

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年11月10日(2016.11.10)

【公表番号】特表2015-531351(P2015-531351A)

【公表日】平成27年11月2日(2015.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2015-067

【出願番号】特願2015-533237(P2015-533237)

【国際特許分類】

C 07 D 307/66	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/365	(2006.01)
C 07 D 409/04	(2006.01)
A 61 K 31/381	(2006.01)
C 07 D 417/04	(2006.01)
A 61 K 31/427	(2006.01)
C 07 D 405/04	(2006.01)
A 61 K 31/443	(2006.01)
A 61 K 31/4709	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 409/12	(2006.01)
A 61 K 31/4025	(2006.01)
G 01 N 33/15	(2006.01)
G 01 N 33/50	(2006.01)
C 07 K 14/485	(2006.01)

【F I】

C 07 D 307/66	C S P
A 61 P 35/00	
A 61 P 35/04	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 43/00	1 2 3
A 61 K 31/365	
C 07 D 409/04	
A 61 K 31/381	
C 07 D 417/04	
A 61 K 31/427	
C 07 D 405/04	
A 61 K 31/443	
A 61 K 31/4709	
C 07 D 405/12	
C 07 D 409/12	
A 61 K 31/4025	
G 01 N 33/15	Z
G 01 N 33/50	Z
C 07 K 14/485	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月20日(2016.9.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

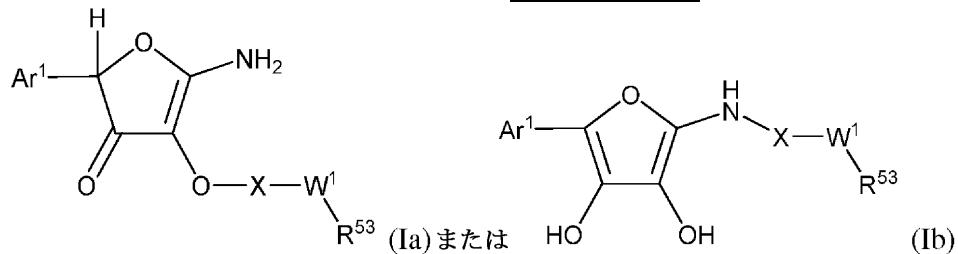
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) - ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法に使用するための、ASPH阻害化合物を含む薬学的組成物であって、ASPH阻害化合物が式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、薬学的組成物：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；
XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；かつ、

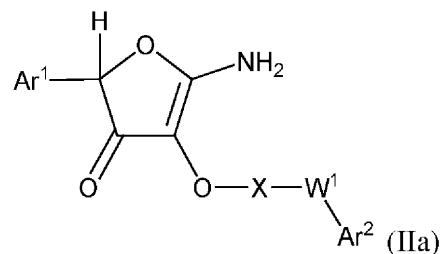
R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇～C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【請求項2】

ASPH阻害化合物が式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

ASPH阻害化合物が式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項2記載の薬学的組成物：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆～C₁₄アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆～C₁₄アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁～C

R_6 アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシリル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項4】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項5】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項6】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項7】

X が $C(O)$ であって W^1 がOであるか、または、 X が $C(S)$ であって W^1 がNR⁵²である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項8】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項9】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシリル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項10】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシリル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項11】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノ

フェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項12】

ASPH阻害化合物が式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項13】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項14】

R^{53} が非置換のメチルまたはエチルである、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項15】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項16】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項17】

X が $C(O)$ であって W^1 が0であるか、または、 X が $C(S)$ であって W^1 が NR^{52} である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項18】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項19】

Ar^1 が、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b が0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項20】

Ar^1 が、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていて

もよい、請求項19記載の薬学的組成物。

【請求項21】

Ar¹がフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項19記載の薬学的組成物。

【請求項22】

ASPH阻害化合物が表3および表4に列挙される化合物より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記腫瘍細胞がASPHを発現する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項24】

前記細胞増殖性障害が膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項25】

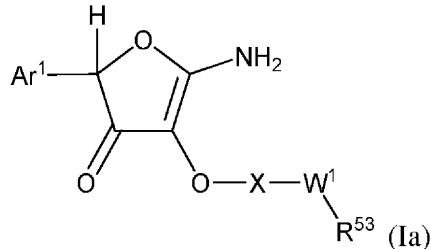
ASPH阻害化合物が静脈内投与、経口投与または皮下投与されるように用いられる、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項26】

ASPH阻害化合物が0.01～50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与されるように用いられる、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項27】

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

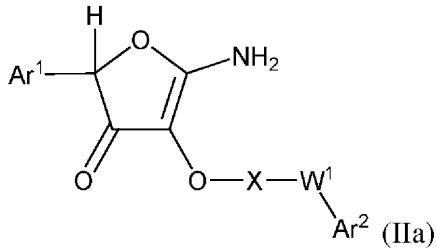
XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり、または、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇～C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルであ

る場合、 R^{53} はメチルまたは非置換フェニルではない。

【請求項 28】

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項27記載の化合物：



式中、

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、 NO_2 、 NO 、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項 29】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項27記載の化合物。

【請求項 30】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項27記載の化合物。

【請求項 31】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項27記載の化合物。

【請求項 32】

X が $C(O)$ であって W^1 がOであるか、または、 X が $C(S)$ であって W^1 が NR^{52} である、請求項27記載の化合物。

【請求項 33】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項27記載の化合物。

【請求項 34】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 NO 、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b が0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)$

)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項27記載の化合物。

【請求項35】

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5～10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁～C₆アルキルであり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁～C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノおよびジ-C₁～C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項34記載の化合物。

【請求項37】

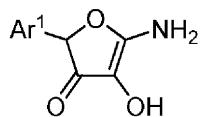
表3より選択される、請求項27記載の化合物。

【請求項38】

薬学的に許容される担体と、請求項27記載の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物。

【請求項39】

請求項30記載の化合物の製造に好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：

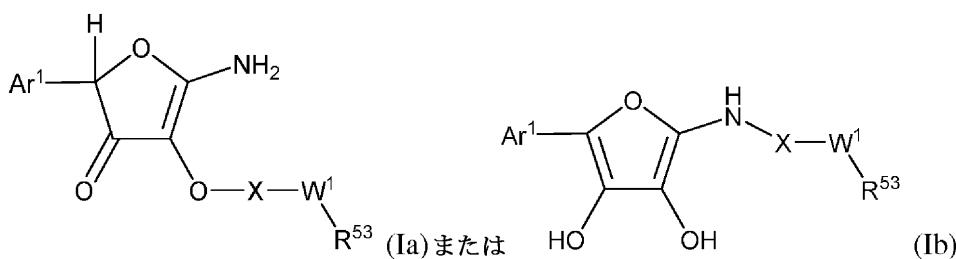


(IIIa)

と、式CISO₂(CR⁵⁰R⁵¹)Ar²のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む、請求項30記載の化合物を製造する方法。

【請求項40】

細胞増殖性障害を処置または予防するための薬学的組成物であって、治療上効率的な量の式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物：



式中、

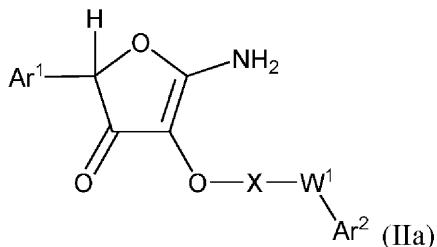
Ar¹は置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇～C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【請求項 4 1】

化合物が式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の薬学的組成物：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆～C₁₄アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆～C₁₄アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項 4 2】

化合物が式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

R⁵³が非置換C₁～C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁～C₆アルキルである、請求項42記載の薬学的組成物。

【請求項 4 4】

ASPH活性を決定し、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された -ケトグルタル酸

およびASPH酵素とを接触させ、-ヒドロキシラーゼ活性を測定する、方法。

【請求項 4 5】

前記-ケトグルタル酸が¹⁴C標識されており、-ヒドロキシラーゼ活性が遊離¹⁴CO₂を検出することで測定される、請求項44記載の方法。

【請求項 4 6】

前記遊離¹⁴CO₂がフィルター上に捕捉され、放射能定量される、請求項45記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での-ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す、請求項44記載の方法。

【請求項 4 8】

前記EGF様ドメインがアミノ酸配列

DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELF

(SEQ ID NO:1)を含む、請求項44記載の方法。

【請求項 4 9】

前記EGF様ドメインペプチドがコンセンサス配列

CDXXXCXXXGNGXCDXXCNNAACXXDGXDC

(SEQ ID NO:2)を含む、請求項44記載の方法。