、

-R^{AK3}-は、独立に、脂肪族C₂~₆アルキニレンであり、場合によって置換されており、

各-R^{AK4}-は、独立に、飽和C₃~₆シクロアルキレンであり、場合によって置換されており、

各-R^{AK5}-は、独立に、C₃~₆シクロアルケニレンであり、場合によって置換されており、

また、式中、

-R^Nは、独立に、-H、-R^{NN}、-R^{NNN}、又は-L^N-R^{NNN}であり、

50

ここで、

-L^N-は、独立に、飽和脂肪族C₁~₆アルキレンであり、場合によって置換されており、
 -R^{NN}は、独立に、C₁~₆アルキルであり、場合によって置換されており、
 -R^{NNN}は、独立に、C₃~₆シクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクリル、C₆~₁₀カルボアリール
 又はC₅~₁₀ヘテロアリールであり、場合によって置換されている。

【0050】

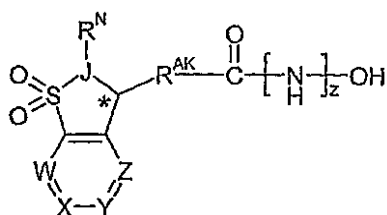
立体化学

本明細書に示す化学構造の多くは、一つ又は複数の特定の立体異性配置を示す。同様に、本明細書に示す化学構造の多くは、この点においては記載されておらず、いずれの立体異性配置も示していない。同様に、本明細書に示す化学構造の多くは、一つ又は複数の位置での特定の立体異性配置を示すが、一つ又は複数の他の位置に関しては記載されていない。本明細書における化学構造は、ある位置での立体異性配置に関して記載されていない場合、この構造は、個々について、それぞれ可能性のある立体異性配置が個々に列挙されるかのように、また、立体異性体の混合物(例えば、ラセミ混合物)としても、その位置での全ての可能性のある立体異性配置を表すことが意図される。

【0051】

特に、基Jに隣接する環炭素原子(すなわち、以下の式において星印(*)が付された原子)が必然的にキラル中心であることに注意されたい。

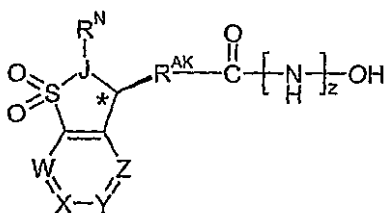
【化2】



【0052】

一実施形態において、基Jに隣接する環炭素原子(すなわち、星印(*)が付された原子)は、以下の式に示す配置を有する:

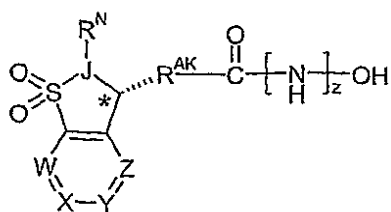
【化3】



【0053】

一実施形態において、基Jに隣接する環炭素原子(すなわち、星印(*)が付された原子)は、以下の式に示す配置を有する:

【化4】



【0054】

一実施形態において、基Jに隣接する環炭素原子(すなわち、星印(*)が付された原子)は、(R)配置である。

【0055】

一実施形態において、基Jに隣接する環炭素原子(すなわち、星印(*)が付された原子)は

、(S)配置である。

【0056】

基W、X、Y、及びZ

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PZ}=$ であり、

ここで、W、X、Y、及びZの厳密に一つ又は厳密に二つは、 $-N=$ である。

【0057】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-N=$ 、又は $-CR^{PZ}=$ であり、

ここで、W、X、Y、及びZの厳密に一つは、 $-N=$ である。

【0058】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-CR^{PZ}=$ である。

【0059】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-N=$ であり、

Xは、独立に、 $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-CR^{PZ}=$ である。

【0060】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-N=$ であり、

Yは、独立に、 $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-CR^{PZ}=$ である。

【0061】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-N=$ であり、

Zは、独立に、 $-CR^{PZ}=$ である。

【0062】

一実施形態において、

Wは、独立に、 $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-N=$ である。

【0063】

一実施形態において、 $-R^{PW}$ 、 $-R^{PX}$ 、 $-R^{PY}$ 、及び $-R^{PZ}$ のそれぞれは、存在する場合、独立に、 $-H$ である。

【0064】

基-[NH]_z-

一実施形態において、zは、独立に、1である。

【0065】

一実施形態において、zは、独立に、0である。

【0066】

基J

一実施形態において、-J<は、独立に、-N<である。

【0067】

一実施形態において、-J<は、独立に、-CH<である。

【0068】

基-R^{AK}-

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、

共有結合、

-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、

-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-、

-R^{AK5}-、-R^{AK1}-R^{AK5}-、-R^{AK5}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK5}-R^{AK1}-

である。

【0069】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、

-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、

-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-、

-R^{AK5}-、-R^{AK1}-R^{AK5}-、-R^{AK5}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK5}-R^{AK1}-

である。

【0070】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、

-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、-R^{AK3}-、

-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-

である。

【0071】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK1}-、-R^{AK2}-、又は-R^{AK3}-である。

【0072】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK1}-又は-R^{AK2}-である。

【0073】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK1}-である。

【0074】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK2}-である。

【0075】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK3}-である。

【0076】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK1}-又は共有結合である。

【0077】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、共有結合である。

【0078】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、

-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、又は-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-である。

【0079】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK4}-である。

【0080】

一実施形態において、-R^{AK}-は、独立に、-R^{AK1}-R^{AK4}-である。

【0081】

10

20

30

40

50

一実施形態において、 $-R^{AK}-$ は、独立に、 $-R^{AK4}-R^{AK1}-$ である。

【0082】

一実施形態において、 $-R^{AK}-$ は、独立に、 $-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-$ である。

【0083】

基- $R^{AK1}-$

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、場合によって置換されている。

【0084】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキレンであり、場合によって置換されている。

10

【0085】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基- R^{G1} で置換されている。

【0086】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0087】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、 q は、独立に、1、2、3、4、5、又は6である。

【0088】

20

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、又は $-(CH_2)_4-$ である。

【0089】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、又は $-(CH_2)_3-$ である。

【0090】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ である。

【0091】

一実施形態において、各 $-R^{AK1}-$ は、存在する場合、独立に、 $-(CH_2)-$ である。

30

【0092】

基- $R^{AK2}-$

一実施形態において、 $-R^{AK2}-$ は、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 6$ アルキニレンであり、場合によって置換されている。

【0093】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルケニレン」は、本明細書で使用する時、二つから六つの炭素原子を有し且つ少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有するが、炭素-炭素三重結合を有さない、二価の二座の脂肪族ヒドロカルビル基に関する。

【0094】

一実施形態において、 $-R^{AK2}-$ は、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 4$ アルキニレンであり、場合によって置換されている。

40

【0095】

一実施形態において、 $-R^{AK2}-$ は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基- R^{G1} で置換されている。

【0096】

一実施形態において、 $-R^{AK2}-$ は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0097】

一実施形態において、 $-R^{AK2}-$ は、存在する場合、独立に、 $-CH=CH-$ 、

50

-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-、
 -CH=CH-CH₂-、
 -C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-CH=CH-CH(CH₃)-、
 -CH₂-CH=CH-、
 -CH(CH₃)-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-、
 -CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、又は-CH₂-CH₂-CH=CH-
 である。

【0098】

基-R^{AK3}-

一実施形態において、-R^{AK3}-は、存在する場合、独立に、脂肪族C₂~₆アルキニレンで
 あり、場合によって置換されている。

10

【0099】

用語「C₂~₆アルキニレン」は、本明細書で使用する時、少なくとも一つの炭素-炭素
 三重結合を有し、一つ又は複数の炭素-炭素二重結合も場合によって有する、二価の二座
 の脂肪族ヒドロカルビル基に関する。

【0100】

一実施形態において、-R^{AK3}-は、存在する場合、独立に、脂肪族C₂~₄アルキニレンで
 あり、場合によって置換されている。

【0101】

一実施形態において、-R^{AK3}-は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ
 又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基-R^{G1}で置換
 されている。

20

【0102】

一実施形態において、-R^{AK3}-は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0103】

一実施形態において、-R^{AK3}-は、存在する場合、独立に、

-C≡C-、
 -C≡C-CH₂-、-C≡C-CH(CH₃)-、
 -CH₂-C≡C-、-CH(CH₃)-C≡C-、
 -C≡C-CH₂-CH₂-、-C≡C-CH(CH₃)-CH₂-、-C≡C-CH₂-CH(CH₃)-、
 -CH₂-C≡C-CH₂-、-CH(CH₃)-C≡C-CH₂-、-CH₂-C≡C-CH(CH₃)-、
 -CH₂-CH₂-C≡C-、-CH(CH₃)-CH₂-C≡C-、-CH₂-CH(CH₃)-C≡C-、
 -C≡C-CH=CH-、-C≡C-C(CH₃)=CH-、-C≡C-CH=C(CH₃)-、
 -CH=CH-C≡C-、-C(CH₃)=CH-C≡C-、又は-CH=C(CH₃)-C≡C-
 である。

30

【0104】

基-R^{AK4}-、-R^{AK1}-R^{AK4}-、-R^{AK4}-R^{AK1}-、及び-R^{AK1}-R^{AK4}-R^{AK1}-

一実施形態において、各-R^{AK4}-は、存在する場合、独立に、飽和C₃~₆シクロアルキレ
 ンであり、場合によって置換されている。

【0105】

用語「飽和C₃~₆シクロアルキレン」は、本明細書で使用する時、三つから六つの環
 原子を有する二価の二座の飽和炭素環基に関し、ここで、前記環原子は炭素原子であり、
 前記環原子のうち一つ又は二つが結合点である。

40

【0106】

一実施形態において、各-R^{AK4}-は、存在する場合、独立に、飽和C₃~₅シクロアルキレ
 ンであり、場合によって置換されている。

【0107】

一実施形態において、各-R^{AK4}-は、存在する場合、独立に、飽和C₃~₄シクロアルキレ
 ンであり、場合によって置換されている。

【0108】

50

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、飽和 $C_4 \sim 6$ シクロアルキレンであり、場合によって置換されている。

【0109】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、飽和 $C_5 \sim 6$ シクロアルキレンであり、場合によって置換されている。

【0110】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基- R^{G1} で置換されている。

【0111】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0112】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イル、シクロブチル-ジ-イル、シクロペンチル-ジ-イル、又はシクロヘキシル-ジ-イルである。

【0113】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イルである。

【0114】

一実施形態において、各- R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、シクロプロピル-1,1-ジ-イルである。

【0115】

一実施形態において、各- R^{AK1} - R^{AK4} -は、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロピル-ジ-イル、メチレン-シクロブチル-ジ-イル、メチレン-シクロペンチル-ジ-イル、又はメチレン-シクロヘキシル-ジ-イルである。

【0116】

一実施形態において、各- R^{AK4} - R^{AK1} -は、存在する場合、独立に、シクロプロピル-ジ-イル-メチレン、シクロブチル-ジ-イル-メチレン、シクロペンチル-ジ-イル-メチレン、又はシクロヘキシル-ジ-イル-メチレンである。

【0117】

一実施形態において、- R^{AK1} - R^{AK4} - R^{AK1} -は、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロピル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロブチル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロペンチル-ジ-イル-メチレン、又はメチレン-シクロヘキシル-ジ-イル-メチレンである。

【0118】

基- R^{AK5} -

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている。

【0119】

用語「 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニレン」は、本明細書で使用する時、三つから六つの環原子を有し且つ少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を環内に有するが、炭素-炭素三重結合を環内に有さない、二価の二座の炭素環基に関し、ここで、前記環原子は炭素原子であり、前記環原子のうち一つ又は二つが結合点である。

【0120】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、 $C_3 \sim 5$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている。

【0121】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、 C_{3-4} シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている。

10

20

30

40

50

【0122】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、 $C_4 \sim 6$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている。

【0123】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、 $C_5 \sim 6$ シクロアルケニレンであり、場合によって置換されている。

【0124】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基- R^{G1} で置換されている。

10

【0125】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0126】

一実施形態において、各- R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、シクロプロペニル-ジ-イル、シクロブテニル-ジ-イル、シクロペンテニル-ジ-イル、又はシクロヘキセニル-ジ-イルである。

【0127】

一実施形態において、各- R^{AK1} - R^{AK5} -は、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロペニル-ジ-イル、メチレン-シクロブテニル-ジ-イル、メチレン-シクロペンテニル-ジ-イル、又はメチレン-シクロヘキセニル-ジ-イルである。

20

【0128】

一実施形態において、各- R^{AK5} - R^{AK1} -は、存在する場合、独立に、シクロプロペニル-ジ-イル-メチレン、シクロブテニル-ジ-イル-メチレン、シクロペンテニル-ジ-イル-メチレン、又はシクロヘキセニル-ジ-イル-メチレンである。

【0129】

一実施形態において、- R^{AK1} - R^{AK5} - R^{AK1} -は、存在する場合、独立に、メチレン-シクロプロペニル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロブテニル-ジ-イル-メチレン、メチレン-シクロペンテニル-ジ-イル-メチレン、又はメチレン-シクロヘキセニル-ジ-イル-メチレンである。

30

【0130】

置換基- R^{G1}

一実施形態において、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{A1}、-OCF₃、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{A1}、-NH₂、-NHR^{A1}、-NR^{A1}₂、-NR^{A2}R^{A3}、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NHR^{A1}、-C(=O)-NR^{A1}₂、-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各R^{A1}は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各-NR^{A2}R^{A3}は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び-CF₃から選択される一つ又は複数の基で置換されている。

【0131】

一実施形態において、各- R^{G1} は、存在する場合、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、又は-OCF₃である。

40

【0132】

基- R^N

一実施形態において、- R^N は、独立に、-H、- R^{NN} 、- R^{NNN} 、又は- L^N - R^{NNN} である。

【0133】

一実施形態において、- R^N は、独立に、-H、- R^{NNN} 、又は- L^N - R^{NNN} である。

【0134】

一実施形態において、- R^N は、独立に、-H又は- R^{NN} である。

【0135】

一実施形態において、- R^N は、独立に、- R^{NNN} 又は- L^N - R^{NNN} である。

50

【0136】

一実施形態において、 $-R^N$ は、独立に、 $-H$ である。

【0137】

一実施形態において、 $-R^N$ は、独立に、 $-R^{NN}$ である。

【0138】

一実施形態において、 $-R^N$ は、独立に、 $-R^{NNN}$ である。

【0139】

一実施形態において、 $-R^N$ は、独立に、 $-L^N-R^{NNN}$ である。

【0140】

基 $-L^N$ -

10

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、場合によって置換されている。

【0141】

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、場合によって置換されている。

【0142】

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基 $-R^{G2}$ で置換されている。

【0143】

20

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0144】

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。

【0145】

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、 $-CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2-$ である。

【0146】

一実施形態において、 $-L^N$ -は、存在する場合、独立に、 $-CH_2-$ である。

【0147】

置換基 $-R^{G2}$

30

一実施形態において、各 $-R^{G2}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}_2$ 、 $-NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHR^{A1}$ 、 $-C(=O)-NR^{A1}_2$ 、 $-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}$ 、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各 R^{A1} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各 $-NR^{A2}R^{A3}$ は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数の基で置換されている。

【0148】

一実施形態において、各 $-R^{G2}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、又は $-OCF_3$ である。

【0149】

40

基 $-R^{NN}$

一実施形態において、 $-R^{NN}$ は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、場合によって置換されている。

【0150】

一実施形態において、 $-R^{NN}$ は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、場合によって置換されている。

【0151】

一実施形態において、 $-R^{NN}$ は、存在する場合、独立に、非置換であるか、例えば一つ又は複数の置換基、例えば一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基 $-R^{G3}$ で置換されている。

50

【0152】

一実施形態において、 $-R^{NN}$ は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0153】

一実施形態において、 $-R^{NN}$ は、存在する場合、独立に、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、又は $-iPr$ である。

【0154】

置換基 $-R^{G3}$

一実施形態において、各 $-R^{G3}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}_2$ 、 $-NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHR^{A1}$ 、 $-C(=O)-NR^{A1}_2$ 、 $-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}$ であり、ここで、各 R^{A1} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各 $-NR^{A2}R^{A3}$ は、独立に、ピロリジノ、ペペリジノ、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数の基で置換されている。

10

【0155】

一実施形態において、各 $-R^{G3}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、又は $-OCF_3$ である。

【0156】

基 $-R^{NNN}$

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ カルボアリアル、又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアルであり、場合によって置換されている。

20

【0157】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている。

30

【0158】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、 $C_6 \sim 10$ カルボアリアル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリアルであり、場合によって置換されている。

【0159】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている。

40

【0160】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はピリダジニルであり、場合によって置換されている。

【0161】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、ピリジ

50

ル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラゾリルであり、場合によって置換されている。

【0162】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニル、ナフチル、ピリジル、又はピラゾリルであり、場合によって置換されている。

【0163】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニル又はナフチルであり、場合によって置換されている。

【0164】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニルであり、場合によって置換されている。

10

【0165】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、非置換であるか、置換されており、例えば、非置換であるか、一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基で置換されている。

【0166】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、フェニルであり、パラ位で場合によって置換されており、全てのその他の位置で非置換である。

【0167】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ の各置換基は、存在する場合、独立に、 $-R^S$ である。

20

【0168】

一実施形態において、 $-R^{NNN}$ は、存在する場合、独立に、非置換である。

【0169】

置換基 $-R^{RS1}$

一実施形態において、各 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、独立に、 $-R^S$ について定義した通りである。

【0170】

一実施形態において、各 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^{A1}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}_2$ 、 $-NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHR^{A1}$ 、 $-C(=O)-NR^{A1}_2$ 、 $-C(=O)-NR^{A2}R^{A3}$ 、フェニル、又はベンジルであり、ここで、各 R^{A1} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、各 $-NR^{A2}R^{A3}$ は、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数の基で置換されており、さらに、二つの隣接する基 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、又は $-OCH_2CH_2CH_2O-$ を形成してもよい。

30

【0171】

一実施形態において、各 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCF_3$ 、又はフェニルであり、さらに、二つの隣接する基 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、 $-OCH_2CH_2O-$ を形成してもよい。

【0172】

一実施形態において、各 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、又はフェニルであり、さらに、二つの隣接する基 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、 $-OCH_2CH_2O-$ を形成してもよい。

40

【0173】

置換基 $-R^S$

一実施形態において、各 $-R^S$ は、存在する場合、独立に、

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

$-R^{D1}$ 、

$-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2H$ 、

$-OH$ 、

50

$-L^1-OH$ 、
 $-O-L^1-OH$ 、
 $-OR^{D1}$ 、
 $-L^1-OR^{D1}$ 、
 $-O-L^1-OR^{D1}$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、
 $-SH$ 、
 $-SR^{D1}$ 、 $-SCF_3$ 、
 $-CN$ 、
 $-NO_2$ 、
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}_2$ 、 $-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-L^1-NH_2$ 、 $-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-O-L^1-NH_2$ 、 $-O-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-O-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-O-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NH-L^1-NH_2$ 、 $-NH-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-NH-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-NH-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NR^{D1}-L^1-NH_2$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-C(=O)OH$ 、
 $-C(=O)OR^{D1}$ 、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{D1}$ 、 $-C(=O)NR^{D1}_2$ 、 $-C(=O)NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NHC(=O)R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ 、
 $-NHC(=O)OR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$ 、
 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{D1}$ 、 $-OC(=O)NR^{D1}_2$ 、 $-OC(=O)NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-OC(=O)R^{D1}$ 、
 $-C(=O)R^{D1}$ 、
 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{D1}$ 、 $-NHC(=O)NR^{D1}_2$ 、 $-NHC(=O)NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NR^{D1}C(=O)NH_2$ 、 $-NR^{D1}C(=O)NHR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)NR^{D1}_2$ 、 $-NR^{D1}C(=O)NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NHS(=O)_2R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}S(=O)_2R^{D1}$ 、
 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{D1}$ 、 $-S(=O)_2NR^{D1}_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-S(=O)R^{D1}$ 、
 $-S(=O)_2R^{D1}$ 、
 $-OS(=O)_2R^{D1}$ 、
 $-S(=O)_2OR^{D1}$ 、
 $=O$ 、
 $=NR^{D1}$ 、
 $=NOH$ 、又は
 $=NOR^{D1}$ ；

10

20

30

であり、さらに、二つの隣接する環基- R^S は、存在する場合、一緒になって基- $O-L^2-O$ -を形成してもよく、

ここで、

各- L^1 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 5$ アルキレン、脂肪族 $C_2 \sim 5$ アルケニレン、又は脂肪族 $C_2 \sim 5$ アルキニレンであり、

各- L^2 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

各基- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-R^{N1}$ 、及び $-R^{N2}$ において、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、厳密に一つの環ヘテロ原子、又は厳密に二つの環ヘテロ原子を有する5員、6員、又は7員の非芳香族環を形成し、ここで、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の一方はNであり、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の他方は、独立に、N、O、又はSであり、

各- R^{D1} は、独立に、

$-R^{E1}$ 、 $-R^{E2}$ 、 $-R^{E3}$ 、 $-R^{E4}$ 、 $-R^{E5}$ 、 $-R^{E6}$ 、 $-R^{E7}$ 、 $-R^{E8}$ 、
 $-L^3-R^{E4}$ 、 $-L^3-R^{E5}$ 、 $-L^3-R^{E6}$ 、 $-L^3-R^{E7}$ 、又は $-L^3-R^{E8}$ であり、

ここで、

各- R^{E1} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

40

50

各- R^{E2} は、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、
 各- R^{E3} は、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、
 各- R^{E4} は、独立に、飽和 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、
 各- R^{E5} は、独立に、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニルであり、
 各- R^{E6} は、独立に、非芳香族 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリルであり、
 各- R^{E7} は、独立に、 $C_6 \sim 14$ カルボアリールであり、
 各- R^{E8} は、独立に、 $C_5 \sim 14$ ヘテロアリールであり、
 各- L^3 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

ここで、

各 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、非芳香族 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ カルボアリール、 $C_5 \sim 14$ ヘテロアリール、及び $C_1 \sim 3$ アルキレンは、例えば、一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基- R^{G4} で場合によって置換されており、ここで、各- R^{G4} は、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

- R^{F1} 、

- CF_3 、- CH_2CF_3 、- CF_2CF_2H 、

-OH、

- L^4 -OH、

-O- L^4 -OH、

- OR^{F1} 、

- L^4 - OR^{F1} 、

-O- L^4 - OR^{F1} 、

- OCF_3 、- OCH_2CF_3 、- OCF_2CF_2H 、

-SH、

- SR^{F1} 、- SCF_3 、

-CN、

- NO_2 、

- NH_2 、- NHR^{F1} 、- NR^{F1}_2 、- $NR^{N3}R^{N4}$ 、

- L^4 - NH_2 、- L^4 - NHR^{F1} 、- L^4 - NR^{F1}_2 、又は- L^4 - $NR^{N3}R^{N4}$ 、

-O- L^4 - NH_2 、-O- L^4 - NHR^{F1} 、-O- L^4 - NR^{F1}_2 、-O- L^4 - $NR^{N3}R^{N4}$ 、

-NH- L^4 - NH_2 、-NH- L^4 - NHR^{F1} 、-NH- L^4 - NR^{F1}_2 、-NH- L^4 - $NR^{N3}R^{N4}$ 、

- NR^{F1} - L^4 - NH_2 、- NR^{F1} - L^4 - NHR^{F1} 、- NR^{F1} - L^4 - NR^{F1}_2 、- NR^{F1} - L^4 - $NR^{N3}R^{N4}$ 、

-C(=O)OH、

-C(=O) OR^{F1} 、

-C(=O) NH_2 、-C(=O) NHR^{F1} 、-C(=O) NR^{F1}_2 、又は-C(=O) $NR^{N3}R^{N4}$;

であり、

ここで、

各- R^{F1} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり、

各- L^4 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 5$ アルキレンであり、

各基- $NR^{N3}R^{N4}$ 、- R^{N3} 、及び- R^{N4} において、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、厳密に一つの環ヘテロ原子、又は厳密に二つの環ヘテロ原子を有する5員、6員、又は7員の非芳香族環を形成し、ここで、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の一方はNであり、前記厳密に二つの環ヘテロ原子の他方は、独立に、N、O、又はSである。

【0174】

一実施形態において、各- R^S は、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

- R^{D1} 、

- CF_3 、- CH_2CF_3 、- CF_2CF_2H 、

-OH、

- L^1 -OH、

10

20

30

40

50

$-O-L^1-OH$ 、
 $-OR^{D1}$ 、
 $-L^1-OR^{D1}$ 、
 $-O-L^1-OR^{D1}$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、
 $-SH$ 、
 $-SR^{D1}$ 、 $-SCF_3$ 、
 $-CN$ 、
 $-NO_2$ 、
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}_2$ 、 $-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-L^1-NH_2$ 、 $-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-O-L^1-NH_2$ 、 $-O-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-O-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-O-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NH-L^1-NH_2$ 、 $-NH-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-NH-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-NH-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NR^{D1}-L^1-NH_2$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NHR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NR^{D1}_2$ 、 $-NR^{D1}-L^1-NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-C(=O)OH$ 、
 $-C(=O)OR^{D1}$ 、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{D1}$ 、 $-C(=O)NR^{D1}_2$ 、 $-C(=O)NR^{N1}R^{N2}$ 、
 $-NHC(=O)R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ 、
 $-OC(=O)R^{D1}$ 、
 $-C(=O)R^{D1}$ 、
 $-NHS(=O)_2R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}S(=O)_2R^{D1}$ 、
 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{D1}$ 、 $-S(=O)_2NR^{D1}_2$ 、又は $-S(=O)_2NR^{N1}R^{N2}$ ；

10

20

であり、さらに、二つの隣接する環基- R^S は、存在する場合、一緒になって基- $O-L^2-O$ -を形成してもよい。

【0175】

一実施形態において、各- R^S は、存在する場合、独立に、 $-OR^{D1}$ である。

【0176】

一実施形態において、各基- $NR^{N1}R^{N2}$ は、存在する場合、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであり、独立に、非置換であるか、例えば、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の基で置換されている。

30

【0177】

一実施形態において、各基- $NR^{N1}R^{N2}$ は、存在する場合、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、例えば、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の基で置換されている。

【0178】

一実施形態において、各- R^{D1} は、存在する場合、独立に、 $-R^{E1}$ 、 $-R^{E3}$ 、 $-R^{E4}$ 、 $-R^{E7}$ 、 $-R^{E8}$ 、 $-L^3-R^{E4}$ 、 $-L^3-R^{E7}$ 、又は $-L^3-R^{E8}$ である。

40

【0179】

一実施形態において、各- R^{D1} は、存在する場合、独立に、 $-R^{E1}$ 、 $-R^{E3}$ 、 $-R^{E7}$ 、 $-R^{E8}$ 、 $-L^3-R^{E7}$ 、又は $-L^3-R^{E8}$ である。

【0180】

一実施形態において、各- R^{D1} は、存在する場合、独立に、 $-L^3-R^{E7}$ 又は $-L^3-R^{E8}$ である。

【0181】

一実施形態において、各- R^{D1} は、存在する場合、独立に、 $-R^{E3}$ である。

【0182】

50

一実施形態において、各- R^{E1} は、存在する場合、独立に、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、又はt-ブチルであり、場合によって置換されている。

【0183】

一実施形態において、各- R^{E2} は、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、場合によって置換されている。

【0184】

一実施形態において、各- R^{E2} は、存在する場合、独立に、 $-CH_2-CH=CH_2$ であり、場合によって置換されている。

【0185】

一実施形態において、各- R^{E3} は、存在する場合、独立に、脂肪族 $C_3 \sim 5$ アルキニルであり、場合によって置換されている。

【0186】

一実施形態において、各- R^{E3} は、存在する場合、独立に、 $-CH_2-C \equiv CH$ 、 $-CH(CH_3)-C \equiv CH$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C \equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH_2-C \equiv CH$ であり、場合によって置換されている。

【0187】

一実施形態において、各- R^{E4} は、存在する場合、独立に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、場合によって置換されている。

【0188】

一実施形態において、各- R^{E6} は、存在する場合、独立に、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニルであり、場合によって置換されている。

【0189】

一実施形態において、各- R^{E6} は、存在する場合、独立に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであり、場合によって置換されている。

【0190】

一実施形態において、各- R^{E7} は、存在する場合、独立に、フェニル又はナフチルであり、場合によって置換されている。

【0191】

一実施形態において、各- R^{E7} は、存在する場合、独立に、フェニルであり、場合によって置換されている。

【0192】

一実施形態において、各- R^{E8} は、存在する場合、独立に、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、インドリル、イソインドリル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、又はフェノチアジニルであり、場合によって置換されている。

【0193】

一実施形態において、各- R^{E8} は、存在する場合、独立に、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、又はイソキノリニルであり、場合によって置換されている。

【0194】

一実施形態において、各- R^{E8} は、存在する場合、独立に、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、

10

20

30

40

50

ピリジル、キノリニル、又はイソキノリニルであり、場合によって置換されている。

【0195】

一実施形態において、各-L¹-は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁~₅アルキレン又は脂肪族C₂~₅アルキニレンである。

【0196】

一実施形態において、各-L¹-は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₁~₅アルキレンである。

【0197】

一実施形態において、各-L¹-は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族C₂~₅アルキレンである。

10

【0198】

一実施形態において、各-L²-は、存在する場合、独立に、-CH₂-又は-CH₂CH₂-である。

【0199】

一実施形態において、各-L²-は、存在する場合、独立に、-CH₂CH₂-である。

【0200】

一実施形態において、各-L³-は、存在する場合、独立に、-CH₂-である。

【0201】

一実施形態において、各-R^{G4}は、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{F1}、

-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₂H、

-OH、

-L⁴-OH、

-O-L⁴-OH、

-OR^{F1}、

-L⁴-OR^{F1}、

-O-L⁴-OR^{F1}、

-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₂H、

-SR^{F1}、

-NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、-NR^{N3}R^{N4}、

-L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{F1}、-L⁴-NR^{F1}₂、又は-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、

-O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{F1}、-O-L⁴-NR^{F1}₂、-O-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、

-NH-L⁴-NH₂、-NH-L⁴-NHR^{F1}、-NH-L⁴-NR^{F1}₂、-NH-L⁴-NR^{N3}R^{N4}、

-NR^{F1}-L⁴-NH₂、-NR^{F1}-L⁴-NHR^{F1}、-NR^{F1}-L⁴-NR^{F1}₂、又は-NR^{F1}-L⁴-NR^{N3}R^{N4}

20

30

から選択される。

【0202】

一実施形態において、各-R^{G4}は、存在する場合、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{F1}、

-OH、

-OR^{F1}、

-NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、及び-NR^{N3}R^{N4}

40

から選択される。

【0203】

一実施形態において、各基-NR^{N3}R^{N4}は、存在する場合、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであり、独立に、非置換であるか、例えば、C₁~₃アルキル及び-CF₃から選択される一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の基で置換されている。

【0204】

一実施形態において、各基-NR^{N3}R^{N4}は、存在する場合、独立に、ピロリジノ、ピペリジ

50

ノ、ピペリジノ、又はモルホリノであり、独立に、非置換であるか、例えば、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の基で置換されている。

【0205】

一実施形態において、各 $-R^{F1}$ は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0206】

一実施形態において、各 $-L^4$ -は、存在する場合、独立に、飽和脂肪族 $C_2 \sim 5$ アルキレンである。

【0207】

10

いくつかの好ましい組合せ

一つの好ましい実施形態において、

Wは、独立に、 $-CR^{PW}=$ であり、

Xは、独立に、 $-CR^{PX}=$ であり、

Yは、独立に、 $-CR^{PY}=$ であり、

Zは、独立に、 $-CR^{PZ}=$ であり、

$-R^{PW}$ 、 $-R^{PX}$ 、 $-R^{PY}$ 、及び $-R^{PZ}$ のそれぞれは、存在する場合、独立に、 $-H$ 又は $-R^{RS1}$ であり、

、

zは1であり、

20

$-J<$ は、独立に、 $-N<$ であり、

$-R^{AK}$ -は、独立に、 $-R^{AK1}$ -であり、

$-R^{AK1}$ -は、独立に、 $-CH_2$ -であり、

$-R^N$ は、独立に、 $-R^{NNN}$ である。

【0208】

一つの好ましい実施形態において、さらに、各 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、独立に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCF_3$ 、又はフェニルであり、さらに、二つの隣接する基 $-R^{RS1}$ は、存在する場合、 $-OCH_2CH_2O-$ を形成してもよい。

【0209】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、例えば、一つ又は複数(例えば、一つ、二つ、三つ)の置換基 $-R^S$ で場合によって置換されている。

30

【0210】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、パラ位で、例えば置換基 $-R^S$ で場合によって置換されており、全てのその他の位置で非置換である。

【0211】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、置換基 $-R^S$ で場合によって置換されており、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ である。

【0212】

40

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、パラ位で、置換基 $-R^S$ により場合によって置換されており、全てのその他の位置で非置換であり、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ である。

【0213】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、置換基 $-R^S$ で場合によって置換されており、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ であり、ここで、 $-R^{D1}$ は、独立に、 $-L^3-R^{E7}$ 又は $-L^3-R^{E8}$ であり、ここで、 $-L^3$ -は、独立に、 $-CH_2$ -である。

【0214】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、パラ位で、例えば置換基 $-R^S$ により場合によって置換されており、全てのその他の位置で非置換であり、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ であり、ここで、 $-R^{D1}$ は、独立に、 $-L^3-R^{E7}$ 又

50

は $-L^3-R^{E8}$ であり、ここで、 $-L^3-$ は、独立に、 $-CH_2-$ である。

【0215】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、置換基 $-R^S$ で場合によって置換されており、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ であり、ここで、 $-R^{D1}$ は、独立に、 $-R^{E3}$ である。

【0216】

一つの好ましい実施形態において、さらに、 $-R^{NNN}$ は、独立に、フェニルであり、パラ位で、例えば置換基 $-R^S$ により場合によって置換されており、全てのその他の位置で非置換であり、ここで、 $-R^S$ は、独立に、 $-OR^{D1}$ であり、ここで、 $-R^{D1}$ は、独立に、 $-R^{E3}$ である。

10

【0217】

分子量

一実施形態において、BCSA化合物は、227から1200までの分子量を有する。

【0218】

一実施形態において、範囲の下端は、240、250、275、300、又は350からである。

【0219】

一実施形態において、範囲の上端は、1100、1000、900、800、700、又は600である。

【0220】

一実施形態において、範囲は240から600までである。

【0221】

組合せ

上記の実施形態のそれぞれの及びあらゆる相性がよい組合せは、それぞれの及びあらゆる組合せがあたかも個々に明確に列挙されるかのように、本明細書に明確に開示される。

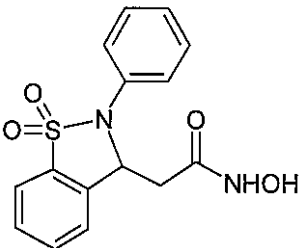
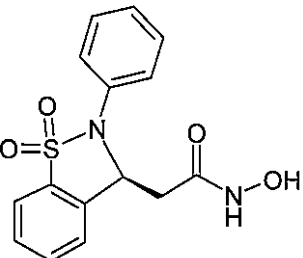
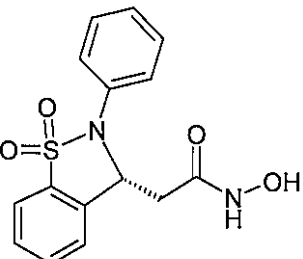
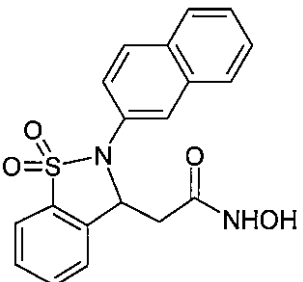
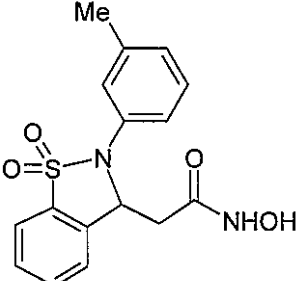
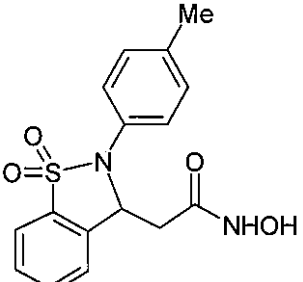
20

【0222】

具体的な実施形態の例

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表 1】

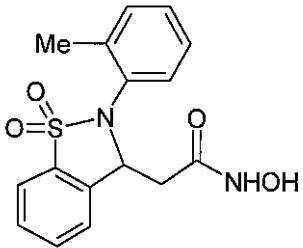
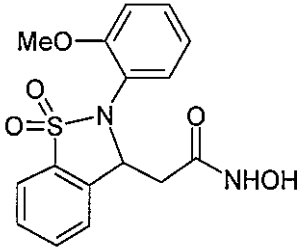
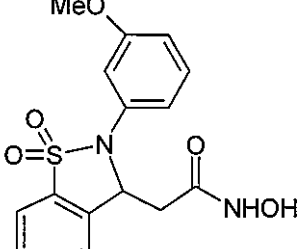
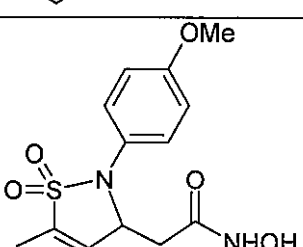
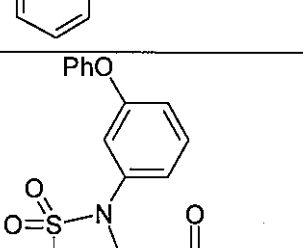
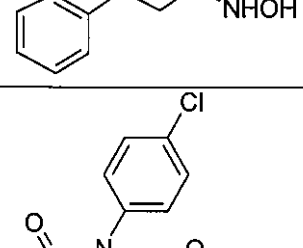
識別番号	化合物番号	構造
IX-001	5.1	
IX-002	(+)-(S)-5.1	
IX-003	(-)-(R)-5.1	
IX-004	5.2	
IX-005	5.3	
IX-006	5.4	

10

20

30

40

識別番号	化合物番号	構造
IX-007	5.5	
IX-008	5.6	
IX-009	5.7	
IX-010	5.8	
IX-011	5.9	
IX-012	5.10	

10

20

30

40

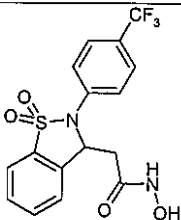
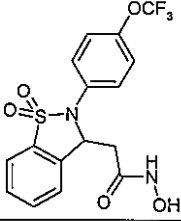
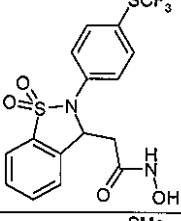
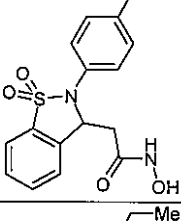
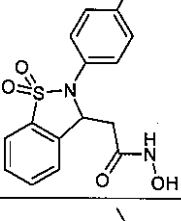
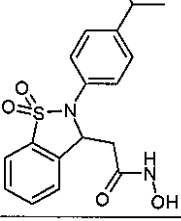
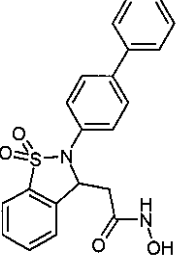
識別番号	化合物番号	構造
IX-013	5.11	
IX-014	5.12	
IX-015	5.13	
IX-016	5.14	
IX-017	5.15	
IX-018	5.16	

10

20

30

40

識別番号	化合物番号	構造
IX-019	5.17	
IX-020	5.18	
IX-021	5.19	
IX-022	5.20	
IX-023	5.21	
IX-024	5.22	
IX-025	5.23	

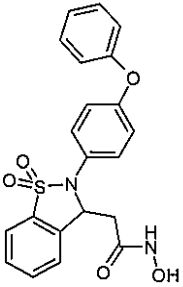
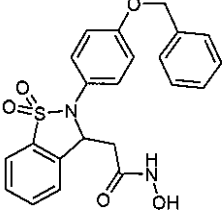
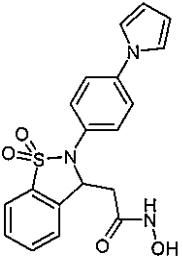
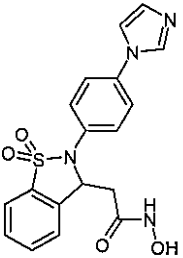
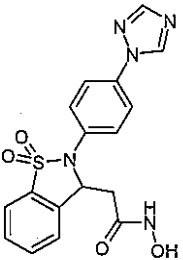
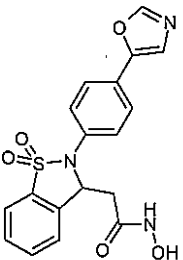
10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

識別番号	化合物番号	構造
IX-026	5.24	
IX-027	5.25	
IX-028	5.26	
IX-029	5.27	
IX-030	5.28	
IX-031	5.29	

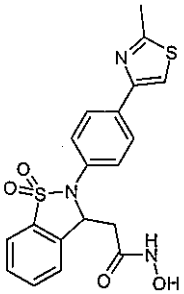
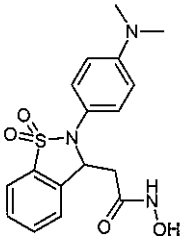
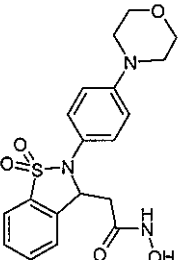
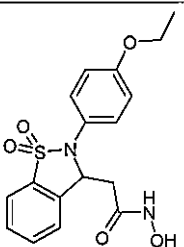
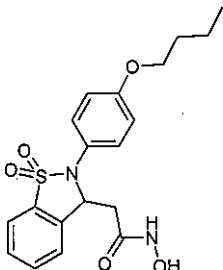
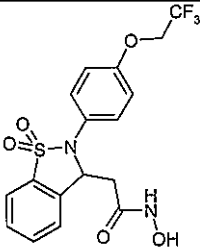
10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

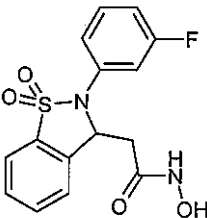
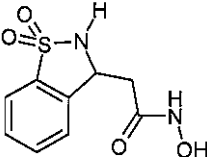
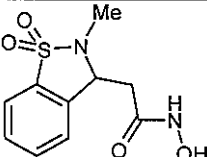
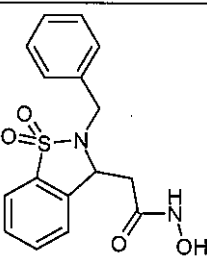
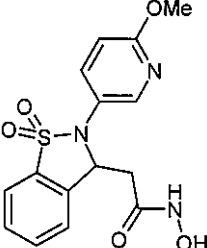
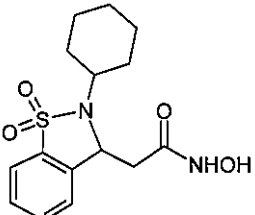
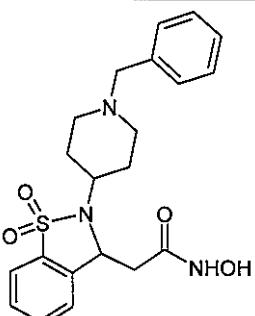
識別番号	化合物番号	構造
IX-032	5.30	
IX-033	5.31	
IX-034	5.32	
IX-035	5.33	
IX-036	5.34	
IX-037	5.35	

10

20

30

40

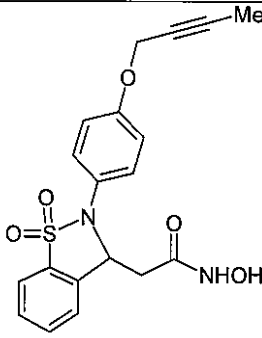
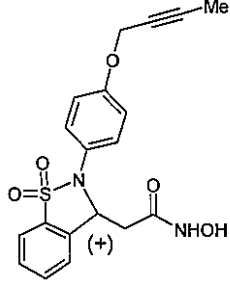
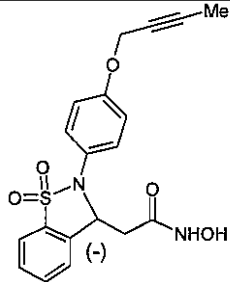
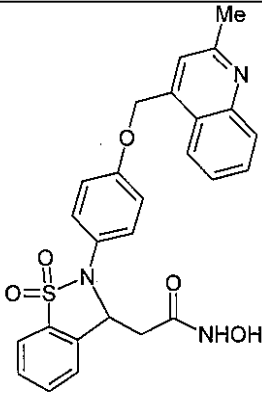
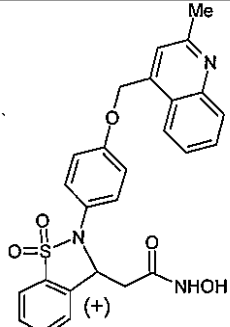
識別番号	化合物番号	構造
IX-038	5.36	
IX-039	5.37	
IX-040	5.38	
IX-041	5.39	
IX-042	5.40	
IX-043	5.41	
IX-044	5.42	

10

20

30

40

識別番号	化合物番号	構造
IX-045	5.43	
IX-046	(+)-5.43	
IX-047	(-)-5.43	
IX-048	5.44	
IX-049	(+)-5.44	

10

20

30

40

識別番号	化合物番号	構造
IX-050	(-)-5.44	
IX-051	5.45	
IX-052	5.46	
IX-053	5.47	
IX-054	5.48	
IX-055	5.49	

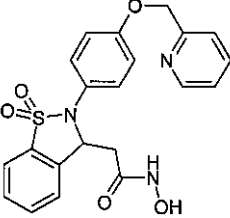
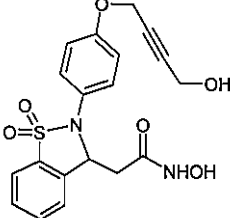
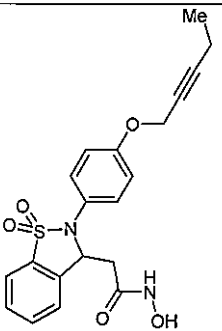
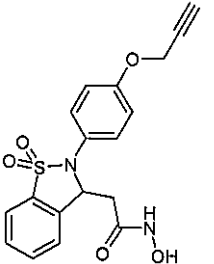
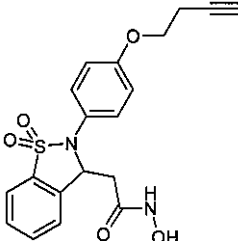
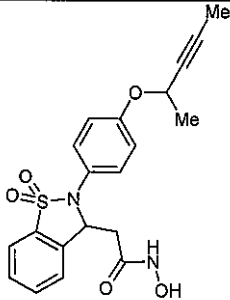
10

20

30

40

50

識別番号	化合物番号	構造
IX-056	5.50	
IX-057	5.51	
IX-058	5.52	
IX-059	5.53	
IX-060	5.54	
IX-061	5.55	

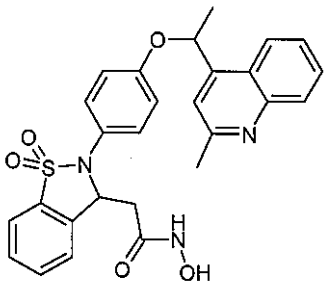
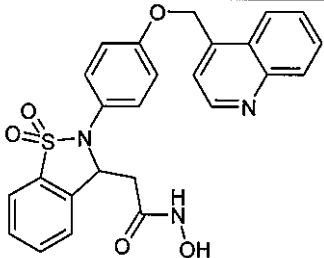
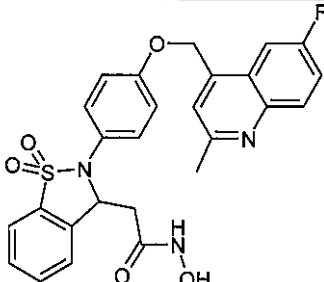
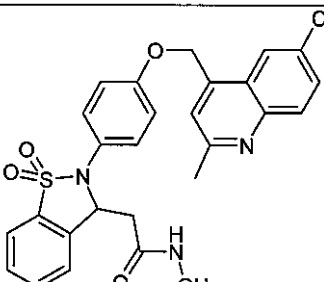
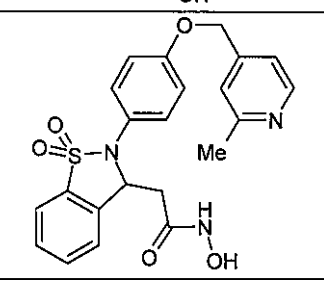
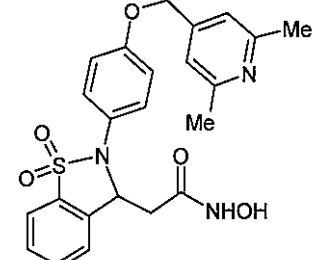
10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

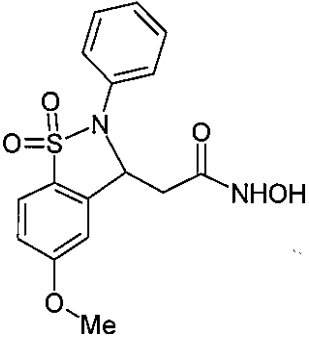
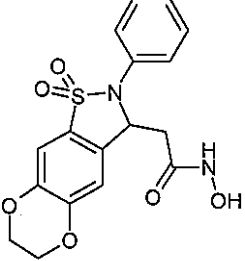
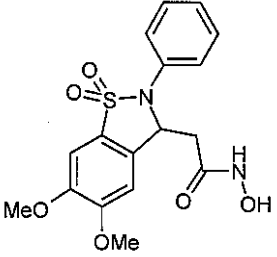
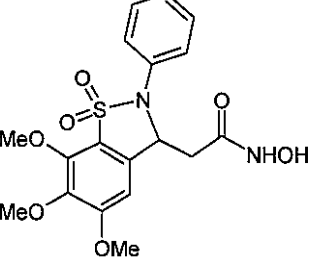
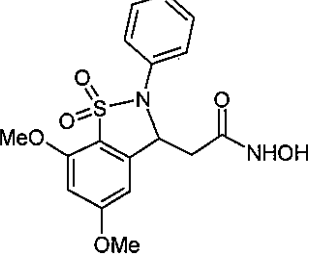
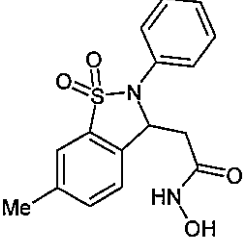
識別番号	化合物番号	構造
IX-062	5.56	
IX-063	5.57	
IX-064	5.58	
IX-065	5.59	
IX-066	5.60	
IX-067	5.61	

10

20

30

40

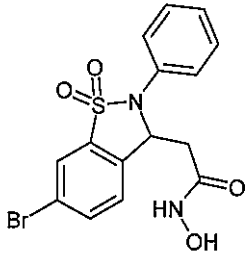
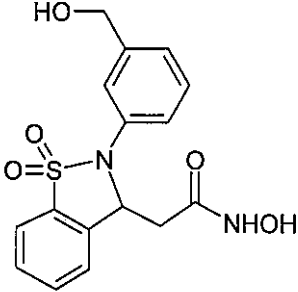
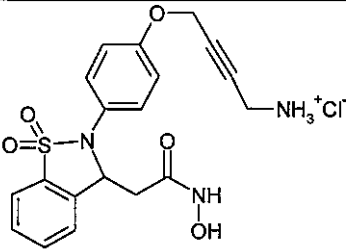
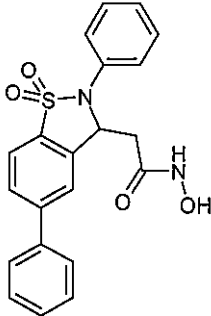
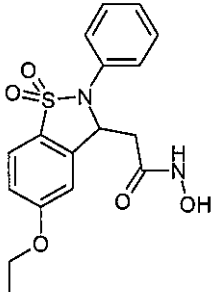
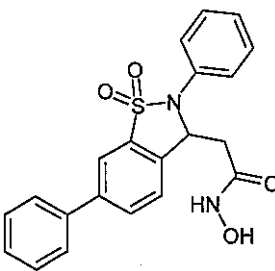
識別番号	化合物番号	構造
IX-068	5.62	
IX-069	5.63	
IX-070	5.64	
IX-071	5.65	
IX-072	5.66	
IX-073	5.67	

10

20

30

40

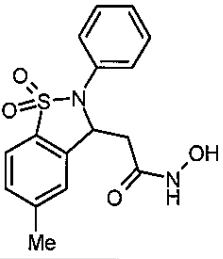
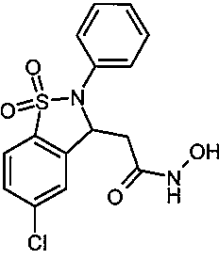
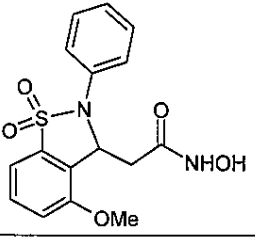
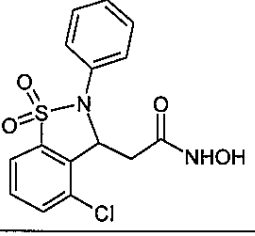
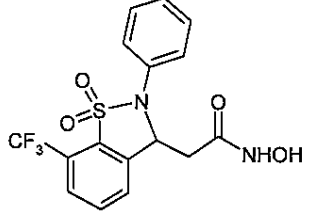
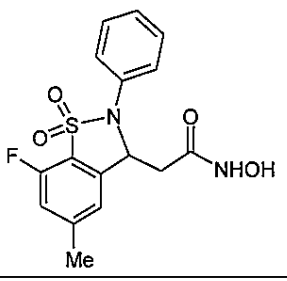
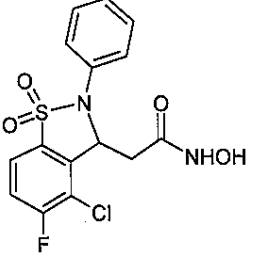
識別番号	化合物番号	構造
IX-074	5.68	
IX-075	24	
IX-076	29	
IX-077	36	
IX-078	39	
IX-079	43	

10

20

30

40

識別番号	化合物番号	構造
IX-080	48.1	
IX-081	48.2	
IX-082	54.1	
IX-083	54.2	
IX-084	54.3	
IX-085	54.4	
IX-086	54.5	

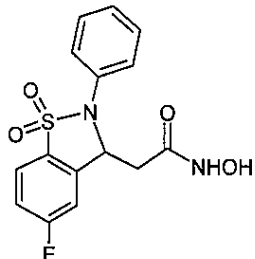
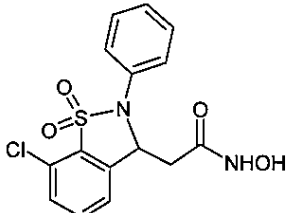
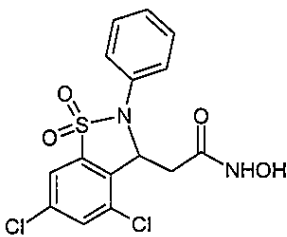
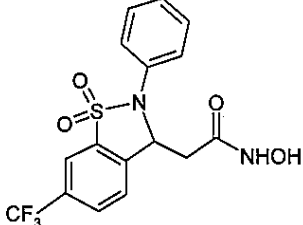
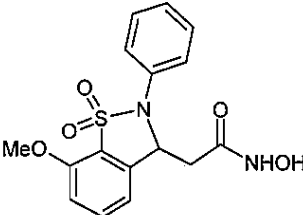
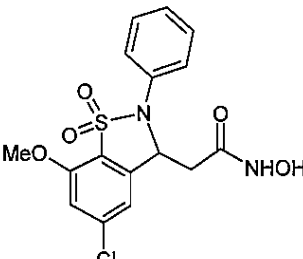
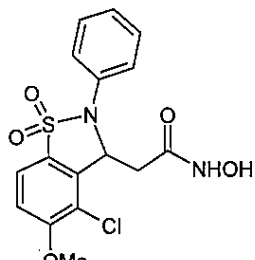
10

20

30

40

50

識別番号	化合物番号	構造
IX-087	54.6	
IX-088	54.7	
IX-089	54.8	
IX-090	54.9	
IX-091	54.10	
IX-092	54.11	
IX-093	54.12	

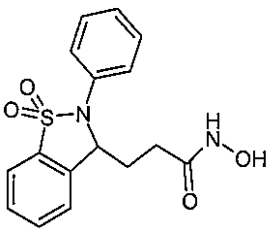
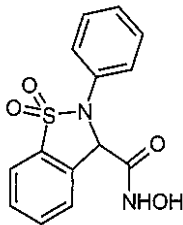
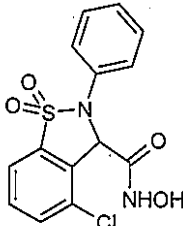
10

20

30

40

50

識別番号	化合物番号	構造
IX-094	57	
IX-095	62.1	
IX-096	62.2	

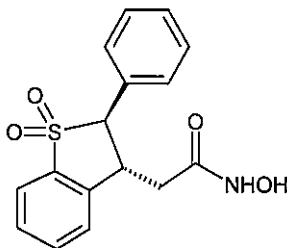
10

20

【0238】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表2】

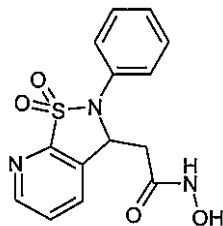
識別番号	化合物番号	構造
IX-097	72	

30

【0239】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表3】

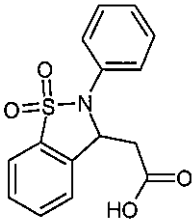
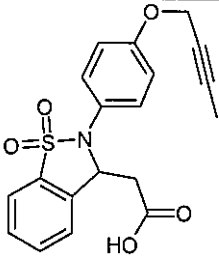
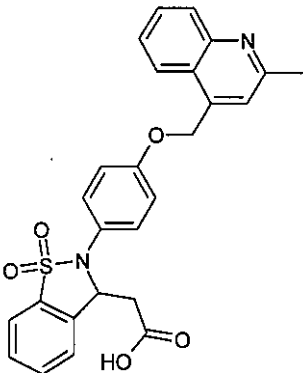
識別番号	化合物番号	構造
IX-098	77	

40

【0240】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表 4】

識別番号	化合物番号	構造
IX-099	4.1	
IX-100	4.43	
IX-101	4.44	

10

20

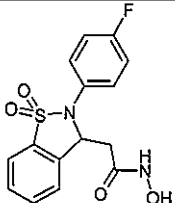
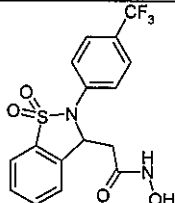
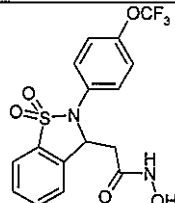
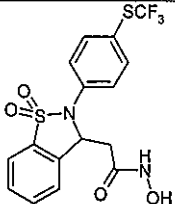
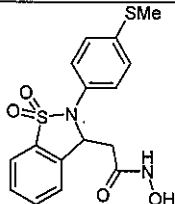
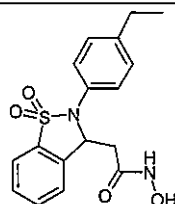
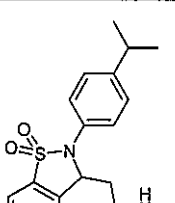
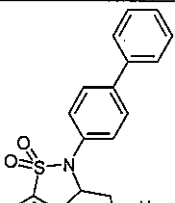
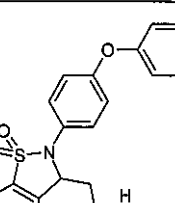
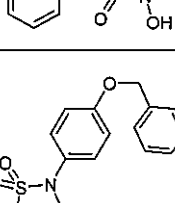
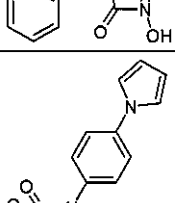
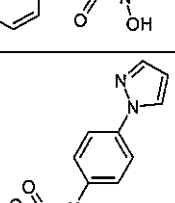
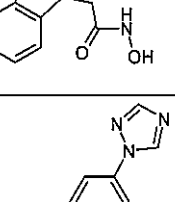
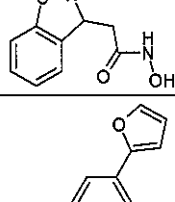
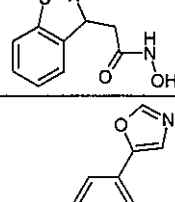
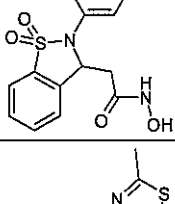
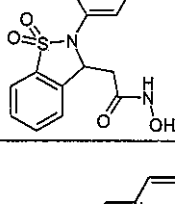
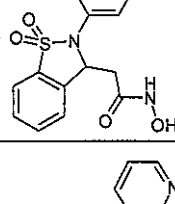
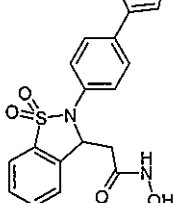
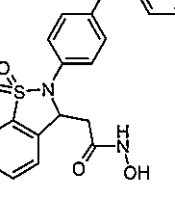
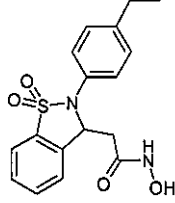
【 0 2 4 1 】

追加例

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

30

【表 5】

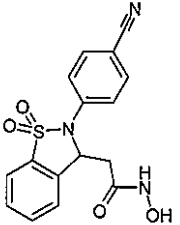
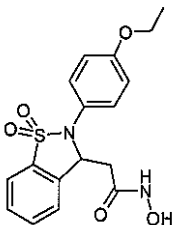
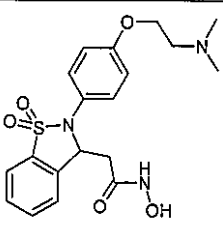
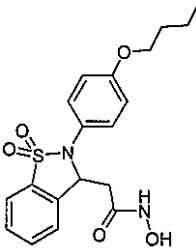
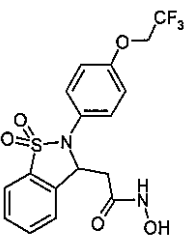
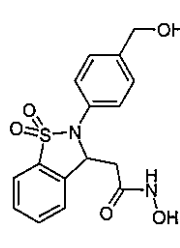
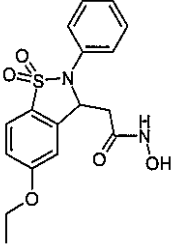
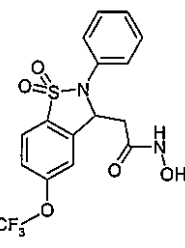
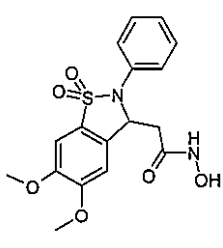
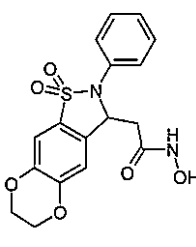
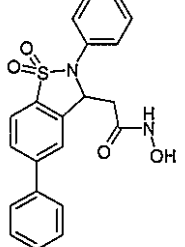
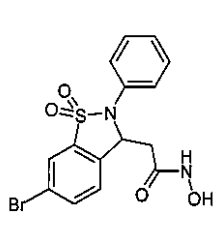
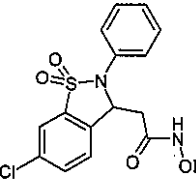
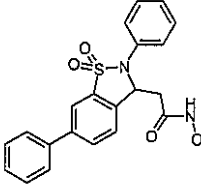
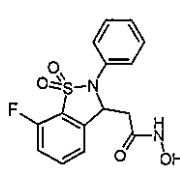
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	

10

20

30

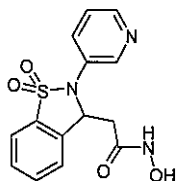
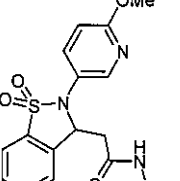
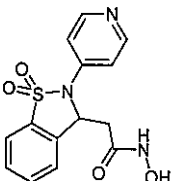
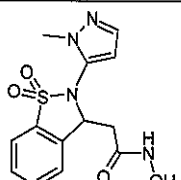
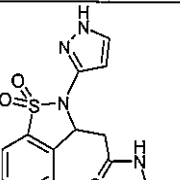
40

22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

【 0 2 4 3 】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表 6】

37		38		39	
40		41			

【 0 2 4 4 】

10

20

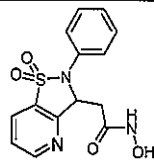
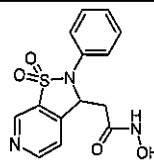
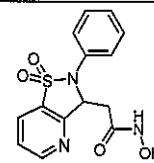
30

40

50

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表 7】

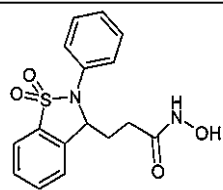
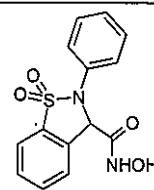
42		43		44	
----	---	----	---	----	---

【0245】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

10

【表 8】

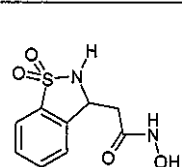
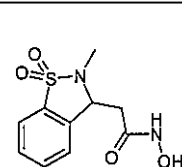
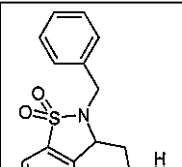
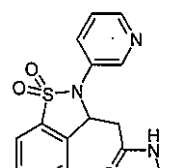
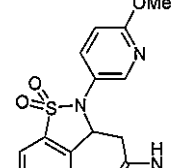
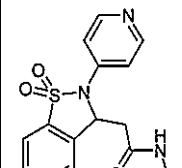
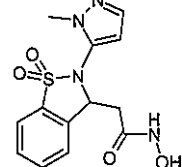
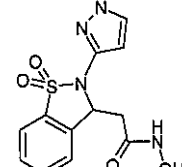
45		46			
----	---	----	---	--	--

【0246】

一実施形態において、化合物は、以下の式の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

20

【表 9】

47		48		49	
50		51		52	
53		54			

30

【0247】

実質的に精製された形態

40

本発明の一態様は、実質的に精製された形態及び/又は不純物を実質的に含まない形態の、本明細書に記載のBCSA化合物に関する。

【0248】

一実施形態において、実質的に精製された形態は、少なくとも50重量%、例えば、少なくとも60重量%、例えば、少なくとも70重量%、例えば、少なくとも80重量%、例えば、少なくとも90重量%、例えば、少なくとも95重量%、例えば、少なくとも97重量%、例えば、少なくとも98重量%、例えば、少なくとも99重量%である。

【0249】

特定しない限り、実質的に精製された形態とは、いずれの立体異性又は鏡像異性形態の

50

化合物をいう。例えば、一実施形態において、実質的に精製された形態とは、立体異性体の混合物、すなわち、他の化合物に関して精製されていることをいう。一実施形態において、実質的に精製された形態とは、一立体異性体、例えば、光学的に純粋な立体異性体をいう。一実施形態において、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の混合物をいう。一実施形態において、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の等モル混合物(すなわち、ラセミ混合物、ラセミエステル)をいう。一実施形態において、実質的に精製された形態とは、一鏡像異性体、例えば、光学的に純粋な鏡像異性体をいう。

【0250】

一実施形態において、不純物は、50重量%以下、例えば、40重量%以下、例えば、30重量%以下、例えば、20重量%以下、例えば、10重量%以下、例えば、5重量%以下、例えば、3重量%以下、例えば、2重量%以下、例えば、1重量%以下を表す。

10

【0251】

特定しない限り、不純物とは、他の化合物、すなわち、立体異性体又は鏡像異性体以外の化合物をいう。一実施形態において、不純物とは、他の化合物及び他の立体異性体をいう。一実施形態において、不純物とは、他の化合物及び他の鏡像異性体をいう。

【0252】

一実施形態において、実質的に精製された形態は、少なくとも60%が光学的に純粋であり(すなわち、モル基準で、化合物の60%が望ましい立体異性体又は鏡像異性体であり、40%が望ましくない立体異性体又は鏡像異性体である)、例えば、少なくとも70%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも80%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも90%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも95%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも97%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも98%が光学的に純粋であり、例えば、少なくとも99%が光学的に純粋である。

20

【0253】

異性体

ある特定の化合物は一つ又は複数の特定の幾何、光学、鏡像異性、ジアステレオマー、エピマー、アトロプ異性、立体異性、互変異性、立体配座、又はアノマー型で存在してもよく、それらには、限定されないが以下がある:シス-及びトランス型;E-及びZ-型;c-、t-、及びγ-型;エンド-及びエキソ-型;R-、S-、及びメソ型;D-及びL-型;d-及びl-型;(+)及び(-)型;ケト-、エノール-、及びエノラート-型;シン-及びアンチ-型;シンクリナル-及びアンチクリナル-型;α-及びβ-型;アキシアル及びエクアトリアル型;舟、イス、ねじれ、エンベロップ、及び半イス型;並びにそれらの組合せ。以下、これらを集合的に「異性体」(又は「異性体型」)という。

30

【0254】

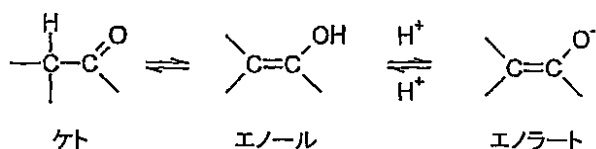
以下に記載する互変異性型を除いては、具体的には、本明細書で使用するときに、「異性体」という用語からは構造(structural又はconstitutional)異性体(すなわち単に原子の空間的な位置ではなく、原子間の結合が異なる異性体)は除外されることに留意されたい。例えばメトキシ基(-OCH₃)に関する言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基(-CH₂OH)に関する言及とは解釈されない。同様に、オルト-クロロフェニルに関する言及は、その構造異性体であるメタ-クロロフェニルに関する言及とは解釈されない。しかし、ある分類の構造に関する言及は、その分類内に含まれる構造異性体を十分に含み得る(例えばC₁~₇アルキルはn-プロピル及びイソプロピルを含み;ブチルはn-、イソ-、sec-、及びtert-ブチルを含み;メトキシフェニルはオルト-、メタ-、及びパラ-メトキシフェニルを含む)。

40

【0255】

上記の除外は互変異性体、例えば以下のような互変異性対におけるような、例えばケト-、エノール-、及びエノラート型には関係しない:ケト/エノール(以下に示す)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、及びニトロ/アシ-ニトロ。

【化 5】



【0256】

一つ又は複数の同位体置換を有する化合物は「異性体」という用語に明らかに含まれることに留意されたい。例えば、Hは ^1H 、 $^2\text{H}(\text{D})$ 、及び $^3\text{H}(\text{T})$ を含むいずれの同位体であってもよい；Cは ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C を含むいずれの同位体であってもよい；Oは ^{16}O 及び ^{18}O を含むいずれの同位体であってもよい；など。

10

【0257】

別途特定しない限り、特定の化合物に関する言及はそれらの全ての異性体(それらの混合物(例えば、ラセミ混合物)を含む)を含む。それらの異性体の調製(例えば不斉合成)及び分離(例えば分別結晶及びクロマトグラフ手段)の方法は当業者に知られているか、又は本明細書に教示の方法若しくは既知の方法を既知の様式で適合させることによって容易に得られる。

【0258】

塩

化合物の相当する塩、例えば薬学的に許容される塩を調製、精製、及び/又は処理するのが便利であり得るか、又は所望され得る。薬学的に許容される塩の例はBergeら、1977、「Pharmaceutically Acceptable Salts」J. Pharm. Sci.、66巻、1～19頁に記載されている。

20

【0259】

例えば、化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性であり得る官能基(例えば $-\text{COOH}$ は $-\text{COO}^-$ であり得る)を有する場合、適切なカチオンを用いて塩を形成してもよい。適切な無機カチオンの例として、限定されないが、アルカリ金属イオン(例えば Na^+ 及び K^+)、アルカリ土類金属カチオン(例えば Ca^{2+} 及び Mg^{2+})、及び他のカチオン(例えば Al^{3+})が挙げられる。適切な有機カチオンの例として、限定されないが、アンモニウムイオン(すなわち、 NH_4^+)及び置換されたアンモニウムイオン(例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)が挙げられる。いくつかの適切な置換されたアンモニウムイオンの例は以下から誘導されるものがある：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、並びにアミノ酸、例えばリジン及びアルギニン。一般的な四級アンモニウムイオンの例は $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

30

【0260】

化合物がカチオン性であるか、又はカチオン性であり得る官能基(例えば $-\text{NH}_2$ は $-\text{NH}_3^+$ であり得る)を有する場合、適切なアニオンを用いて塩を形成してもよい。適切な無機アニオンの例として、限定されないが、以下の無機酸から誘導されるものがある：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸。

40

【0261】

適切な有機アニオンの例として、限定されないが、以下の有機酸から誘導されるものがある：2-アセチルオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、

50

酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸。適切な高分子有機アニオンの例として、限定されないが、以下の高分子酸から誘導されるものがある：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

【0262】

別途特定しない限り、特定の化合物への言及は、その塩形態も含む。

【0263】

溶媒和物及び水和物

化合物の相当する溶媒和物を調製、精製、及び/又は処理するのが便利であり得るか、又は所望され得る。「溶媒和物」という用語は、本明細書では従来の意味で溶質(例えば化合物、化合物の塩)と溶媒との複合体を称して使用される。溶媒が水である場合、溶媒和物は便宜上、水和物、例えば一水和物、二水和物、三水和物などと称され得る。

10

【0264】

別途特定しない限り、特定の化合物への言及は、その溶媒和物及び水和物形態も含む。

【0265】

化学的に保護された形態

化学的に保護された形態の化合物を調製、精製、及び/又は処理するのが便利であり得るか、又は所望され得る。「化学的に保護された形態」という用語は、従来の化学的な意味で本明細書において使用され、一つ又は複数の反応性官能基が特定の条件(例えば、pH、温度、放射線、溶媒など)下で望ましくない化学反応から保護されている化合物に関する。実際、よく知られている化学的方法を用いて、別の場合には特定の条件下で反応性であり得る官能基を可逆的に非反応性にする。化学的に保護された形態において、一つ又は複数の反応性官能基が、保護された基又は保護基(マスキングされた基若しくはマスキング基、又はブロッキングされた基若しくはブロッキング基としても知られる)の形態にある。反応性官能基を保護することによって、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を、保護された基に影響を与えずに行うことができる；保護基は通常、次の段階で分子の残部に実質的に影響を与えずに除去され得る。例えば「Protective Groups in Organic Synthesis」(T. Green及びP. Wuts、第3版、John Wiley and Sons、1999)を参照のこと。

20

【0266】

別途特定しない限り、特定の化合物への言及は、その化学的に保護された形態も含む。

30

【0267】

多種多様のそのような「保護」、「ブロッキング」又は「マスキング」方法は、有機合成において広く使用され、また、よく知られている。例えば、二つの等価でない反応性官能基(両方とも特定の条件下で反応性であり得る)を有する化合物を誘導体化して、官能基の一方を特定の条件下で「保護された」状態、したがって非反応性にしてよく、そのように保護された化合物を、有効な唯一の反応性官能基を有する反応体として使用してよい。(他方の官能基が関与する)所望の反応が終了した後、保護された基を「脱保護」して、その元の官能性に戻すことができる。

【0268】

例えばヒドロキシ基は、例えば以下のようなエーテル(-OR)又はエステル(-OC(=O)R)として保護してよい：t-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、若しくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリル若しくはt-ブチルジメチルシリルエーテル；又はアセチルエステル(-OC(=O)CH₃、-OAc)。

40

【0269】

例えばアルデヒド又はケトン基は、それぞれアセタール(R-CH(OR)₂)又はケタール(R₂C(OR)₂)として保護されてよく、ここで、カルボニル基(>C=O)を、例えば第1級アルコールとの反応によって、ジエーテル(>C(OR)₂)に変換する。アルデヒド又はケトン基は、酸の存在下で大過剰量の水を用いた加水分解によって容易に再生される。

【0270】

例えばアミン基は、例えば以下のようなアミド(-NRCO-R)又はウレタン(-NRCO-OR)とし

50

て保護されてよい:メチルアミド(-NHCO-CH₃);ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz);t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc);2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Troc)、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)、2(-フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec);又は、適切な場合には(例えば、環式アミン)、ニトロキシドラジカル(>NOラジカル)。

【0271】

例えばカルボン酸基は、例えば以下のようなエステル:C₁~₇アルキルエステル(例えばメチルエステル;t-ブチルエステル);C₁~₇ハロアルキルエステル(例えばC₁~₇トリハロアルキルエステル);トリC₁~₇アルキルシリル-C₁~₇アルキルエステル;若しくはC₅~₂₀アリール-C₁~₇アルキルエステル(例えばベンジルエステル;ニトロベンジルエステル);又はメチルアミドなどのアミドとして保護されてよい。

10

【0272】

例えばチオール基は、例えば以下のようなチオエーテル(-SR)として保護されてよい:ベンジルチオエーテル;アセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

【0273】

プロドラッグ

プロドラッグの形態の化合物を調製、精製、及び/又は処理するのが便利であり得るか、又は所望され得る。本明細書で使用する時、「プロドラッグ」という用語は、(例えばインビボで)代謝されると所望の活性化合物を生成する化合物に関する。一般にプロドラッグは不活性であるか、又は所望の活性化合物より活性が低い、有利な処理、投与、又は代謝特性を提供し得る。

20

【0274】

別途特定しない限り、特定の化合物への言及は、そのプロドラッグも含む。

【0275】

例えば、一部のプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば生理学的に許容される、代謝的に不安定なエステル)である。代謝の際、エステル基(-C(=O)OR)は開裂されて活性薬物を生成する。そのようなエステルは、(例えば親化合物中のカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかとの)エステル化によって形成されてよいが、必要に応じて、親化合物中に存在する他の反応性基をあらかじめ保護し、その後必要な場合には脱保護する。

30

【0276】

また、一部のプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化合物、又はさらなる化学反応の際に(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEPTなどのような)活性化合物を生成する化合物を生成する。例えばプロドラッグは糖誘導体若しくは他のグリコシド結合体であってもよく、又はアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0277】

化学合成

本発明のBCSA化合物の化学合成のためのいくつかの方法を本明細書に記載する。これら及び/又は他のよく知られている方法は、本発明の範囲内にあるさらなる化合物の合成を容易にするために、改変されてよく、且つ/又は既知の方法に適応させてもよい。

40

【0278】

使用

本明細書に記載のBCSA化合物は、例えば、TACEの阻害によって改善される疾患及び状態の処置に有用である。

【0279】

TACEの阻害方法及びサイトカイン放出の調節方法における使用

本発明の一態様は、インビトロ又はインビボで、細胞においてTACEを阻害する方法であって、当該細胞を有効量の本明細書に記載のBCSA化合物と接触させることを含む方法に関する。

50

【0280】

TACE阻害を決定するのに適したアッセイは、当該技術分野で知られており、且つ/又は本明細書に記載されている。

【0281】

本発明の別の態様は、インビトロ又はインビボで、細胞においてサイトカイン放出(例えば、TNF- α 放出)を調節する(例えば、阻害する)方法であって、当該細胞を有効量の本明細書に記載のBCSA化合物と接触させることを含む方法に関する。

【0282】

サイトカイン放出の調節(例えば、阻害)を決定するのに適したアッセイは、当該技術分野で知られており、且つ/又は本明細書に記載されている。

10

【0283】

一実施形態において、方法をインビトロで実施する。

【0284】

一実施形態において、方法をインビボで実施する。

【0285】

一実施形態において、BCSA化合物は、薬学的に許容される組成物の形態で提供される。

【0286】

限定されないが、肺、胃腸(例えば、腸、結腸を含む)、胸部(乳腺)、卵巣、前立腺、肝臓(肝部)、腎臓(腎部)、膀胱、脾臓、脳、及び皮膚を含めた、いずれの種類の細胞を処置してもよい。

20

【0287】

治療方法における使用

本発明の別の態様は、治療による人体又は動物体の(例えば、疾患又は障害の)処置方法において使用するための本明細書に記載のBCSA化合物に関する。

【0288】

薬剤の製造における使用

本発明の別の態様は、(例えば、疾患又は障害の)処置において使用するための薬剤の製造における、本明細書に記載されるBCSA化合物の使用に関する。

【0289】

一実施形態において、薬剤は、BCSA化合物を含む。

30

【0290】

処置方法

本発明の別の態様は、(例えば、疾患又は障害の)処置方法であって、処置の必要な患者に治療有効量の本明細書に記載のBCSA化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含む方法に関する。

【0291】

処置される状態-TACEによって媒介される状態

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、TACEによって媒介される疾患又は障害、例えば、TACEによって媒介されることが知られている疾患又は障害の処置である。

40

【0292】

TACEによって媒介される疾患又は障害は、例えば、TACE及び/又はTACEの作用が、例えば、当該疾患又は障害の発症、進展、発現などに重要又は必要である疾患又は障害である。

【0293】

処置される状態-TACEの阻害によって改善される状態

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、TACEの阻害によって改善される疾患又は障害、例えば、TACEの阻害によって改善されることが知られている疾患又は障害の処置である。

【0294】

50

処置される状態-TACE阻害剤によって処置される状態

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、TACE阻害剤によって処置される疾患又は障害、例えば、TACE阻害剤によって処置されることが知られている疾患又は障害の処置である。

【0295】

処置される状態-特定の状態

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、関節リウマチ;炎症;乾癬;敗血症性ショック;移植片拒絶;悪液質;食欲不振;鬱血性心不全;虚血再灌流後の傷害;中枢神経系の炎症性疾患;炎症性腸疾患;インスリン耐性;HIV感染;癌;慢性閉塞性肺疾患(COPD);又は喘息の処置である。

10

【0296】

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、骨関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、又は変性性軟骨損失の処置である。

【0297】

一実施形態において、処置は、炎症の処置である。

【0298】

一実施形態において、処置は、関節リウマチの処置である。

【0299】

一実施形態において、処置は、乾癬の処置である。

20

【0300】

処置される状態-癌など

一実施形態において、処置は、癌の処置である。

【0301】

一実施形態において、処置は、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸癌、胃癌、腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮体癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、腎細胞癌、膀胱癌、膵臓癌、脳腫瘍、神経膠腫、肉腫、骨肉腫、骨の癌、皮膚癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫、リンパ腫、又は白血病の処置である。

【0302】

30

一実施形態において、処置は、

癌腫、例えば、膀胱癌腫、胸部癌腫、大腸癌腫(例えば、結腸直腸癌腫、例えば結腸腺癌及び結腸腺腫)、腎臓癌腫、表皮癌腫、肝臓癌腫、肺癌腫(例えば、腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌腫)、食道癌腫、胆嚢癌腫、卵巣癌腫、膵臓癌腫(例えば、膵臓外分泌腺癌)、胃癌腫、頸部癌腫、甲状腺癌腫、前立腺癌腫、皮膚癌腫(例えば、上皮扁平癌腫);

リンパ球系列の造血腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞性リンパ腫、又はバーキットリンパ腫;

骨髓細胞系列の造血腫瘍、例えば急性及び慢性骨髓性白血病、脊髄形成異常性症候群、又は前骨髓球性白血病;

40

間葉由来の腫瘍、例えば線維肉腫又は横紋筋肉腫;

中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状種、神経芽腫、神経膠腫又は神経線維腫;

黒色腫;精上皮種;奇形癌腫;骨肉腫;色素性乾皮症;角化棘細胞腫;甲状腺ろ胞癌;又はカポジ肉腫
の処置である。

【0303】

一実施形態において、処置は、固形腫瘍癌の処置である。

【0304】

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、過剰増殖性皮膚障害の処置である。

50

【0305】

一実施形態において、処置は、乾癬、光線性角化症、及び/又は非黒色腫皮膚癌の処置である。

【0306】

処置される状態-炎症など

(例えば、治療方法における使用の、薬剤の製造における使用の、処置方法の)一実施形態において、処置は、炎症性疾患の処置である。

【0307】

一実施形態において、処置は、T-及びB-細胞リンパ球、好中球、及び/又はマスト細胞の病理学的活性化が関与する炎症性疾患の処置である。

10

【0308】

一実施形態において、処置は、炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、乾癬性関節炎、及び他の関節炎状態;アルツハイマー疾患;毒素性ショック症候群、内毒素によって誘発される炎症反応、又は炎症性腸疾患;結核;アテローム性動脈硬化;筋肉変性;ライター症候群;痛風;急性滑膜炎;敗血症;敗血症性ショック;内毒素性ショック;グラム陰性敗血症;成人呼吸窮迫症候群;脳マラリア;慢性肺炎症性疾患;珪肺症;肺サルコイドーシス;骨吸収性疾患;再灌流傷害;移植片対宿主反応;同種移植片拒絶;感染(例えばインフルエンザ)に起因する発熱及び筋肉痛、悪液質、特に感染又は悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質;AIDS;ARC(AIDS関連症候群);ケロイド形成;瘢痕組織形成;クローン病;潰瘍性大腸炎;熱感;慢性閉塞性肺疾患(COPD);急性呼吸窮迫症候群(ARDS);喘息;肺線維症;細菌性肺炎の処置である。

20

【0309】

一つの好ましい実施形態において、処置は、関節リウマチ及びリウマチ様脊椎炎を含めた関節炎状態;クローン病及び潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患;並びに慢性閉塞性肺疾患(COPD)の処置である。

【0310】

一つの好ましい実施形態において、処置は、T-細胞増殖(T-細胞活性化及び成長)によって特徴づけられる炎症性障害、例えば、移植組織片拒絶、内毒素性ショック、及び糸球体腎炎の処置である。

30

【0311】

処置

本明細書において状態の処置に関連して使用する「処置」という用語は、一般に、所望の治療効果が得られる(例えば状態の進行の阻害)、ヒト又は動物(例えば獣医学における適用で)の処置及び治療に関し、これには進行速度の低下、進行速度の停止、状態の兆候の軽減、状態の改善、及び状態の治癒が含まれる。予防的手段(すなわち予防)としての処置も含まれる。例えば、状態をまだ発症していないが状態を発症するリスクがある患者による使用は、用語「処置」に包含される。

【0312】

例えば、癌の処置として、癌の予防、癌の発生の低減、癌の兆候の軽減などが挙げられる。

40

【0313】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用するとき、所望の処置計画に従って投与されるとき、妥当な便益/リスク比に見合ういくらかの所望の治療効果をもたらすのに有効である、化合物又は物質、化合物を含む組成物又は剤形の量に関する。

【0314】

併用治療

用語「処置」は、二つ以上の処置又は治療が、例えば、連続して又は同時に組み合わされる、処置及び治療の組合せを含む。例えば、本明細書に記載のBCSA化合物は、例えば、他の薬剤、例えば、他のTACE阻害剤、他の細胞毒性剤、他の抗癌剤などと併せた併用治療

50

において使用されてもよい。処置及び治療の例として、限定されないが、化学治療(例えば薬物、抗体(例えば、免疫治療におけるような)、プロドラッグ(例えば、光力学治療、G DEPT、ADEPTなどにおけるような)を含めた活性剤の投与;手術;放射線治療;光力学治療;遺伝子治療;及びコントロール食が挙げられる。

【0315】

例えば、本明細書に記載のBCSA化合物による処置と、異なる機構を介した細胞成長若しくは生存若しくは分化を調節する一つ若しくは複数の他の(例えば、1、2、3、4の)薬剤又は治療とを組み合わせることが有益であり得、これにより癌増殖のいくつかの特性を処置する。

【0316】

本発明の一態様は、以下に記載の一つ又は複数のさらなる治療剤と組み合わせた、本明細書に記載のBCSA化合物に関する。

【0317】

特定の組合せは、医師の裁量であってよく、医師は医師の共通の一般知識を用いて投薬量を選択し、また、熟練の実施者に既知の投与計画を選択するであろう。

【0318】

薬剤(すなわち、本明細書に記載されるBCSA化合物、及び一つ又は複数の他の薬剤)を同時に又は連続して投与してよく、個々に投与スケジュールを変更して、また様々な経路を介して投与してよい。例えば、連続して投与するとき、投薬計画が治療剤(複数可)の特性に見合う正確な投薬計画で、薬剤を近い間隔(例えば、5~10分の期間にわたって)又はより長い間隔で(例えば、1、2、3、4若しくはそれより多くの時間離して、又は必要に応じてさらにより長い期間離して)投与することができる。

【0319】

薬剤(すなわち、本明細書に記載されるBCSA化合物、及び一つ又は複数の他の薬剤)を、単回剤形で一緒に製剤化してよく、又は代替として、個々の薬剤を別々に製剤化して、その使用説明書を場合により含むキットの形態で一緒に提示してもよい。

【0320】

他の使用

本明細書に記載されるBCSA化合物を、TACEを阻害するため、サイトカイン放出(例えば、TNF- α 放出)を阻害するためなどに細胞培養添加剤として使用してもよい。

【0321】

本明細書に記載されるBCSA化合物を、例えば、候補宿主が問題になっている化合物による処置の利益を受けやすいかどうかを判断するために、インビトロアッセイの一環として使用してもよい。

【0322】

本明細書に記載されるBCSA化合物を、他の化合物、他のTACE阻害剤などを同定するために、例えば、アッセイにおいて標準物として使用してもよい。

【0323】

キット

本発明の一態様は、(a)例えば、適切な容器中で及び/又は適切な包装によって好ましくは提供される本明細書に記載のBCSA化合物又は本明細書に記載の化合物を含む組成物;並びに(b)使用説明書、例えば、化合物又は組成物をどのように投与するかについて説明書を含むキットに関する。

【0324】

説明書は、活性成分が適切な処置である適応のリストを含んでもよい。

【0325】

投与経路

BCSA化合物又はBCSA化合物を含む医薬組成物は、任意の都合のよい投与経路によって、全身/末梢又は局所(すなわち、所望の作用部位で)のいずれかで対象に投与してもよい。

【0326】

投与経路として、限定されないが、以下が挙げられる：経口(例えば、摂取による)；口腔；舌下；経皮(例えば、パッチ、絆創膏などによるものを含む)；経粘膜(例えば、パッチ、絆創膏などによるものを含む)；経鼻(例えば、鼻内噴霧による)；眼(例えば、点眼薬による)；肺(例えば、エアロゾルを介して、例えば、口又は鼻を経て用いる、例えば、吸入又は通気治療による)；直腸(例えば、坐薬又は浣腸による)；膣(例えば、ペッサリーによる)；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮内、関節内、くも膜下、及び肋骨下を含めた注射によるもの；例えば、皮下又は筋肉内での、デポー剤又はリザーバのインプラントによるもの。

【0327】

対象/患者

対象/患者は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋動物(例えば、カンガルー、ウオナバット)、齧歯動物(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えば、マウス)、ウサギ目(例えば、ウサギ)、鳥類(例えば、鳥)、イヌ科(例えば、イヌ)、ネコ科(例えば、ネコ)、ウマ科(例えば、ウマ)、ブタ(例えば、ブタ)、ヒツジ(例えば、ヒツジ)、ウシ亜科(例えば、ウシ)、霊長類、サル(例えば、有尾猿又は無尾猿)、有尾猿(例えば、マーモセット、ヒヒ)、無尾猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、又はヒトであってよい。

【0328】

さらに、対象/患者は、いずれの発達形態であってもよく、例えば、胎児であってもよい。

【0329】

一つの好ましい実施形態において、対象/患者はヒトである。

【0330】

製剤

BCSA化合物を単独で投与することも可能であるが、本明細書に記載される少なくとも一つの化合物を、当業者に周知の一つ又は複数の他の薬学的に許容される成分(限定されないが、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、補助剤、充填剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、潤滑剤、安定剤、溶解剤、界面活性剤(例えば、湿潤剤)、マスキング剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤を含む)と共に含む医薬製剤(例えば、組成物、調製物、薬剤)として提示するのが好ましい。製剤は、他の活性剤、例えば、他の治療剤又は予防剤をさらに含んでよい。

【0331】

したがって、本発明は、上で定義された医薬組成物、及び医薬組成物の製造方法であって、少なくとも一つの本明細書に記載のBCSA化合物を、当業者に周知の一つ又は複数の他の薬学的に許容される成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤などと共に混合することを含む方法をさらに提供する。別個の単位(例えば、錠剤など)として製剤化されるとき、各単位は、所定の量(投薬量)の化合物を含む。

【0332】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用するとき、正常な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症が無く、問題になっている対象(例えば、ヒト)の組織と接触して使用するのに適している、妥当な便益/リスク比に見合った化合物、成分、物質、組成物、剤形などに関する。それぞれ担体、希釈剤、賦形剤などはまた、製剤の他の成分と適合可能であるという意味で「許容される」必要もある。

【0333】

適切な担体、希釈剤、賦形剤などは、標準的な薬学のテキスト、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1990；及び Handbook of Pharmaceutical Excipients、第2版、1994において見出すことができる。

【0334】

製剤は、薬学の分野で周知のいずれの方法によって調製されてもよい。それらの方法は、化合物を一つ以上の補助成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般に、製剤は、化合物を担体(例えば、液体担体、微細に分割された固体担体など)と均一且つ十分に合わせ、次いで必要に応じて生成物を形成することによって調製される。

【0335】

製剤を調製して、迅速な若しくはゆっくりとした放出;即時放出、遅延放出、持続放出、若しくは徐放;又はその組合せを提供することができる。

【0336】

製剤は、好適には、液体、溶液(例えば、水性、非水性)、懸濁液(例えば、水性、非水性)、エマルジョン(例えば、水中油型、油中水型)、エリキシル、シロップ、舐剤、洗口剤、ドロップ、錠剤(例えば、コート錠剤を含む)、顆粒、粉末、ロゼンジ、トローチ、カプセル(例えば、硬及び軟ゼラチンカプセルを含む)、カシェ剤、丸剤、アンプル、ボラス、坐薬、ペッサリー、チンキ剤、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、油、フォーム、スプレー、ミスト、又はエアロゾルの形態であってよい。

【0337】

製剤は、好適には、例えば、浸透、透過、及び吸収促進剤を含む、一つ又は複数の化合物及び場合により一つ又は複数の他の薬学的に許容される成分を含浸させたパッチ、絆創膏、包帯、包帯剤などとして提供され得る。製剤は、好適には、デポー剤又はリザーバの形態で提供されてもよい。

【0338】

化合物は、一つ若しくは複数の他の薬学的に許容される成分に溶解してよく、懸濁してもよく、又は当該成分と混合されてもよい。化合物は、例えば、血液成分又は一つ若しくは複数の器官に対して化合物を標的化するように設計されたリポソーム又は他の微粒子で提示されてよい。

【0339】

経口投与(例えば、摂取による)に適した製剤として、液体、溶液(例えば、水性、非水性)、懸濁液(例えば、水性、非水性)、エマルジョン(例えば、水中油型、油中水型)、エリキシル、シロップ、舐剤、錠剤、顆粒、粉末、カプセル、カシェ剤、丸剤、アンプル、ボラスが挙げられる。

【0340】

口腔投与に適した製剤として、洗口剤、ロゼンジ、トローチ、並びにパッチ、絆創膏、デポー剤、及びリザーバが挙げられる。ロゼンジは、典型的には、化合物を、好ましい基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に含む。トローチは、典型的には、化合物を、不活性基質、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア中に含む。洗口剤は、典型的には、化合物に適した液体担体中に含む。

【0341】

舌下投与に適した製剤として、錠剤、ロゼンジ、トローチ、カプセル、及び丸剤が挙げられる。

【0342】

経口経粘膜投与に適した製剤として、液体、溶液(例えば、水性、非水性)、懸濁液(例えば、水性、非水性)、エマルジョン(例えば、水中油型、油中水型)、洗口剤、ロゼンジ、トローチ、並びにパッチ、絆創膏、デポー剤、及びリザーバが挙げられる。

【0343】

非経口経粘膜投与に適した製剤として、液体、溶液(例えば、水性、非水性)、懸濁液(例えば、水性、非水性)、エマルジョン(例えば、水中油型、油中水型)、坐薬、ペッサリー、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、油、並びにパッチ、絆創膏、デポー剤、及びリザーバが挙げられる。

【0344】

経皮投与に適した製剤として、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、及び油、並びにパッチ、絆創膏、包帯、包帯剤、デポー剤、及びリザーバが挙げられる。

【0345】

錠剤は、従来の手段、例えば、圧縮又は成形によって、場合により一つ又は複数の付属成分を含んで製造されてよい。圧縮錠は、一つ又は複数の結合剤(例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤又は希釈剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム);潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ);崩壊剤(例えば、デンプン、グリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム);表面活性剤又は分散剤又は湿潤剤(例えば、ラウリン硫酸ナトリウム);保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸);香味料、香味促進剤、及び甘味料と場合により混合して、適した機械において化合物を粉末又は顆粒などの自由流動形態に圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤に浸した粉末化合物の混合物を適した機械において成形することによって製造され得る。錠剤は、場合によりコート又は分割されていてよく、また、所望の放出プロファイルを提供するように例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々な割合で用いて、化合物のゆっくりとした放出又は持続放出を提供するように製剤化されていてよい。錠剤は、例えば放出を行うためのコーティング、例えば、胃以外の消化管の部分に放出を提供するための腸溶コーティングによって場合により提供され得る。

10

【0346】

軟膏は、化合物及びパラフィン系又は水混和性の軟膏基剤から典型的には調製される。

【0347】

20

クリームは、化合物及び水中油型クリーム基剤から典型的には調製される。所望により、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも約30%w/wの多価アルコール、すなわち、二つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール並びにこれらの混合物を含んでよい。局所製剤は、皮膚又は他の患部を介しての化合物の吸収又は浸透を促進する化合物を望ましくは含んでよい。そのような皮膚浸透促進剤の例として、ジメチルスルホキシド及び関連アナログが挙げられる。

【0348】

エマルジョンは、化合物及び油相から典型的には調製され、油相は、乳化剤(他の場合には排出促進剤として知られている)のみを場合により含んでよく、或いは、少なくとも一つの乳化剤と脂肪若しくは油又は脂肪及び油の両方との混合物を含んでよい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油及び脂肪の両方を含むことも好ましい。同時に、安定剤(複数可)を有する又は有さない乳化剤(複数可)は、いわゆる乳化ワックスを構成し、また、油及び/又は脂肪と一緒に含むワックスは、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

30

【0349】

適切な排出促進剤及びエマルジョン安定剤として、Tween60、Span80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン及びラウリン硫酸ナトリウムが挙げられる。薬学的エマルジョン製剤に使用されやすい大部分の油中の化合物の溶解度は非常に低い場合があるため、製剤に適した油又は脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することに基づく。したがって、クリームは、チューブ又は他の容器からの漏れを回避するために適した稠度を有する、好ましくは非脂肪性の、非染色性の洗浄可能な生成物であるべきである。直鎖又は分枝鎖、一塩基又は二塩基酸のアルキルエステル、例えばジ-イソアジペート、イソセチルステアレート、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート又はCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンドを用いてよく、最後の三つが好ましいエステルである。これらは、要求される特性に応じて単独で、又は組み合わせて用いてよい。代替として、高融点脂質、例えば白色軟パラフィン及び/若しくは液体パラフィン又は他の鉱油を用いることができる。

40

50

【0350】

担体が液体である、経鼻投与に適した製剤として、例えば、鼻内噴霧、点鼻薬、又はネブライザによるエアロゾル投与によるものが挙げられ、化合物の水性又は油性溶液が挙げられる。

【0351】

担体が固体である経鼻投与に適した製剤として、例えば約20から約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末として提示されるものがあり、鼻に近づけて保持した粉末の容器から鼻で吸う様式で、すなわち鼻腔を通した迅速な吸入によってこれを投与する。

【0352】

肺投与に適した製剤(例えば、吸入又は通気治療による)として、適切な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切な気体)の使用により加圧バックからのエアロゾルスプレーとして提示されるものが挙げられる。

10

【0353】

眼への投与に適した製剤として、点眼液が挙げられ、ここで、化合物は、適切な担体(特に化合物のための水性溶媒)に溶解又は懸濁されている。

【0354】

直腸投与に適した製剤は、例えば、天然油若しくは硬化油、ワックス、脂肪、半液体又は液体ポリオールを含む、例えばココア脂又はサリチル酸エステルを含む適切な基剤と共に坐薬として;或いは浣腸による処置のための溶液又は懸濁液として提示されてよい。

20

【0355】

腔投与に適した製剤は、化合物に加えて、当該技術分野で適切であると知られている担体などを含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤として提示されてよい。

【0356】

非経口(例えば注射による)投与に適した製剤として、発熱物質を含有しない水性又は非水性等張滅菌液(例えば、溶液、懸濁液)が挙げられ、ここで、化合物は溶解され、懸濁され、又は他の様式で(例えば、リポソーム又は他の微粒子において)提供される。そのような液体は、他の薬学的に許容される成分、例えば抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌薬、懸濁剤、増粘剤、及び意図される受容体の血液(又は他の関係する体液)によって製剤を等張性にする溶質をさらに含んでよい。賦形剤の例として、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などが挙げられる。そのような製剤での使用に適した等張性担体の例として、塩化ナトリウム注射液、リンガー溶液、又は乳酸化リンガー注射液が挙げられる。典型的には、液体中の化合物の濃度は約1ng/mlから約10µg/ml、例えば約10ng/mlから約1µg/mlである。製剤は密封容器(例えばアンプル及びバイアル)内に入れた単位用量又は複数用量として提示されてよく、また、使用の直前に無菌の液体担体、例えば注射用の水の添加のみを必要とする凍結乾燥された状態で保存してもよい。即時の注射溶液及び懸濁液は無菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製されてよい。

30

【0357】

投薬量

40

BCSA化合物、及びBCSA化合物を含む組成物の適切な投与量は患者によって変化し得ることが当業者には理解されるであろう。最適な投薬量の決定は、いずれかのリスク又は有毒な副作用に対して治療的利益のレベルのバランスをとることを一般に含む。選択される投薬量レベルは種々の因子に依存し、因子として、限定されないが:特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療期間、組み合わせて使用される他の薬物、他の化合物及び/又は他の物質、状態の重症度、並びに患者の種、性別、年齢、体重、状態、全身の健康状態、及び既往歴が挙げられる。化合物の量及び投与経路は最終的には医師、獣医、又は臨床医の裁量となるが、一般に、投薬量は実質的に有害な又は有毒な副作用を起こすことなく所望の効果を達成する作用部位での局所的濃度を達成するように選択される。

50

【0358】

投与は、処置の過程にわたって1回の用量で、連続的に、又は断続的に(例えば分割した量を適切な間隔で)行うことができる。投与の最も有効な手段及び投薬量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に使用される製剤、治療の目的、処置される標的細胞、及び処置される対象によって変化する。1回又は複数回の投与は、処置する医師、獣医、又は臨床医によって選択される用量レベル及びパターンで行うことができる。

【0359】

一般に、BCSA化合物の適した投薬量は約100 μ gから約250mg(より典型的には約100 μ gから約25mg)/対象体重kg/日の範囲である。化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどの場合、投与される量は親化合物を基準にして算出されるため、使用される実際の重量は比例して増加する。

10

【実施例】

【0360】

以下の実施例は、本発明を説明するためだけに提供され、本明細書に記載の本発明の範囲を限定することを意図していない。

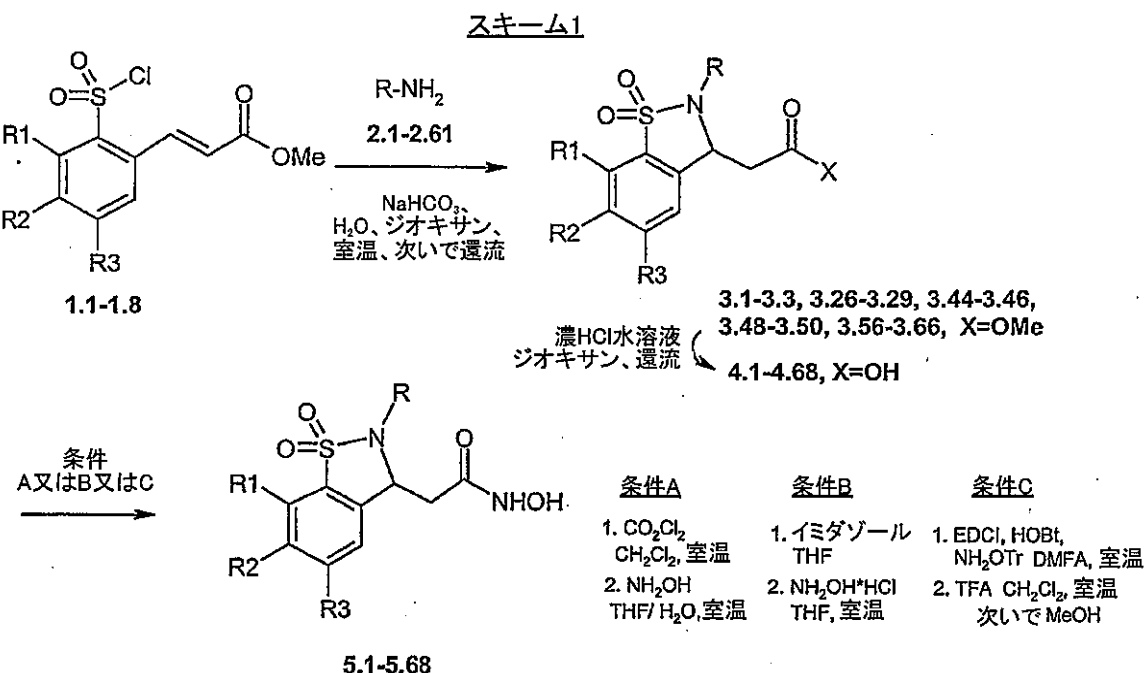
【0361】

一般的合成

環式スルホンアミド誘導体(5.1)~(5.68)を以下のように調製した(スキーム1)。塩化スルホン(1.1)~(1.8)を用いてアミン(2.1)~(2.61)のスルホン化を行い、続いて加熱して環化させた。いくつかのエステル(3)を単離し、酸性条件下で加水分解して対応するカルボン酸(4)を得た。いくつかの中間体エステル(3)を、エステル官能基の加水分解をもたらす同じ反応ポットでの長時間の加熱によって単離することなくカルボン酸(4)に変換した。カルボン酸(4.1)~(4.68)を、三つの方法(条件A~C、スキーム1)のうち一つを使用することによって対応するヒドロキサム酸(5.1)~(5.68)に転換した。

20

【化6】



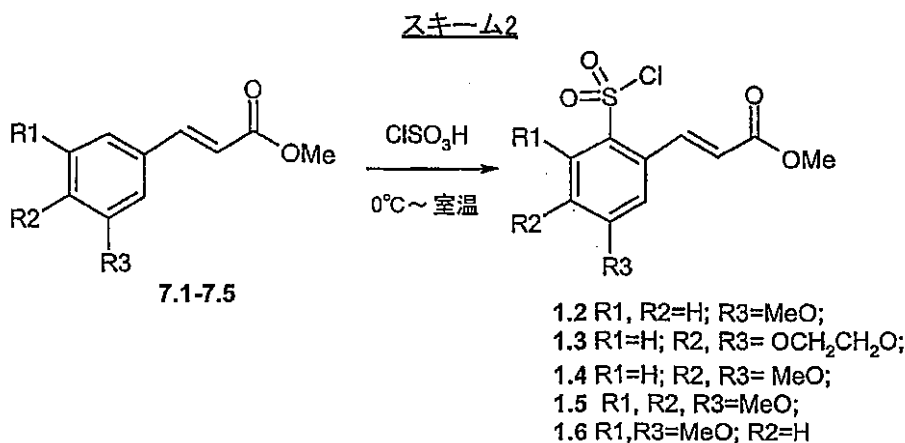
30

40

【0362】

スルホンアミド(5.1)~(5.61)の合成に用いる塩化スルホン(1.1)(式中、R1=R2=R3=H)を既知の手順(例えば、Finnら、2005を参照)に従って調製した。スルホンアミド(5.62)~(5.66)の合成に必要な塩化スルホン(1.2)~(1.6)を、既知の不飽和エステル(7.1)~(7.5)の位置選択的クロロスルホン化によって調製した(例えば、Imashiro、2004; Westmanら、2001; El-Battaら、2007; Mahajanら、2005; Skretasら、2007を参照)。

【化7】



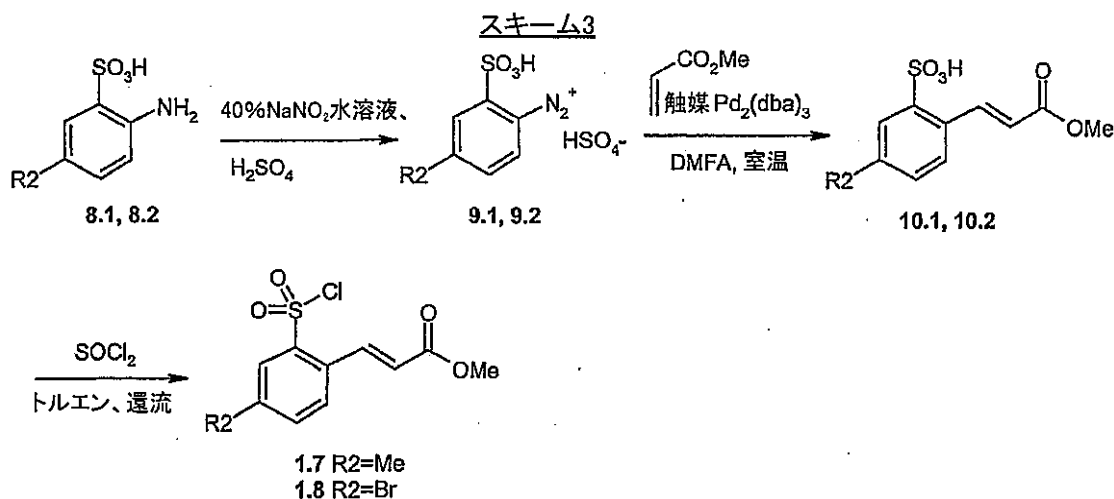
10

【0363】

スルホンアミド(5.67)～(5.68)の合成に必要である塩化スルホニル(1.7)～(1.8)を、アミノベンゼンスルホン酸(8.1)～(8.2)(スキーム3)から出発して調製した。これらを用いてのHeck反応で用いられるジアゾニウム塩(9.1)～(9.2)に変換し、不飽和エステル(10.1)～(10.2)を得た。中間体(10.1)～(10.2)を、塩化チオニルとの反応によって塩化スルホニル(1.7)～(1.8)に変換した。

【化8】

20



30

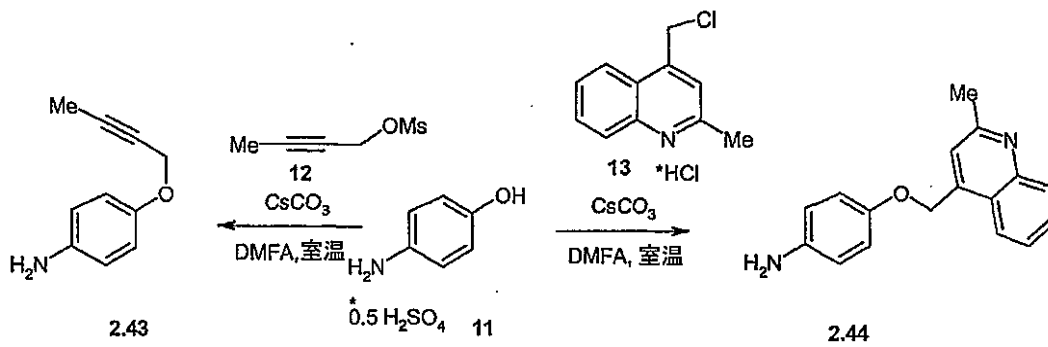
【0364】

化合物(5.1)～(5.42)の合成に用いるアミン(2.1)～(2.42)は市販のものであった。スルホンアミド(5.43)～(5.44)の合成に必要であるアミン(2.43)～(2.44)を、ブト-2-イン-1-イルメタンスルホネート(12)(例えば、Brummondら、2004を参照)及び4-クロロメチル-2-メチルキノリン(13)(例えば、Duanら、2002を参照)を用いたp-ヒドロキシアニリン(11)のO-アルキル化によって得、アニリン(2.43)及び(2.44)をそれぞれ与えた(スキーム4)。

40

【化 9】

スキーム4



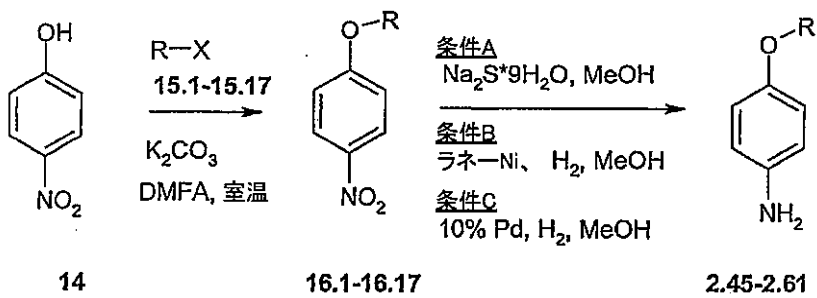
10

【 0 3 6 5】

スルホンアミド(5.45)～(5.61)の合成に必要であるアミン(2.45)～(2.61)を、アルキル化剤(15.1)～(15.17)によるp-ヒドロキシニトロベンゼン(14)のO-アルキル化、及び、得られた中間体(16.1)～(16.17)における、還元のための三つの条件(スキーム5、条件A～C)のうちの一つを用いることによるニトロ基の続いての還元によって得た。

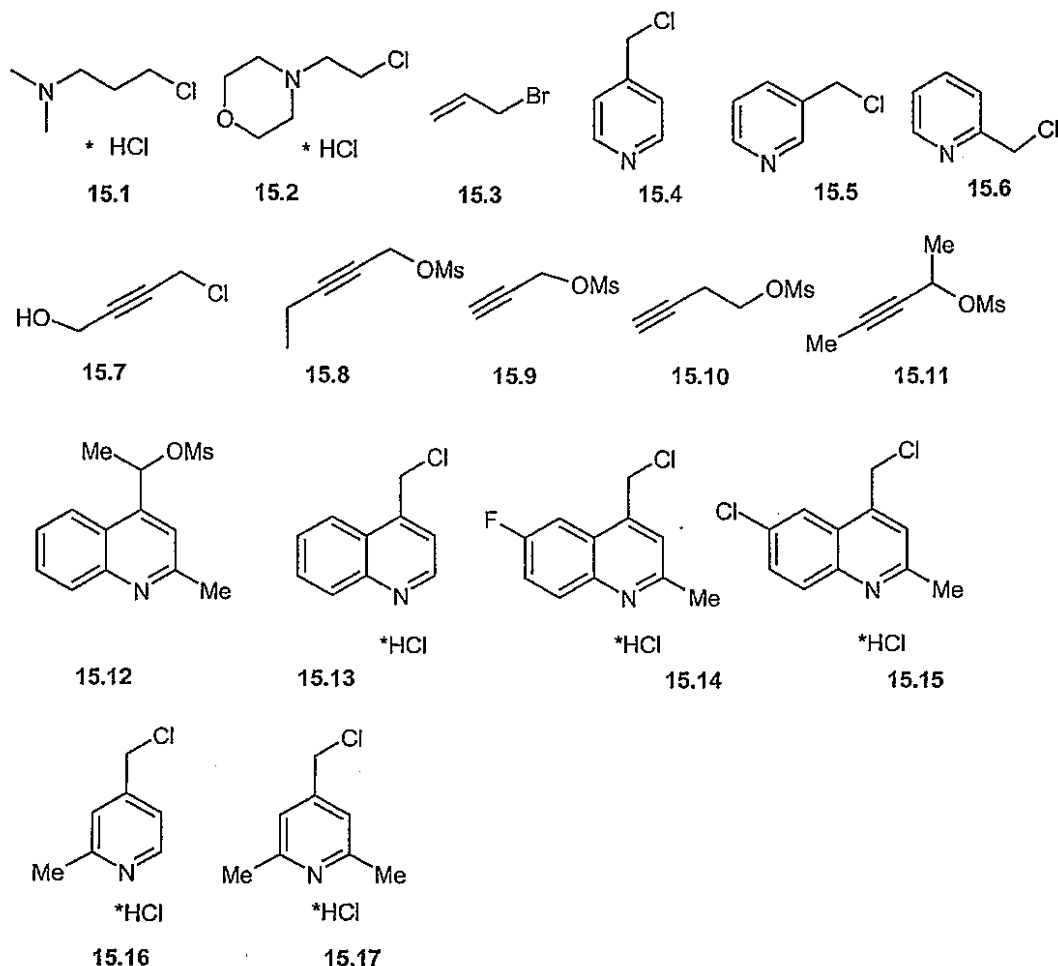
【化 1 0】

スキーム5



20

【化 1 1】



10

20

【0366】

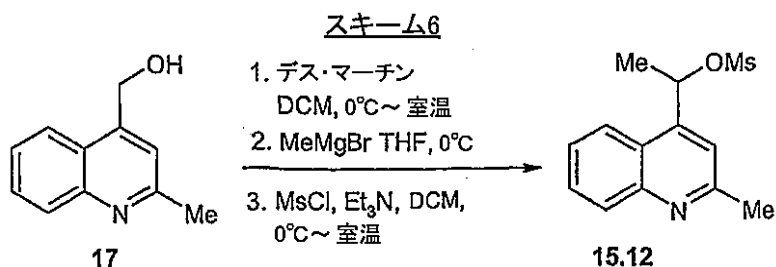
アニリン(2.45)～(2.51)の合成に必要であるアルキル化剤(15.1)～(15.7)は市販のものであった。アニリン(2.52)～(2.55)の合成に必要であるアルキル化剤(15.8)～(15.11)を文献の手順(例えば、Whiteら、1982;Jacksonら、1988;Thibaultら、2006;Marshallら、2000を参照)に従って調製した。

30

【0367】

アニリン(2.56)の合成に必要であるアルキル化剤(15.12)を、スキーム6に示す方法に従って調製した。2-メチル-4-ヒドロキシメチルキノリン(17)をデス・マーチン・ペルヨージナンによって酸化してアルデヒドを得た。中間体アルデヒドに臭化メチルマグネシウムを添加することにより第二級アルコールを得、それをメタン塩化スルホニルによって処理してアルキル化剤(15.12)を得た。

【化 1 2】



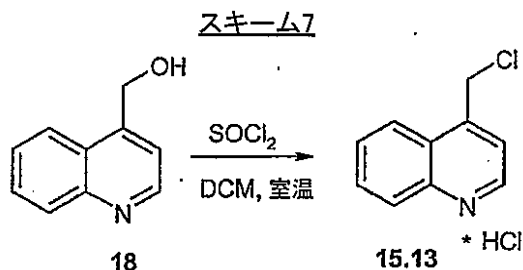
40

【0368】

アニリン(2.57)の合成に必要である4-クロロメチルキノリン(15.13)を既知の4-ヒドロキシメチルキノリン(18)(例えば、Boutrosら、2000を参照)(スキーム7)から調製した。

50

【化 1 3】

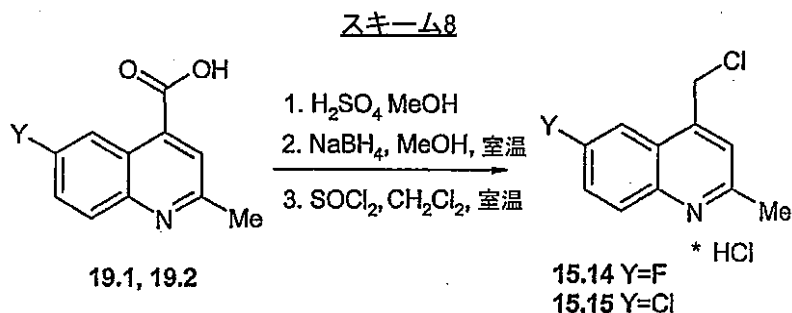


【 0 3 6 9】

10

アニリン(2.58)及び(2.59)の調製に必要であるアルキル化剤(15.14)及び(15.15)の合成を、文献の手順(例えば、Yenら、1958;Buchmanら、1946を参照)に従って調製されたカルボン酸(19.1)及び(19.2)から開始した(スキーム8)。カルボン酸(19.1)及び(19.2)をそれらのエステルに変換し、続いて還元してアルコールにした。これらの中間体を塩化チオニルとの反応によって所要のクロロメチルキノリン(15.14)及び(15.15)に変換した。

【化 1 4】



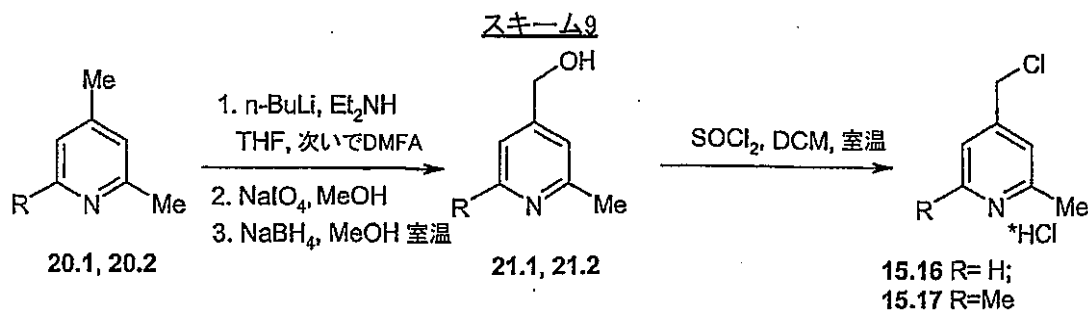
20

【 0 3 7 0】

アニリン(2.60)及び(2.61)の調製に必要である4-クロロメチルピリジン(15.16)及び(15.17)の合成を、4-メチルピリジン誘導体(20.1)及び(20.2)から出発して調製した(スキーム9)。アルコール(21.1)及び(21.2)を既知の経路(例えば、Raganら、2002を参照)に従って調製し、4-クロロメチルピリジン(15.16)及び(15.17)に変換した。

30

【化 1 5】

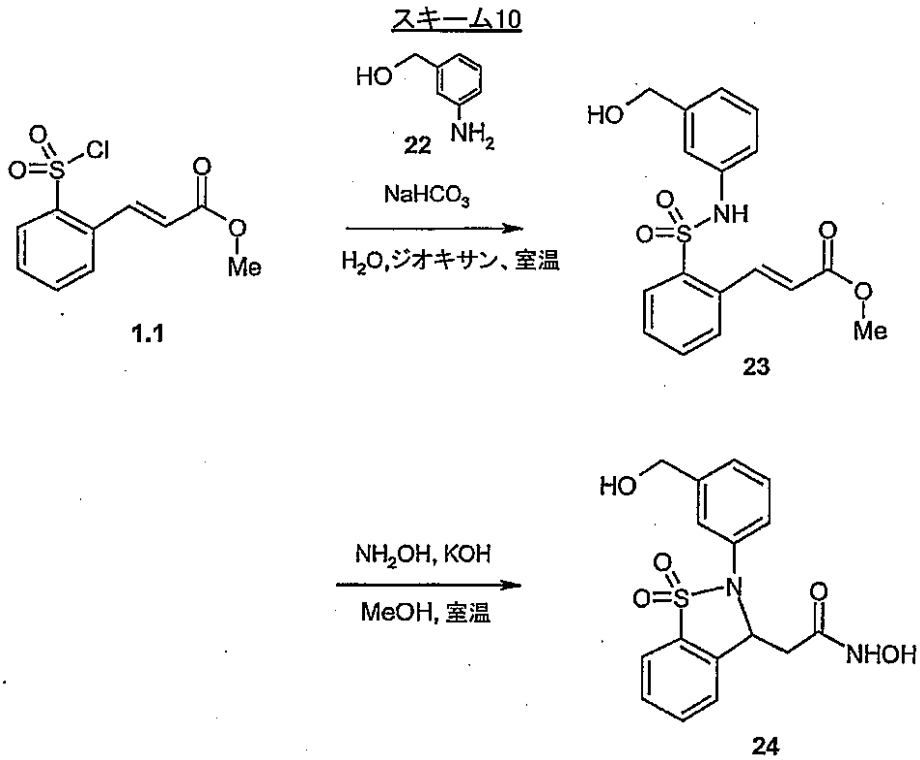


40

【 0 3 7 1】

ヒドロキサム酸(24)を調製するために、塩化スルホニル(1.1)を置換アニリン(22)との反応において不飽和エステル(23)に初めに變換した(スキーム10)。塩基性条件下でのエステル(23)とヒドロシルアミンとの反応により、分子内環化及びヒドロキサム酸(24)の形成をもたらした。

【化 1 6】



10

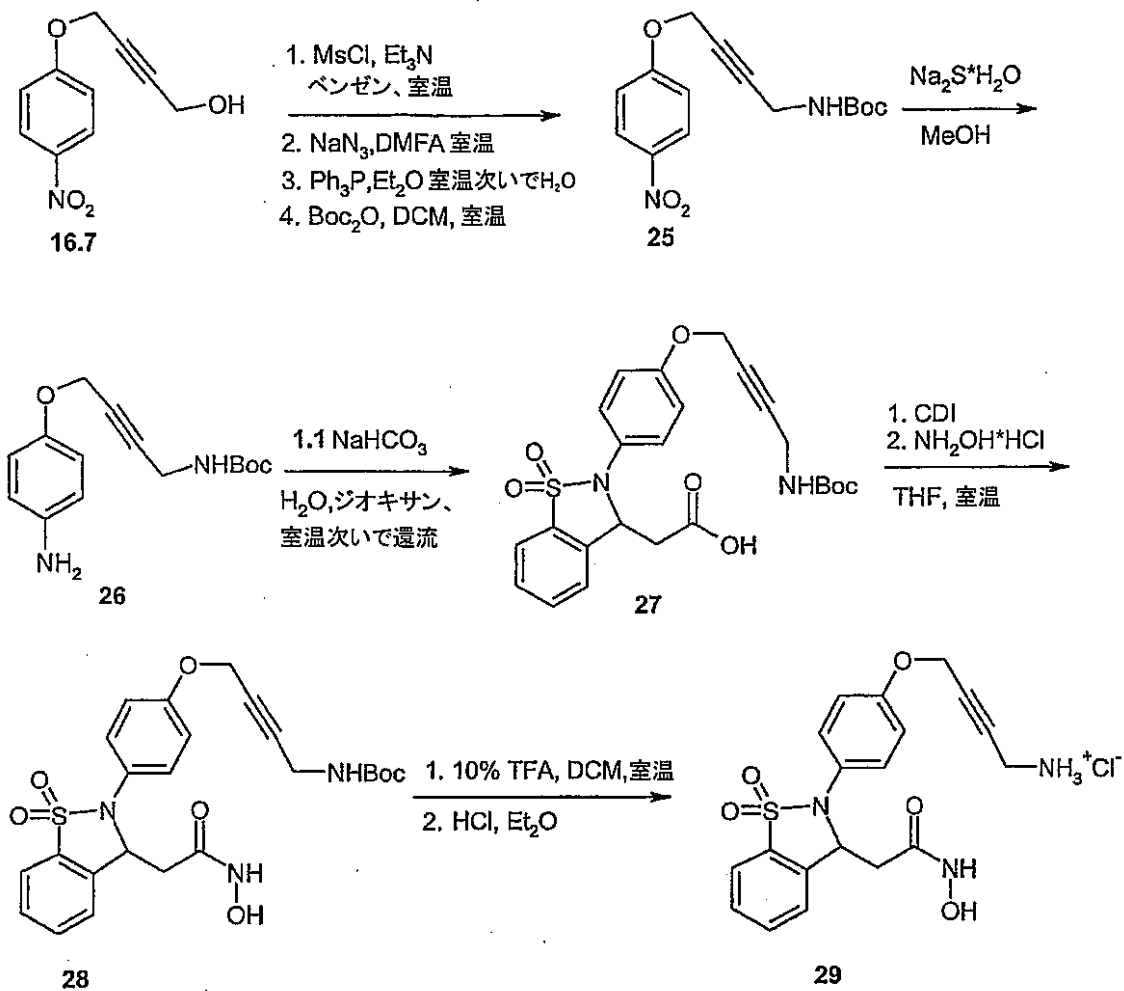
20

【 0 3 7 2 】

ヒドロキサム酸(29)の合成をスキーム11に示す。中間体(16.7)(スキーム5)における遊離ヒドロキシル基をメシレート化した。メタンスルホネート基をアジド基によって置き換え、還元されたアジド及び得られたアミンをtert-ブトキシカルボニル基で保護し中間体(25)を得た。ニトロ基の還元によりアニリン(26)を得、これと塩化スルホニル(1.1)との反応により環化カルボン酸(27)を得た。カルボン酸をヒドロキサム酸(28)に変換し、そのN-tert-ブトキシカルボニル保護基を切断して最終生成物(29)を塩酸塩として得た。

【化 17】

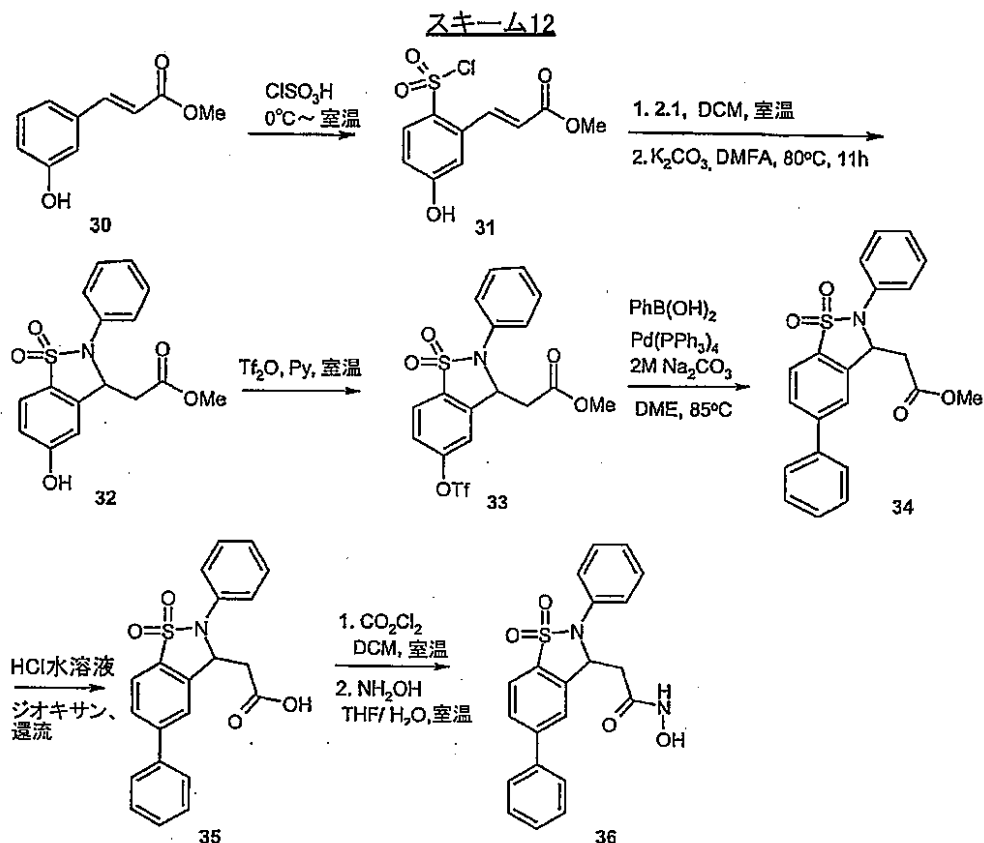
スキーム11



【0373】

ヒドロキサム酸(36)をスキーム12に従って調製した。既知の不飽和エステル(30)(例えば、Eberbachら、1986を参照)を位置選択的にクロロスルホニル化し、生成物(31)をアニリン(2.1)との反応に用いて環状エステル(32)を得た。フェノール性ヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホン酸無水物によってスルホニル化し、得られた生成物(33)をフェニルボロン酸とのスズキ-ミヤウラ(Suzuki-Miyaura)カップリングに用いた。中間体(34)におけるエステル官能基を加水分解し、カルボン酸(35)をヒドロキサム酸(36)に変換した。

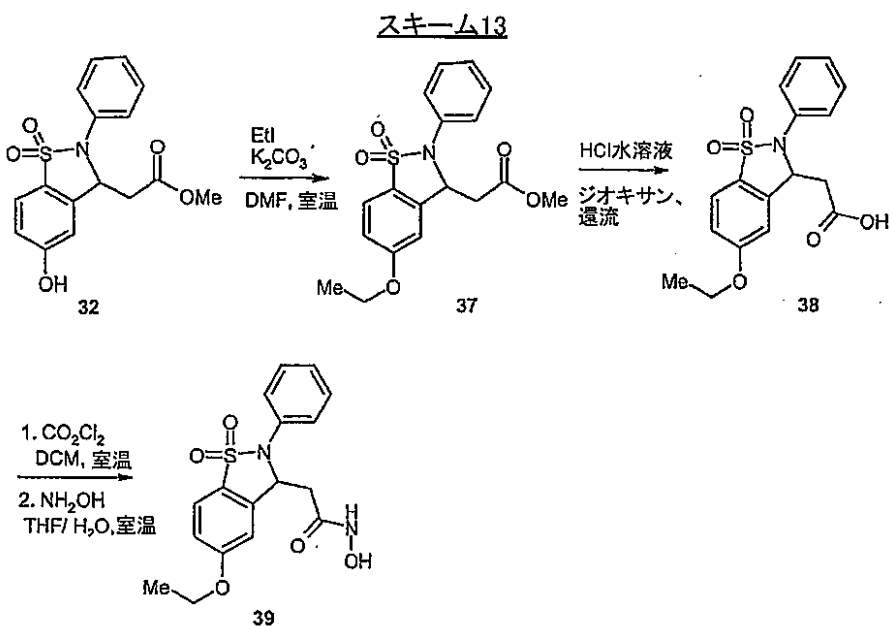
【化18】



【0374】

ヒドロキサム酸(39)を環状エステル(32)から調製した。これを0-アルキル化し、生成物(37)を加水分解して、カルボン酸(38)を得、次いでヒドロキサム酸(39)に変換した。

【化19】

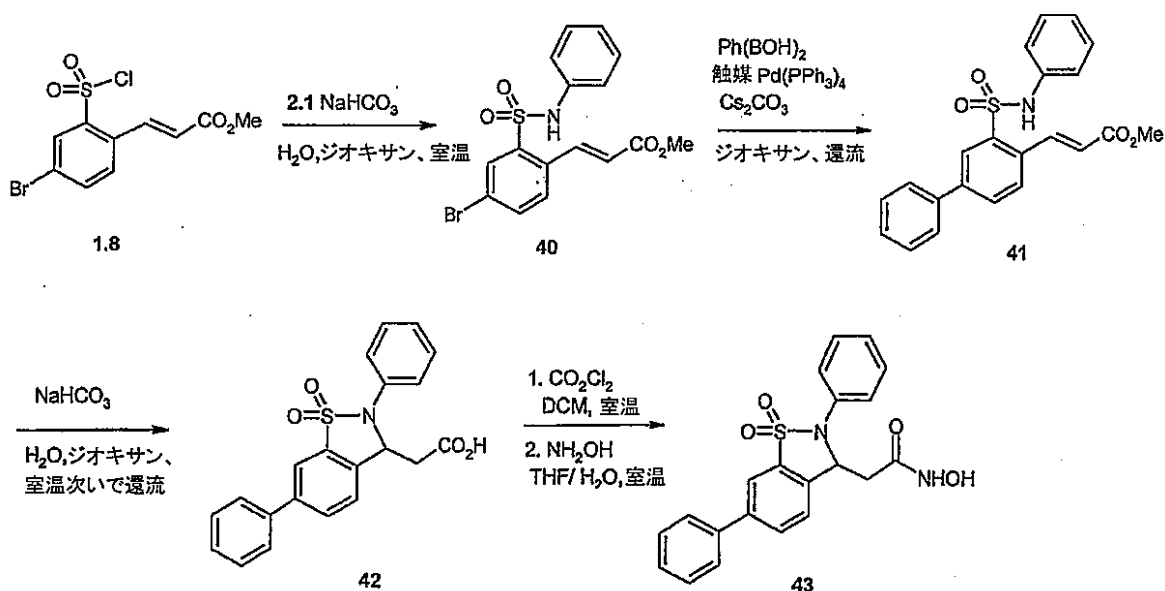


【0375】

ヒドロキサム酸(43)の合成をスキーム14に概説する。塩化スルホニル(1.8)とアニリン(2.1)との反応により、不飽和エステル(40)を得た。これをフェニルボロン酸によるスズキ-ミヤウラカップリングに用いて中間体(41)を得、これを環化し、続いて加水分解してカルボン酸(42)を生成し、次にこれをヒドロキサム酸(43)に変換した。

【化20】

スキーム14



10

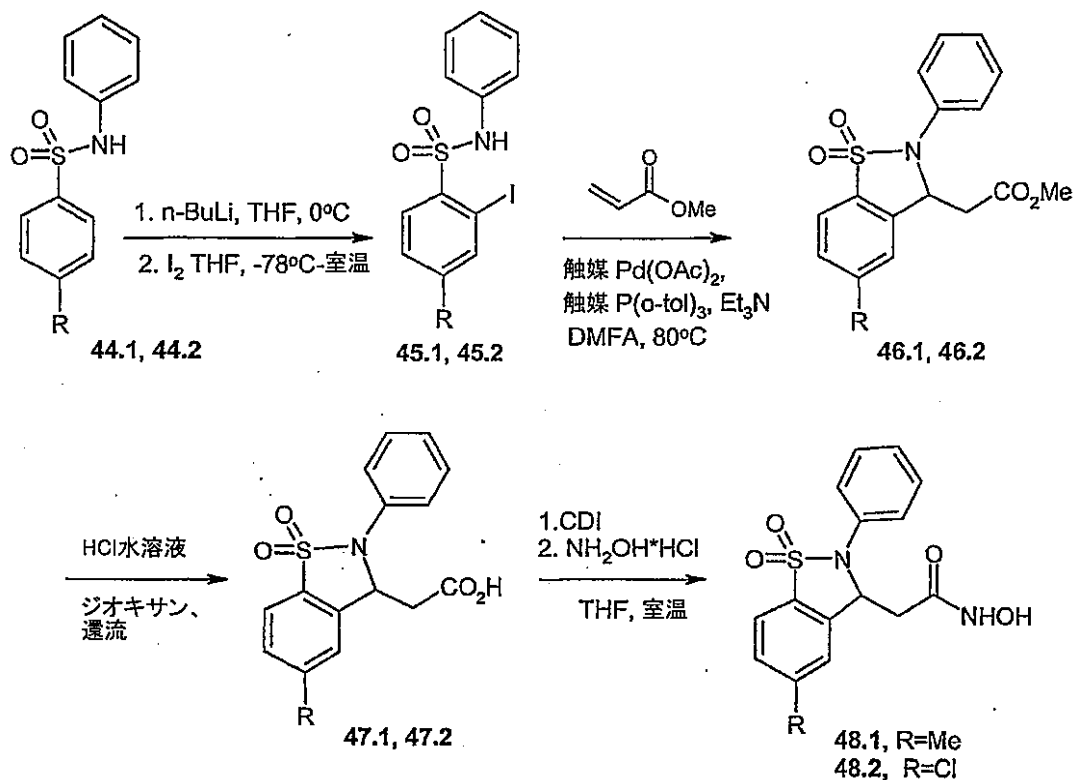
【0376】

ヒドロキサム酸(48.1)及び(48.2)を市販のスルホンアミド(44.1)及び(44.2)から出発して調製した(スキーム15)。これらをオルト-位でリチオ化してスルホンアミド官能性にし(例えば、MacNeilら、2001を参照)、続いてヨード化して中間体(45.1)及び(45.2)をもたらした。アリールヨードド(45.1)及び(45.2)とアクリル酸メチルとのHeck反応により環状エステル(46.1)及び(46.2)を得た。これらをカルボン酸(47.1)及び(47.2)に加水分解し、ヒドロキサム酸(48.1)及び(48.2)にさらに変換した。

20

【化21】

スキーム15



30

40

【0377】

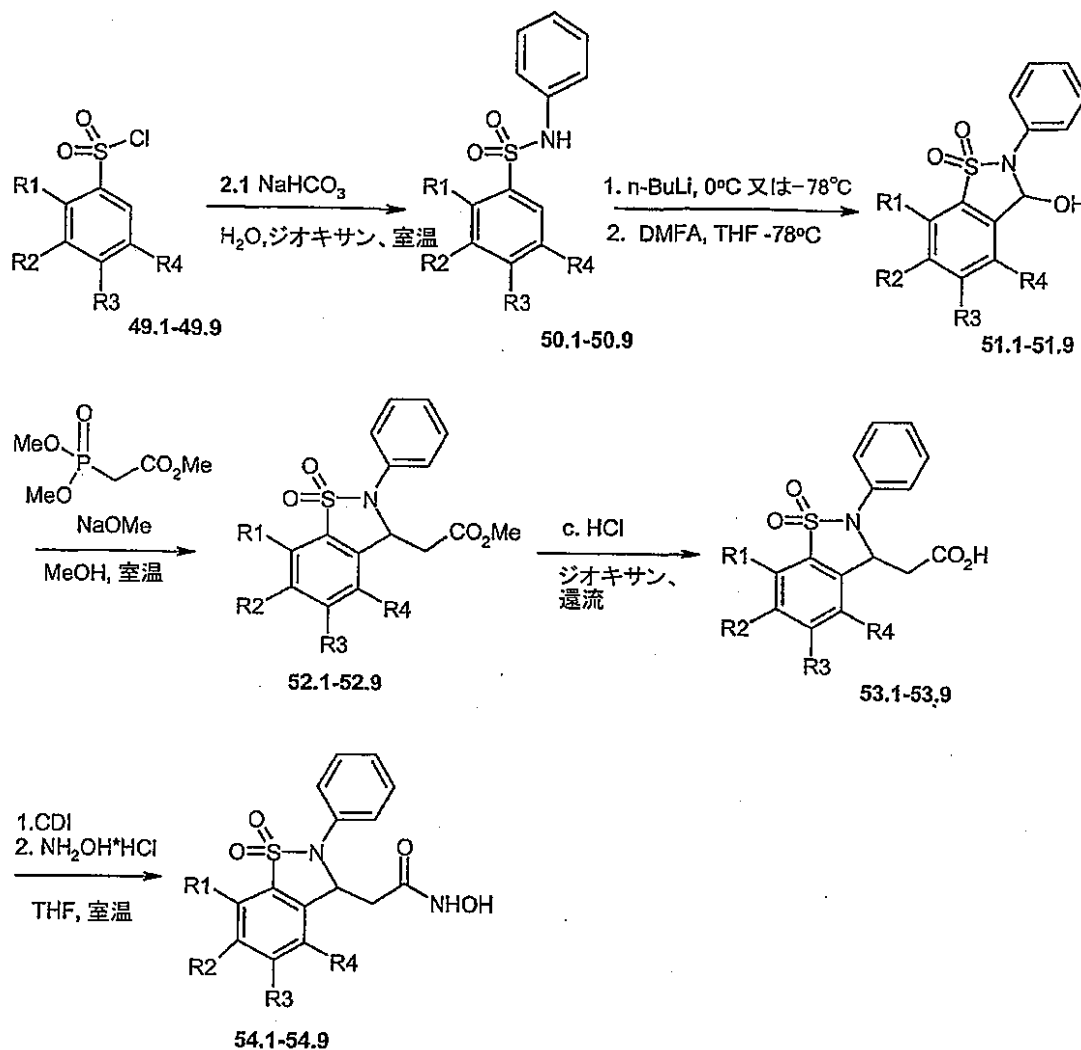
ヒドロキサム酸(54.1)～(54.9)を異なるアプローチによって調製した(スキーム16)。ス

50

ルホンアミド(50.1)～(50.9)を市販の塩化スルホニル(49.1)～(49.9)から得、直接のオルト-リチオ化、ホルミル化反応に順次使い、中間体(51.1)～(51.9)を生成した。これらの中間体のオレフィン化反応は環状エステル(52.1)～(52.9)を得、これらを酸(53.1)～(53.9)に加水分解し、これらをヒドロキサム酸(54.1)～(54.9)にさらに変換した。

【化 2 2】

スキーム16

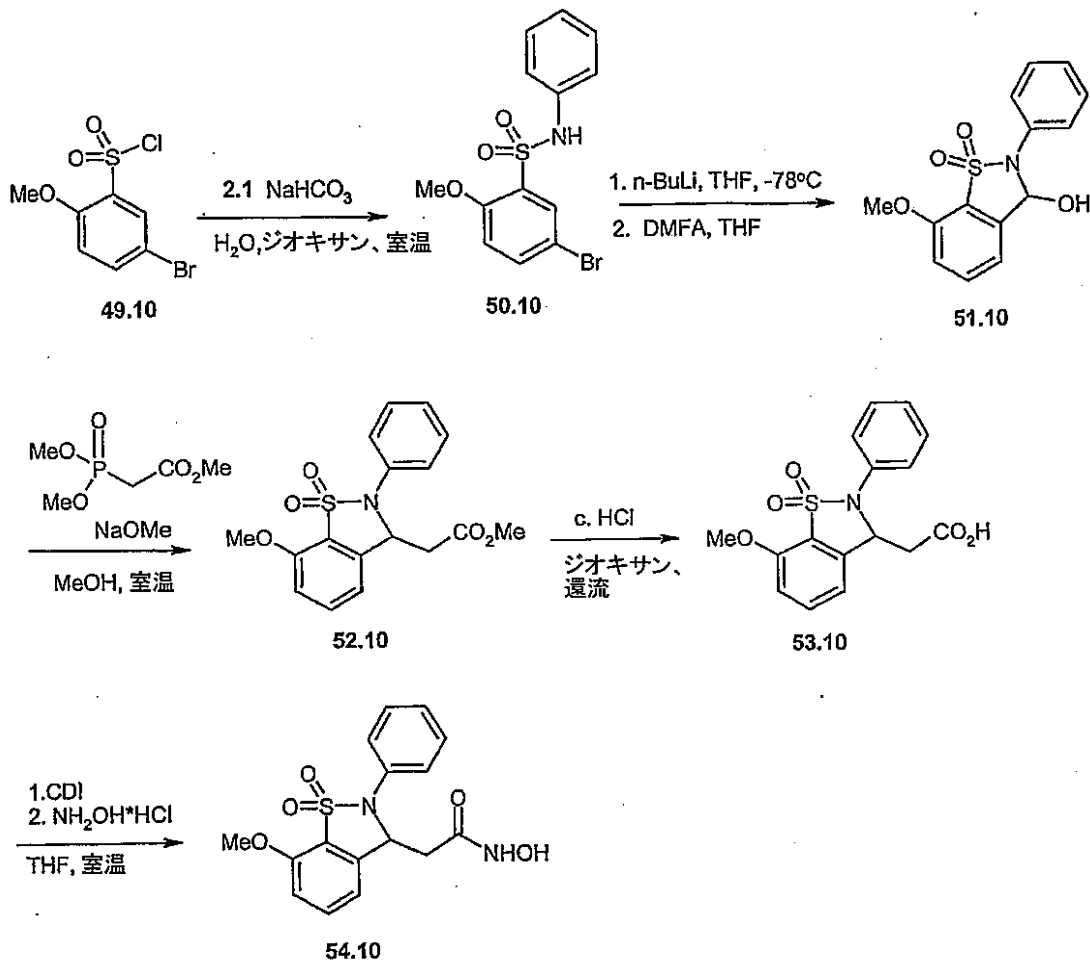


【 0 3 7 8 】

スルホンアミド(50.10)を塩化スルホニル(49.10)から調製し、オルト-リチオ化、ホルミル化反応に順次使用した。これにより脱ハロゲン化生成物(51.10)を得、既に確立されている合成経路を用いることによってヒドロキサム酸(54.10)にさらに変換した(スキーム17)。

【化 2 3】

スキーム17



10

20

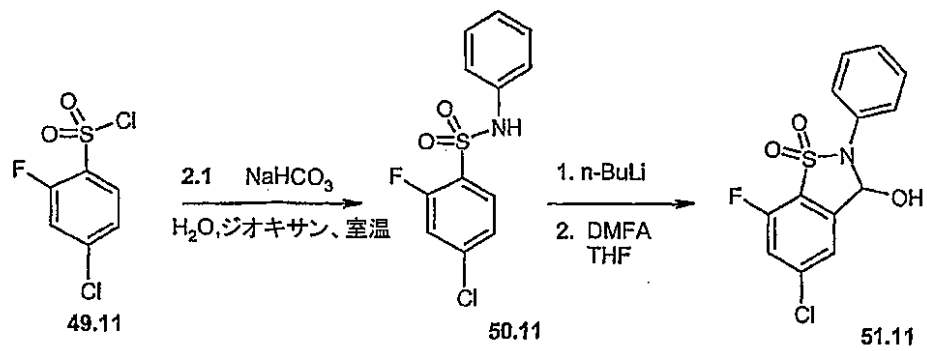
【0 3 7 9】

ヒドロキサム酸(54.11)をスキーム18に従って得た。スルホンアミド(50.11)を塩化スルホン(49.11)から調製し、オルト-リチオ化、ホルミル化反応に順次付して中間体(51.11)を得た。後者をオレフィン化反応に用いて、フルオロ基をメトキシ基に置き換えた生成物52.11を得た。これをさらに、確立された手順を用いることによってヒドロキサム酸(54.11)に変換した。

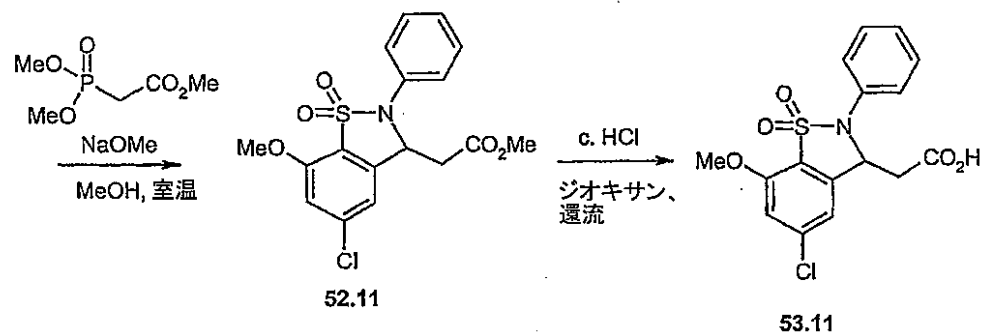
30

【化 2 4】

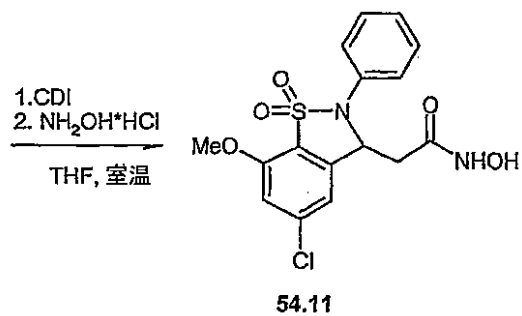
スキーム18



10



20

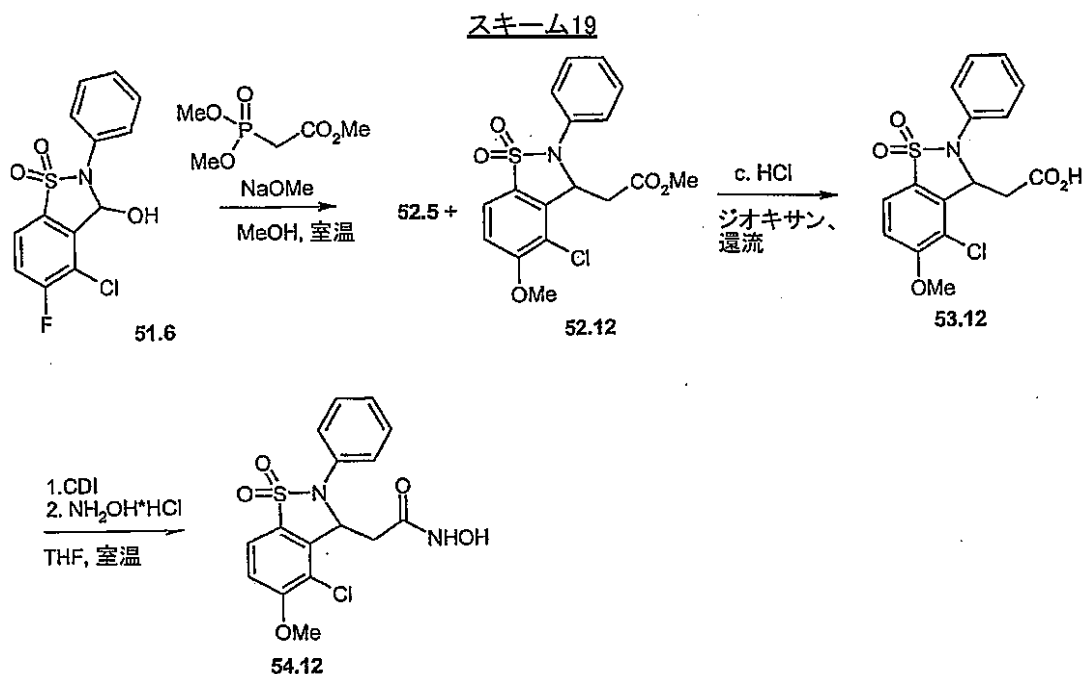


30

【0380】

環状中間体(51.5)は、オレフィン化反応において、生成物(52.5)の他に、メトキシ基で置き換えられたフルオロ基を有する生成物(52.12)を与えた(スキーム19)。環状エステル(52.12)を、確立された手順を用いることによってヒドロキサム酸(54.12)に変換した。

【化25】



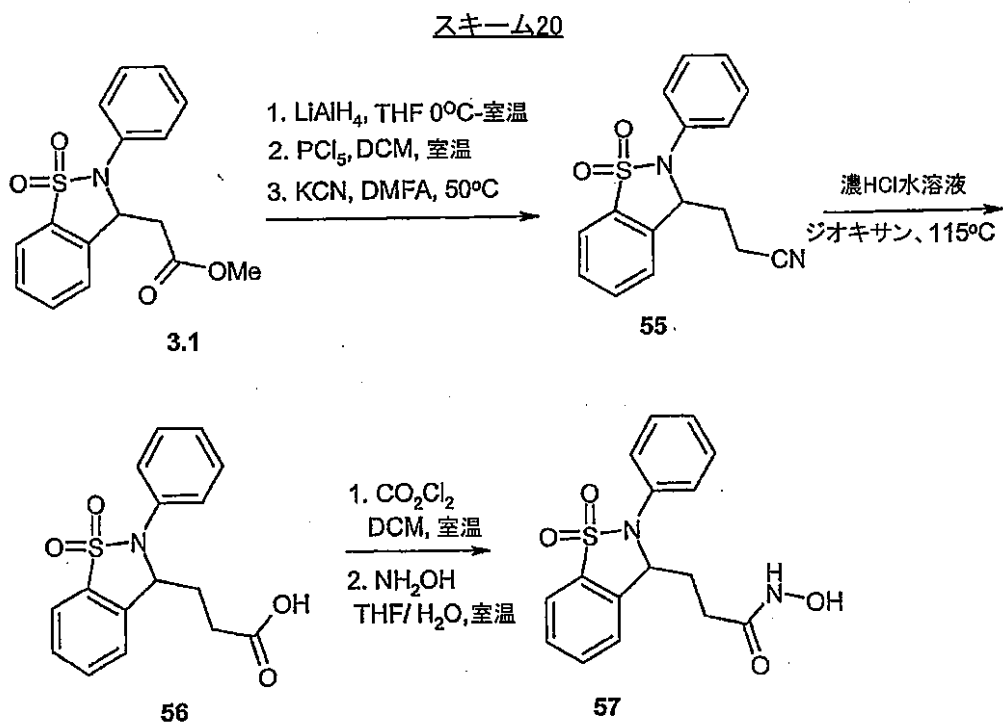
10

【0381】

20

ヒドロキサム酸(57)をエステル(3.1)から出発して調製した(スキーム20)。これを還元し、得られた第一級アルコールを塩化物に変換した。塩化物をシアニドで置き換えて中間体(55)を得、これを加水分解し、得られたカルボン酸(56)をヒドロキサム酸(57)にさらに変換した。

【化26】



30

40

【0382】

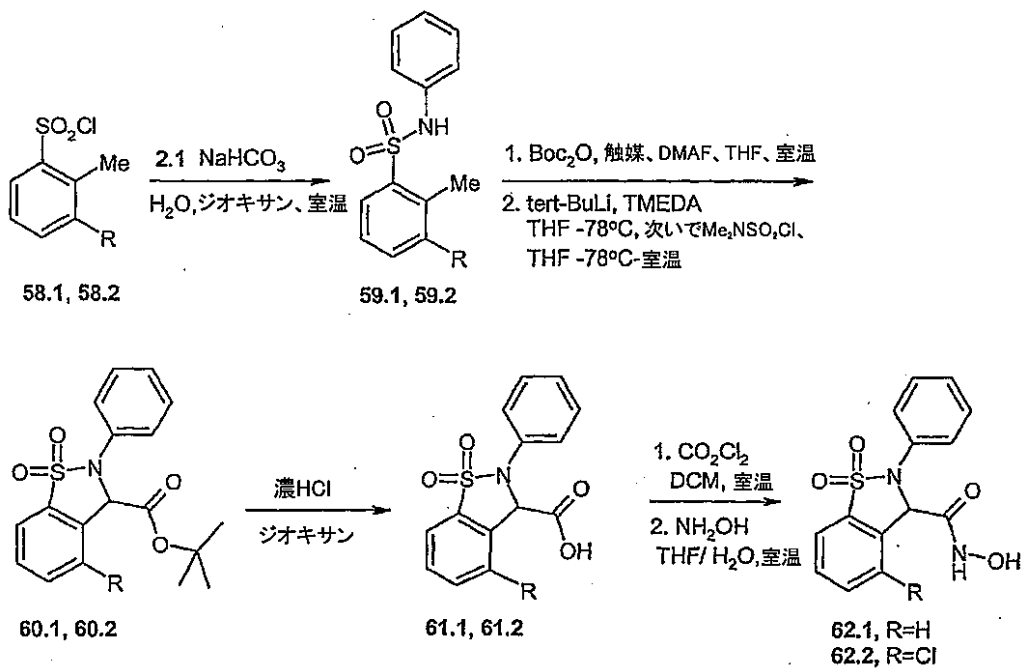
ヒドロキサム酸(62.1)～(62.2)の合成をスキーム21に従って実施した。塩化スルホニル(58.1)～(58.2)から調製されたスルホンアミド(59.1)～(59.2)を、公になっている経路(例えば、Takahashiら、2003を参照)に従ってカルボン酸エステル(60.1)～(60.2)に変換した。エステル(60.1)～(60.2)を加水分解し、得られたカルボン酸(61.1)～(61.2)をヒドロ

50

キサム酸(62.1)～(62.2)に変換した。

【化 2 7】

スキーム21



10

20

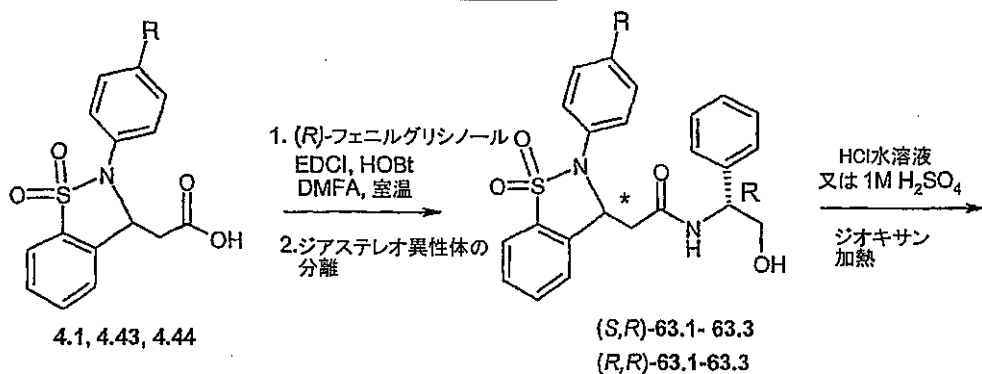
【 0 3 8 3 】

環式スルホンアミド(5.1)、(5.43)及び(5.44)の立体異性体を鏡像異性的に純粋な形態で調製した(スキーム22)。この目的で、(R)-フェニルグリシノールをラセミ酸(4.1)、(4.43)及び(4.44)を用いてアシル化して、対応するアミドをジアステレオマー(S,R)-(63.1)、(63.2)、(63.3)及び(R,R)-(63.1)、(62.3)、(63.3)の混合物として得、これをクロマトグラフィーによって分離した。分離されたアミド(S,R)-(63.1)、(63.2)、(63.3)及び(R,R)-(63.1)、(63.2)、(63.3)を鏡像異性的に純粋な酸異性体(S)-(4.1)、(4.43)、(4.44)及び(R)-(4.1)、(4.43)、(4.44)に加水分解し、鏡像異性的に純粋なヒドロキサム酸(+)-(5.1)、(+)-(5.43)、(+)-(5.44)並びに(-)-(5.1)、(-)-(5.43)、及び(-)-(5.44)にさらに変換した。

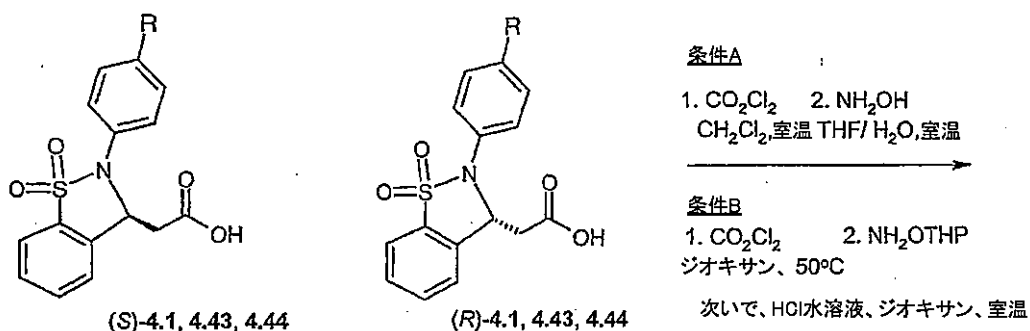
30

【化28】

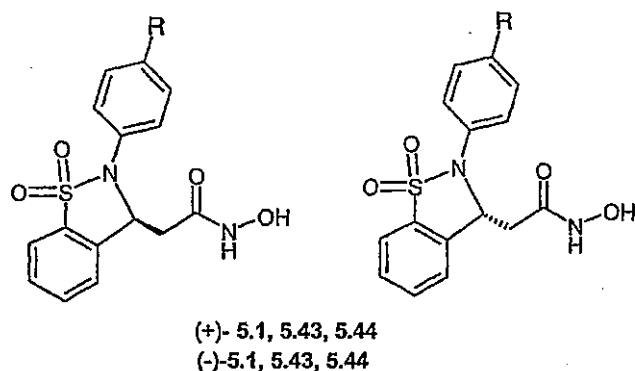
スキーム22



10



20



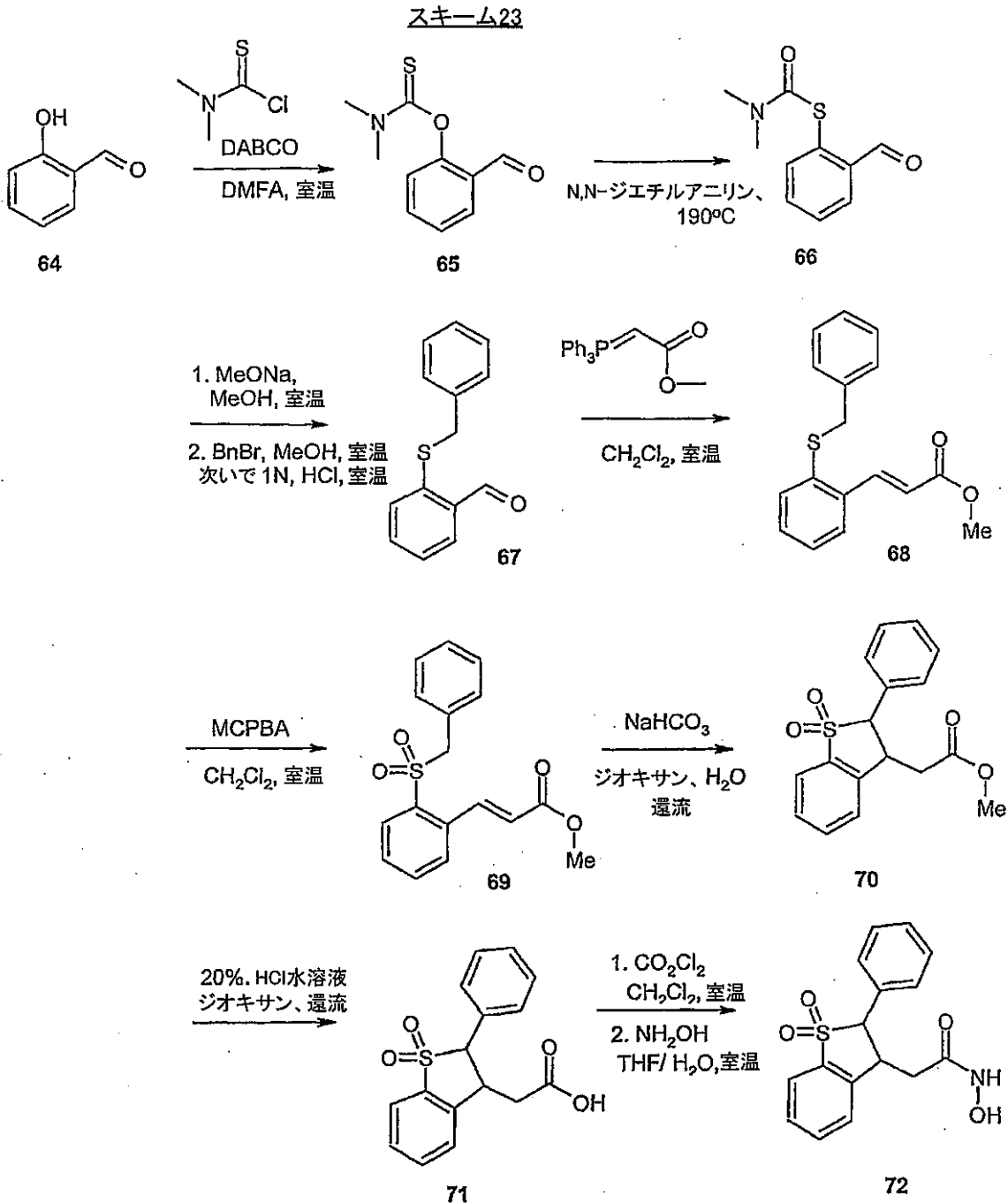
30

【0384】

ヒドロキサム酸(72)を以下のように調製した(スキーム23)。サリチルアルデヒド(64)を塩化N,N-ジメチルチオカルバモイルで処理してチオカルバメート(65)を得た。これをNewman-Kwart転位に付し、S-カルバモイルチオサリチルアルデヒド(66)をもたらした。(66)におけるカルバモイル基をMeONaで切断し、得られたチオレートを用いてベンジルブロミドを用いてアルキル化し、S-ベンジルチオサリチルアルデヒド(67)を得た。続いてアルデヒド(67)のWittig反応により不飽和エステル(68)を得た。エステル(68)におけるスルフィド基を酸化してスルホン(69)を得、これを、NaHCO₃促進分子内Michael反応の結果として環状生成物(70)に変換した。酸性条件下でのエステル(70)の加水分解により酸(71)を得、これをヒドロキサム酸(72)に変換した。

40

【化 29】



10

20

30

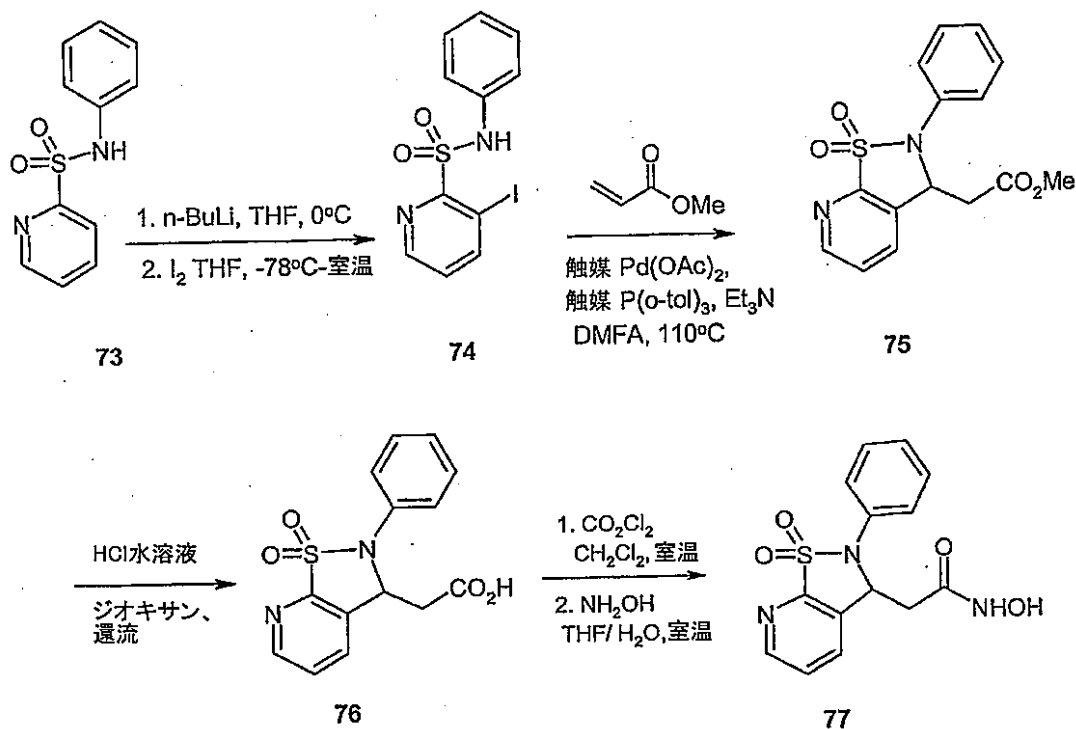
【0385】

ヒドロキサム酸(77)を既知のスルホンアミド(73)(例えば、Goulaouic-Duboisら、1995を参照)から調製した。オルト-リチオ化、ヨード化反応を順次行いヨウ化物(74)を得、これをアクリル酸メチルによるHeck反応に用い、環状エステル(75)を得た。これをカルボン酸(76)に加水分解して、ヒドロキサム酸(77)にさらに変換した。

40

【化 3 0】

スキーム24



10

20

【0386】

(E)-3-(2-クロロスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.2)～(1.6)の調製のための一般的手順

方法A: クロロスルホン酸(3.5mL、52mmol)を氷浴で冷却し、これに不飽和エステル(7)(1.0g、5.2mmol)を添加した。出発物質が消失するまで(TLC制御、30分から6時間)冷却しながら混合物を攪拌し、氷水に完全に注いだ。沈殿が形成した場合には、沈殿をフィルタにおいて収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥して生成物(1)を得た。沈殿が形成しなかった場合には、水相をCHCl₃で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を真空中で除去して粗生成物(1)を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【0387】

方法Aに類似の方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 10】

合成	方法	名称	構造
1	A	(E)-3-(2-クロロスルホニル-5-メトキシフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.2)	
2	A	(E)-3-(7-クロロスルホニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)アクリル酸メチルエステル(1.3)	
3	A	(E)-3-(2-クロロスルホニル-4,5-ジメトキシフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.4)	
4	A	(E)-3-(2-クロロスルホニル-3,4,5-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.5)	
5	A	(E)-3-(2-クロロスルホニル-3,5-ジメトキシフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.6)	

【0388】

化合物(1.2): 僅かに灰色の粉末(0.88g、59%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 3.85 (3H, s); 3.94 (3H, s); 6.41 (1H, d, 15 Hz); 7.01 (1H, dd, 2 Hz及び9 Hz); 7.16 (1H, d, 2 Hz); 8.07 (1H, d, 9 Hz)及び8.46 ppm (1H, d, 15 Hz)。

【0389】

(E)-3-(2-クロロスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.7)及び(1.8)の合成のための一般的手順

方法B: 2-アミノベンゼンスルホン酸(8)(10mmol)を硫酸(5mL)に懸濁し、反応混合物を氷浴で冷却した。これに40%NaNO₂水(2mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。Et₂Oを添加して沈殿をフィルタにおいて収集した。得られた粗生成物(9)(2.35g)を不活性雰囲気下でDMFA(7mL)に懸濁し、Pd₂(dba)₃(30mg)、続いてアクリル酸メチル(2.7mmol、30mmol)を添加した。反応混合物を室温で10時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗スルホン酸(10)を得た。これにトルエン(7mL)及び塩化チオニル(5.5mL、80mmol)を添加した。得られた混合物を4時間還流し、室温まで冷却し、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、塩化スルホニル(1.7)又は(1.8)を粗生成物として得た。

【0390】

方法Bに類似の方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 1】

合成	方法	名称	構造
6	B	(E)-3-(2-クロロスルホニル-4-メチルフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.7)	
7	B	(E)-3-(2-クロロスルホニル-4-ブロモフェニル)アクリル酸メチルエステル(1.8)	

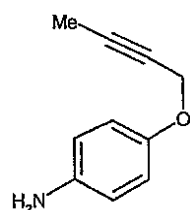
10

【0391】

合成8

4-(ブト-2-イン-1-イルオキシ)フェニルアミン(2.43)

【化31】



20

【0392】

p-ヒドロキシアニリン硫酸塩(11)(395mg、2.5mmol)、ブト-2-イン-1-イルメタンスルホネート(12)(370mg、2.5mmol)及びCs₂CO₃(2.44g、7.5mmol)のDMFA(10mL)中の混合物を60℃で6時間加熱した。混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(20mL)で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、粗生成物(2.43)(140mg、35%)をダーク油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 1.84 (3H, t, 2 Hz); 4.53 (2H, m); 6.62 (2H, d, 8 Hz)及び6.78 ppm (2H, d, 8 Hz)。

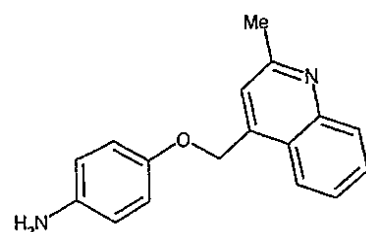
30

【0393】

合成9

4-(2-メチルキノリン-4-メチルオキシ)アニリン(2.44)

【化32】



40

【0394】

p-ヒドロキシアニリン硫酸塩(11)(207mg、1mmol)、4-クロロメチル-2-メチル-キノリン塩酸塩(13)(228mg、1mmol)及びCs₂CO₃(1.63g、5mmol)のDMFA(5mL)中の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(20mL)で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過して蒸発させた。残渣を、EtOAcによって溶出する、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、生成物(2.44)(165mg、63%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 2.73 (3H, s); 3.9 (2H, br s); 5.40 (2H, s); 6.65 (2H, d, 9 Hz); 6.85 (2H, d, 9 Hz); 7.44 (1H, s); 7.50 (1H, t, 8 Hz); 7.68 (1H, t, 8 Hz); 7.90 (1H, d)及び8.07 ppm (1H, d, 8 Hz)。

50

【0395】

アニリン(2.45)～(2.61)の調製のための一般的手順

方法C:4-ニトロフェノール(14)(3.1g、2.2mmol)、アルキル化剤(15)及び K_2CO_3 (920mg、6.7mmol)をDMF(7mL)中で懸濁させた。得られた懸濁液を室温で48時間攪拌し、水(70mL)に注いだ。生成物をEtOAc(70mL)中に採取した。有機相を分離し、塩水(70mL)で洗浄した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去して、実質的に純粋な中間体(16)を得た。

【0396】

アニリン(2.45)及び(2.46)の合成のために、中間体(16.1)及び(16.2)(6.5mmol)をEtOH(15mL)に溶解し、10%Pd/C(95mg)をこの溶液に添加した。混合物を出発物質の完全な転換まで(およそ4時間) H_2 雰囲気下で攪拌した。混合物をセライトカラムに通し、溶媒を真空中で除去して、アニリン(2.45)及び(2.46)を粗生成物として得た。アニリン(2.48)の合成のために、ラネーニッケルを水素化触媒として使用した。

10

【0397】

アニリン(2.47)、(2.49)～(2.61)の合成のために、対応する中間体(16)(0.3mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、 Na_2Sx9H_2O (1mmol)をこの溶液に添加し、混合物を出発物質の完全な転換まで(およそ2時間)還流させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を水とEtOAcとの間で分配した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、又は精製することなく次のステップで使用した。

20

【0398】

方法Cに類似の方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 2】

合成	方法	名称	構造
10	C	4-(2-ジメチルアミノエトキシ) アニリン(2.45)	
11	C	4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) アニリン(2.46)	
12	C	4-アリルオキシアニリン(2.47)	
13	C	4-(ピリジン-4-イルメトキシ)ア ニリン(2.48)	
14	C	4-(ピリジン-3-イルメトキシ)ア ニリン(2.49)	
15	C	4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ア ニリン(2.50)	
16	C	4-(4-アミノフェノキシ)ブト-2- イン-1-オール(2.51)	
17	C	4-ペント-2-イニルオキシアニ リン(2.52)	
18	C	4-プロプ-2-イニルオキシアニ リン(2.53)	
19	C	4-プロプ-2-イニルオキシアニ リン(2.54)	
20	C	4-(1-メチル-ブト-2-イニルオキ シ)アニリン(2.55)	
21	C	4-[1-(2-メチル-キノリン-4-イル) エトキシ]アニリン(2.56)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
22	C	4-(キノリン-4-イルメトキシ)アニリン(2.57)	
23	C	4-(6-フルオロ-2-メチル-キノリン-4-イルメトキシ)アニリン(2.58)	
24	C	4-(6-クロロ-2-メチル-キノリン-4-イルメトキシ)アニリン(2.59)	
25		4-(2-メチルピリジン-4-イルメトキシ)アニリン(2.60)	
26		4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イルメトキシ)アニリン(2.61)	

10

20

30

40

【0400】

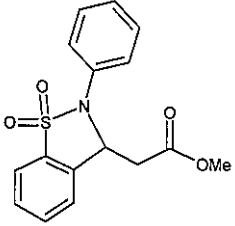
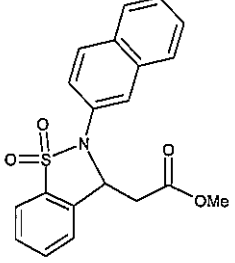
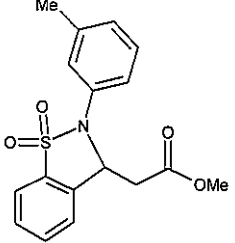
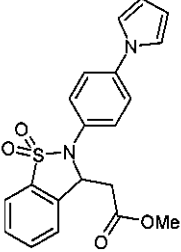
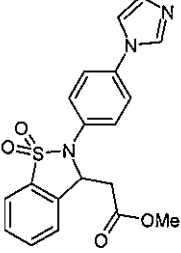
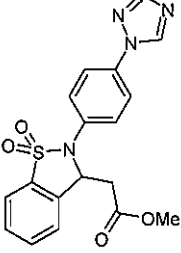
(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.1)~(3.3)、(3.26)~(3.29)、(3.44)~(3.46)、(3.48)~(3.50)、(3.56)~(3.66)の調製のための一般的手順

方法D: 塩化スルホニル(1)(1mmol)及びアミン(2)(1mmol)のジオキサン(5mL)溶液にNaHCO₃の1M水溶液(3mL)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで2時間還流した。室温まで冷却した後、水(20mL)及びEtOAc(20mL)を添加した。有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAcの混合物によって溶出する、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0401】

方法Dに類似の方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 3】

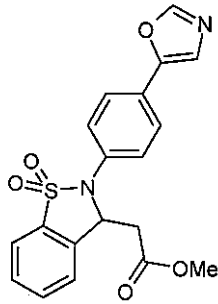
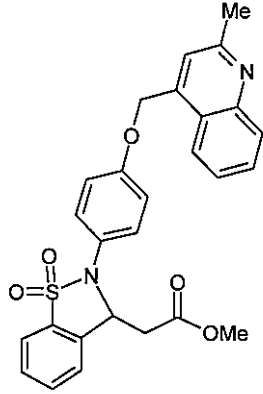
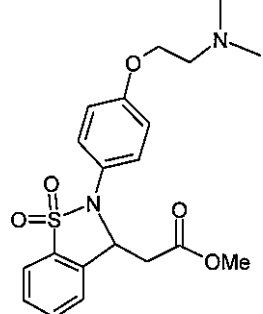
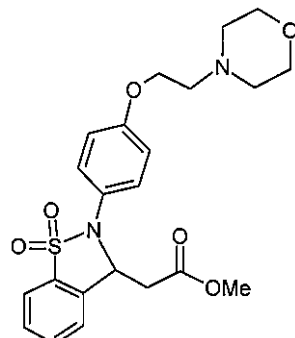
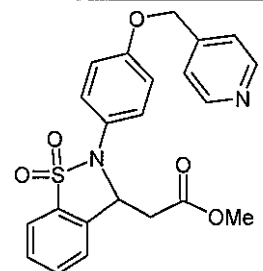
合成	方法	名称	構造
27	D	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-6-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.1)	
28	D	2-(2-ナフタレン-2-イル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.2)	
29	D	2-(1,1-ジオキソ-2-m-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.3)	
30	D	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-ピロール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-酢酸メチルエステル(3.26)	
31	D	2-[2-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸メチルエステル(3.27)	
32	D	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸メチルエステル(3.28)	

10

20

30

40

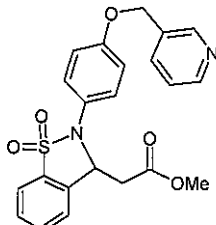
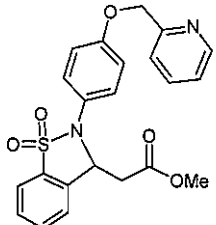
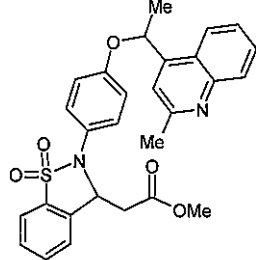
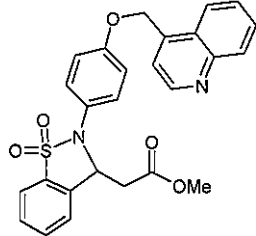
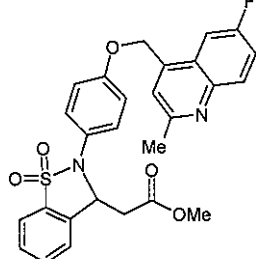
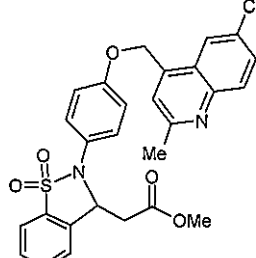
合成	方法	名称	構造
33	D	2-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸メチルエステル(3.29)	
34	D	{2-[4-(2-メチキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸メチルエステル(3.44)	
35	D	2-{2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(3.45)	
36	D	2-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸メチルエステル(3.46)	
37	D	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.48)	

10

20

30

40

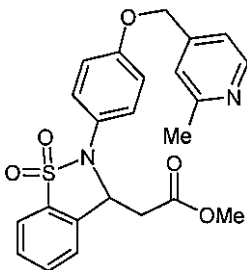
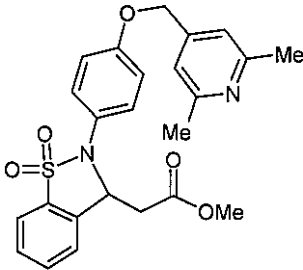
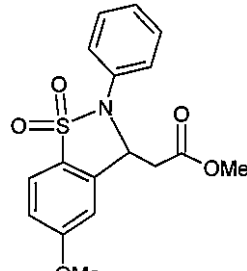
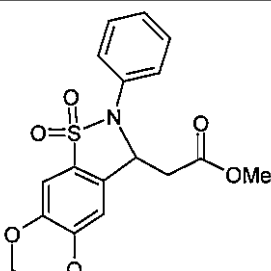
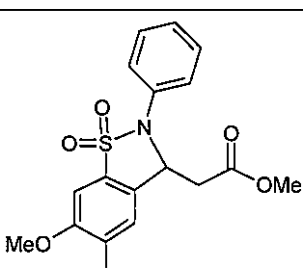
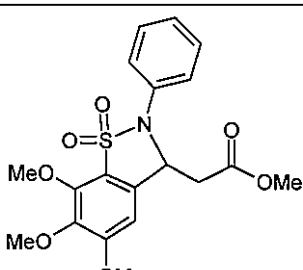
合成	方法	名称	構造
38	D	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.49)	
39	D	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.50)	
40	D	2-(2-{4-[1-(2-メチルキノリン-4-イル)エトキシ]-フェニル}-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-酢酸メチルエステル(3.56)	
41	D	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.57)	
42	D	2-{2-[4-(6-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.58)	
43	D	2-{2-[4-(6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸メチルエステル(3.59)	

10

20

30

40

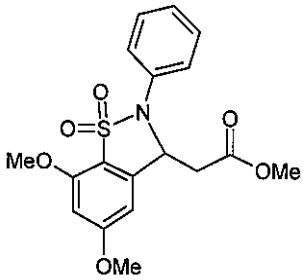
合成	方法	名称	構造
44	D	2-{2-[4-(2-メチルピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸メチルエステル(3.60)	
45	D	2-[4-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸メチルエステル(3.61)	
46	D	2-(5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.62)	
47	D	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-5,8-ジオキサ-チア-2-アザ-シクロペンタ[b]ナフタレン-3-イル)酢酸メチルエステル(3.63)	
48	D	2-(5,6-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.64)	
49	D	2-(5,6,7-トリメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.65)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
50	D	2-(5,7-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(3.66)	

10

【0406】

化合物(3.1): 収率61%、 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 2.74 (1H, dd, 8 Hz及び16 Hz); 2.97 (1H, dd, 4 Hz バンド 16 Hz); 3.59 (3H, s); 5.58 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 7.3~7.7 (8H, m)及び7.89 ppm (1H, d, 8 Hz)。

【0407】

化合物(3.2): 収率71%、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 3.01 (2H, d, 5 Hz); 3.29 (3H, s); 5.92 (1H, t, 5 Hz)及び7.5~8.0 ppm (11H, m)。

【0408】

化合物(3.3): 収率23%、 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 2.40 (3H, s); 2.77 (1H, dd, 8 Hz及び16 Hz); 2.97 (1H, dd, 4 Hz及び16 Hz); 3.61 (3H, s); 5.56 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 7.1~7.7 (7H, m)及び7.89 ppm (1H, d, 8 Hz)。

20

【0409】

化合物(3.62): 収率66%、 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 2.76 (1H, dd, 8 Hz及び16 Hz); 2.96 (1H, dd, 4 Hz及び16 Hz); 3.60 (3H, s); 3.70 (3H, s); 3.89 (3H, s); 5.53 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 6.9~7.5 (7H, m)及び7.77 ppm (1H, d, 8 Hz)。

【0410】

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4)の調製のための一般的手順

方法E: エステル(3)から。ジオキサン(20mL)及び濃HCl水(5mL)の混合物中のエステル(3) (1mmol)の溶液を室温で2日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、新たなジオキサン(20mL)及び濃HCl水(5mL)で置き換えた。攪拌を、出発物質の完全な消失まで(TLC制御; 必要に応じて溶媒系をもう1回置き換える)さらに2日間継続した。溶媒を蒸発させて生成物(4)を得た。

30

【0411】

方法F: 塩化スルホニル(1)及びアミン(2)から。塩化スルホニル(1) (1mmol)及びアミン(2) (1mmol)のジオキサン(5mL)溶液に NaHCO_3 の1M水溶液(3mL)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで8時間還流した。室温まで冷却した後、水(20mL)及びEtOAc(20mL)を添加した。水相を分離し、濃HCl水によってpH約2まで酸性化し、EtOAc(20mL)を用いて抽出した。有機相を塩水(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させて、約30~80%の生成物(4)含量を有する残渣を得た。殆どの場合において、それを精製することなくさらなる変換に用いた。

40

【0412】

方法E又は方法Fに類似の方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 4】

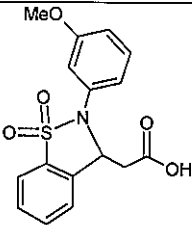
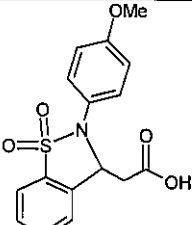
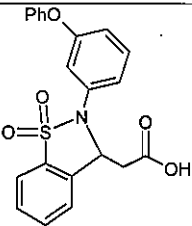
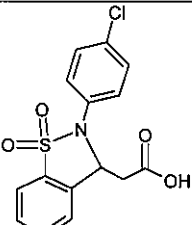
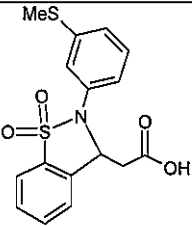
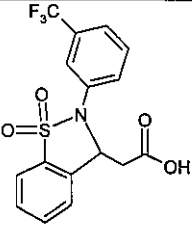
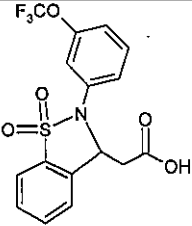
合成	方法	名称	構造
51	E	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-6-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.1)	
52	E	2-(2-ナフタレン-2-イル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.2)	
53	E	2-(1,1-ジオキソ-2-m-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.3)	
54	F	2-(1,1-ジオキソ-2-p-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.4)	
55	F	2-(1,1-ジオキソ-2-o-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.5)	
56	F	2-[2-(2-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.6)	

10

20

30

40

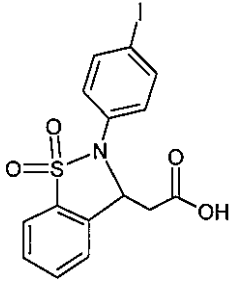
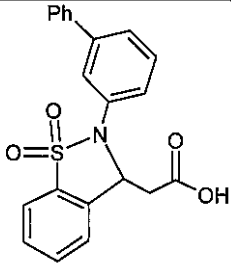
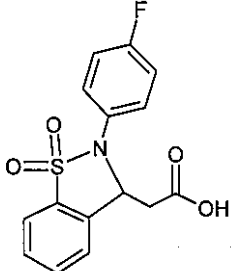
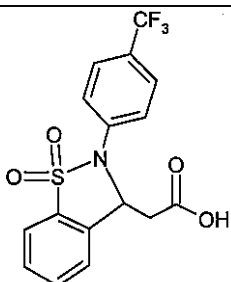
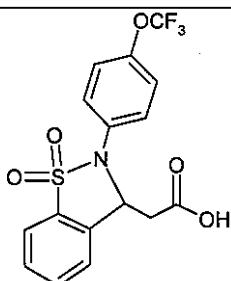
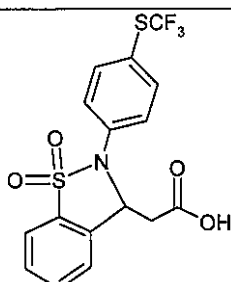
合成	方法	名称	構造
57	F	2-[2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.7)	
58	F	2-[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.8)	
59	F	2-[2-(3-フェノキシフェニル)-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.9)	
60	F	2-[2-(4-クロロフェニル)-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.10)	
61	F	2-[2-(3-メチルスルファニルフェ ニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イ ル]酢酸(4.11)	
62	F	2-[2-(3-トリフルオロメチルフェ ニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イ ル]酢酸(4.12)	
63	F	2-[2-(3-トリフルオロメチルオキ シフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾ ール-3-イル]酢酸(4.13)	

10

20

30

40

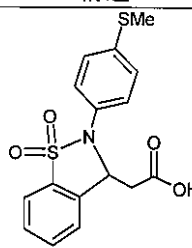
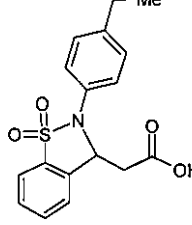
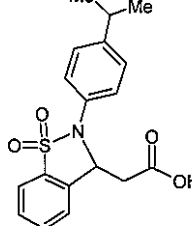
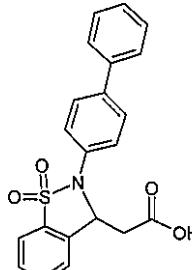
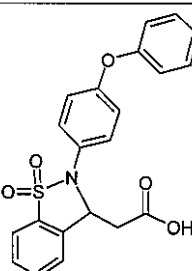
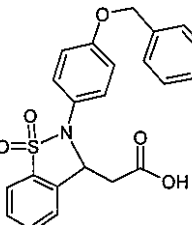
合成	方法	名称	構造
64	F	2-[2-(4-ヨードフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.14)	
65	F	2-[2-(2-ビフェニル-3-イル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸 (4.15)	
66	F	2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.16)	
67	F	2-[2-(4-トリフルオルメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.17)	
68	F	2-[2-(4-トリフルオルメチルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.18)	
69	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-トリフルオロメチルスルファニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-酢酸(4.19)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
70	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-メチルスル ファニルフェニル)-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イ ル]酢酸(4.20)	
71	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-エチルフェ ニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イソチアゾール-3-イル]-酢酸 (4.21)	
72	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-イソプロピ ルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢 酸(4.22)	
73	F	2-(2-ビフェニル-4-イル-1,1-ジオ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イソチアゾール-3-イル)酢酸 (4.23)	
74	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-フェノキシ フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.24)	
75	F	2-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニ ル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イ ル]酢酸(4.25)	

10

20

30

40

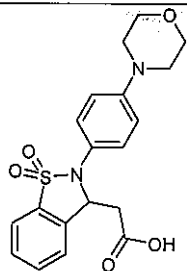
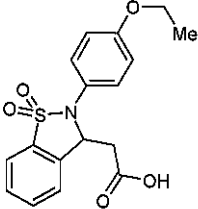
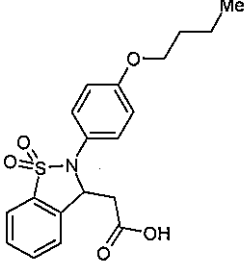
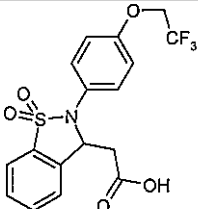
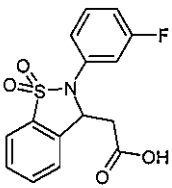
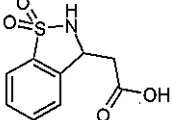
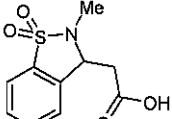
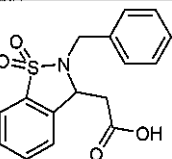
合成	方法	名称	構造
76	E	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-ピロール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.26)	
77	E	2-[2-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.27)	
78	E	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.28)	
79	E	2-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.29)	
80	F	2-{2-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸(4.30)	
81	F	2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.31)	

10

20

30

40

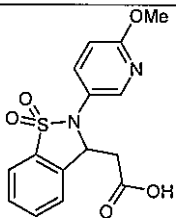
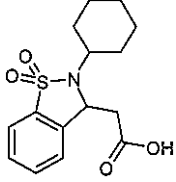
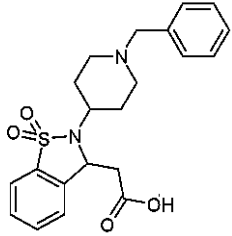
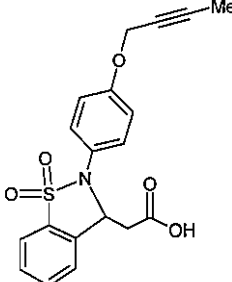
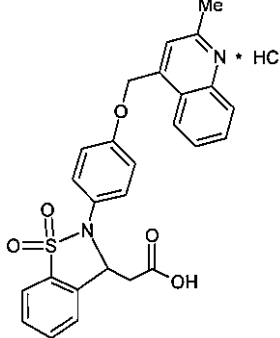
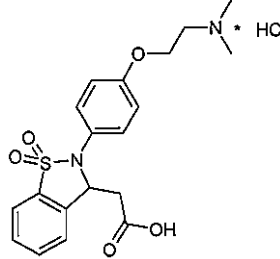
合成	方法	名称	構造
82	F	2-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.32)	
83	F	2-[2-(4-エトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.33)	
84	F	2-[2-(4-ブトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.34)	
85	F	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(4.35)	
86	F	2-[2-(3-フルオロ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.36)	
87	F	(1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.37)	
88	F	2-(2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.38)	
89	F	2-(2-ベンジル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.39)	

10

20

30

40

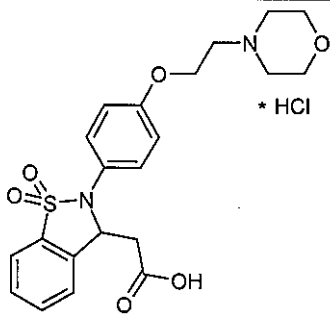
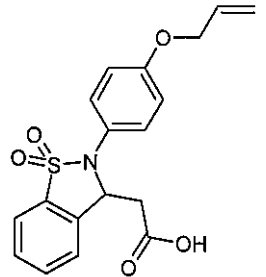
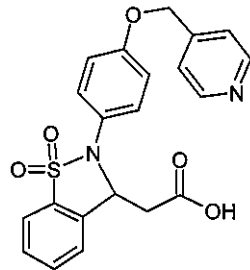
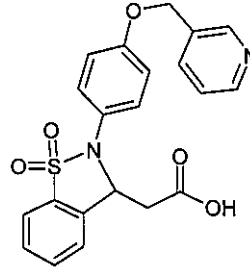
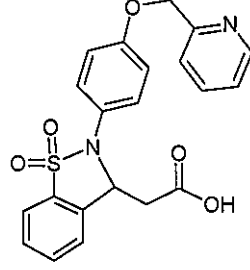
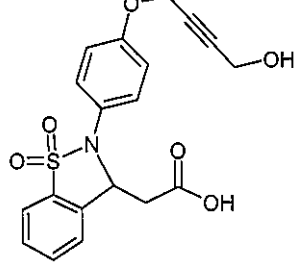
合成	方法	名称	構造
90	F	2-[2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.40)	
91	F	2-(2-シクロヘキシル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.41)	
92	F	2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル酢酸(4.42)	
93	F	2-[2-(4-ブト-2-イニルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.43)	
94	E	2-{2-[4-(2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(4.44)	
95	E	{2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸ヒドロクロリド(4.45)	

10

20

30

40

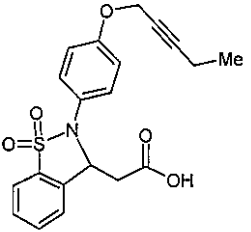
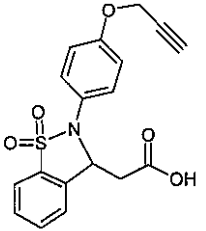
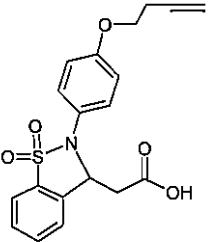
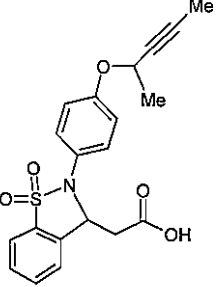
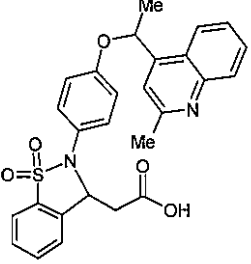
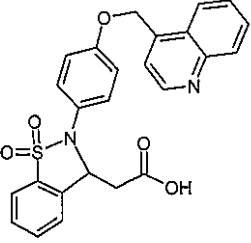
合成	方法	名称	構造
96	E	2-{2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸ヒドロクロリド (4.46)	
97	F	2-[2-(4-アリルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸 (4.47)	
98	E	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸 (4.48)	
99	E	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸 (4.49)	
100	E	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸 (4.50)	
101	F	2-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ブト-2-イニルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸 (4.51)	

10

20

30

40

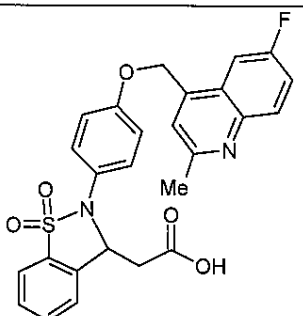
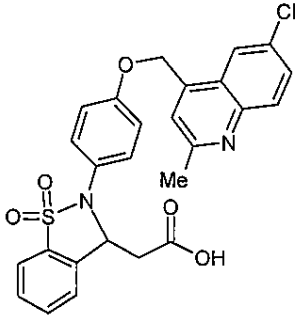
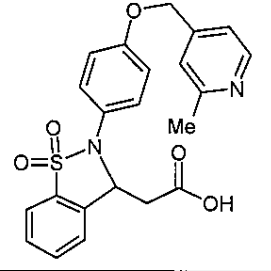
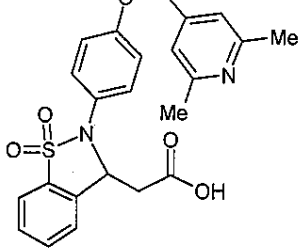
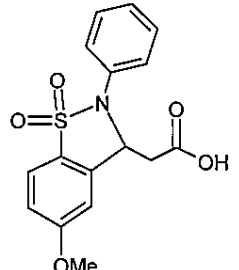
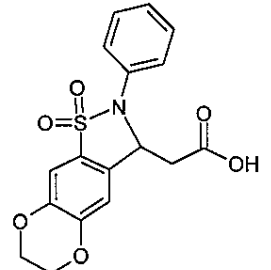
合成	方法	名称	構造
102	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-ペント-2-イニルオキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.52)	
103	F	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-プロパ-2-イニルオキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.53)	
104	F	2-[2-(4-ブト-3-イニルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.54)	
105	F	2-[2-(4-ブト-3-イニルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]酢酸(4.55)	
106	E	2-(2-{4-[1-(2-メチルキノリン-4-イル)エトキシ]-フェニル}-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.56)	
107	E	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸(4.57)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
108	E	2-{2-[4-(6-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(4.58)	
109	E	2-{2-[4-(6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸(4.59)	
110	E	2-[4-(2-メチル-ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(4.60)	
111	E	2-[4-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}酢酸(4.61)	
112	E	2-(5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.62)	
113	E	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-5,8-ジオキサ-チア-2-アザ-シクロペンタ[b]ナフタレン-3-イル)酢酸(4.63)	

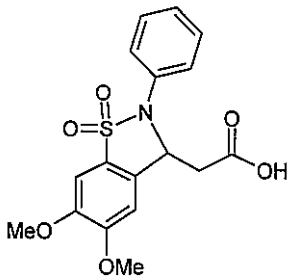
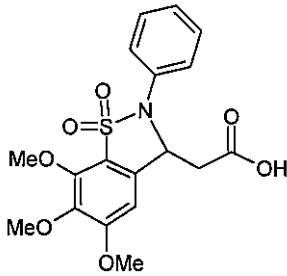
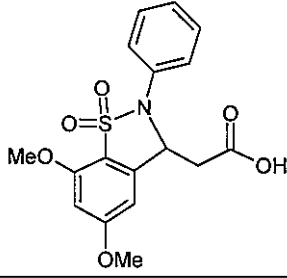
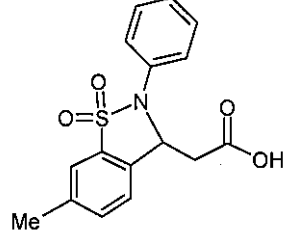
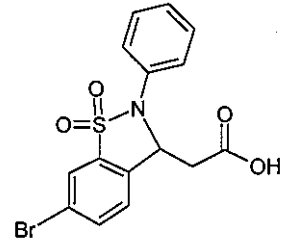
10

20

30

40

50

合成	方法	名称	構造
114	E	2-(5,6-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸 (4.64)	
115	E	2-(5,6,7-トリメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.65)	
116	E	2-(5,7-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸 (4.66)	
117	F	2-(6-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸 (4.67)	
118	F	(6-ブロモ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(4.68)	

10

20

30

【0423】

化合物(4.1): 収率65%、融点178~179°C(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.73 (1H, dd, 7 Hz及び16 Hz); 2.91 (1H, dd, 4 Hz及び16 Hz); 5.70 (1H, t, 5 Hz); 7.3~7.6 (5H, m)及び7.6~8.1 ppm (4H, m)。

40

【0424】

化合物(4.2): 収率64%、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.83 (1H, dd, 5 Hz及び16 Hz); 2.94 (1H, dd, 5 Hz及び16 Hz); 5.86 (1H, t, 5 Hz)及び7.5~8.1 ppm (11H, m)。

【0425】

化合物(4.3): 収率23%、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.35 (3H, s); 2.72 (1H, dd, 4 Hz及び16 Hz); 2.90 (1H, dd, 7 Hz及び16 Hz); 5.67 (1H, t, 5 Hz); 7.16 (1H, d, 7 Hz); 7.2~7.4 (3H, m); 7.6~7.9 (3H, m)及び7.95 ppm (1H, d, 7 Hz)。

【0426】

50

化合物(4.43): 収率61%、融点160~161℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.86 (3H, t, 2 Hz); 2.73 (1H, dd, 16 Hz及び6 Hz); 2.85 (1H, dd, 16 Hz及び4 Hz); 4.79 (2H, d, 2 Hz); 5.50 (1H, t, 5 Hz); 7.06 (2H, d, 9 Hz); 7.42 (2H, d, 9 Hz); 7.6~7.9 (3H, m); 7.94 (1H, d, 8 Hz)及び12.42 ppm (<1H, br s)。

【0427】

化合物(4.44): 収率32%、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.67 (3H, s); 2.79 (2H, m); 5.51 (1H, br t, ~5 Hz); 5.63 (2H, s); 7.26 (2H, d, 9 Hz); 7.45 (2H, d, 9 Hz); 7.5~7.8 (6H, m); 7.95 (2H, t, 7 Hz)及び8.11 ppm (1H, d, 8 Hz)。

【0428】

化合物(4.62): 収率37%、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.78 (1H, dd, 6 Hz及び16 Hz); 2.91 (1H, dd, 4 Hz及び16 Hz); 3.88 (3H, s); 5.63 (1H, t, 5 Hz); 7.2~7.6 (7H, m)及び7.95 ppm (1H, d, 7 Hz)。

【0429】

(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5)の調製のための一般的手順

方法G: カルボン酸(4)(1mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液に塩化オキサリル(0.43mL、5mmol)及び1滴のDMFAを添加した。得られた混合物を室温で攪拌し、蒸発させた。残渣に、THF(5mL)及び1M NaHCO₃水(5mL)の混合物中にヒドロキシルアミン塩酸塩(347mg、5mmol)を溶解させることによって調製された混合物を添加した。得られた懸濁液を15分間攪拌し、EtOAc(50mL)と水(30mL)との間で分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃(20mL)及び塩水(20mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。生成物を分取逆相クロマトグラフィー及び/又は結晶化によって精製した。

【0430】

方法H: CDI(4.5mmol、1.5当量)をカルボン酸(4)(3.0mmol)の乾燥THF(5mL)溶液に添加した。反応混合物を1時間攪拌した。これに微粉化されたヒドロキシルアミン塩酸塩(417mg、6mmol)を添加した。得られた不均一な混合物を一晩(およそ16時間)攪拌した。混合物を5%KHSO₄水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。抽出物を濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。生成物(5)を分取逆相クロマトグラフィー及び/又は結晶化によって精製した。

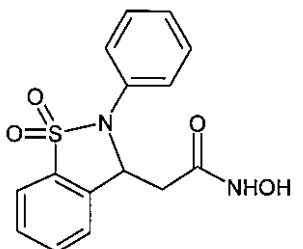
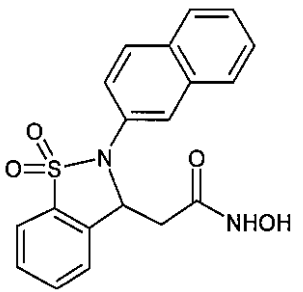
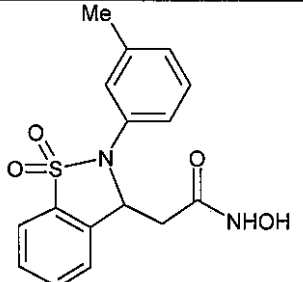
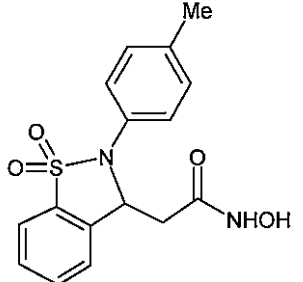
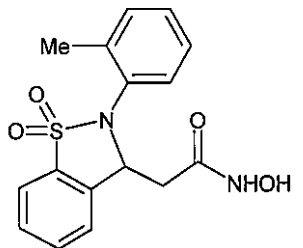
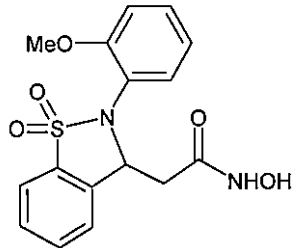
【0431】

方法I: カルボン酸(4)(0.24mmol)、O-トリチルヒドロキシルアミン(66mg、0.24当量)、EDCI(33mg、0.24mg)及びHOBt(46mg、0.24mmol)のDMFA(2.4mL)中の混合物を一晩攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水(25mL)で希釈した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出し、合わせた有機相を塩水(20mL)で洗浄した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し濾過して、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAcの混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られたO-トリチル保護ヒドロキサム酸(0.17mmol)をDCM中の10%(v/v)トリフルオロメタンスルホン酸に溶解させた。混合物を室温で1時間攪拌し、MeOH(1mL)を添加した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取逆相クロマトグラフィーによって精製して生成物(5)を得た。

【0432】

方法G、方法H、又は方法Iに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 5】

合成	方法	名称	構造
119	G	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-6-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.1)	
120	G	2-(2-ナフタレン-2-イル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.2)	
121	G	2-(1,1-ジオキソ-2-m-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.3)	
122	G	2-(1,1-ジオキソ-2-p-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.4)	
123	G	2-(1,1-ジオキソ-2-o-トリル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.5)	
124	G	2-[2-(2-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.6)	

10

20

30

40

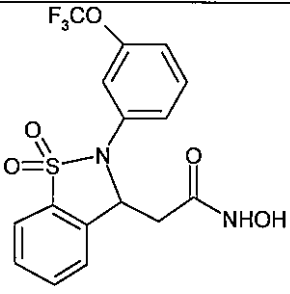
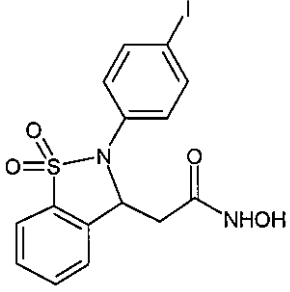
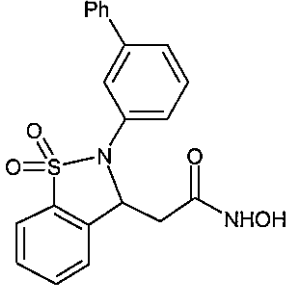
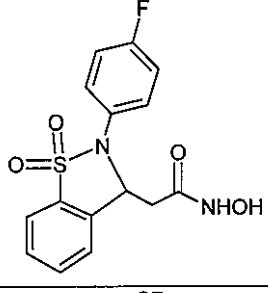
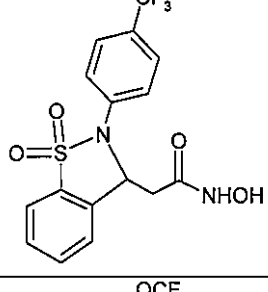
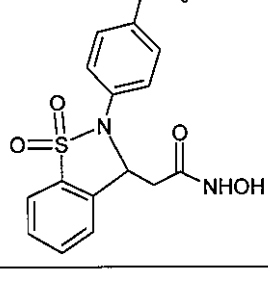
合成	方法	名称	構造
125	G	2-[2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド (5.7)	
126	G	2-[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド (5.8)	
127	G	2-[2-(3-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド (5.9)	
128	G	2-[2-(4-クロロフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.10)	
129	G	2-[2-(3-メチルスルファニルフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.11)	
130	G	2-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.12)	

10

20

30

40

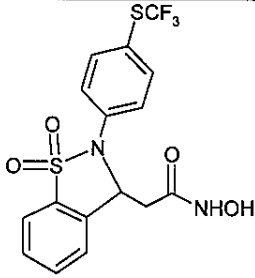
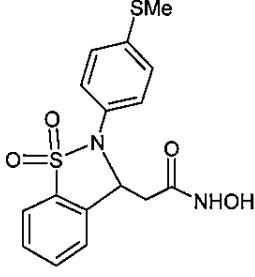
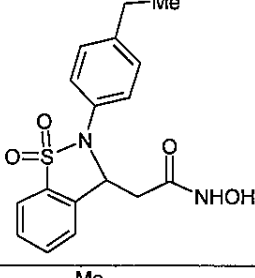
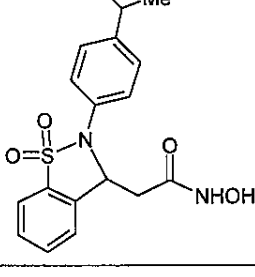
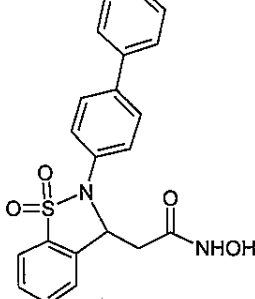
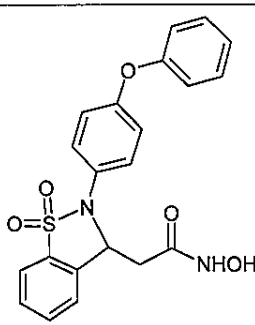
合成	方法	名称	構造
131	G	2-[2-(3-トリフルオロメチルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ドロキシアセトアミド(5.13)	
132	G	2-[2-(4-ヨードフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ドロキシアセトアミド(5.14)	
133	G	2-(2-ビフェニル-3-イル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.15)	
134	G	2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.16)	
135	G	2-[2-(4-トリフルオルメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.17)	
136	G	2-[2-(4-トリフルオルメチルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.18)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
137	H	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-トリフル オロメチルスルファニルフェ ニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N- ヒドロキシアセトアミド(5.19)	
138	H	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-メチルス ルファニルフェニル)-2,3-ジヒ ドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾ ール-3-イル]-N-ヒドロキシアセ トアミド(5.20)	
139	H	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-エチルフ ェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[d]イソチアゾール-3-イル]- N-ヒドロキシアセトアミド (5.21)	
140	G	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-イソプロ ピルフェニル)-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3- イル]-N-ヒドロキシアセトアミ ド(5.22)	
141	H	2-(2-ビフェニル-4-イル-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベン ゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N- ヒドロキシアセトアミド(5.23)	
142	G	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-フェノキ シ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イ ル]-N-ヒドロキシアセトアミド (5.24)	

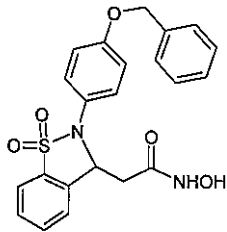
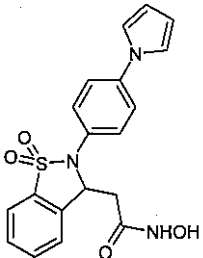
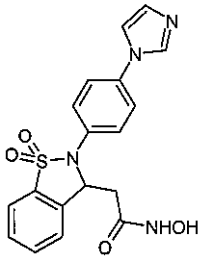
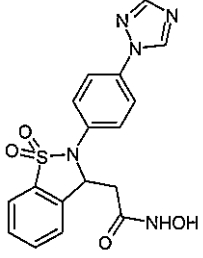
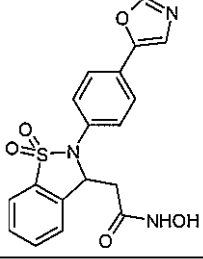
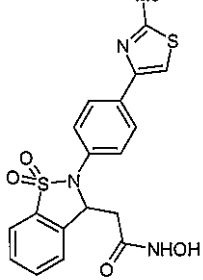
10

20

30

40

50

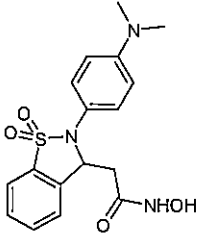
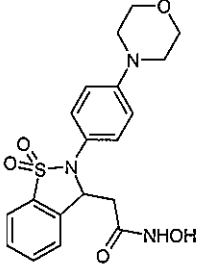
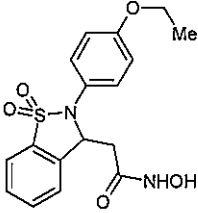
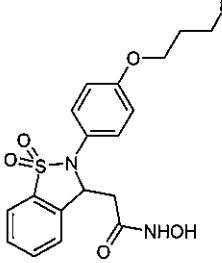
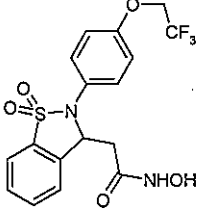
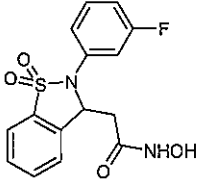
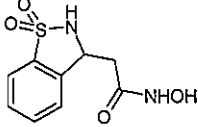
合成	方法	名称	構造
143	G	2-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.25)	
144	H	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-ピロール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.26)	
145	H	2-[2-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.27)	
146	H	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.28)	
147	H	2-[2-(4-オキサゾール-5-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.29)	
148	H	2-[2-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.30)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
149	G	2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.31)	
150	G	2-[2-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.32)	
151	G	2-[2-(4-エトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.33)	
152	G	2-[2-(4-ブトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.34)	
153	G	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.35)	
154	G	2-[2-(3-フルオロフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.36)	
155	G	2-(1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.37)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
156	G	2-(2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.38)	
157	G	2-(2-ベンジル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.39)	
158	G	2-[2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.40)	
159	H	2-(2-シクロヘキシル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.41)	
160	H	2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.42)	
161	G	2-[2-(4-ブト-2-イニルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.43)	

10

20

30

40

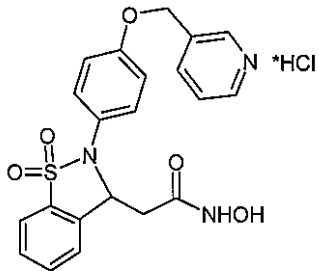
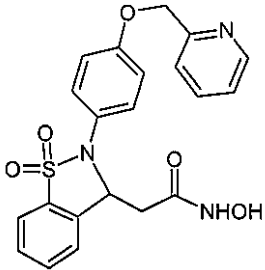
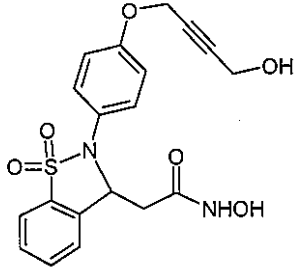
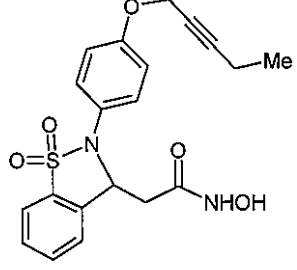
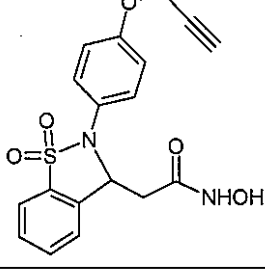
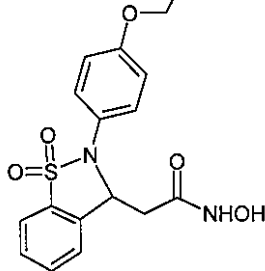
合成	方法	名称	構造
162	G	2-{2-[4-(2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.44)	
163	G	2-{2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.45)	
164	H	2-{2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.46)	
165	H	2-[2-(4-アリルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.47)	
166	H	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.48)	

10

20

30

40

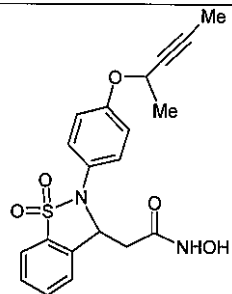
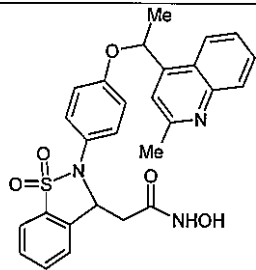
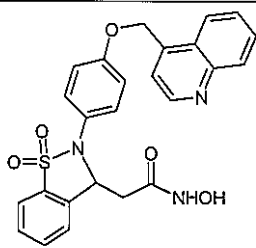
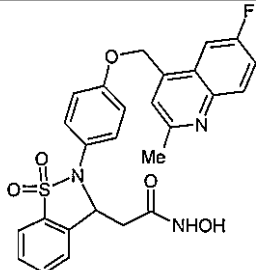
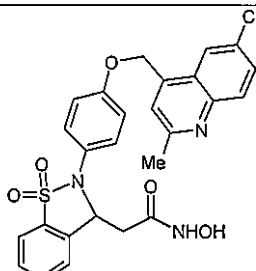
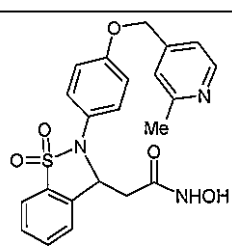
合成	方法	名称	構造
167	H	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.49)	
168	H	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.50)	
169	I	2-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ブト-2-イニルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミドイド(5.51)	
170	G	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-ペント-2-イニルオキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.52)	
171	G	2-[1,1-ジオキソ-2-(4-プロプ-2-イニルオキシ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.53)	
172	H	2-[2-(4-ブト-3-イニルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.54)	

10

20

30

40

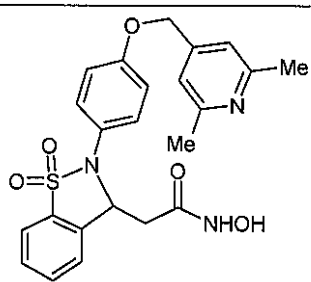
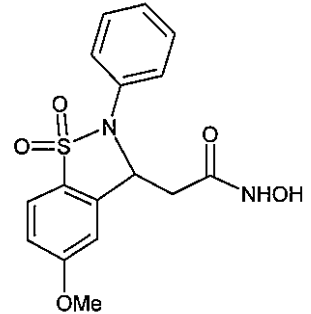
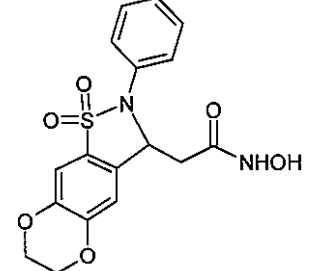
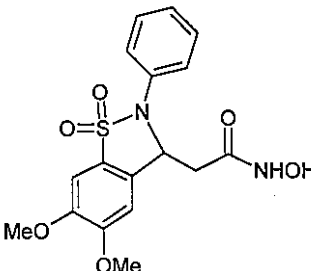
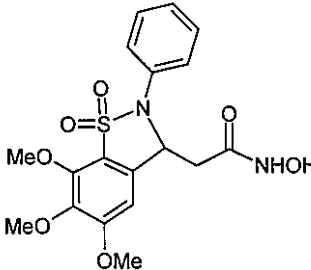
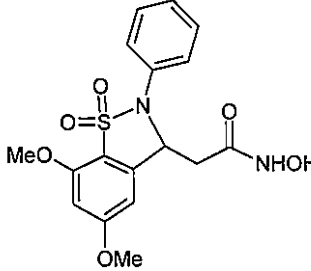
合成	方法	名称	構造
173	G	2-[2-(4-ブト-3-イニルオキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(5.55)	
174	H	2-(2-{4-[1-(2-メチルキノリン-4-イル)エトキシ]-フェニル}-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.56)	
175	H	2-{1,1-ジオキソ-2-[4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.57)	
176	H	2-{2-[4-(6-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.58)	
177	H	2-{2-[4-(6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.59)	
178	H	2-{2-[4-(2-メチル-ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(5.60)	

10

20

30

40

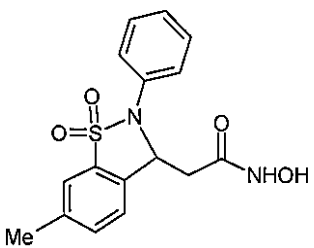
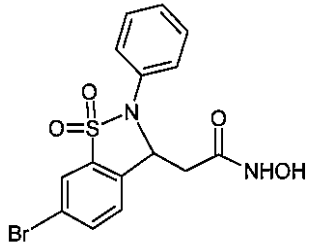
合成	方法	名称	構造
179	H	2-{2-[4-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド (5.61)	
180	G	2-(5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド (5.62)	
181	G	2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-5,8-ジオキサ-チア-2-アザ-シクロペンタ[b]ナフタレン-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド (5.63)	
182	G	2-(5,6-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド (5.64)	
183	H	2-(5,6,7-トリメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド (5.65)	
184	H	2-(5,7-ジメトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド (5.66)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
185	H	2-(6-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.67)	
186	H	2-(6-ブromo-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(5.68)	

10

【0444】

化合物(5.1): 収率85%、融点141~143℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.32 (1H, dd, 9 Hz及び15 Hz); 2.64 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.73 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.2~7.4 (1H, m); 7.4~7.6 (4H, m); 7.6~7.9 (3H, m); 7.98 (1H, d, 8 Hz); 8.9 (1H, br s)及び10.5 ppm (1H, br s)。

20

【0445】

化合物(5.2): 収率12%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.39 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); 2.69 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.84 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.5~8.1 (11H, m); 8.89 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

【0446】

化合物(5.3): 収率45%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.29 (1H, dd, 9 Hz及び15 Hz); 2.35 (3H, s); 2.63 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.67 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.15 (1H, d, 7 Hz); 7.2~7.9 (6H, m); 7.97 (1H, d, 8 Hz); 8.94 (1H, br s)及び10.52 ppm (1H, br s)。

【0447】

化合物(5.4): 収率12%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.30 (1H, dd, 8 Hz及び15 Hz); 2.58 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.60 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 7.29 (2H, d, 8 Hz); 7.37 (2H, d, 8 Hz); 7.6~7.9 (3H, m); 7.96 (1H, d, 8 Hz); 8.92 (1H, br s)及び10.51 ppm (1H, br s)。

30

【0448】

化合物(5.5): 収率86%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.1~2.6 (5H, m); 5.34 (1H, t, 7 Hz); 7.2~7.9 (7H, m); 7.97 (1H, d, 8 Hz); 8.90 (1H, br s)及び10.55 ppm (1H, br s)。

【0449】

化合物(5.6): 収率62%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.4~2.6 (1H, DMSOと重複); 3.76 (3H, s); 5.49 (1H, dd, 8 Hz及び5 Hz); 7.05 (1H, t, 7 Hz); 7.19 (1H, d, 8 Hz); 7.4~7.9 (5H, m); 7.95 (1H, d, 7 Hz); 8.86 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

40

【0450】

化合物(5.7): 収率62%、融点147~148℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.31 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); 2.66 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 3.79 (3H, s); 5.71 (1H, dd, 9 Hz及び4 Hz); 6.91 (1H, d, 7 Hz); 7.05 (1H, s); 7.07 (1H, d, 7 Hz); 7.45 (1H, t, 8 Hz); 7.6~7.8 (3H, m); 7.98 (1H, d, 7 Hz); 8.93 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0451】

化合物(5.8): 収率51%、融点185~186℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.33 (1H, dd, 1

50

5 Hz及び8 Hz); 2.5~2.6 (1H, DMSOと重複); 3.80 (1H, s); 5.47 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.05 (2H, d, 9 Hz); 7.43 (2H, d, 9 Hz); 7.6~7.9 (3H, m); 7.94 (1H, d, 8 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0452】

化合物(5.9):収率54%、融点181~182℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.68 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.73 (1H, dd, 9 Hz及び4 Hz); 6.88 (1H, d, 8 Hz); 7.0~7.9 (11H, m); 7.97 (1H, d, 8 Hz); 8.93 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0453】

化合物(5.10):収率10%、融点184~185℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.36 (1H, dd, 14 Hz及び8 Hz); 2.62 (1H, dd, 14 Hz及び8 Hz); 5.72 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.50 (2H, d, 8 Hz); 7.57 (2H, d, 8 Hz); 7.6~7.9 (3H, m); 7.99 (1H, d, 7 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

10

【0454】

化合物(5.11):収率53%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.33 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); ~2.5 (3H, DMSOと重複); 2.65 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.75 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.2~7.9 (7H, m); 7.98 (1H, d, 8 Hz); 8.93 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0455】

化合物(5.12):収率12%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.40 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.66 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.90 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.6~7.9 (7H, m); 8.01 (1H, d, 7 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

20

【0456】

化合物(5.13):収率19%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.36 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.67 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.84 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.31 (1H, d, 8 Hz); 7.4~7.9 (1H, m); 8.00 (1H, d, 8 Hz); 8.92 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0457】

化合物(5.14):収率27%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.36 (1H, dd, 8 Hz及び15 Hz); 2.62 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.70 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 7.27 (2H, d, 8 Hz); 7.6~7.9 (5H, m); 7.97 (1H, d, 8 Hz); 8.89 (1H, br s)及び10.48 ppm (1H, br s)。

30

【0458】

化合物(5.15):収率37%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.70 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.83 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.5~7.8 (12H, m); 7.98 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0459】

化合物(5.16):収率52%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.36 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.56 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.60 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.33 (2H, t, 9 Hz); 7.52 (2H, dd, 9 Hz及び5 Hz); 7.61~7.83 (3H, m); 7.96 (1H, d, 7 Hz); 8.86 (1H, s)及び10.48 ppm (1H, s)。

40

【0460】

化合物(5.17):収率22%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.36 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); 2.73 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.93 (1H, dd, 9 Hz及び4 Hz); 7.54~7.90 (7H, m); 8.03 (1H, d, 8 Hz); 8.94 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0461】

化合物(5.18):融点178~179℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.64 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.75 (1H, dd, 8 Hz, 及び4 Hz); 7.50~7.83 (7H, m); 8.00 (1H, d, 8 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0462】

50

化合物(5.19):収率9%、非晶質、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.32 (1H, dd, 14.7 Hz及び8.8 Hz); 2.70 (1H, dd, 14.7 Hz及び3.9 Hz); 5.86 (1H, dd, 8.8 Hz及び3.9 Hz); 7.5~7.9 (7H, m); 8.00 (1H, d, 7.8 Hz)、8.96 (1H, s)及び10.54 ppm (1H, s)。

【0463】

化合物(5.20):収率85%融点、197~198°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.32 (1H, dd, 8.8及び14.7 Hz); 2.49 (3H, s); 2.59 (1H, dd, 4.4及び14.7); 5.61 (1H, dd, 4.4及び8.1 Hz); 7.39 (2H, d, 8.8 Hz); 7.42 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.9 (3H, m); 7.95 (1H, d, 8.1 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

【0464】

化合物(5.21):収率48%、非晶質、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 1.19 (3H, t, 7.3 Hz); 2.28 (1H, dd, 14.7及び8.8 Hz); 2.5~2.7 (1H, m DMSOと重複); 2.62 (2H, q, 8.1 Hz); 5.59 (1H, dd, 8.8及び3.7 Hz); 7.31 (2H, d, 8.8 Hz); 7.39 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.9 (3H, m); 7.95 (1H, d, 7.3 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

10

【0465】

化合物(5.22):収率42%、融点160~161°C、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 1.23 (6H, d, 7 Hz); 2.29 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); 2.62 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 2.93 (1H, m); 5.61 (1H, dd, 9 Hz, 及び4 Hz); 7.34~7.44 (4H, m); 7.59~7.84 (3H, m); 7.97 (1H, d, 7 Hz); 8.95 (1H, s)及び10.53 ppm (1H, s)。

【0466】

化合物(5.23):収率27%、融点207~208°C (分解)、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.2~2.9 (2H, m, DMSOと重複); 5.7~5.8 (1H, m); 7.3~7.9 (12H, m); 7.99 (1H, d, 6.8 Hz); 8.93 (1H, s)及び10.53 ppm (1H, s)。

20

【0467】

化合物(5.24):収率47%、融点、174~175°C、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.35 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.60 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.57 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.06~7.21 (5H, m); 7.38~7.52 (4H, m); 7.73~7.84 (3H, m); 7.97 (1H, d, 8 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0468】

化合物(5.25):収率86%、融点、186~187°C $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.32 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); ~2.5 (1H, DMSOと重複); 5.14 (2H, s); 5.48 (1H, dd, 8 Hz, 及び4 Hz); 7.13 (2H, d, 9 Hz); 7.37~7.82 (10H, m); 7.95 (1H, d, 8 Hz); 8.92 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

30

【0469】

化合物(5.26):収率47%、融点、192~194°C (分解)、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.32~2.67 (2H, m, 1H, DMSOと重複); 5.70 (1H, m); 6.29 (2H, s); 7.41 (2H, s); 7.40~7.95 (7H, m); 7.98 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0470】

化合物(5.27):収率22%、融点、199~201°C (分解)、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.34~2.63 (1H, m, DMSOと重複); 5.76 (1H, m); 7.13 (1H, s); 7.60~7.78 (8H, m); 7.99 (1H, d, 7.3 Hz); 8.29 (1H, s); 8.91 (1H, s)及び10.55 ppm (1H, s)。

40

【0471】

化合物(5.28):収率60%、融点、205~207°C (分解)、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.41 (1H, dd, 14 Hz及び8 Hz); 2.67 (1H, dd, 14 Hz及び5 Hz); 5.80 (1H, dd, 8 Hz, 及び5 Hz); 7.65~7.87 (5H, m); 7.99 (2H, d, 9 Hz); 8.00 (1H, d, 7 Hz); 8.27 (1H, s); 8.90 (1H, s); 9.33 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0472】

化合物(5.29):収率27%、融点、138~140°C (分解)、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.37 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.68 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 5.81 (1H, dd, 8 Hz, 及び4 Hz); 7.56~7.87 (8H, m); 7.99 (1H, d, 7 Hz); 8.48 (1H, s); 8.92 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

50

【0473】

化合物(5.30):収率38%、融点、179~181℃(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37 (1H, dd, DMSOと重複); 2.71 (3H, s); 5.74 (1H, dd, 8.1 Hz及び3.7 Hz); 7.51 (2H, d, 8.8 Hz); 7.61~7.84 (3H, m); 7.95~8.05 (4H, m); 8.91 (1H, s)及び10.53 ppm (1H, s)。

【0474】

化合物(5.31):収率39%、融点185~186℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.27 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); ~2.5 (1H, DMSOと重複); 2.94 (6H, s); 5.33 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 6.77 (2H, d, 9 Hz); 7.27 (2H, d, 9 Hz); 7.59~7.82 (3H, m); 7.92 (1H, d, 7 Hz); 8.92 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

10

【0475】

化合物(5.32):収率61%、融点、204~206℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.29 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); ~2.5 (1H, DMSOと重複); 3.16 (4H, m); 3.75 (4H, m); 5.43 (1H, dd, 9 Hz及び4 Hz); 7.04 (2H, d, 9 Hz); 7.33 (2H, d, 9 Hz); 7.58~7.82 (3H, m); 7.94 (1H, d, 7 Hz); 8.92 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0476】

化合物(5.33):収率60%、融点、177~178℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.35 (3H, t, 7 Hz); 2.31 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); ~2.5 (1H, DMSOと重複); 4.06 (2H, q, 7 Hz); 5.46 (1H, dd, 8 Hz, 及び4 Hz); 7.03 (2H, d, 9 Hz); 7.40 (2H, d, 9 Hz); 7.59~7.82 (3H, m); 7.97 (1H, d, 7 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

20

【0477】

化合物(5.34):収率63%、融点165~166℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 0.94 (3H, t, 7 Hz); 1.39~1.50 (2H, m); 1.65~1.75 (2H, m); 2.28 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.55 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 4.00 (2H, t, 7 Hz); 5.47 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.04 (2H, d, 9 Hz); 7.39 (2H, d, 9 Hz); 7.60~7.82 (3H, m); 7.95 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0478】

化合物(5.35):収率63%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.33 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.56 (1H, dd, 15 Hz及び4 Hz); 4.82 (2H, q, 9 Hz); 5.54 (1H, dd, 8 Hz, 及び4 Hz); 7.18 (2H, d, 9 Hz); 7.46 (2H, d, 9 Hz); 7.61~7.84 (3H, m); 7.96 (1H, d, 7 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

30

【0479】

化合物(5.36):収率49%融点145~147℃(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34 (1H, dd, 8 Hz及び15 Hz); 2.66 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.77 (1H, dd, 4 Hz及び8 Hz); 7.1~7.3 (1H, m); 7.3~7.5 (2H, m); 7.5~7.9 (4H, m); 7.99 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, s)及び10.55 ppm (1H, s)。

【0480】

化合物(5.37):収率7%、融点、152~154℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37 (1H, dd, 15 Hz及び9 Hz); 2.60 (1H, dd, 15 Hz及び6 Hz); 4.98 (1H, t, 7 Hz); 7.54~7.82 (3H, m); 7.80 (1H, d, 9 Hz); 8.80 (1H, br s); 8.92 (1H, br s)及び10.54 ppm (1H, s)。

40

【0481】

化合物(5.38):非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: ~2.5 (1H, DMSOと重複); 2.67 (1H, dd, 15 Hz及び6 Hz); 2.79 (3H, s); 4.76 (1H, t, 6 Hz); 7.60~7.77 (3H, m); 7.87 (1H, d, 7 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.65 ppm (1H, s)。

【0482】

化合物(5.39):収率55%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.32 (1H, dd, 15 Hz及び8 Hz); 2.71 (1H, dd, 15 Hz及び6 Hz); 4.37 (1H, d, 15 Hz); 4.63 (1H, d, 15 Hz); 4.81 (1H, dd, 8 Hz及び6 Hz); 7.23~7.51 (6H, m); 7.51~7.75 (2H, m); 7.91 (1H, d, 8 Hz); 8.98 (1H, s)及び10.61 ppm (1H, s)。

50

【0483】

化合物(5.40): 収率39% 融点189~190℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.40~2.62 (2H, m, DMSOと重複); 3.89 (3H, s); 5.51 (1H, t, 6 Hz); 6.96 (1H, d, 8 Hz); 7.67~7.88 (4H, m); 7.98 (1H, d, 8 Hz); 8.24 (1H, d, 2 Hz); 8.85 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0484】

化合物(5.41): 収率58%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 0.94~2.36 (10H, m); 2.31 (1H, dd, 14.7 Hz及び8.1 Hz); 2.72 (1H, dd, 14.7 Hz, 5.9 Hz); 3.42~3.54 (1H, m); 5.06 (1H, dd, 8.1 Hz, 5.1 Hz); 7.47~7.71 (3H, m); 7.79 (1H, d, 8.1 Hz); 8.95 (1H, s)及び10.57 ppm (1H, s)。

10

【0485】

化合物(5.42): 収率58%、融点141~143℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.7~2.1 (6H, m); 2.30 (1H, dd, 8.1 Hz及び14.7 Hz); 2.69 (1H, dd, 5.1 Hz及び14.7 Hz); 2.8~3.0 (2H, m); 3.44 (2H, s); 3.3.2~3.6 (1H, m); 5.05 (1H, dd, 5.9及び7.3 Hz); 7.2~7.4 (5H, m); 7.4~7.7 (3H, m); 7.78 (1H, d, 8.1 Hz); 8.96 (1H, s)及び10.57 ppm (1H, s)。

【0486】

化合物(5.43): 収率25%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.84 (3H, s); 2.30 (1H, dd, 14 Hz及び7 Hz); 2.5~2.6 (1H, DMSOと重複); 4.77 (2H, d, 2 Hz); 5.47 (1H, dd, 8 Hz及び4 Hz); 7.06 (2H, d, 9 Hz); 7.40 (2H, d, 9 Hz); 7.5~7.8 (3H, m); 7.94 (1H, d, 7 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

20

【0487】

化合物(5.44): 収率31%、融点195~197℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.1~2.6 (2H, m); 2.68 (3H, s); 5.4~5.6 (1H, m); 5.65 (2H, s); 7.28 (2H, d, 9 Hz); 7.47 (2H, d, 9 Hz); 7.5~7.9 (6H, m); 7.9~8.1 (2H, m); 8.13 (1H, d, 7 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0488】

化合物(5.45): 収率14%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.1~2.6 (2H, m); 2.21 (6H, s); 2.62 (2H, t, 6 Hz); 4.07 (2H, t, 6 Hz); 5.45 (2H, dd, 4及び8 Hz); 7.04 (2H, d, 9 Hz); 7.39 (2H, d, 9 Hz); 7.5~7.9 (3H, m); 7.94 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, br. s)及び10.50 ppm (1H, br. s)。

30

【0489】

化合物(5.46): 収率30%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.1~2.6 (2H, m); 2.21 (6H, s); 2.62 (2H, t, 6 Hz); 4.07 (2H, t, 6 Hz); 5.45 (2H, dd, 4及び8 Hz); 7.04 (2H, d, 9 Hz); 7.39 (2H, d, 9 Hz); 7.5~7.9 (3H, m); 7.94 (1H, d, 7 Hz); 8.91 (1H, br. s)及び10.50 ppm (1H, br. s)。

【0490】

化合物(5.47): 収率55%、融点166~168℃ (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34~2.63 (2H, m, DMSOと重複); 4.59 (2H, d, 5.1 Hz); 2.29 (2H, dt, 13.9 Hz, 1.5 Hz); 5.45 (1H, dd, 7.8 Hz, 2.9 Hz); 5.95~6.14 (1H, m); 7.04 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.38 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.61~7.96 (4H, m); 8.89 (1H, s); 10.50 ppm (1H, s)。

40

【0491】

化合物(5.48): 融点212~214℃ (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m, DMSOと重複); 5.23 (2H, s); 5.4~5.6 (1H, m); 7.14 (2H, d, 8.8 Hz); 7.35~7.55 (4H, m); 7.55~7.90 (3H, m); 7.95 (1H, d, 7.3 Hz); 8.59 (2H, d, 5.1 Hz); 8.91 (1H, br s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0492】

化合物(5.49): 非晶質粉末、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.6 (2H, m, DMSOと重複); 5.33 (2H, s); 5.4~5.6 (1H, m); 7.17 (2H, d, 8.8 Hz); 7.45 (2H, d, 8.8 Hz); 7

50

.5~7.9 (3H, m); 7.9~8.1 (2H, m); 8.58 (1H, d, 8.1 Hz); 8.8~8.9 (1H, m); 8.9~9.1 (1H, m)及び10.55 ppm (1H, s)。

【0493】

化合物(5.50): 融点: >170°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.6 (2H, m, DMSOと重複); 5.21 (2H, s); 5.4~5.6 (1H, m); 7.14 (2H, d, 8.8 Hz); 7.41 (2H, d, 8.8 Hz); 7.3~8.0 (7H, m); 8.58 (1H, d, 4.4 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

【0494】

化合物(5.51): 収率23%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.50~2.56 (2H, m, DMSOと重複); 4.11 (2H, d, 5.8 Hz); 4.86 (2H, s); 5.25 (1H, t, 5.8 Hz); 5.48 (1H, dd, 8.4 Hz及び4.4 Hz); 7.09 (2H, dd, 8.7 Hz及び1.8 Hz); 7.43 (2H, dd, 9.1 Hz及び2.2 Hz); 7.62 (1H, d, 8.0 Hz); 7.69 (1H, t, 7.3 Hz); 7.79 (1H, t, 7.3 Hz); 7.95 (1H, d, 8.0 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

10

【0495】

化合物(5.52): 収率7%、融点、135~137°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.22~2.26 (2H, m); 2.36~2.58 (2H, m, DMSOと重複); 4.78 (2H, d, 2.0 Hz); 5.48 (1H, dd, 7.8 Hz, 2.9 Hz); 7.08 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.42 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.59~7.97 (4H, m); 8.90 (1H, s); 10.51 ppm (1H, s)。

【0496】

化合物(5.53): 収率2%、融点、155~157°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37~2.59 (3H, m, DMSOと重複); 4.85 (2H, d, 2.2 Hz); 5.50 (1H, dd, 7.8 Hz, 2.9 Hz); 7.14 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.44 (2H, dd, 8.8 Hz, 2.0 Hz); 7.61~7.99 (4H, m); 8.91 (1H, s); 10.52 ppm (1H, s)。

20

【0497】

化合物(5.54): 収率64%、融点、148~150°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.30~2.50 (1H, m, DMSOと重複); 2.50~2.68 (3H, m, DMSOと重複); 4.10 (2H, t, 5.9 Hz); 5.50 (1H, dd, 7.8 Hz及び2.9 Hz); 7.06 (2H, dd, 8.8 Hz及び1.95 Hz); 7.40 (2H, dd, 8.8 Hz及び1.95 Hz); 7.59~7.97 (4H, m); 8.89 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0498】

化合物(5.55): 収率75%、融点152~154°C (dec)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.55 (3H, d, 5.9 Hz); 1.82 (3H, s); 2.30~2.50 (2H, m, DMSOと重複); 5.00~5.20 (1H, m); 5.50 (1H, dd, 7.8 Hz及び2.9 Hz); 7.08 (2H, dd, 8.8 Hz及び1.95 Hz); 7.41 (2H, dd, 8.8 Hz及び1.95 Hz); 7.60~7.98 (4H, m); 8.91 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

30

【0499】

化合物(5.56): 収率10%、融点200~204°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.70 (3H, d, 5.8 Hz); 2.1~2.6 (2H, m, DMSOと重複); 2.63 (3H, s); 5.3~5.5 (1H, m); 6.2~6.4 (1H, s); 7.05 (2H, d, 8.8 Hz); 7.34 (2H, d, 8.8 Hz); 7.4~7.9 (6H, m); 7.9~8.1 (2H, m); 8.33 (1H, d, 8.0 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

【0500】

化合物(5.57): 収率36%、融点218~220°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m); 5.4~5.6 (1H, m); 5.71 (2H, s); 7.27 (2H, d, 8.8 Hz); 7.46 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.9 (6H, m); 7.96 (1H, d, 7.3 Hz); 8.09 (1H, d, 8.8 Hz); 8.20 (1H, d, 8.0 Hz); 8.89 (1H, s); 8.93 (1H, d, 4.4 Hz) 及び10.51 ppm (1H, s)。

40

【0501】

化合物(5.58): 収率18%、融点: >140°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.32 (1H, dd, 8.7及び14.6 Hz, DMSOと一部重複); 2.66 (3H, s); 5.51 (1H, dd, 3.7及び8.1 Hz); 5.60 (2H, s); 7.28 (2H, d, 8.8 Hz); 7.46 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.8 (5H, m); 7.8~8.1 (3H, m); 8.89 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。

【0502】

化合物(5.59): 融点 >215°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m, DM

50

SOと重複); 2.67 (3H, s); 4.9~5.6 (1H, m); 5.63 (2H, s); 7.20 (2H, d, 8.8 Hz); 7.46 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.9 (5H, m); 7.9~8.1 (2H, m); 8.22 (1H, d, 1.9 Hz); 8.88 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0503】

化合物(5.60):収率76%、融点>204℃(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.30 (1H, d, 8.1及び14.7 Hz)、2.4~2.6 (1H, DMSOと一部重複); 3.29 (3H, s, DMSOと重複 H₂O); 5.16 (2H, s); 5.47 (1H, dd, 4.4及び8.8 Hz); 7.12 (2H, d, 8.8 Hz); 7.23 (1H, d, 4.4 Hz); 7.31 (1H, s); 7.41 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.8 (3H, m); 7.93 (1H, d, 7.3 Hz); 8.43 (1H, d, 5.1 Hz); 8.88 (1H, d, 1.5 Hz)及び10.48 ppm (1H, s)。

【0504】

化合物(5.61):収率78%、融点>210℃(分解)¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.32 (1H, dd, 8.8及び14.7 Hz)、2.43 (6H, s, DMSOと重複); 2.4~2.7 (1H, DMSOと一部重複); 5.12 (2H, s); 5.49 (1H, dd, 3.7及び8.1 Hz); 7.0~7.2 (4H, m); 7.43 (2H, d, 8.8 Hz); 7.5~7.9 (3H, m); 7.95 (1H, d, 7.3 Hz); 8.89 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0505】

化合物(5.62):収率68%、融点180~182℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34 (1H, dd, 9 Hz及び15 Hz); 2.62 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 5.62 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.11 (1H, s); 7.2~7.6 (6H, m); 7.89 (1H, d, 9 Hz); 8.96 (1H, s)及び10.53 ppm (1H, s)。

【0506】

化合物(5.63):融点202~204℃(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.23 (1H, dd, 9 Hz及び15 Hz); 2.4~2.7 (1H, m, DMSOと重複); 4.33 (4H, m); 5.52 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.04 (1H, s); 7.2~7.6 (6H, m); 8.93 (1H, s)及び10.50 ppm (1H, s)。

【0507】

化合物(5.64):融点197~199℃(分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m DMSOと重複); 3.84 (3H, s); 3.86 (3H, s); 5.55 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.07 (1H, s); 7.2~7.4 (1H, m); 7.4~7.6 (5H, m); 8.94 (1H, s)及び10.52 ppm (1H, s)。

【0508】

化合物(5.65):収率68%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m DMSOと重複); 3.82 (3H, s); 3.89 (3H, s); 4.00 (3H, s); 5.51 (1H, dd, 3.7 Hz及び8.1 Hz); 6.90 (1H, s); 7.2~7.6 (6H, m); 8.93 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

【0509】

化合物(5.66):収率75%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m DMSOと重複); 3.86 (3H, s); 3.93 (3H, s); 5.52 (1H, dd, 3.7 Hz及び8.1 Hz); 6.63 (1H, s); 6.77 (1H, s); 7.3~7.6 (5H, m); 8.92 (1H, d, 1.5 Hz)及び10.50 ppm (1H, d, 1.5 Hz)。

【0510】

化合物(5.67):収率46%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.27 (1H, dd, 14.7 Hz, 9.5 Hz); 2.45 (3H, s); 2.61 (1H, dd, 14.7 Hz, 3.7 Hz); 5.64 (1H, dd, 9.5 Hz, 3.7 Hz); 7.27~7.38 (1H, m); 7.44~7.54 (5H, m); 7.61 (1H, d, 8.1 Hz); 7.79 (1H, s); 8.93 (1H, s)及び10.53 ppm (1H, s)。

【0511】

化合物(5.68):収率38%、融点、182~183℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.33 (1H, dd, 8.8 Hz及び14.6 Hz); 2.65 (1H, dd, 3.7 Hz及び14.6 Hz); 5.65 (1H, dd, 3.7及び8.1 Hz); 7.2~7.6 (5H, m); 7.58 (1H, d, 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, 8.1 Hz); 8.31 (1H, s); 8.89 (1H, s)及び10.48 ppm (1H, s)。

【0512】

合成187

メタンスルホン酸1-(2-メチル-キノリン-4-イル)エチルエステル(15.12)

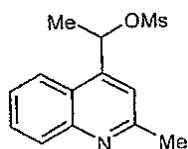
10

20

30

40

【化 3 3】



【0 5 1 3】

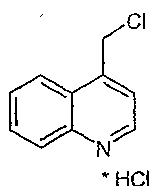
ヒドロキシメチルキノリン(17)(1.7g、10mmol)のDCM(5mL)溶液を氷浴において冷却し、これに0.39Mデス・マーチン・ペルヨージナンのDCM(31mL、12mmol)溶液を添加した。得られた混合物を1.5時間冷却しながら攪拌し、これに飽和 NaHCO_3 水(15mL)を添加した。混合物を有機相及び水相の両方が均一になるまで攪拌した。有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。抽出物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(2:1、1:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、結晶性物質(0.51g)を得た。これをTHF(10mL)に溶解し、氷浴において冷却した。THF(4.3mL、6mmol)中の MeMgBr の1.4M溶液を冷却しながら滴加した。混合物を冷却しながら30分間攪拌し、これに飽和 NH_4Cl 水(50mL)及び水(50mL)を添加した。混合物をEtOAc(100+50mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(1:1、1:0)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、結晶性物質(0.325g)を得た。この生成物(300mg)をDCM(5mL)に溶解し、溶液を氷浴において冷却した。これにトリエチルアミン(0.45mL、3.2mmol)を一度で添加し、続いて塩化メシル(0.25mL、3.2mmol)を滴加した。冷却浴を除去し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物をDCM(30mL)で希釈し、塩水(2×30mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物として(5.12)(0.47g)を得た。

【0 5 1 4】

合成188

4-クロロメチルキノリン塩酸塩(15.13)

【化 3 4】



【0 5 1 5】

塩化チオニル(1.45mL、20mmol)をカルビノール(18)(1.5g、9.4mmol)のDCM溶液に室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発させ、粗生成物として(15.13)(2.0g)を得た。

【0 5 1 6】

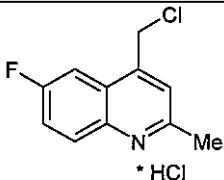
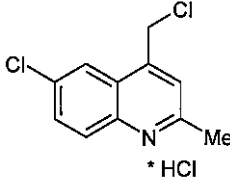
クロロメチルキノリン(15.14)及び(15.15)の合成のための一般的手順

方法J: キノリンカルボン酸(19.1)又は(19.2)(4mmol)を MeOH (13mL)及び H_2SO_4 (2.5mL)の混合物中で3時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、これに水(25mL)を添加した。飽和 NaHCO_3 水を添加してpHを約8に調整した。混合物をEtOAc(2×35mL)で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗エステルを得た。これを MeOH (25mL)に溶解し、 NaBH_4 (0.76g、20mmol)を分割して添加し、穏やかな還流を維持した。添加が完了した後、反応混合物を室温で1時間攪拌し、水(100mL)を添加した。反応混合物をEtOAc(100mL)で抽出し、塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。抽出物を濾過し、蒸発させ、ヒドロキシメチルキノリン誘導体を得た。これをDCM(30mL)に溶解し、この溶液に塩化チオニル(0.47mL、6.4mmol)を滴加した。反応混合物を3時間還流し、蒸発させ、粗生成物として(15.14)又は(15.15)を得た。

【0 5 1 7】

方法Jに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 6】

合成	方法	名称	構造
189	J	4-クロロメチル-6-フルオロ-2-メチルキノリンヒドロクロリド(15.14)	
190	J	4-クロロメチル-6-クロロ-2-メチルキノリンヒドロクロリド(15.15)	

10

【0518】

クロロメチルピリジン(15.16)及び(15.17)の合成のための一般的手順

方法K:4-メチルピリジン誘導体(20.1)又は(20.2)(40mmol)の乾燥THF溶液を不活性雰囲気下で-70℃まで冷却し、これにヘキサン(28mL、44mmol)中1.6Mのn-BuLiを滴加した。添加が完了した後、溶液をさらに30分間-70℃で攪拌し、DMFA(6.2mL、80mmol)を添加した。混合物をさらに1時間30分間-70℃で攪拌し、飽和NH₄Cl水(10mL)でクエンチし、室温まで加温した。混合物を部分的に蒸発させ、水(100mL)を残渣に添加し、CHCl₃(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をMeOH(30mL)に溶解し、NaIO₄(25.7g、120mmol)のMeOH(30mL)懸濁液に穏やかな還流を維持する速度で滴加した。混合物を短いセライトカラムに通し、NaBH₄(4.54g、120mmol)を溶液に添加した。混合物を30分間攪拌し、1さじのSiO₂を添加した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムにかけた。5%MeOHを含むDCMによって溶出してヒドロキシメチルピリジン(20.1)又は(20.2)を得た。中間体(20.1)又は(20.2)(7mmol)をDCM(70mL)に溶解し、この溶液に塩化チオニル(1.05mL、14.4mmol)を滴加した。反応混合物を3時間還流し、蒸発させ、粗生成物として(15.16)又は(15.17)を得た。

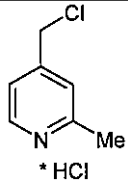
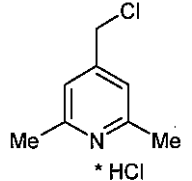
20

【0519】

方法Jに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

30

【表 1 7】

合成	方法	名称	構造
191	K	4-クロロメチル-2-メチルピリジンヒドロクロリド(15.16)	
192	K	4-クロロメチル-2,6-ジメチルピリジンヒドロクロリド(15.17)	

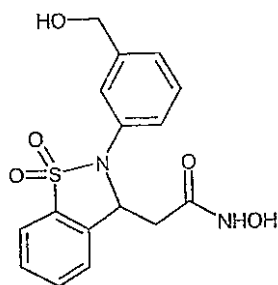
40

【0520】

合成193

2-(1,1-ジオキソ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(24)

【化 3 5】



【0 5 2 1】

10

塩化スルホニル(1.1)(2mmol)及び3-ヒドロキシメチルアニリン(22)(2mmol)のジオキサン(10mL)溶液に NaHCO_3 (4mL)の1M水溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水(50mL)で希釈した。沈殿をフィルタにおいて収集し、水で洗浄し、真空中 P_2O_5 上で乾燥し、エステル(23)(427mg、62%)を得た。ヒドロキシルアミン塩酸塩(174mg、2.5mmol)及びKOH(278mg、4mmol)のメタノール(3mL)溶液をエステル(23)(174mg、0.5mmol)のメタノール(2mL)溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。水を残渣に添加し、中性のpHに到達するまで20% KHSO_4 を添加した。混合物をエチルアセテート(20mL)で抽出した。有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させた。残渣をアセトニトリルで処理し、沈殿をフィルタにおいて収集し、乾燥して(24)(15mg、9%)を得た。融点、 $165\sim 166^\circ\text{C}$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) δ : 2.29 (1H, dd, 9 Hz及び15 Hz); 2.63 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 4.54 (1H, d, 5 Hz); 5.34 (1H, t, 5 Hz); 5.67 (1H, dd, 4 Hz及び9 Hz); 7.2~7.8 (7H, m); 7.98 (1H, d, 8 Hz); 8.9 (1H, br s)及び10.5 ppm (1H, br s)。

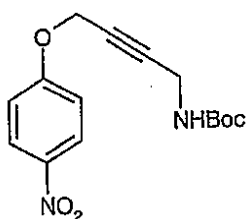
20

【0 5 2 2】

合成194

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)-ブト-2-イニルアミン(25)

【化 3 6】



30

【0 5 2 3】

アルコール(16.7)(278mg、1.34mmol)及びトリエチルアミン(0.37mL、2.68mmol)のベンゼン(11mL)溶液をアルゴン雰囲気下で氷浴において冷却した。これに、塩化メシル(0.21mL、2.68mmol)を添加した。混合物を室温に到達させ、2時間攪拌した。これをベンゼンによって溶出するシリカゲルの短いカラムを通して濾過した。溶液を飽和 NaHCO_3 水(50mL)及び塩水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残渣(382mg)をDMFA(11mL)に溶解し、 NaN_3 (231mg、3.55mmol)を添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、水(30mL)で希釈した。混合物を Et_2O (3×25mL)で抽出した。合わせた有機相を水(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。残渣(311mg)を Et_2O (10mL)に溶解し、混合物を氷浴において冷却した。これにトリフェニルホスフィン(352mg、1.34mmol)を添加し、混合物を室温に到達させ、1時間30分間攪拌した。水(1.25mL)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。有機相をデカンテーションによって除去し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。残渣(276mg)をDCMに溶解し、 Boc_2O を溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残渣を軽質石油エーテル及び EtOAc (4:1、2:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物25(182mg)を得た。

40

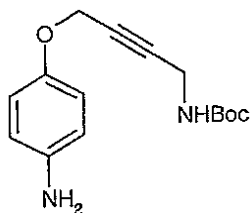
【0 5 2 4】

50

合成195

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-アミノフェノキシ)-ブト-2-イニルアミン(26)

【化37】



【0525】

10

ニトロベンゼン誘導体(25)(182mg、0.6mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、この溶液に $\text{Na}_2\text{Sx}9\text{H}_2\text{O}$ (576mg、2.4mmol)を添加し、混合物を3時間還流させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を水と Et_2O (30mL)との間で分配した。有機相を1MのHCl水で抽出した。酸性の水性抽出物を分離し、5MのNaOH水によってアルカリ性(pH約10)にした。混合物を Et_2O (3×30mL)で抽出し、合わせた有機相を塩水(30mL)で洗浄した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、標題化合物(26)(40mg)を粗生成物として得た。

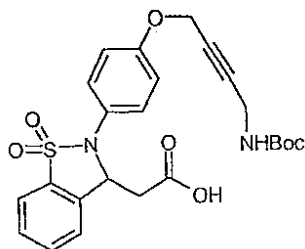
【0526】

合成196

{2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブト-2-イニルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-酢酸(27)

20

【化38】



【0527】

(化合物4の調製のための)方法Fに類似する方法に従って、標題化合物を塩化スルホニル(1.1)及びアニリン(26)から粗生成物として得た。

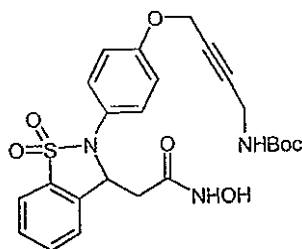
30

【0528】

合成197

2-{2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブト-2-イニルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(28)

【化39】



40

【0529】

カルボン酸(27)から(化合物5の調製のための)方法Hに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

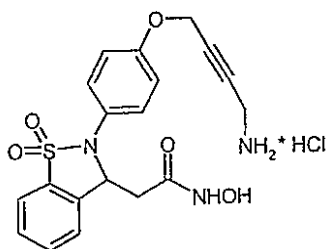
【0530】

合成198

2-{2-[4-(4-アミノ-ブト-2-イニルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-

50

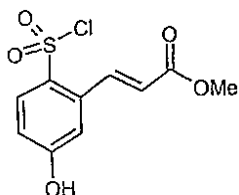
【化 4 0】



10

20

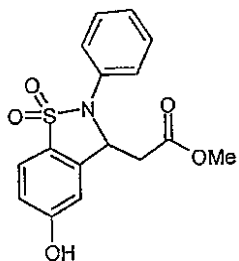
【化 4 1】



30

【 0 5 3 4 】

【化 4 2】



40

50

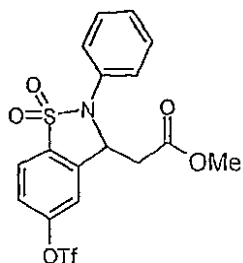
せた有機相を塩水(3×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(2:1、1:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、生成物(32)(1.52g)を得た。

【0536】

合成201

(1,1-ジオキソ-2-フェニル-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(33)

【化43】



10

【0537】

(32)(333mg、1mmol)のDCM(5mL)溶液にピリジン(0.16mL、2mmol)を添加し、この溶液を氷浴において冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.2mL、1.2mmol)を溶液に滴加し、得られた混合物を室温に到達させた。1MのHCl水を添加し(100mL)、混合物をEtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃水(100mL)及び塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。抽出物を濾過し、溶媒を真空中で除去し、(33)(460mg)を得た。

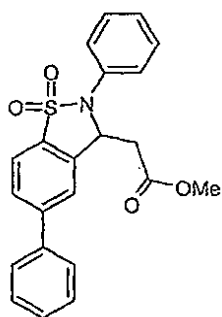
20

【0538】

合成202

(1,1-ジオキソ-2,5-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(34)

【化44】



30

【0539】

化合物(33)(460mg、1mmol)のDME(10mL)溶液に、Pd(PhP)₄(28mg、0.03mmol)、フェニルボロン酸(133mg、1.1mmol)及び2MのNa₂CO₃水(1.3mL、2.6mmol)を添加した。得られた混合物を85℃で2時間加熱し、室温まで冷却した。これを水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(4:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、(34)(340mg)を得た。

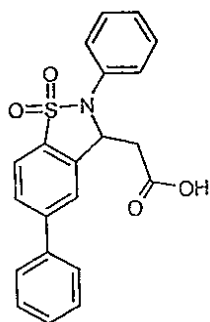
40

【0540】

合成203

(1,1-ジオキソ-2,5-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸エステル(35)

【化 4 5】



10

【 0 5 4 1】

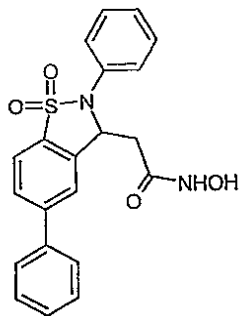
エステル(34)から((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

【 0 5 4 2】

合成204

2-(1,1-ジオキソ-2,5-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(36)

【化 4 6】



20

【 0 5 4 3】

カルボン酸から((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率80%、融点:>115℃(分解)、¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3~2.5 (1H, m, DMSOと重複); 2.69 (1H, dd, 3.7 Hz及び14.6 Hz); 5.75 (1H, dd, 4.4 Hz及び8.8 Hz); 7.34 (1H, m); 7.4~7.8 (9H, m); 7.86 (1H, s); 7.9~8.2 (2H, m); 8.97 (1H, s) 及び10.55 ppm (1H, s)。

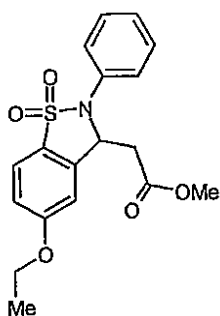
30

【 0 5 4 4】

合成205

(5-エトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(37)

【化 4 7】



40

【 0 5 4 5】

化合物(32)(167mg、0.5mmol)、エチルヨージド(0.08mL、1.0mmol)及びK₂CO₃(415mg、1.5mmol)のDMFA(3mL)中の混合物を室温で2時間30分間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し

50

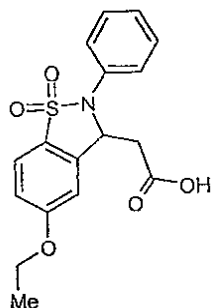
、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。抽出物を濾過し、溶媒を真空中で除去し、標題化合物(37)(180mg)を粗生成物として得た。

【0546】

合成206

(5-エトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(38)

【化48】



10

【0547】

エステル(37)から((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

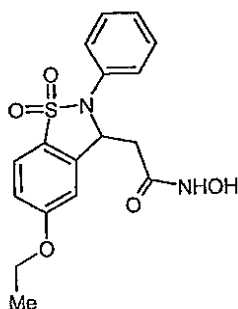
20

【0548】

合成207

2-(5-エトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(39)

【化49】



30

【0549】

カルボン酸(38)から((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率35%、非晶質、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS): δ 1.36 (3H, t, 7 Hz); 2.31 (1H, d, 8 Hz及び15 Hz); 2.60 (1H, dd, 4 Hz及び15 Hz); 4.13 (2H, q, 7 Hz); 5.60 (1H, d, 7 Hz及び8 Hz); 7.0~7.4 (3H, m); 7.4~7.6 (4H, m); 7.86 (1H, d, 8 Hz) 8.94 (1H, s)及び10.51 ppm (1H, s)。

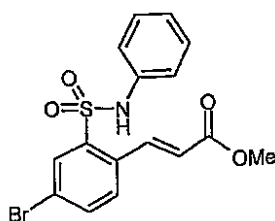
40

【0550】

合成208

(E)-3-(4-ブromo-2-フェニルスルファモイルフェニル)アクリル酸メチルエステル(40)

【化50】



50

【0551】

アニリン(2.1)(1.68g、18mmol)のジオキサン(20mL)溶液に1Mの NaHCO_3 水(15mL)を添加した。この混合物に塩化スルホニル(1.8)(3.3g、9.7mmol)のジオキサン(20mL)溶液を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、5% KHSO_4 水(100mL)で希釈し、 EtOAc (100mL)で抽出した。有機相を飽和 NaHCO_3 水(100mL)及び塩水(100mL)で洗浄した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をHex及び EtOAc (2:1)の混合物で処理した。形成した沈殿をフィルタにおいて収集し、(40)(1.8g)を得た。

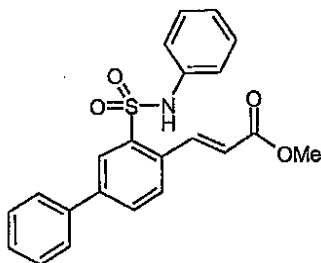
【0552】

合成209

(E)-3-(3-フェニルスルファモイル-ビフェニル-4-イル)アクリル酸メチルエステル(41)

10

【化51】



【0553】

20

臭化アリール(40)(0.4g、1.0mmol)、フェニル硼酸(0.146g、1.2mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (35mg、0.03mmol)及び Cs_2CO_3 (0.456g、1.4mmol)の混合物をジオキサン(12mL)中90℃で7時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、 EtOAc (50mL)で希釈した。混合物を5% KHSO_4 水(50mL)、飽和 NaHCO_3 水(50mL)及び塩水(50mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をHex及び EtOAc (3:1)の混合物で処理した。形成した沈殿をフィルタにおいて収集し、(41)(0.21g)を得た。

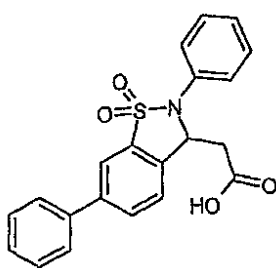
【0554】

合成210

(1,1-ジオキソ-2,6-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(42)

30

【化52】



【0555】

40

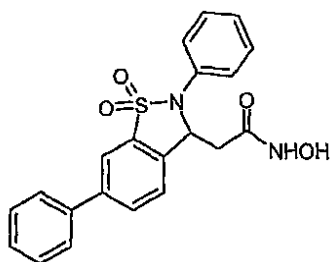
化合物(41)(0.21g、0.54mmol)のジオキサン(4mL)及び1Mの NaHCO_3 水(3mL)中の混合物を8時間還流させた。これを室温まで冷却し、水(40mL)で希釈した。生成物を EtOAc (50mL)で抽出し、有機相を塩水(50mL)で洗浄した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、標題化合物(42)(0.18g)を粗生成物として得た。

【0556】

合成211

2-(1,1-ジオキソ-2,6-ジフェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(43)

【化 5 3】



【0 5 5 7】

10

カルボン酸(42)から(化合物(5)の調製物のための)方法Gに類似の方法に従って、標題化合物を得た。収率45%、融点：191～193℃，¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS): δ: 2.36 (1H, dd, 9.5 Hz及び14.7 Hz); 2.67 (1H, dd, 3.7 Hz及び14.7 Hz); 5.74 (1H, dd, 3.7及び8.1 Hz); 7.3～7.6 (8H, m); 7.72 (1H, d, 8.1 Hz); 7.82 (2H, d, 6.6 Hz); 8.12 (1H, d, 8.1 Hz); 8.24 (1H, s); 8.96 (1H, s)及び10.56 ppm (1H, s)。

【0 5 5 8】

2-ヨード-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(45.1)及び(45.2)の合成のための一般的手順

方法L: スルホンアミド(44)(3.7mmol)のTHF(20mL)溶液をアルゴン雰囲気下で0℃まで冷却した。ヘキサン中1.4Mのn-BuLi(5.7mL, 7.9mmol)を滴加し、混合物を室温に到達させた。室温で1時間攪拌後、混合物の温度を-78℃に設定し、I₂(1.04g, 4.11mmol)のTHF(12mL)溶液を添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温に到達させた。濃Na₂S₂O₃水を混合物が無色になるまで添加し、混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の蒸発により粗生成物(45)を得た。

20

【0 5 5 9】

方法Lに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 1 8】

合成	方法	名称	構造
212	L	2-ヨード-4-メチル-N-フェニル ベンゼンスルホンアミド(45.1)	
213	L	4-クロロ-2-ヨード-N-フェニル ベンゼンスルホンアミド(45.2)	

30

40

【0 5 6 0】

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(46.1)及び(46.2)の合成のための一般的手順

方法M: 2-ヨード-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(45)(1.3mmol)、Pd(OAc)₂(28mg, 0.13mmol)、トリ-o-トリルホスフィン(77.3mg, 0.25mmol)、トリエチルアミン(1mL, 7.2mmol)及びアクリル酸メチル(2.37mL, 25.4mmol)のDMFA(3mL)中の混合物を110℃で3時間加熱した。室温まで冷却後、水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせ

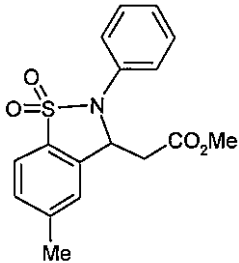
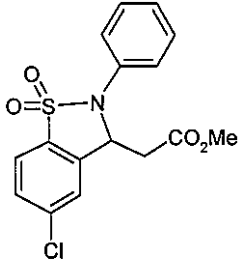
50

た有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(5:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、(46)を得た。

【0561】

方法Mに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表19】

合成	方法	名称	構造
214	M	2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(46.1)	
215	M	2-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(46.2)	

10

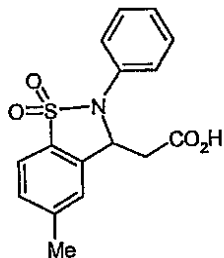
20

【0562】

合成216

2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(47.1)

【化54】



30

【0563】

エステル(46.1)から((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

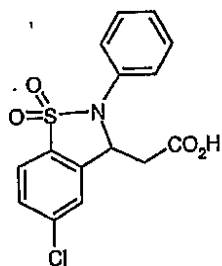
【0564】

合成217

2-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(47.2)

40

【化 5 5】



【 0 5 6 5】

10

エステル(46.2)から((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

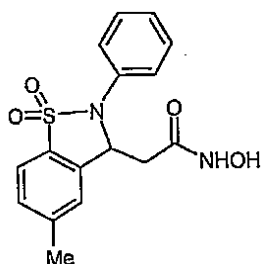
【 0 5 6 6】

合成218

2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(48.1)

【化 5 6】

20



【 0 5 6 7】

カルボン酸(47.1)から((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率45%、融点：150～155℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ：2.30 (dd, J=14.7及び9.0 Hz, 1H); 2.46 (s, DMSOと重複, 3H); 2.62 (dd, J=14.7 3.8 Hz, 1H, DMSOと重複); 5.57～5.70 (m, 1H); 7.26～7.38 (m, 1H); 7.40～7.57 (m, 6H); 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H); 8.95 (s, 1H); 10.52 ppm (s, 1H)。

30

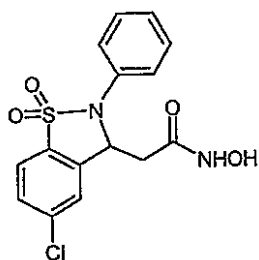
【 0 5 6 8】

合成219

(5-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(48.2)

【化 5 7】

40



【 0 5 6 9】

カルボン酸(47.1)から((5)の合成のための)方法Hに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率80%、融点：192～194℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ：2.41 (dd, J=15.0及び8.3 Hz, 1H); 2.70 (dd, J=15.0及び4.0 Hz, 1H); 5.70 (dd, J=8.0及び4.0 Hz, 1H); 7.30～7.41 (m, 1H); 7.44～7.52 (m, 4H); 7.73～7.82 (m, 2H); 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H); 8.94 (s, 1H)及び10.49 ppm (s, 1H)。

【 0 5 7 0】

50

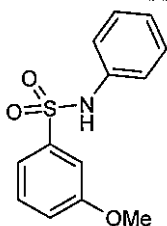
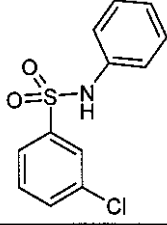
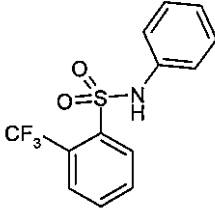
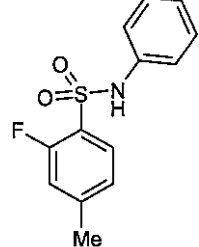
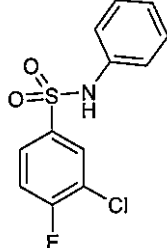
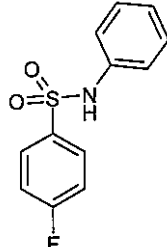
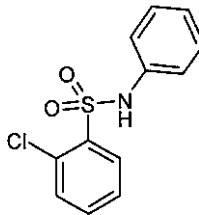
N-フェニルベンゼンスルホンアミド (50.1)～(50.11)の調製のための一般的手順

方法N: アニリン(2.1)(0.70g、7.5mmol)を1Mの NaHCO_3 水(15mL)に懸濁した。塩化スルホニル(49)(5mmol)のジオキサン(15mL)溶液を懸濁液に添加し、混合物を室温で22時間攪拌した。これを5% KHSO_4 水(40mL)で希釈した。形成した沈殿をフィルタにおいて収集し、多量の水で洗浄した。物質を真空中 P_2O_5 上でよく乾燥させ、(50)を得た。

【0571】

方法Nに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 20】

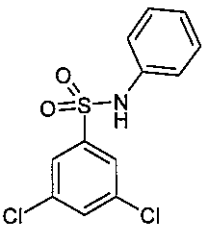
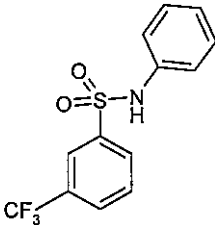
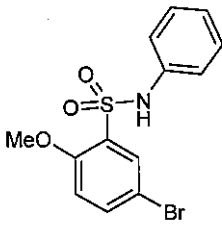
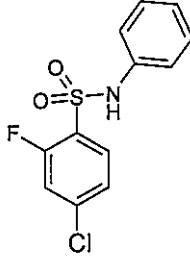
合成	方法	名称	構造
220	N	3-メトキシ-N-フェニルベンゼン スルホンアミド(50.1)	
221	N	3-クロロ-N-フェニルベンゼン スルホンアミド(50.2)	
222	N	2-トリフルオルメチル-N-フェ ニルベンゼンスルホンアミド (50.3)	
223	N	2-フルオロ-4-メチル-N-フェニ ルベンゼンスルホンアミド (50.4)	
224	N	3-クロロ-4-フルオロ-N-フェニ ルベンゼンスルホンアミド (50.5)	
225	N	4-フルオロ-N-フェニルベンゼ ンスルホンアミド(50.6)	
226	N	2-クロロ-N-フェニルベンゼン スルホンアミド(50.7)	

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
227	N	3,5-ジクロロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(50.8)	
228	N	3-トリフルオロメチル-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(50.9)	
229	N	5-ブロモ-2-メトキシ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(50.10)	
230	N	4-クロロ-2-フルオロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(50.11)	

10

20

【0573】

1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.1)～(51.11)の調製のための一般的手順

方法0: スルホンアミド(50)(2.5mmol)のTHF(25mL)溶液を冷却した(化合物51.1、51.3の合成のため0℃まで、又は化合物51.2、51.4-51.11の合成のため-78℃まで)。ヘキサン(3.5mL、5.5mmol)中の1.6Mのn-BuLiを滴加し、混合物を最大で2時間冷却し続けた。混合物の温度を-78℃に設定し、DMFA(0.39mL、5.0mmol)を一度に添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温に到達させ、2時間攪拌した。5%KHSO₄水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(200mL)で抽出した。有機物を分離し、塩水(100mL)で洗浄した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAcの混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0574】

方法0に類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

40

【表 2 1】

合成	方法	名称	構造
231	O	4-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール (51.1)	
232	O	4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.2)	
233	O	7-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.3)	
234	O	7-フルオロ-5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.4)	
235	O	4-クロロ-5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.5)	
236	O	5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール (51.6)	
237	O	7-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.7)	

【 0 5 7 5 】

合成	方法	名称	構造
238	O	4,6-ジクロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール (51.8)	
239	O	6-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.9)	
240	O	7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール (51.10)	
241	O	5-クロロ-7-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オール(51.11)	

10

20

【0576】

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.1)～(52.12)の調製のための一般的手順

30

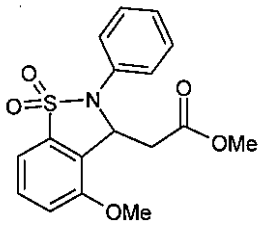
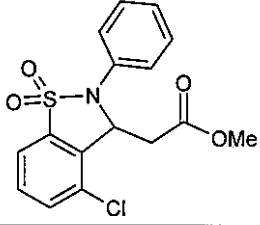
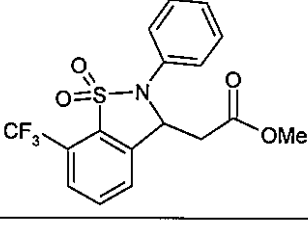
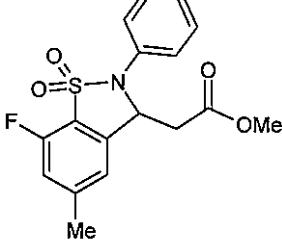
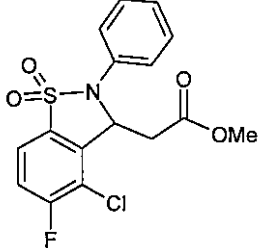
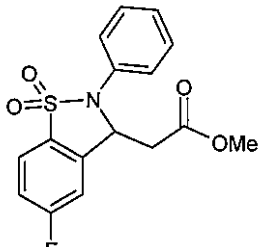
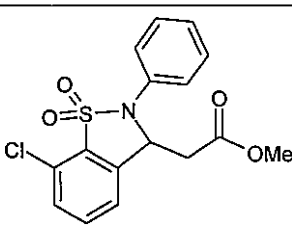
方法P: 化合物(51)(215mg、0.75mmol)及びトリメチルホスホノアセテート(0.16mL、1.1mmol)の溶液にMeOH(1.5mL、1.5mmol)中1MのNaOMeを添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、水(50mL)で希釈した。典型的には白色沈殿が形成され、これをフィルタにおいて収集し、水で洗浄し、真空中P₂O₅上で乾燥し、52を得た。濾過可能な沈殿が形成されない場合、生成物をEtOAc中で抽出し、有機相を塩水で洗浄した。Na₂SO₄上で乾燥し、濾過及び溶媒の除去により残渣を得、これを軽質石油エーテル及びEtOAcの混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、52を得た。

【0577】

方法Pに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

40

【表 2 2】

合成	方法	名称	構造
242	P	2-(4-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.1)	
243	P	2-(4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.2)	
244	P	2-(7-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.3)	
245	P	2-(7-フルオロ-5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.4)	
246	P	2-(4-クロロ-5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.5)	
247	P	2-(5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.6)	
248	P	2-(7-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.7)	

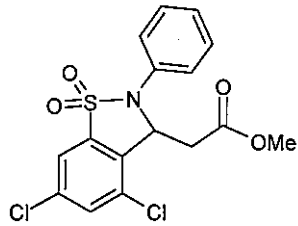
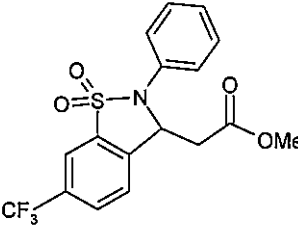
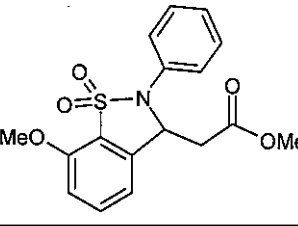
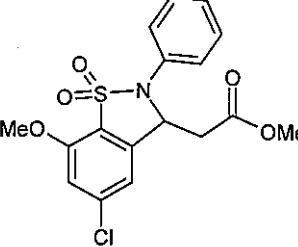
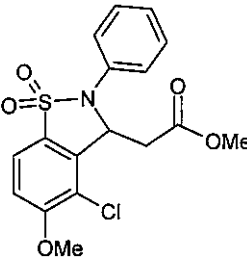
【 0 5 7 8 】

10

20

30

40

合成	方法	名称	構造
249	P	2-(4,6-ジクロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.8)	
250	P	2-(6-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.9)	
251	P	2-(7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.10)	
252	P	2-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.11)	
253	P	2-(4-クロロ-5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(52.12)	

10

20

30

【 0 5 7 9 】

((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、示されたエステルを用いて、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 2 3】

合成	方法+試薬	名称	構造
254	E+(52.1)	2-(4-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.1)	
255	E+(52.2)	2-(4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.2)	
256	E+(52.3)	2-(7-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.3)	
257	E+(52.4)	2-(7-フルオロ-5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.4)	
258	E+(52.5)	2-(4-クロロ-5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.5)	
259	E+(52.6)	2-(5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.6)	
260	E+(52.7)	2-(7-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.7)	

【 0 5 8 0 】

10

20

30

40

合成	方法+試薬	名称	構造
261	E+(52.8)	2-(4,6-ジクロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.8)	
262	E+(52.9)	2-(6-トリフルオメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.9)	
263	E+(52.10)	2-(7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.10)	
264	E+(52.11)	2-(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.11)	
265	E+(52.13)	(4-クロロ-5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)酢酸(53.12)	

10

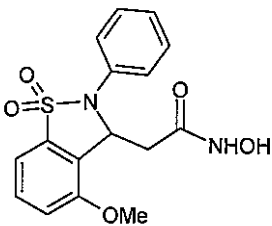
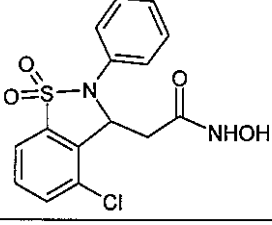
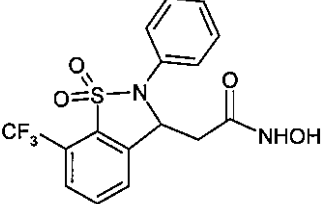
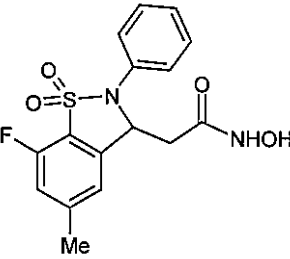
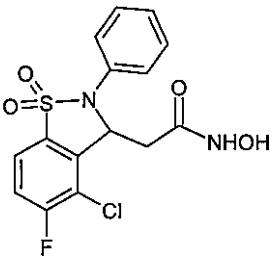
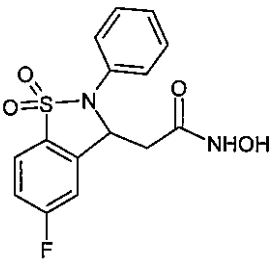
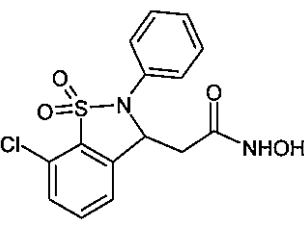
20

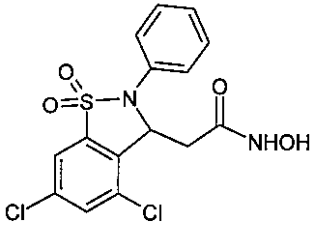
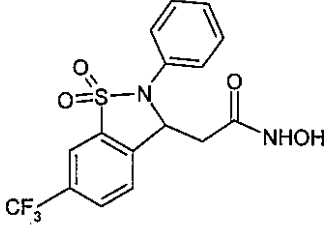
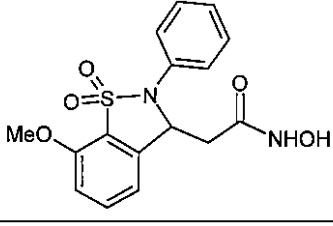
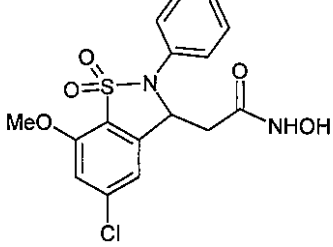
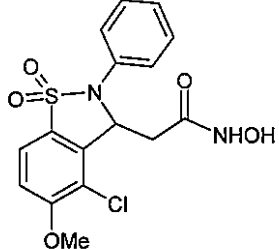
30

【0581】

((5)の合成のための)方法Hに類似する方法に従って、示されたカルボン酸を用いて、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 2 4】

合成	方法+試薬	名称	構造
266	H+(53.1)	2-(4-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.1)	
267	H+(53.2)	2-(4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.2)	
268	H+(53.3)	2-(7-トリフルオルメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.3)	
269	H+(53.4)	2-(7-フルオロ-5-メチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.4)	
270	H+(53.5)	2-(4-クロロ-5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.5)	
271	H+(53.6)	2-(5-フルオロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.6)	
272	H+(53.7)	2-(7-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.7)	

合成	方法+試薬	名称	構造
273	H+(53.8)	2-(4,6-ジクロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.8)	
274	H+(53.9)	2-(6-トリフルオロメチル-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.9)	
275	H+(53.10)	(7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.10)	
276	H+(53.11)	(5-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.11)	
277	H+(53.12)	(4-クロロ-5-メトキシ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(54.12)	

10

20

30

【0583】

化合物(54.1): 収率64%、融点188~190℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.4~2.6 (2H, DMSOと重複); 3.90 (3H, s); 5.66 (1H, t, 5.0 Hz); 7.23~7.46 (7H, m); 7.66 (1H, t 8.0 Hz); 8.66 (1H, s)及び10.29 ppm (1H, s)。

【0584】

40

化合物(54.2): 収率54%、融点204~206℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.63 (1H, dd, 15.4 Hz, 4.4 Hz); 2.75 (1H, dd, 15.4 Hz, 5.9 Hz); 5.81 (1H, t, 4.4 Hz); 7.27~7.51 (5H, m); 7.71 (1H, t, 7.7 Hz); 7.88 (1H, d, 7.3 Hz); 7.95 (1H, d, 7.3 Hz); 8.70 (1H, s)及び10.37 ppm (1H, s)。

【0585】

化合物(54.3): 収率48%、融点187~189℃、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3~2.5 (1H, m, DMSOと重複); 2.70 (1H, dd, 4.4 及び14.7 Hz); 5.74 (1H, dd, 4.4 Hz 及び8.1 Hz); 7.33~7.56 (5H, m); 7.95~8.14 (3H, m); 8.90 (1H, s)及び10.47 ppm (1H, s)。

【0586】

化合物(54.4): 収率37%、非晶質粉末、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.34 (1H, dd, 8.1

50

及び14.7 Hz, DMSOと一部重複); 2.45 (3H, s, DMSOと重複); 2.61 (1H, dd, 4.4及び8.1 Hz, DMSOと一部重複); 5.64 (1H, dd, 3.7 Hz及び8.8 Hz); 7.2~7.6 (7H, m); 8.90 (1H, s)及び10.46 ppm (1H, s)。MS: 350.9 (M+)。

【0587】

化合物(54.5):収率50%、非晶質粉末、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.6~2.9 (2H, m, DMSOと一部重複); 5.82 (1H, t, 4.4Hz); 7.2~7.5 (5H, m); 7.7~7.9 (1H, m); 8.0~8.2 (1H, m); 8.71 (1H, d, 1.5 Hz)及び10.37 ppm (1H, d, 1.5 Hz)。MS: 370.9 (M+)。

【0588】

化合物(54.6):収率80%、非晶質粉末、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3~2.8 (2H, m, DMSOと一部重複); 5.64 (1H, dd, 3.7 Hz及び8.1 Hz); 7.2~7.4 (1H, m); 7.4~7.7 (7H, m); 8.08 (1H, dd, 5.1 Hz及び8.8 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.47 ppm (1H, s)。MS: 337.0 (M+)。

【0589】

化合物(54.7):収率99%、融点: >188°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.33 (1H, dd, 8.1 Hz及び14.7 Hz); 2.64 (1H, dd, 3.7 Hz, 14.7 Hz); 5.67 (1H, dd, 4.4Hz及び8.1 Hz); 7.3~7.9 (8H, m); 8.88 (1H, s)及び10.46 ppm (1H, s)。MS: 352.9 (M+)。

【0590】

化合物(54.8):収率60%、融点: >>150°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.4~2.7 (1H, m, DMSOと一部重複); 2.79 (1H, dd, 16.1 Hz及び5.1 Hz); 5.77 (1H, t, 4.4 Hz); 7.2~7.4 (1H, m); 7.46 (4H, m); 8.08 (1H, d, 2.0 Hz); 8.23 (1H, d, 2.0 Hz); 8.69 (1H, s)及び10.36 ppm (1H, s)。MS: 386.8 (M+)。

【0591】

化合物(54.9):収率60%、非晶質粉末¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.3~2.8 (2H, m, DMSOと一部重複); 5.79 (1H, dd, 3.9 Hz及び7.8 Hz); 7.3~7.6 (5H, m); 7.88 (1H, d, 7.8 Hz); 8.19 (1H, d, 7.8 Hz); 8.52 (1H, s); 8.89 (1H, s)及び10.45 ppm (1H, s)。MS: 387.0 (M+)。

【0592】

化合物(54.10):収率40%、融点: >161°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m, DMSOと一部重複); 3.95 (3H, s); 5.59 (1H, dd, 2.9 Hz及び8.8 Hz); 7.10 (1H, d, 6.7 Hz); 7.2~7.6 (8H, m); 7.72 (1H, t, 8.8 Hz); 8.90 (1H, s)及び10.49 ppm (1H, s)。MS: 348.9 (M+)。

【0593】

化合物(54.11):収率65%、融点>170°C (分解)¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m, DMSOと一部重複); 3.98 (3H, s); 5.59 (1H, dd, 3.7 Hz及び8.1 Hz); 7.2~7.6 (7H, m); 8.90 (1H, d, 1.5 Hz)及び10.46 ppm (1H, d, 1.5 Hz)。MS: 382.8 (M+)。

【0594】

化合物(54.12):収率42%、融点184~188°C (分解)、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.5~2.7 (2H, m, DMSOと一部重複); 3.99 (3H, s); 5.74 (1H, t, 4.4 Hz)、7.2~7.6 (6H, m); 7.7~7.9 (1H, m); 7.94 (1H, d, 8.1 Hz); 8.68 (1H, s)及び10.37 ppm (1H, s)。MS: 382.9 (M+)。

【0595】

合成278

3-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)プロピオニトリル(55)

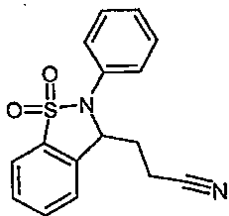
10

20

30

40

【化 5 8】



【 0 5 9 6】

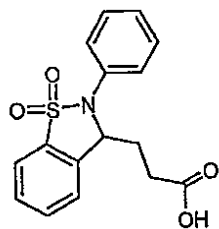
エステル(3.1)(2.9g、9.14mmol)のTHF(70mL)溶液を氷浴において冷却し、これにLiAlH₄(1.04g、27.4mmol)を数回に分けて添加した。混合物を室温に到達させ、さらに1時間攪拌した。残りのLiAlH₄をゲルが形成するまで水の滴加によって破壊した。飽和酒石酸カリウムナトリウム水を添加し(100mL)、得られた懸濁液をEtOAc(300mL)で抽出した。有機相を塩水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、中間体アルコールを得た。得られた中間体(1.16g)をDCM(70mL)に溶解し、これにPCl₅(0.92g、4.4mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃水(100mL)で洗浄した。有機相を蒸発させ、残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(1:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、中間体クロリド(610mg)を得た。これをDMFA(15mL)に溶解し、KCN(258mg、3.96mmol)を添加した。混合物を50℃で20時間攪拌し、水(100ml)で希釈した。生成物をEtOAc(100mL)中で採取し、有機相を塩水(100mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(1:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(55)(450mg)を得た。

【 0 5 9 7】

合成279

3-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)プロピオン酸(56)

【化 5 9】



【 0 5 9 8】

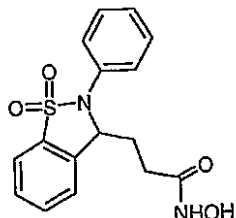
ニトリル(55)(136mg、0.46mmol)のジオキサン(7mL)溶液に濃HCl水(1.2mL、14.4mmol)を添加した。混合物を115℃で72時間加熱し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(1:10)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(56)(138mg)を得た。

【 0 5 9 9】

合成280

3-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド(57)

【化 6 0】



【 0 6 0 0】

カルボン酸(56)から((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率63%、粘性油、¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.38~1.58 (m, 1H); 1.76~1.96 (m, 1H); 2.03~2.35 (m, 2H); 5.68 (t, J=3.1 Hz, 1H); 7.28~7.41 (m, 1H); 7.45~7.57 (m, 4H); 7.65~7.90 (m, 3H); 7.98 (d, J=7.7 Hz, 1H); 8.62 (s, 1H); 10.29 ppm (s, 1H)。

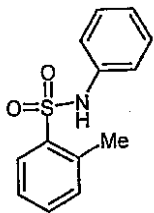
10

【 0 6 0 1】

合成281

2-メチル-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(59.1)

【化 6 1】



20

【 0 6 0 2】

塩化スルホニル(58.1)及びアニリン(2.1)から(化合物50の合成のための)方法Nに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

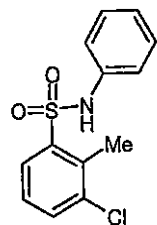
【 0 6 0 3】

合成282

2-メチル-3-クロロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(59.2)

30

【化 6 2】



【 0 6 0 4】

塩化スルホニル(58.2)及びアニリン(2.1)から(化合物50の合成のための)方法Nに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

40

【 0 6 0 5】

1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(60.1)及び(60.2)

方法Q: スルホンアミド(58)(2.8mmol)、Boc₂O(1.2g、5.54mmol)及びDMAP(338mg、2.8mmol)のTHF(35mL)溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc(100mL)中で採取した。有機相を10%HCl水、飽和NaHCO₃水及び塩水で洗浄した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(4:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。中間体化合物(2.0mmol)をTHFに溶解し、これにTMEDA(0.66mL、4.4mmol)を添加し、混合物を-78℃に冷却した。この温度で、ヘキサン(2.9mL、4.4mmol)中の1.5Mのt-BuLiを滴加し、混合物

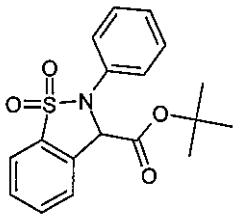
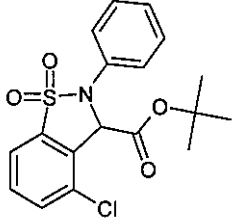
50

を-78℃でさらに30分間攪拌した。ジメチルアミノ塩化スルホニル(0.24mL、2.2mmol)を添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温に到達させ、一晚攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、軽質石油エーテル及びEtOAc(4:1)の混合物によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(60)を得た。

【0606】

方法Qに類似する方法に従って、以下の化合物を粗生成物として得た。

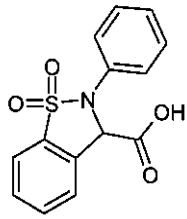
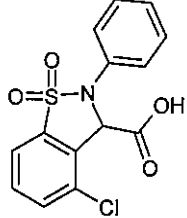
【表25】

合成	方法	名称	構造
283	Q	1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(60.1)	
284	Q	4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(60.2)	

【0607】

((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、示されたエステルを用いて、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表26】

合成	方法+試薬	名称	構造
285	E+(60.1)	1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸(61.1)	
286	E+(60.2)	4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸(61.2)	

【0608】

((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、示されたカルボン酸を用いて、以下の化合物を粗生成物として得た。

【表 27】

合成	方法+試薬	名称	構造
287	G+(61.1)	1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸ヒドロキシアミド(62.1)	
288	G+(61.2)	4-クロロ-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸ヒドロキシアミド(62.2)	

10

【0609】

化合物(62.1):収率95%、融点188~191℃, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS) δ : 5.78 (s, 1H); 7.22~7.32 (m, 1H); 7.41~7.51 (m, 4H); 7.62~7.91 (m, 3H); 8.00~8.08 (m, 1H); 9.34 (s, 1H); 11.35 ppm (s, 1H)。

【0610】

20

化合物(62.2):収率43%、融点167~170℃, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS) δ : 5.72 (s, 1H); 7.30~7.43 (m, 1H); 7.46~7.55 (m, 4H); 7.78 (dd, $J=8.0$ 及び 8.0 Hz, 1H); 7.91 (dd, $J=0.9$ 及び 8.0 Hz, 1H); 8.05 (dd, $J=0.9$ 及び 8.0 Hz, 1H); 9.35 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); 11.31 ppm (s, 1H)。

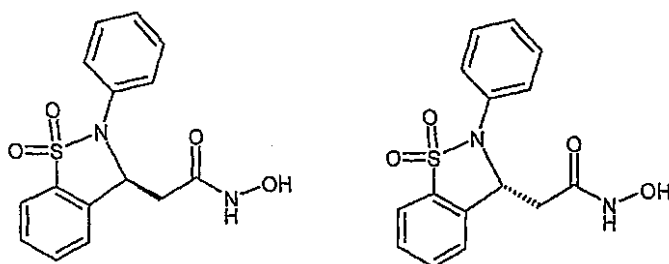
【0611】

合成289

(+)-及び(-)-1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-ヒドロキシ-アセトアミド(+)-(S)-(5.1)及び(-)-(R)(5.1)

【化63】

30



【0612】

カルボン酸(4.1)(606mg、2mmol)、(R)-フェニルグリシノール(274mg、2mmol)、HOBt(270mg、2mmol)及びEDCI(383mg、2mmol)のDMFA(2mL)溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をEtOAc(30mL)と水(30mL)との間で分配した。有機相を分離し、塩水(20mL)、飽和 NaHCO_3 水(20mL)及び塩水(20mL)で洗浄した。溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジアステレオマーアミドをヘキサン-酢酸エチル(1:2)によって溶出するシリカゲル上の回転ディスククロマトグラフィーによって分離し、速く溶出するジアステレオマー(X-線分光分析によって構造決定)としてアミド(S,R)-(63.1)を、遅く溶出するジアステレオマーとして(R,R)-(63.1)を得た。

40

【0613】

ジアステレオマーアミド(S,R)-(63.1)及び(R,R)-(63.1)のそれぞれを20% HCl 水において80℃で7時間加水分解した。生成物を CHCl_3 で抽出し、溶液を Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、カルボン酸(S)-(4.1)及び(R)-(4.1)を得た。カルボン酸(S)-(4.1)及

50

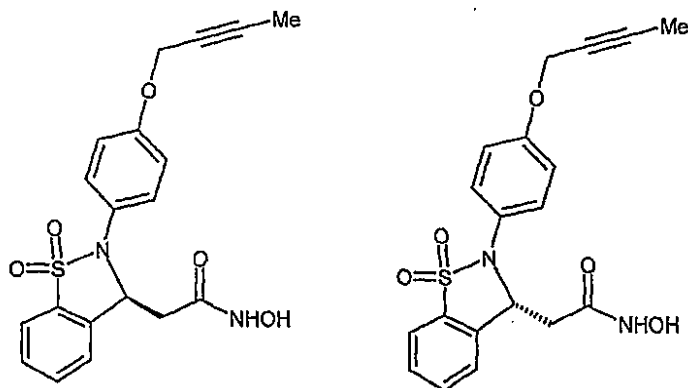
び(R)-(4.1)をヒドロキサム酸(+)-(S)-(5.1)($[\alpha]_D^{20}=+80^\circ$ (c=1、アセトン))及び(-)-(R)-(5.1)($[\alpha]_D^{20}=-92^\circ$ (c=1、アセトン))に、ラセミヒドロキサム酸(5.1)の合成について記載された一般的手順によってそれぞれ転換し、ラセミヒドロキサム酸(5.1)と同一の ^1H -NMRデータを有した。

【0614】

合成290

(+)-及び(-)-2-[2-(4-ブト-2-イニルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル]-N-ヒドロキシアセトアミド(+)-(5.43)及び(-)-(5.43)

【化64】



10

20

【0615】

カルボン酸(4.43)(1.11g、3.0mmol)、(R)-フェニルグリシノール(0.45g、3.3mmol)、HO Bt(0.45g、3.3mmol)及びEDCI(0.63g、3.3mmol)のDMFA(15mL)溶液を室温で24時間攪拌した。溶液をEtOAc(70mL)と水(100mL)との間で分配した。有機相を分離し、水(2×100mL)及び塩水(100mL)で洗浄した。溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジアステレオマーアミドをEtOAcによって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって分離し、速く溶出するジアステレオマーとしてアミドE1-(63.2)(0.67g)、遅く溶出するジアステレオマーとしてE2-(63.2)(0.56g)を得た。ジアステレオマーアミドE1-(63.2)(343mg)及びE2-(63.2)(343mg)のそれぞれを1Mの H_2SO_4 水(12mL)及びジオキサン(12mL)の混合物において還流温度で30時間加水分解した。ジオキサンを真空中で除去し、水(30mL)を添加した。混合物をEtOAc(50mL+30mL)で抽出し、合わせた有機相を塩水(50mL)で洗浄した。溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、カルボン酸E1-(4.43)(242mg)及びE2-(4.43)(269mg)をそれぞれ得た。カルボン酸E1-(4.43)及びE2-(4.43)をヒドロキサム酸(+)-(5.43)($[\alpha]_D^{20}=+71^\circ$ (c=0.86、アセトン))及び(-)-(5.43)($[\alpha]_D^{20}=-69^\circ$ (c=0.84、アセトン))に、ラセミヒドロキサム酸(5.43)の合成について記載された一般的手順によってそれぞれ転換し、ラセミヒドロキサム酸(5.43)と同一の ^1H -NMRデータを有した。

30

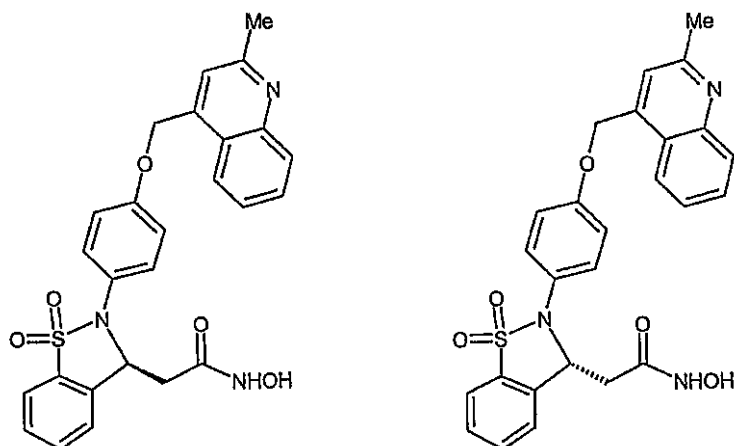
【0616】

合成291

(+)-及び(-)-2-{2-[4-(2-メチルキノリン-4-イルメトキシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル}-N-ヒドロキシアセトアミド(+)-(5.44)及び(-)-(5.44)

40

【化 6 5】



10

【 0 6 1 7 】

カルボン酸(4.44)(1.02g、2.0mmol)、(R)-フェニルグリシノール(0.27g、2.0mmol)、HO Bt(0.27g、2.0mmol)及びEDCI(0.38g、2.0mmol)のDMFA(4mL)溶液を室温で15時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相を分離し、塩水(100mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジアステレオマーアミドをEtOAcによって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって分離し、速く溶出するジアステレオマーとしてアミドE1-(63.3)(0.30g)、遅く溶出するジアステレオマーとしてE2-(63.3)(0.27g)を得た。ジアステレオマーアミドE1-(63.3)(140mg)及びE2-(63.3)(150mg)のそれぞれを10%HCl水(0.92mL)及びジオキサン(0.92mL)の混合物において110℃で2時間加水分解した。ジオキサンを真空中で除去し、水(4ml)を添加した。沈殿を遠心分離によって分離し、水で数回洗浄した。残渣を真空中P₂O₅上で乾燥し、カルボン酸E1-(4.44)(0.11g)及びE2-(4.44)(0.10g)をそれぞれ得た。カルボン酸E1-(4.44)(102mg、0.2mmol)をジオキサン(2mL)に溶解し、これに塩化オキサリル(0.35ml、4mmol)を添加し、続いて1滴のDMFAを添加した。混合物を50℃で2時間加熱し、蒸発させた。O-THPヒドロキシルアミン(117mg、1mmol)のDMFA(1mL)溶液を残渣に添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水(10mL)で希釈し、EtOAc(15mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をEtOAcによって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、O-THP保護ヒドロキサム酸(64mg)を得た。中間体をジオキサン(1.2mL)に溶解し、これに、1MのHCl水(0.6mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1MのNaHCO₃水(10mL)で中和した。形成した沈殿をフィルタにおいて収集し、水で数回洗浄した。残渣を真空中P₂O₅上で乾燥し、MeCN(2mL)で処理した。沈殿をフィルタにおいて収集し、真空中P₂O₅上で乾燥し、ラセミヒドロキサム酸(5.44)と同一の¹H-NMRデータを有するヒドロキサム酸(+)-5.44([α]_D²⁰=+62°(c=0.5、DMSO-d₆))を得た。

20

30

【 0 6 1 8 】

上記の手順に従って、カルボン酸E2-(4.44)(180mg、0.35mmol)をラセミヒドロキサム酸(5.44)と同一の¹H-NMRデータを有するヒドロキサム酸(-)-5.44([α]_D²⁰=-48°(c=0.5、DMSO-d₆))に変換した。

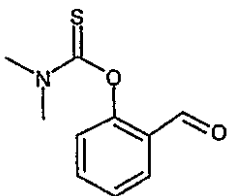
40

【 0 6 1 9 】

合成292

O-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(65)

【化 6 6】



【0 6 2 0】

塩化N,N-ジメチルチオカルバモイル(7.42g、60mmol)をサリチルアルデヒド(64)(4.89g、40mmol)及びDABCO(8.96g、80mmol)のDMFA(80mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、水(250mL)中に注いだ。沈殿をフィルタにおいて収集し、多量の水で洗浄した。真空中NaOH上で乾燥後、化合物(65)(7.34g、87%)を僅かに灰色の結晶として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.38及び3.40 (合計6H, 共にs); 7.24 (1H, d, 8 Hz); 7.46 (1H, t, 7 Hz); 7.74 (1H, dt, 7 Hz及び2 Hz); 7.86 (1H, dd, 8 Hz及び2 Hz)及び10.00 ppm (1H, s)。

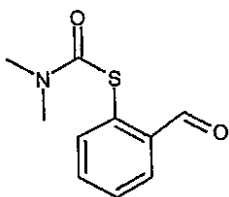
10

【0 6 2 1】

合成293

S-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)-2-チオベンズアルデヒド(66)

【化 6 7】



20

【0 6 2 2】

化合物(65)(1.04g、5mmol)をN,N-ジエチルアニリン(1mL)中190℃で5時間加熱した。冷却後、水(10mL)を添加し、20%KHSO₄水で混合物を酸性化した。生成物をエチルアセテート(20mL)中で取り上げた。有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄した。Na₂SO₄上で乾燥後、溶媒を真空中で除去し、残渣を、軽質石油エーテル及びエチルアセテートの混合物(2:1)によって溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物(66)(495mg、48%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.91 (3H, br s)及び3.09 (3H, br s); 7.5~7.8 (3H, m); 7.8~8.0 (2H, m);及び10.14 ppm (1H, s)。

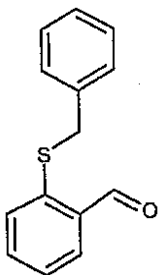
30

【0 6 2 3】

合成294

S-ベンジル-2-チオベンズアルデヒド(67)

【化 6 8】



40

【0 6 2 4】

化合物(66)(495mg、2.4mmol)を1MメタノールNaOMe(10mL)の溶液に溶解した。混合物を室温で一晩攪拌し、これにベンジルブロミド(0.35mL、2.9mmol)を添加した。攪拌を2時間継続し、混合物を氷水(50mL)に注いだ。生成物をCH₂Cl₂(3×20mL)中で取り上げた。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、アルデヒド

50

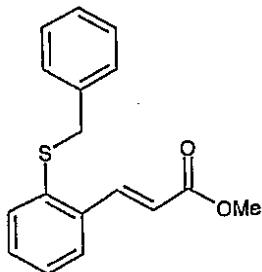
ジメチルアセタールを得た。これをジオキサン(2mL)及び1NのHCl水(1mL)の混合物に溶解し、室温で2時間30分間攪拌し、水(20mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL)で抽出した。有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濾過し、蒸発させ、(67)(417mg、76%)を油として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 4.26 (2H, s); 7.2~7.5 (6H, m); 7.6~7.7 (2H, m); 7.87 (1H, d, 8 Hz)及び10.10 ppm (1H, s)。

【0625】

合成295

(E)-3-(2-ベンジルスルファニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(68)

【化69】



10

【0626】

アルデヒド(67)(1.24g、5.5mmol)及びメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.93g、5.8mmol)のCH₂Cl₂(30mL)溶液を室温で2時間攪拌した。シリカゲル(3さじ)を添加し、溶媒を蒸発させた。残渣を短いシリカゲルカラム上に注ぎ、生成物をヘキサン及びEtOAc(10:1)の混合物によって溶出し、エステル(68)を無色の結晶として与えた(985mg、63%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 3.81 (3H, s); 4.03 (2H, s); 6.32 (1H, d, 15 Hz); 7.2~7.7 (9H, m)及び8.20 ppm (1H, d, 15 Hz)。

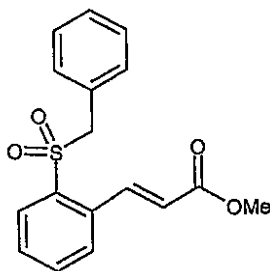
20

【0627】

合成296

(E)-3-(2-フェニルメタンスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(69)

【化70】



30

【0628】

70%MCPBA(1.84g、7.5mmol)を化合物(68)(853mg、3mmol)のCH₂Cl₂(30mL)溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、さらなるCH₂Cl₂(30mL)を添加した。有機相を飽和Na₂S₂O₃水(20mL)及び飽和NaHCO₃水で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣をヘキサン及びEtOAc(4:1)の混合物から結晶化し、化合物(69)(613mg、65%)を無色の結晶として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 3.73 (3H, s); 4.61 (2H, s); 6.46 (1H, d, 16 Hz); 7.0~8.0 (9H, m)及び8.17 ppm (1H, d, 16 Hz)。

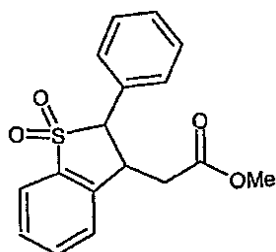
40

【0629】

合成297

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)酢酸メチルエステル(70)

【化 7 1】



【0 6 3 0】

1MのNaHCO₃水(0.64mL)を化合物(69)(0.32mmol、100mg)のジオキサン(1.2mL)溶液に添加した。混合物を45分間還流し、蒸発させた。残渣をEtOAc(20mL)と水(20mL)との間で分配した。有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をヘキサンで処理し、濾過し、化合物(70)(78mg、78%)を無色の結晶として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.84 (1H, dd, 16 Hz及び6 Hz); 3.02 (1H, dd, 16 Hz及び6 Hz); 3.40 (3H, s); 4.15 (1H, m); 4.88 (1H, d, 9 Hz); 7.45 (5H, s)及び7.5~7.8 ppm (4H, m)。

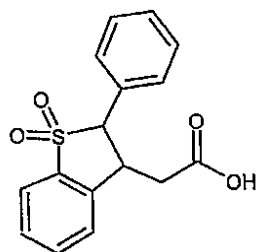
10

【0 6 3 1】

合成298

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)酢酸(71)

【化 7 2】



20

【0 6 3 2】

ジオキサン(3.3mL)及び濃HCl水(1.1mL)の混合物中のエステル(70)(175mg、0.55mmol)の溶液を室温で2日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、新たなジオキサン(3.3mL)及び濃HCl水(3.3mL)で置き換えた。出発物質の完全な消失まで、攪拌をさらに2日間継続した。溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc(30mL)と飽和NaHCO₃水(30mL)との間で分配した。水相を分離し、濃HCl水で酸性化した。生成物をEtOAc(30mL)中で取り上げ、有機相を分離し、塩水(20mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、化合物(71)(120mg、72%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.79 (2H, m); 4.10 (1H, m); 4.90 (1H, d, 9 Hz); 7.45 (5H, s)及び7.5~7.8 ppm (4H, m)。

30

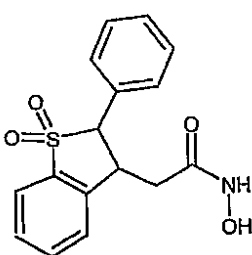
【0 6 3 3】

合成299

2-(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド(72)

40

【化 7 3】



【0 6 3 4】

カルボン酸(71)(120mg、0.4mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に塩化オキサリル(0.17mL、2mmol)

50

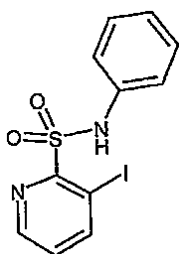
及び1滴のDMFAを添加した。得られた混合物を室温で攪拌し、蒸発させた。残渣に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(347mg、5mmol)をTHF(5mL)及び1MのNaHCO₃水(5mL)の混合物中に溶解することによって調製された混合物を添加した。得られた懸濁液を1時間攪拌し、EtOAc(20mL)と水(20mL)との間で分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃(10mL)及び塩水(10mL)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をEtOAcから結晶化し、ヒドロキサム酸(72)(22mg、17%)を無色の結晶として得、113~114℃の融点を有した。¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.2~2.7 (2H, m, DMSOと重複); 4.13 (1H, m); 5.05 (1H, d, 8 Hz); 7.3~7.9 (9H, m); 8.9 (1H, br s)及び10.6 ppm (1H, br s)。

【0635】

合成300

2-ヨード-ピリジン-3-スルホン酸フェニルアミド(74)

【化74】



【0636】

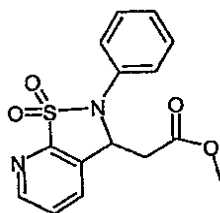
スルホンアミド(73)から(化合物(45)の合成のための)方法Lに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

【0637】

合成301

(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)酢酸メチルエステル(75)

【化75】



【0638】

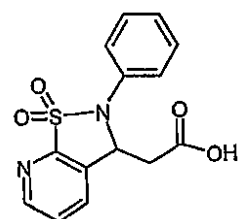
ヨージド(74)から(化合物(46)の合成のための)方法Mに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

【0639】

合成302

(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)酢酸(76)

【化76】



【0640】

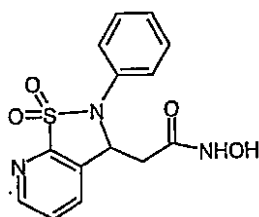
エステル(75)から((4)の合成のための)方法Eに類似する方法に従って、標題化合物を粗生成物として得た。

【0641】

合成303

(1,1-ジオキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)酢酸(77)

【化77】



10

【0642】

カルボン酸(76)から((5)の合成のための)方法Gに類似する方法に従って、標題化合物を得た。収率30%、融点: 123~128°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 2.37 (1H, dd DMSOと重複, J=14.9 8.4 Hz); 2.71 (1H, dd DMSOと重複, J=14.9 4.0 Hz); 5.87~5.65 (1H, m); 7.45~7.31 (1H, m); 7.67~7.45 (4H, m); 7.95~7.79 (1H, m) 8.17 (1H, d, J=7.7 Hz); 9.02~8.77 (2H, m)及び10.48 ppm (1H, s)。

【0643】

生物学的方法

TACEアッセイ

20

化合物のTACE阻害剤としての活性を、市販のペプチド基質(M-2255、Bachem UK Ltd、St Helens、UK)及び組み換えTACE酵素(930-ADB、R and D Systems、Abingdon、UK)を用いて決定した。ヒト組み換えTACE酵素(5ng/30 μL)を、試験化合物(TACE阻害剤)の存在下、5 μMの基質を有するアッセイ緩衝液(25mM Tris.HCl、2.5 μM ZnCl₂、0.005% Brij 35、pH8.0)において、37°Cで3.5時間インキュベートした。TACE活性の程度を蛍光の測定によって(励起355nm、発光460nm)決定した。

【0644】

各試験化合物についてのパーセント活性(%活性)を以下のように算出した:

$$\% \text{活性} = \{ (S^C - B) / (S^\circ - B) \} \times 100$$

30

式中、S^Cは、酵素及び試験される化合物の存在下で測定されるシグナルを示し、S[°]は、酵素の存在下であるが試験される化合物の非存在下で測定されるシグナルを示し、Bは、酵素及び試験される化合物の両方の非存在下で測定されるバックグラウンドシグナルを示す。IC₅₀は、50%の活性を達成する濃度に相当する。

【0645】

選択的アッセイ:HDAC活性:蛍光アッセイ

代替的に、化合物のHDAC阻害剤としての活性を、市販の蛍光アッセイキット(Fluor de Lys(商標)、BioMol Research Labs、Inc.、Plymouth Meeting、USA)を用いて決定した。HeLa抽出物を、試験化合物(HDAC阻害剤)の存在下、15 μMのアセチル化基質を有するアッセイ緩衝液(25mM HEPES、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂、pH8.0)において37°Cで1時間インキュベートした。脱アセチル化の程度を500分の1に希釈した顕色剤50 μLを添加することによって決定し、続いて、キットに備えられた説明書に従って蛍光を測定した(励起355nm、発光460nm)。

40

【0646】

HeLa細胞抽出物

HeLa細胞抽出物を、60mMのTris.HCl、pH8.0、450mM NaCl、30%グリセロールにおいて3回凍結融解することによってHeLa細胞(ATCC参照番号CCL-2)から作製した。抽出緩衝剤の二つの細胞容積を用いて、粒子状物質を遠心分離した(20,800g、4°C、10分)。脱アセチル化酵素活性を有する上清抽出物をアリコートに分け、保存のために凍結させた。

【0647】

各試験化合物についてのパーセント活性(%活性)を以下のように算出した:

50

$$\% \text{活性} = \{(S^C - B) / (S^\circ - B)\} \times 100$$

式中、 S^C は、酵素及び試験される化合物の存在下で測定されるシグナルを示し、 S° は、酵素の存在下であるが試験される化合物の非存在下で測定されるシグナルを示し、 B は、酵素及び試験される化合物の両方の非存在下で測定されるバックグラウンドシグナルを示す。 IC_{50} は、50%の活性を達成する濃度に相当する。

【0648】

種々の時点での試験化合物の濃度の上昇の存在下における細胞生存性の測定を用いて、細胞毒性及び細胞増殖に対する化合物の効果の両方を評価する。

【0649】

生物学的データ

上記のようにTACEアッセイを用いて決定される、本発明のいくつかの化合物についての IC_{50} データを以下の表に示す。

【表 2 8】

TACE及びHDACの阻害データ			
識別番号	化合物番号	平均TACE阻害 EC ₅₀ (μM)	平均HDAC阻害 EC ₅₀ (μM)
IX-001	5.1	0.242	10%@100
IX-002	(+)-(S)-5.1	4.54	43%@100
IX-003	(-)-(R)-5.1	0.27	44%@100
IX-004	5.2	1.1	32%@100
IX-005	5.3	6.71	
IX-006	5.4	3.39	
IX-007	5.5	5.52	
IX-008	5.6	50%@100	
IX-009	5.7	52%@100	24%@100
IX-010	5.8	0.34	17%@100
IX-011	5.9	86%@100	
IX-012	5.1	0.51	11%@100
IX-013	5.11	93%@100	
IX-014	5.12	81%@10	
IX-015	5.13	54%@100	
IX-016	5.14	1.33	
IX-017	5.15	97%@100	
IX-018	5.16	0.62	
IX-019	5.17	55%@100	
IX-020	5.18	0.42	-2%@100
IX-021	5.19	6.67	
IX-022	5.2	2.16	
IX-023	5.21	1	
IX-024	5.22	50%@100	
IX-025	5.23	3.14	
IX-026	5.24	0.55	
IX-027	5.25	0.27	
IX-028	5.26	2.19	
IX-029	5.27	10.76	
IX-030	5.28	54%@100	
IX-031	5.29	70%@100	
IX-032	5.3	10.08	
IX-033	5.31	7.42	
IX-034	5.32	36%@100	
IX-035	5.33	0.47	
IX-036	5.34	0.27	-4%@100
IX-037	5.35	3.78	
IX-038	5.36	1.41	
IX-039	5.37	28%@10	
IX-040	5.38	28%@100	
IX-041	5.39	6.01	
IX-042	5.4	7.22	
IX-043	5.41	79	
IX-044	5.42	0@2	
IX-045	5.43	0.0063	38%@100
IX-046	(+)-5.43	0.27	
IX-047	(-)-5.43	0.0031	
IX-048	5.44	0.00038	19%@100
IX-049	(+)-5.44	0.06	
IX-050	(-)- 5.44	<0.0001	
IX-051	5.45	81%@100	
IX-052	5.46	53%@100	

【 0 6 5 0 】

10

20

30

40

TACE及びHDACの阻害データ			
識別番号	化合物番号	平均TACE阻害 EC ₅₀ (μM)	平均HDAC阻害 EC ₅₀ (μM)
IX-053	5.47	1.46	
IX-054	5.48	1.38	
IX-055	5.49	3.37	
IX-056	5.5	4.98	
IX-057	5.51	0.08	
IX-058	5.52	0.037	
IX-059	5.53	0.058	
IX-060	5.54	0.48	
IX-061	5.55	1.26	
IX-062	5.56	0.0085	
IX-063	5.57	<0.0001	
IX-064	5.58	<0.0001	
IX-065	5.59	0.011	
IX-066	5.6	0.41	
IX-067	5.61	0.52	
IX-068	5.62	0.31	44%@100
IX-069	5.63	3.38	
IX-070	5.64	6.88	
IX-071	5.65	10%@2	
IX-072	5.66	15%@2	
IX-073	5.67	32%@2	
IX-074	5.68	10%@2	
IX-075	24	64%@100	2%@100
IX-076	29	0.23	
IX-077	36	0.12	
IX-078	39	0.41	23.7
IX-079	43	4%@2	
IX-080	48.1	0.94	
IX-081	48.2	0.72	
IX-082	54.1	35%@2	
IX-083	54.2	6.39	
IX-084	54.3	0%@2	
IX-085	54.4	57%@2	
IX-086	54.5	20%@2	
IX-087	54.6	1	
IX-088	54.7	34@2	
IX-089	54.8	0@2	
IX-090	54.9	10@2	
IX-091	54.1	13@2	
IX-092	54.11	23@2	
IX-093	54.12	29@2	
IX-094	57	26%@100	
IX-095	62.1	38%@100	
IX-096	62.2	27%@100	
IX-097	72	1.07	20%@100
IX-098	77	3.85	
IX-099	4.1	9%@100	
IX-100	4.43	50%@100	
IX-101	4.44	8.59	

【 0 6 5 1 】

いくつかの化合物を、アンジオテンシン変換酵素(ACE)を含むマトリックスメタロプロ

10

20

30

40

50

テアーゼのパネルに対して一濃度で試験し、阻害(%)を決定した。データを以下の表にまとめる。

【表 2 9】

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の阻害			
酵素	%阻害@ 5 μ M		
	IX-001	IX-045	IX-048
MMP-1	0	-4	6
MMP-2	19	10	-3
MMP-3	1	11	34
MMP-7	0	-5	31
MMP-8	30	21	13
MMP-9	19	-2	-8
MMP-10	0	6	9
MMP-12	56	37	49
MMP-13	24	-12	-10
MMP-14	2	0	4
ACE	6	-8	-4

10

【0 6 5 2】

これらのデータは、本明細書に記載されるBCSA化合物のクラス内において、ヒストン脱アセチル化酵素又はマトリックスメタロプロテアーゼなどの他の関連するZn-メタロプロ

20

【0 6 5 3】

本発明の原理、好ましい実施形態、及び作動形態を記載した。しかし、本発明は、議論された特定の実施形態に限定されると解釈されるべきではない。代わって、上記実施形態は、制限的というよりむしろ説明的であると見なされるべきであり、これらの実施形態において、本発明の範囲から逸脱することなく当業者によって変更がなされ得ることが理解されるべきである。

【0 6 5 4】

参考文献

本発明および本発明が関連する技術水準をより完全に記載し、開示するために多数の特許および刊行物が引用されている。これらの参考文献の完全な引用を下記に示す。これらの参考文献のそれぞれは、個々の参考文献それぞれが、参照により組み込まれるものと特に個別に表明されているのと同程度にその全体が参照により本明細書の開示に組み込まれる。

30

- Beutler, B., et al., 1988, "Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common mediator", Ann. Rev. Biochem., Vol. 57, pp. 505-518.
- Boutros, A., et al., 2000, "4-Quinolylmethyl and 1-Naphthylmethyl as Benzyl-type Protecting Groups of Carboxylic Acids Removable by Homogeneous Palladium-Catalyzed Hydrogenolysis", Tetrahedron, Vol. 56, pp. 2239-2246.
- Breese, E.J., et al., 1994, "Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease", Gastroenterology, Vol. 106, No. 6, pp. 1455-1466.
- Brummond, K.M., et al., 2004, "Rhodium(I)-Catalyzed Ene-Allene Carbocyclization Strategy for the Formation of Azepines and Oxepines", Org. Lett., Vol. 6, pp. 2161-2164.
- Buchman, E.R., et al., 1946, "Potential Antimalarials. (Chloroquinolyl-4)- α -piperidylcarbinols", J. Am. Chem. Soc., Vol. 68, pp. 2962-2963.
- Camussi et al., 1998, "The future role of anti-tumour necrosis factor (TNF) products in the treatment of rheumatoid arthritis", Drugs, Vol. 55, No. 5, pp. 613-620.

- Carrigan, C.N., et al., 2002, "Synthesis and in Vitro Pharmacology of Substituted Quinoline-2,4-Dicarboxylic Acids as Inhibitors of Glutamate Vesicular Transport (VGLUT)", J. Med. Chem., Vol. 45, pp. 2260-2276.
- Duan, J.J.-W. et al., 2002, "Discovery of γ -Lactam Hydroxamic Acids as Selective Inhibitors of Tumor Necrosis Factor α -Converting Enzyme: Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships", J. Med. Chem., Vol. 45, pp. 4954-4957.
- Eberbach, W. et al., 1986, "Intramolecular cycloadditions with azomethine ylides for the synthesis of metacyclophanes", Tetrahedron Letters, Vol. 27, pp. 4003-4006.
- El-Batta, A. et al., 2007, "Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of α - β -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes, α -Bromoesters, and Ph_3P in Aqueous NaHCO_3 ", J. Org. Chem., Vol. 72, pp. 5244-5259. 10
- Ferrari, R., et al., 1995, "Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure", Circulation, Vol. 92, No. 6, pp. 1479-1486.
- Finn, P.W. et al., 2005, "Novel Sulfonamide Derivatives as Inhibitors of Histone Deacetylase", Helvetica Chimica Acta, Vol. 88, pp. 1630-1657.
- Fisher J F and Mobashery S, 2006, "Recent advances in MMP inhibitor design", Cancer and Metastasis Reviews, Vol 25 No. 1 pp 115-136.
- Goulaouic-Dubois, C., et al., 1995, "Protection of Amines by the Pyridine-2-sulfonyl Group and Its Cleavage under Mild Conditions (SmI_2 or Electrolysis)", J. Org. Chem. Vol. 60, pp. 5969-5972. 20
- Grau, G.E., et al., 1987, "Tumor necrosis factor (cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria", Science, Vol. 237(4819), pp. 1210-1212
- Gu, Q., et al., 2006, "Inhibition of TNF- α reduces myocardial injury and proinflammatory pathways following ischemia-reperfusion in the dog", J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol. 48, No. 6, pp. 320-328.
- Hotamisligil, G.S., et al., 1993, "Adipose expression of tumor necrosis factor- α direct role in obesity-linked insulin resistance", Science, Vol. 259, pp. 87-91. 30
- Imashiro, R., et al., 2004, "A Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Glycidic Acid Derivatives through Chiral Dioxirane-Mediated Catalytic Asymmetric Epoxidation of Cinnamic Acid Derivatives", J. Org. Chem., Vol. 69, pp. 4216-4226.
- Isomaki, P., et al., 1997, "Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis", Ann. Med., Vol. 29, pp. 499-507.
- Jackson, W.R., et al., 1988, "The Stereochemistry of Organometallic Compounds. XXXII. Hydrocyanation of Derivatives of Amino Alkynes", Aust. J. Chem., Vol. 41, pp. 1201-1208.
- Ksontini, R., et al., 1988, "Revisiting the role of tumor necrosis factor α and the response to surgical injury and inflammation", Arch. Surg., Vol. 133, pp. 558-567. 40
- Le et al , 2005, "Inhibitors of TACE and Caspase-1 as anti-inflammatory drugs", Curr. Med. Chem., Vol. 12, No. 25, pp. 2963-2977.
- Levin, J.I., et al., 1999, US patent number 5929097.

- MacNeil, S.L., et al., 2001, "Selective *Ortho* and Benzylic Functionalization of Secondary and Tertiary *p*-Tolylsulfonamides. *Ips*o-Bromo Desilylation and Suzuki Cross-Coupling Reactions", J. Org. Chem., Vol. 66., pp. 3662-3670.
- Mahajan, R.P., et al., 2005, "Convenient Microwave Assisted Synthesis of Naturally Occurring Methyl (*E*)-Cinnamates", Org. Prep. Proced. Int., Vol. 37, pp. 286-290.
- Marshall, J.A., et al., 2000, "Synthesis of α -Hydroxy Ketones and Vinylsilanes from Homopropargylic Alcohols by Intramolecular Hydrosilation", Org. Lett., Vol. 2, pp. 2173-2176.
- Mathison et al., 1988, "Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram-negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits", J. Clin. Invest., Vol. 81, pp. 1925-1937. 10
- McDonald, 1997, "Characterization of the mucosal cell-mediated immune response in IL-2 knock-out mice before and after the onset of colitis", Immunology, Vol. 91, No. 1, pp.73-80.
- Miethke et al., 1992, "T cell mediated lethal shock triggered in mice by the superantigen staphylococcal enterotoxin B: critical role of tumor necrosis factor", J. Exp. Med., Vol. 175, pp. 91-98.
- Ohtani, M., et al., 1993, PCT patent publication number WO 93/12075. 20
- Old, L., 1985, "Tumor necrosis factor (TNF)", Science, Vol. 230, pp. 630-632.
- Owen, D., et al., 2000, PCT patent publication number WO 00/56704.
- Packer, M., 1995, "Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure?", Circulation, Vol. 92, No. 6, pp. 1379-1382.
- Palladino, M.A., et al., 2003, "Anti-TNF-alpha Therapies: The next generation", Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 2, pp. 736-746.
- Pallares-Trujillo, J., et al., 1995, "TNF and AIDS: two sides of the same coin?", Med. Res. Rev., Vol. 15, No. 6, pp. 533-546.
- Peterson, P.K., et al., 1992, "Human cytomegalovirus-stimulated peripheral blood mononuclear cells induce HIV-1 replication via a tumor necrosis alpha-mediated mechanism", J. Clin. Invest., Vol. 89, pp. 574-580. 30
- Ragan, J.A., et al., 2002, "Regioselective Hydroxylation of 2,4-Lutidine: A Practical Synthesis of 4-Hydroxymethyl-2-methylpyridine", Synthesis, pp. 483-486.
- Skretas, G., et al., 2007, "Engineered chimeric enzymes as tools for drug discovery: Generating reliable bacterial screens for the detection, discovery, and assessment of estrogen receptor modulators", J. Am. Chem. Soc., Vol. 129, pp. 8443-8457.
- Takahashi, M. et al., 2003, "Cyclization of N-Aryl-N-tert-butoxycarbonyl-*o*-toluenesulfonamides to 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazole-1,1-dioxides Accompanied by a Rearrangement of a tert-Butoxycarbonyl Group", Synth. Comm., Vol. 33, pp. 3397-3404. 40
- Thibault, R.J., et al., 2006, "A Versatile New Monomer Family: Functionalized 4-Vinyl-1,2,3-Triazoles via Click Chemistry", J. Am. Chem. Soc., Vol. 128, pp. 12084-12085.

- Westman, J., et al., 2001, "An Efficient Combination of Microwave Dielectric Heating and the Use of Solid-Supported Triphenylphosphine for Wittig Reactions", Org. Lett., Vol. 3, pp. 3745-3747.
- White, W.L., et al., 1982, "Prostaglandins. 3. Synthetic approaches to 11-deoxyprostaglandins", J. Org. Chem., Vol. 47, pp. 2379-2387.
- Yen, V.Q., et al., 1958, "Fluorinated Isatins and Some of Their Heterocyclic Derivatives" J. Org. Chem., Vol. 23, pp. 1858-1861.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D275/06 C07D401/12 C07D411/10 C07D413/10 C07D513/04 A61K31/428 A61P19/02 A61P29/00 A61P37/00					International application No PCT/GB2008/001683
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	F. SAUTER, G. BÜYÜK: "Synthese von [1]Benzothieno[2,3-c]pyrazol-Derivaten" MONATSHFTE FÜR CHEMIE, vol. 105, 1974, pages 550-557, XP002496642 * Compound of formula 15 * pages 552,555				1
X	EP 0 375 451 A (BEECHAM GROUP PLC) 27 June 1990 (1990-06-27) * Compounds of formula II and III * page 7 - page 8; table 3				1
X	WO 99/24419 A (DARWIN DISCOVERY LIMITED) 20 May 1999 (1999-05-20) claims 1-23				1-169
-/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 22 September 2008			Date of mailing of the international search report 14/10/2008		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Herz, Claus		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/001683

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 350 163 A (BEECHAM GROUP PLC) 10 January 1990 (1990-01-10) * Compounds of formula II and III * pages 7,24; table III -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/001683

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0375451	A	27-06-1990	AU 4717389 A	28-06-1990
			CA 2006443 A1	23-06-1990
			DK 657189 A	24-06-1990
			JP 2262592 A	25-10-1990
			PT 92666 A	29-06-1990
WO 9924419	A	20-05-1999	AT 286892 T	15-01-2005
			AU 746158 B2	18-04-2002
			AU 1047099 A	31-05-1999
			CA 2308361 A1	20-05-1999
			DE 69828638 D1	17-02-2005
			DE 69828638 T2	01-12-2005
			EP 1030851 A1	30-08-2000
			JP 2001522843 T	20-11-2001
EP 0350163	A	10-01-1990	AU 3612189 A	14-12-1989
			DK 279489 A	10-12-1989
			JP 2036169 A	06-02-1990
			PT 90774 A	29-12-1989

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, T R), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K G, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジルジェンソン, エイガース
ラトビア共和国 エルヴィー 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス イエラ 2 1, デパートメン
ト オブ メディシナル ケミストリー, ラトビアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス

(72)発明者 レイティス, ガンダース
ラトビア共和国 エルヴィー 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス イエラ 2 1, デパートメン
ト オブ メディシナル ケミストリー, ラトビアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス

(72)発明者 カルヴィンシュ, イバルス
ラトビア共和国 エルヴィー 1 0 0 6 リガ, アイズクラウクレス イエラ 2 1, デパートメン
ト オブ メディシナル ケミストリー, ラトビアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス

(72)発明者 ロビンソン, ダニエル
イギリス国 オーエックス 1 4 3 ジーエイチ オックスフォードシャー, アビンドン, ジャック
マン クローズ 2 7

(72)発明者 フィン, ポール

イギリス国 オーエックス 1 1 ビーピー オックスフォードシャー, オックスフォード, ペムブ
ロック ストリート 3 6-3 7, ペムブロック ハウス, インヒブオーエックス リミテッド
(72)発明者 カーン, ナグマ
イギリス国 オーエックス 1 1 7 ユーエス オックスフォードシャー, デイドコット, クローク
デール バック 9

F ターム(参考) 4C033 AA05 AA17 AA20

4C063 AA01 BB06 CC61 CC62 DD04 DD10 DD12 DD14 DD25 DD41
DD52 DD61 EE01

4C072 AA01 AA07 BB02 CC01 CC02 CC12 CC16 EE12 FF07 FF15
GG07 HH02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC80 CB27 CB31 GA07 GA08 GA09
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA37 ZA39 ZA60 ZA68
ZA69 ZA89 ZA96 ZB02 ZB11 ZB15 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35
ZC54