

(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2007-535554

(P2007-535554A)

(43) 公表日 平成19年12月6日(2007.12.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/27 (2006.01)	C07D 207/27 Z	4C037
C07C 323/62 (2006.01)	C07C 323/62 CSP	4C054
C07D 307/52 (2006.01)	C07D 307/52	4C055
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C056
C07D 295/18 (2006.01)	C07D 295/18 Z	4C062
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 155 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-511000 (P2007-511000)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月28日 (2005. 4. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年12月19日 (2006. 12. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/014778
 (87) 国際公開番号 W02005/105770
 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005. 11. 10)
 (31) 優先権主張番号 60/565, 826
 (32) 優先日 平成16年4月28日 (2004. 4. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/620, 316
 (32) 優先日 平成16年10月20日 (2004. 10. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501384702
 イコス・コーポレーション
 ICOS CORPORATION
 アメリカ合衆国98021ワシントン州ボ
 ゼル、サウス・イースト、トゥエンティエ
 ス・アベニュー22021番
 (71) 出願人 592221528
 バイオジェン・アイデック・エムエイ・イ
 ンコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 142、ケンブリッジ、ケンブリッジ セ
 ンター 14
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

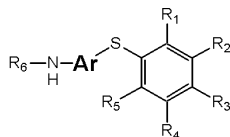
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールフェニルアミノー、アリールフェニルアミドー、およびアリールフェニルエーテルースルフィド誘導体

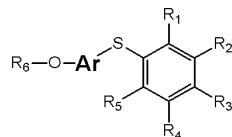
(57) 【要約】

本発明は、一部式 I および III :

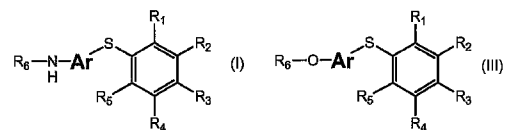
【化 1】



I



III



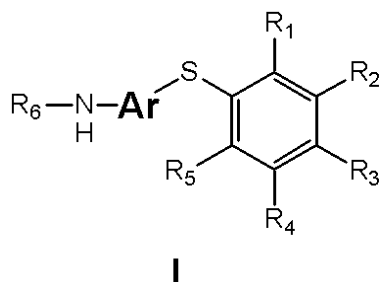
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグに関する。これらの化合物は、炎症性疾患および免疫疾患のような疾患の処置に有用であり得る。本発明はまたこれらの化合物を含む医薬組成物、および対象における炎症を阻害するまたは免疫応答を抑制する方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択され、

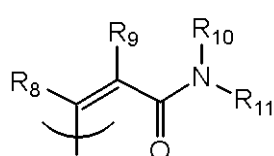
20

ここで、 R_6 はアルデヒド、アルカノイル、アルケニル、アルケンオキシ、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、およびスルホネートから選択される。

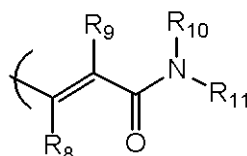
ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

A.

【化 2】



“c i s－シンナミド”



“t r a n s－シンナミド”

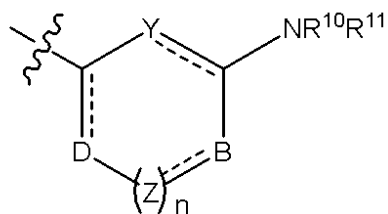
30

(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される) として定義される c i s－シンナミドおよび t r a n s－シンナミドから選択されるシンナミド；

40

B. 式 IV の置換基：

【化 3】



IV

10

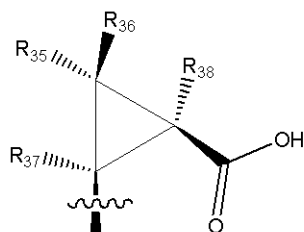
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-\text{C R}^{3\ 1} =$ 、 $-\text{C R}^{3\ 2} \text{ R}^{3\ 3} -$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N} =$ 、および $-\text{N R}^{3\ 4} -$ から選択され；

nは0から3の整数であり；

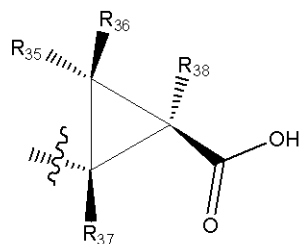
$\text{R}^{3\ 1}$ 、 $\text{R}^{3\ 2}$ 、 $\text{R}^{3\ 3}$ および $\text{R}^{3\ 4}$ は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから選択される)；および

C.

【化 4】

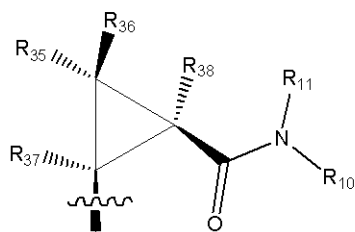


“cis-シクロプロパン酸”

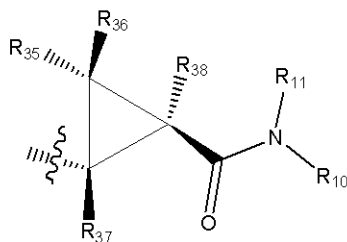


“trans-シクロプロパン酸”

20



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

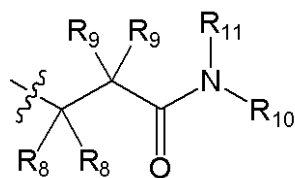
30

(式中、 $\text{R}_{3\ 5}$ 、 $\text{R}_{3\ 6}$ 、 $\text{R}_{3\ 7}$ 、および $\text{R}_{3\ 8}$ は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから選択される)として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；

40

D. 式VIの置換基：

【化 5】



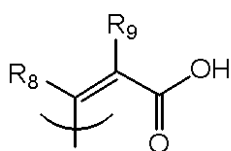
VI

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

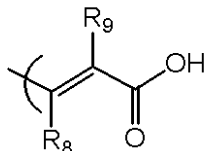
E. 式VIIのケイ皮酸：

10

【化 6】



“cis-ケイ皮酸”



“trans-ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択され、ここで：

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} は、Nと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

30

A_rは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。

40

ただし、 R_6 はアルキルが親化合物のNH基に結合している非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、またはアルキルが親化合物のNH基に結合している非置換ヘテロシクリルアルキルではない。]

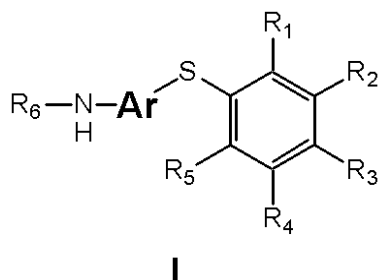
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

50

【請求項 2】

式 I :

【化 7】



10

〔式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択され、

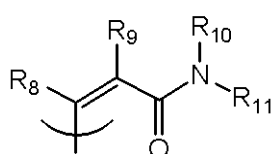
R_6 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される。

20

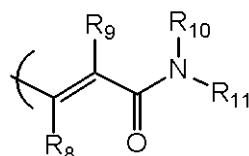
ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

A.

【化 8】



“c i s - シンナミド”



“t r a n s - シンナミド”

30

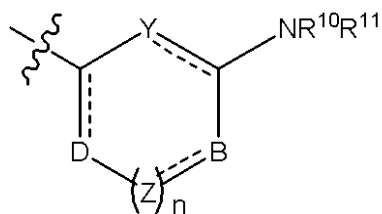
(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される)

40

として定義される c i s - シンナミドおよび t r a n s - シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式 IV の置換基：

【化 9】



IV

10

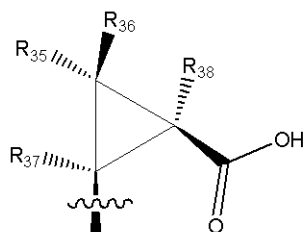
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-\text{CR}^{31} =$ 、 $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N} =$ 、および $-\text{NR}^{34}-$ ；から選択され

nは0から3の整数であり；そして

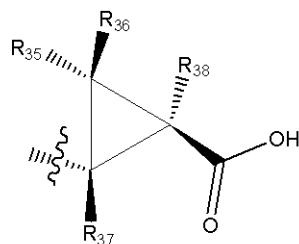
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから選択される)；

C.

【化 10】

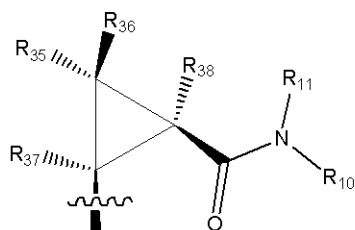


“cis-シクロプロパン酸”

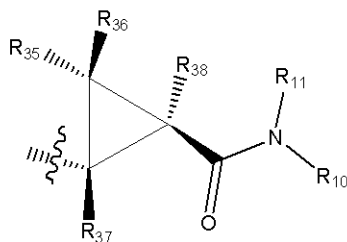


“trans-シクロプロパン酸”

20



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

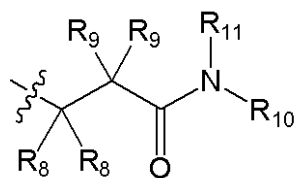
30

(式中、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから選択される)として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；

40

D. 式VIの置換基：

【化 1 1】



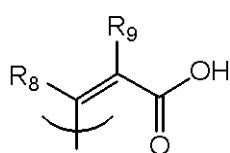
VI

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

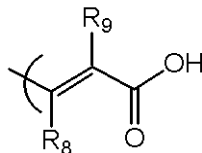
E. 式VIIのケイ皮酸：

10

【化 1 2】



“cis-ケイ皮酸”



“trans-ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択され、ここで：

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

30

A_rは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリー

40

R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。

ただし：

(i) R_6 が水素であるならば、 R_{10} または R_{11} がシクロアルキルであり；そして

50

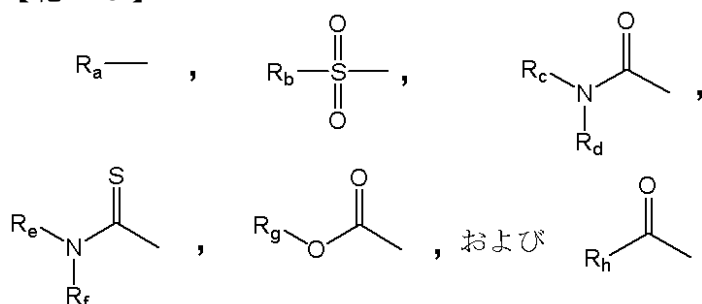
(ii) R_6 はアルキルが親化合物の NH 基に結合している非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、またはアルキルが親化合物の NH 基に結合している非置換ヘテロシクリルアルキルではない。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

【請求項 3】

R_6 が

【化 13】



10

〔式中、

R_a はアルケニル、アルキニル、アリール、アミノ、カルボキシ、シアノ、エーテル、ヘテロシクリル、ケトン、ニトロ、

置換アルキル(該置換アルキルはアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の置換基を有する)、および

20

置換シクロアルキル(該置換シクロアルキルはアルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の置換基を有する)から選択され；

R_b はアルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、カルボキシアルキル、シアノ、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、およびケトンから選択され；

30

R_c 、 R_d 、 R_e 、および R_f は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ケトン、ニトロ、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_c と R_d 、または R_e と R_f は、一体となって置換または非置換 3 から 12 員シクロアルキル環、または置換または非置換 3 から 12 員ヘテロシクリル環(これは N、O、および S から選択される 1 個以上の原子を含む)を形成してよく、

該置換シクロアルキルまたはヘテロシクリル環は、アルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の置換基を含み；

40

R_g は水素、アルキル、アルカノイル、アルデヒド、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、カルボキシ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、およびケトンから選択され；そして

R_h は水素、アルキル、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、アルデヒド、アルコキシ、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、アミド、カルボキシ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロ

50

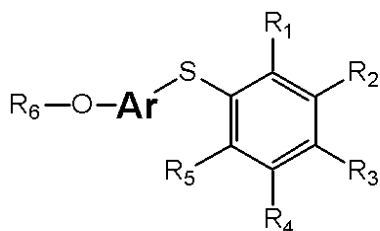
シクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される。]

から選択される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 III:

【化 1 4】



III

10

〔式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択され；

20

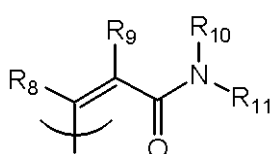
R₆ はアルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基；カルボキシ、シアノ、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、スルホネート、ならびにアルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基から選択され；

ただし、R₁ および R₃ の少なくとも一方が下記：

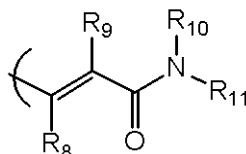
30

A.

【化 1 5】



“cis-シンナミド”



“trans-シンナミド”

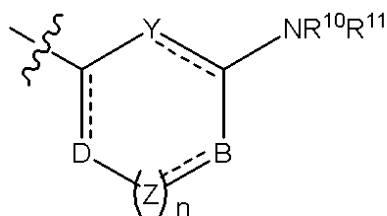
(式中、R₈ および R₉ は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される)

40

として定義される cis-シンナミドおよび trans-シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式 IV の置換基：

【化 1 6】



IV

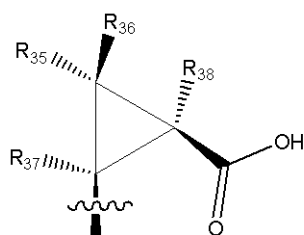
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O$ 10
 $)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から選択され；

nは0から3の整数であり；そして

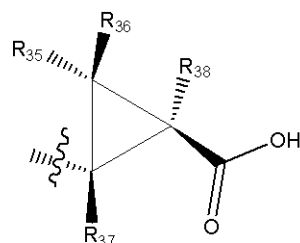
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから選択される)；

C.

【化 1 7】

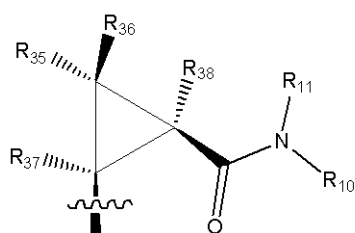


“cis-シクロプロパン酸”

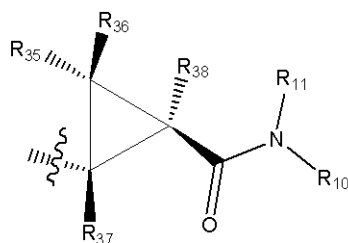


“trans-シクロプロパン酸”

20



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

30

(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから選択され、そして

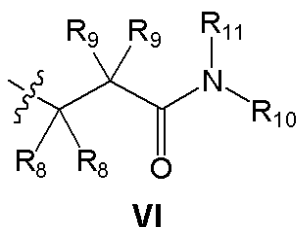
R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから選択される)

40

として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；

D. 式VIの置換基：

【化 1 8】

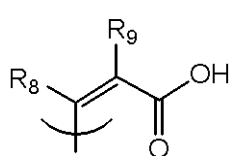


(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

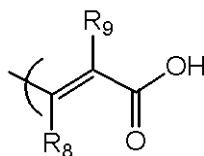
E. 式VIIのケイ皮酸：

10

【化 1 9】



“c i s－ケイ皮酸”



“t r a n s－ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択され、ここで：

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

30

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリー

40

R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。

ただし、 R_6 が置換シクロアルキルであるとき、該置換基はカルボキシ基ではない。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

50

【請求項 5】

R₆ がアルキルチオ、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールチオ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、シクロアルキルカルボニル、エーテル、エステル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、スルホネート、およびチオールから選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R₆ がアルカノイル、アルカノイルアルキル、アミノ、アミド、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボキシシクロアルキルアルキル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、およびスルホニルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 7】

R₆ がカルボニル基に結合したアルキル基を含むアルカノイルであり、ここで、該アルキル基は、非置換であるか、またはアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の基で置換されている、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 8】

R₆ が、アルコキシ、アルキル、アミノ、およびから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたヘテロシクリルアルキル基を含むアルカノイルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R₆ がアミノおよびヒドロキシから選択された少なくとも 1 個の基で置換されたアルカノイルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R₆ が、アルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択された少なくとも 1 個の基で置換されたシクロアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 11】

R₆ がアルキル、カルボキシ、およびカルボキシアルキルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたシクロアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

R₆ が、非置換であるか、またはアルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 13】

R₆ がアルキル、アルカノイル、アミド、アリールカルボニル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、ヘテロシクリルカルボニル、スルホニル、およびオキソから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 1 4】

R₆ がアリアル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルボキシ、およびヒドロキシから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたアルキルで置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

R₆ がアルカノイルおよびエステルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたヘテロシクリルであり、ここで、該アルカノイルおよびエステルのカルボニルは、アルケンオキシ、アルコシアルコキシ、アルコシアルコシアルキル、アルコシアルキル、アミノアルキル、およびヒドロキシアルキルから選択される置換基に結合している、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

R₆ がアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリアル、アリアルチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

R₆ がアミド、アミノ、アリアル、アリアルカルボニル、カルボキシシクロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 1 8】

R₆ がアルキル、アルカノイル、およびアルコシカルボニルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたヘテロシクリルで置換されたアルキル、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 9】

R₆ がヒドロキシ基で置換されたアリアルで置換されたアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 0】

R₆ が水素、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルチオ、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたアミドである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 2 1】

R₆ がアルキル、アルカノイル、アリアル、アリアルアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、およびヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたアミドである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 2】

R₆ がチオアミドである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 2 3】

R₆ がアルコキシ基で置換されたアルカノイルで置換されたアミドである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 4】

R₆ がアルカノイル、アルコシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アリアルアルコシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、エステル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、およびチオカルボニルから選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

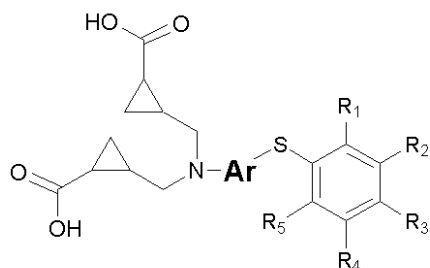
50

R₆ がアルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびスルホニルアルキルから選択される少なくとも 1 個の基で置換されたスルホニルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 26】

式 V :

【化 20】



V

10

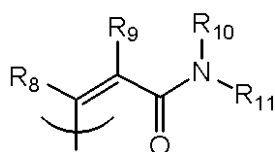
〔式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される。ただし、R₁ および R₃ の少なくとも一方が下記

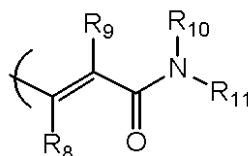
20

A.

【化 21】



“cis-シンナミド”



“trans-シンナミド”

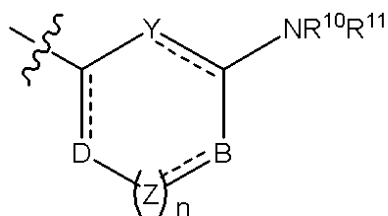
30

(式中、R₈ および R₉ は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される) として定義される cis-シンナミドおよび trans-シンナミドから選択されるシンナミド；

40

B. 式 IV の置換基：

【化 2 2】



IV

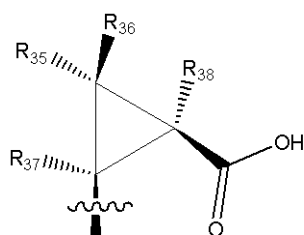
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O$ 10
 $)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から選択され；

nは0から3の整数であり；そして

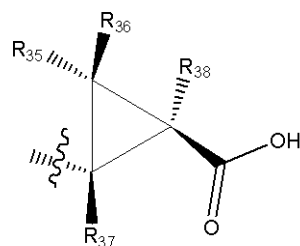
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから選択される)；

C.

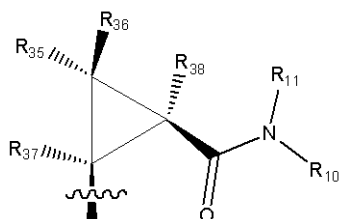
【化 2 3】



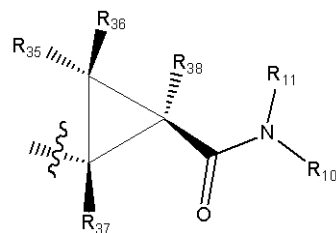
“cis-シクロプロパン酸”



“trans-シクロプロパン酸”



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

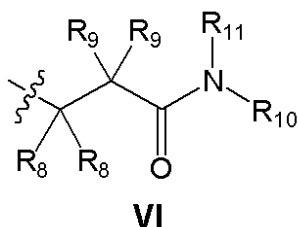
(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから選択され、そして

R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから選択される)

として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体； 40

D. 式VIの置換基：

【化 2 4】

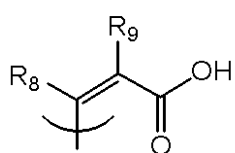


(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

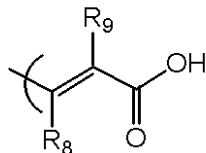
E. 式VIIのケイ皮酸：

10

【化 2 5】



“c i s－ケイ皮酸”



“t r a n s－ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択され、ここで：

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

30

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有

40

基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、
 R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、式VIIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。]

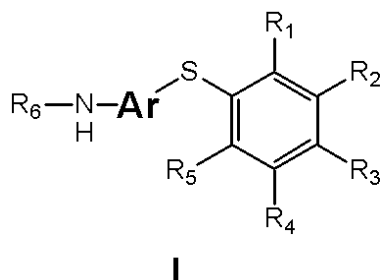
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

50

【請求項 27】

式 I :

【化 26】



10

〔式中、

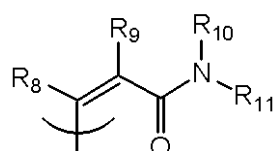
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が、下記：

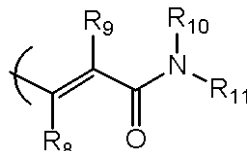
20

A.

【化 27】



“cis-シンナミド”



“trans-シンナミド”

(式中、 R_6 はアルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択され、

30

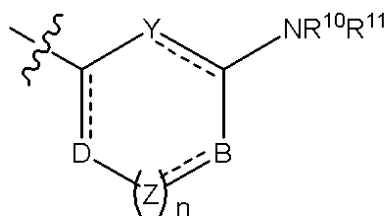
R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される)

40

として定義される cis-シンナミドおよび trans-シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式 IV の置換基：

【化 2 8】



IV

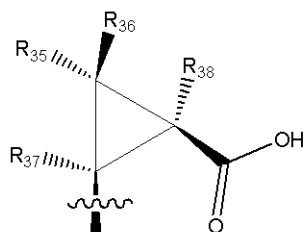
(式中、D、B、YおよびZは各々 $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から成る群から独立してから選択され；

nは0から3の整数であり；そして

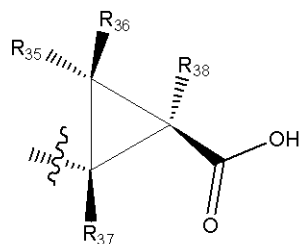
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；

C.

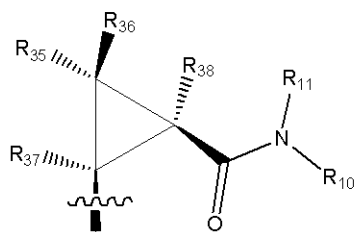
【化 2 9】



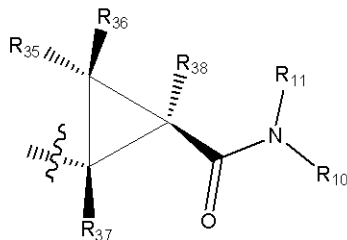
“cis-シクロプロパン酸”



“trans-シクロプロパン酸”



“cis-シクロプロパンアミド”

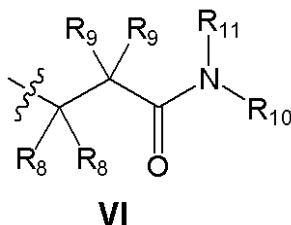


“trans-シクロプロパンアミド”

(式中、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから選択される)として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；

D. 式VIの置換基：

【化 3 0】

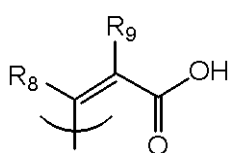


(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

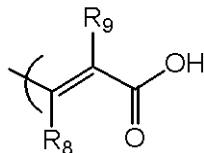
E. 式VIIのケイ皮酸：

10

【化 3 1】



“c i s－ケイ皮酸”



“t r a n s－ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択される c i s－シンナミドまたは t r a n s－シンナミドであり、ここで：

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

30

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有

40

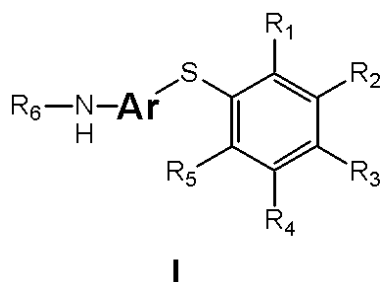
基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択される。]

の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

式 I：

【化 3 2】



〔式中、

10

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アミノ、ハロアルキル、およびハロゲンから選択され、

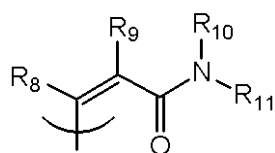
R_6 はアミド、エステル、ヘテロシクリル、スルホニル、スルホネート、置換アルキル、置換シクロアルキル；およびアミノアルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、およびヒドロキシアルキルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

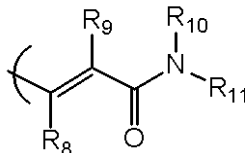
A.

【化 3 3】

20



“c i s－シンナミド”



“t r a n s－シンナミド”

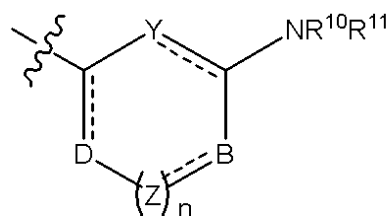
(式中、 R_8 および R_9 は各々水素である)

として定義される c i s－シンナミドまたは t r a n s－シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式IVの置換基：

30

【化 3 4】

**IV**

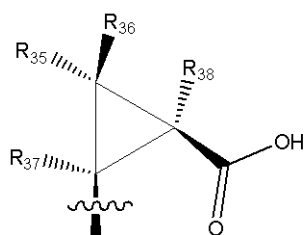
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-CH=$ および $-N=$ から成る群から選択され、そして

40

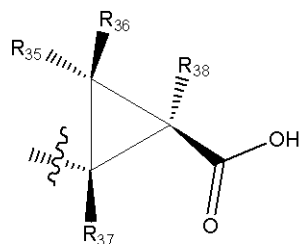
n は1である)；

C.

【化 3 5】

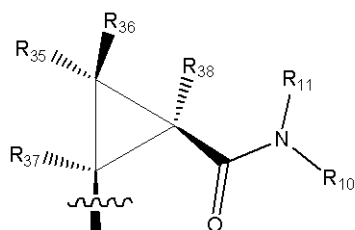


“cis-シクロプロパン酸”

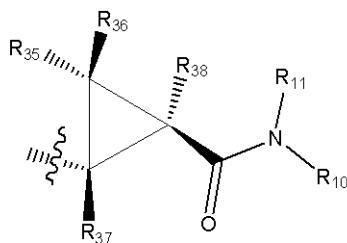


“trans-シクロプロパン酸”

10



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

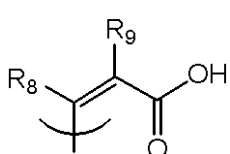
20

(式中、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、および R_{38} は各々水素である)

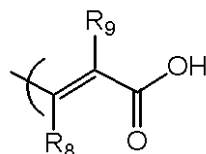
として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；および

D. 式VIIのケイ皮酸：

【化 3 6】



“cis-ケイ皮酸”



“trans-ケイ皮酸”

30

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択されるcis-シンナミドまたはtrans-シンナミドであり、ここで：

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、エステル、エーテル、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルデヒド、アルカノイル、アミド、アミノ、カルボキシ、エーテル、エステル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、およびスルホニルから独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

40

Arはフェニルである。

ただし、 R_6 はルキルが親化合物のNH基に結合している非置換カルボキシアルキル、またはアルキルが親化合物のNH基に結合している非置換ヘテロシクリルアルキルではない。]

の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R_1 および R_2 がハロアルキルであり、 R_3 が“trans-シンナミド”であり、 R_4 および R_5 が水素であり、そしてArがアリール環である、請求項1から28のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

50

R₃ が “ c i s - シンナミド ” または “ t r a n s - シンナミド ” であり、そして R₁ が “ c i s - シンナミド ” または “ t r a n s - シンナミド ” ではない、請求項 1 から 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 1】

R₃ が式 IV の置換基であり、そして R₁ が式 IV の置換基ではない、請求項 1 から 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 2】

R₃ がシクロプロピル誘導体であり、そして R₁ がシクロプロピル誘導体ではない、請求項 1 から 31 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 3】

R₃ が式 VI の置換基であり、そして R₁ が式 VI の置換基ではない、請求項 1 から 32 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 4】

R₃ が式 VII の置換基であり、そして R₁ が式 VII の置換基ではない、請求項 1 から 33 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 5】

R₁ および R₂ が水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、およびニトロから選択される、請求項 1 から 34 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 6】

R₈ および R₉ が各々独立して水素、アルデヒド、アルカノイル、アルキル、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択され、そして

R₁₀ および R₁₁ が N と一体となって少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成しないとき、R₁₀ および R₁₁ が各々独立して水素、アルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アミド、アルコキシ、アリール、アリールチオ、アリールカルボニル、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、およびスルホニルおよびチオールから選択される、請求項 1 から 35 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 7】

R₁₀ および R₁₁ が各々独立してアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリール、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアミノから選択される、請求項 1 から 36 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 8】

R₁₀ および R₁₁ が N と一体となって、アルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルアミノ、アルカノイルオキシアルキル、アルカノイルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アミノアルキル、アミノアルカノイル、アミノカルボニル、アリールスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルデヒド、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルカノイル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノカルボニル、およびテトラゾリルから独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する、請求項 1 から 37 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 9】

R₁₀ および R₁₁ が N と一体となってモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、およびチオモルホリニルから選択されるヘテロシクリル基を形成する、請求項 1 から 38 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 40】

化合物が、I C A M-1 / L F A-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して約 1.0 μM 未満またはそれに等しい I C₅₀ を有する、請求項 1 から 39 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 41】

化合物が、I C A M-1 / L F A-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して約 0.1 μM 未満またはそれに等しい I C₅₀ を有する、請求項 40 記載の化合物。

10

【請求項 42】

化合物が、I C A M-1 / L F A-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して約 0.01 μM 未満またはそれに等しい I C₅₀ を有する、請求項 41 記載の化合物。

【請求項 43】

化合物が、I C A M-1 / L F A-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して約 0.001 μM 未満またはそれに等しい I C₅₀ を有する、請求項 42 記載の化合物。

【請求項 44】

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 3.0 μM 未満またはそれに等しい E C₈₀ を有する、請求項 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 45】

20

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 0.3 μM 未満またはそれに等しい E C₈₀ を有する、請求項 44 記載の化合物。

【請求項 46】

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 0.03 μM 未満またはそれに等しい E C₈₀ を有する、請求項 45 記載の化合物。

【請求項 47】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 48】

さらに薬学的に許容される担体を含む、請求項 47 記載の医薬組成物。

【請求項 49】

30

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症性疾患の処置法。

【請求項 50】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫疾患の処置法。

【請求項 51】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症を阻害する方法。

【請求項 52】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫応答を抑制する方法。

40

【請求項 53】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、I C A M-1 と L F A-1 の相互作用が関連する疾患の処置法。

【請求項 54】

化合物が L F A-1 の相互作用ドメインに結合する、請求項 53 記載の方法。

【請求項 55】

請求項 1 から 46 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、少なくとも一部が L F A-1 により介在される疾患の処置法。

【請求項 56】

50

請求項 1 から 4 6 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを
含む、L F A - 1 阻害剤に応答する疾患の処置法。

【請求項 5 7】

請求項 1 から 4 6 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与すること
を含む、乾癬の処置法。

【請求項 5 8】

乾癬が慢性斑状乾癬である、請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 5 9】

乾癬が膿疱性乾癬である、請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 6 0】

乾癬が滴状乾癬である、請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 6 1】

乾癬が乾癬性紅皮症である、請求項 5 7 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2004年4月28日出願の米国仮出願番号60/565,826、および
2004年10月20日出願の米国仮出願番号60/620,316の利益を主張し、そ
れらの内容は、引用によりその全体を包含する。

【0002】

発明の分野

本発明は、炎症性疾患および免疫疾患の処置に有用な小分子L F A - 1 アンタゴニス、
これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物の製造法、および哺乳動物において炎
症を阻害する、または免疫応答を調節もしくは抑制する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

白血球機能関連抗原-1 (本明細書では" L F A - 1 "と呼び、C D 1 1 a / C D 1 8 と
してもまた既知)は、全白血球上に発現される、ヘテロ二量体細胞表面接着受容体である
。L F A - 1 に対する既知のカウンター受容体は、細胞内接着分子-1、2、および3
(I C A M - 1、I C A M - 2、および I C A M - 3)である。L F A - 1 / I C A M の機
能的相互作用は、多くの炎症性過程としばしば関連する。L F A - 1 は、炎症反応におい
て二重の役割を果たし得る：それは、T細胞の活性渦中の共刺激分枝として作用でき、そ
して、白血球の再循環と関連する接着相互作用に関与できる(レビューのために；T. A. S
pringer et al., Nature 1990, 346, 425-434およびM. Lub et al., Immunology Today 1
995, 16, 479-483参照)。

【0004】

活性化T細胞はしばしば免疫応答における重要なメディエーターであり、他の免疫細胞
を炎症の部位に引き寄せるサイトカインおよびケモカインの分泌を介して、またはエフェ
クター機能の獲得を介して機能する。T細胞活性化を導くシグナル伝達事象は、T細胞と
抗原提示細胞(A P C)の間の接着性相互作用の結果として発生し得る。T細胞は、A P C
の表面上の抗原/M H C (主要組織適合性複合体)複合体の一部として、それらの独特な同
族抗原を認識する、特異的T細胞受容体(T C R)を発現する。T C R 相互作用のアビディ
ティは弱く、L F A - 1 / I C A M - 1 によりもたらされるような付加的接着性相互作用
が、細胞-細胞接触を安定化させ、そして同時刺激シグナルを提供するために必要であ
り得る。本接触部位内で、抗原受容体、接着分子および同時刺激分子は、空間時間的方法
で協調して、T細胞活性化を達成するために必要な安定な"免疫学的シナプス"(I S)を形
成する。Monks et al., Nature 395(6697): 82-86, 1998; S.-Y. Tseng et al., Curr Opin
Cell Biol 14(5): 575-580, 2002; M. Krummel et al., Curr Opin Immunol 14(1): 66
-74, 2002を参照。L F A - 1 特異的遮断抗体でのL F A - 1 / I C A M - 1 相互作用の

10

20

30

40

50

阻害は、インビトロで(Calhoun et al., Transplantation 68: 1144, 1999)および多くの炎症の動物モデルによりT細胞活性化を阻害することが既知である。

【0005】

炎症は、典型的に血管透過性の増大ならびに流体および血漿タンパク質の浸出を伴う血管拡張を含む、事象のカスケードの結果である。この血管完全性の破壊は、炎症性細胞の浸潤に先立つか、または同時である。最初の病変の部位で産生された炎症メディエーターは、炎症性細胞を障害部位に動員するために働く。これらのメディエーター(ケモカイン、例えばIL-8、MCP-1、MIP-1、およびRANTES、補体フラグメントおよび脂質メディエーター)は、白血球に対して走化性活性を有し、炎症性細胞の炎症した病変に誘引する。循環している白血球の炎症部位への局在をもたらす、これらの走化性メディエーターは、細胞が正確な場所で血管内皮を横切ることを必要とする。この白血球動員は、細胞接着と呼ばれる過程により達成される。

10

【0006】

細胞接着は、白血球が最初に血管内皮の特異的領域に接着し、次いで内皮バリアを通して炎症した組織に遊走させる、協調的に制御された一連の段階を介して起こる(T. A. Springer, Cell, 76: 301-314, 1994; M. B. Lawrence et al., Cell, 65: 859-873, 1991; U. von Adrian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 7538-7542, 1991; およびK. Ley et al., Blood, 77: 2553-2555, 1991)。これらの段階は、インテグリン、Igスーパーファミリーメンバー、およびセレクトリンのような接着分子のファミリーが介在し、これらは、循環している白血球の表面上および血管内皮細胞上に発現している。

20

【0007】

最初に、白血球は、炎症の領域を裏打ちする血管内皮細胞に沿って回転する。本回転工程は、白血球と炎症した内皮の管腔表面の間のセレクトリン-炭水化物相互作用またはインテグリン-Igスーパーファミリーメンバー相互作用のいずれかが介在する。セレクトリンおよびIgスーパーファミリーメンバーの両方を発現する内皮は、TNF- α およびインターロイキン-1のような炎症性メディエーターの作用に対する応答が上方制御されている。回転は、循環している白血球の炎症領域中での速度を低下させ、細胞が内皮細胞により強固に接着することを可能にする。この堅固な接着は、回転している白血球の表面上に提示されたインテグリン分子と、内皮細胞の表面上のそれらのカウンター受容体(Igスーパーファミリー分子)の相互作用により達成される。本Igスーパーファミリー分子または細胞接着分子(CAM)は、正常血管内皮細胞上では発現されないか、または低レベルで発現される。本接着過程は、白血球の回転および血管内皮への堅固な接着を介在するために、血管内皮細胞の表面上のセレクトリンおよびCAMの誘発された発現に依存する。接着過程における最終事象は、内皮細胞バリアを通る白血球の管外遊出および炎症の部位への走化性勾配に沿った移動である。

30

【0008】

内皮細胞上のICAM-1(CD54)と白血球上のインテグリンLFA-1の相互作用は、内皮-白血球接触において重要な役割を果たす。高親和性LFA-1を担持する白血球は、ICAM-1との相互作用を介して内皮細胞に接着し、脈管構造から周囲組織への管外遊出の過程を開始させる。故に、ICAM-1/LFA-1相互作用を遮断する薬剤は、炎症反応におけるこの初期段階を抑制する。この背景と一致して、ICAM-1ノックアウトマウスは、炎症反応において多くの異常を有する。

40

【0009】

LFA-1の挿入ドメイン(Iドメイン)に結合する化合物は、内皮細胞-白血球接着を、LFA-1とICAM-1およびICAM-3の相互作用の遮断により中断できる。これらの化合物は、急性および慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、腫瘍転移、同種移植片拒絶反応、および再灌流傷害のような白血球輸送またはT細胞活性化が役割を有する疾患の処置または予防に有用であり得る。

【発明の開示】

【0010】

50

本発明は、新規化合物およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の化合物は、LFA-1のIドメインに結合できる。

【0011】

一つの態様において、本発明の化合物は、シンナミド基で置換された、ジアリールスルフィドまたはアリール-ヘテロアリールスルフィドのような二芳香族性スルフィドである。本シンナミド官能性は、架橋している硫黄原子に対してオルト-またはパラ位のいずれかに位置し得る。いずれかまたは両方の芳香環の適当な置換を使用して、種々の生化学、物理化学および薬物動力学特性を調節することができる。本シンナミド基は容易に修飾できる；種々の2級および3級アミドを活性にでき、そして、別法としてヘテロ環式環をその位置で結合できる。このシンナミド官能性は物理化学および薬物動力学特性の調節に有用であり得る。

10

【0012】

一つの態様において、本発明の化合物は、一方のアリールがシンナミド基で、そして、他方のアリールまたはヘテロアリールが2級アミンで置換されたジアリールスルフィドおよびアリール-ヘテロアリールスルフィドである。本発明は、さらにジアリールスルフィドおよびアリール-ヘテロアリールスルフィドの製造法に関する。

【0013】

本発明の化合物は、急性および慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、腫瘍転移、同種移植片拒絶反応、および再灌流傷害のような疾患の処置に使用できる。故に、本発明のある態様は、哺乳動物における、炎症性疾患および免疫疾患を処置する方法、および炎症を阻害するまたは免疫応答を抑制する方法を含む。

20

【0014】

前記の一般的記載および下記の詳細な記載の両方共例示であり、説明のためだけであり、特許請求の範囲のように本発明の限定ではないことは理解すべきである。

【0015】

詳細な記載

定義

特記されない限り、化学基は、置換されていないおよび置換された基を言及する。

【0016】

本明細書で使用する用語"アルデヒド"は、ラジカル-CHOを意味する。

30

【0017】

本明細書で使用する用語"アルデヒドヒドラゾン"は、ラジカル-CH=N-NR₁₂R₁₃(ここで、R₁₂およびR₁₃は、水素、アルキル、アリール、またはシクロアルキルから独立して選択される)を意味する。

【0018】

本明細書で使用する用語"アルカノイル"は、アルキル基に結合したカルボニル基を意味する。

【0019】

本明細書で使用する用語"アルカノイルアミノ"は、アミノ基に結合したアルカノイル基、例えば、-C(O)-アルキル-アミノ-を意味する。

40

【0020】

本明細書で使用する用語"アルカノイルアミノアルキル"は、アルキル基に結合したアルカノイルアミノ基、例えば、-C(O)-アルキル-アミノ-アルキル-を意味する。

【0021】

本明細書で使用する用語"アルカノイルオキシ"は、酸素に結合したアルカノイル基、例えば、-C(O)-アルキル-O-を意味する。

【0022】

本明細書で使用する用語"アルカノイルオキシアルキル"は、アルキル基に結合したアルカノイルオキシ基、例えば、-C(O)-アルキル-O-アルキル-を意味する。

【0023】

50

本明細書で使用する用語"アルケンオキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルケンオキシ基、例えば、 —O—アルケン—C(O)— を意味する。

【0024】

本明細書で使用する用語"アルケニル"は、少なくとも1個の炭素—炭素二重結合を有する2—20個の炭素原子の不飽和直鎖または分枝鎖、例えば2—12個、2—10個、または2—6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【0025】

本明細書で使用する用語"アルコキシ"は、酸素に結合したアルキル基を意味する。"アルコキシ"基は、所望によりアルケニル("アルケンオキシ")基またはアルキニル("アルキンオキシ")基を含んでよい。

10

【0026】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアルコキシ基、例えば、 $\text{—アルキル—O—C(O)—アルキル—}$ を意味する。

【0027】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルコキシ"は、別のアルコキシ基に結合したアルコキシ基、例えば、 —O—アルキル—O—アルキル— を意味する。

【0028】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルキル"は、アルキル基に結合したアルコキシ基、例えば、 —アルキル—O—アルキル— を意味する。

【0029】

20

本明細書で使用する用語"アルコキシアルキルカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルコキシアルキル基、例えば、 $\text{—アルキル—O—アルキル—C(O)—}$ を意味する。

【0030】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルコキシ基、例えば、 —C(O)—O—アルキル— を意味する。

【0031】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニルアルキル"は、アルキル基に結合したアルコキシカルボニル基、例えば、 $\text{—アルキル—C(O)—O—アルキル—}$ を意味する。

【0032】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニルアミド"は、アミド基に結合したアルコキシカルボニル基、例えば、 —アミド—C(O)—O—アルキル— を意味する。

30

【0033】

本明細書で使用する用語"アルキル"は、1—20個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖基、例えば1—12個、1—10個、または1—6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【0034】

本明細書で使用する用語"アルキル(アルコキシカルボニルアルキル)アミノ"は、1個のアルキル基および1個のアルコキシカルボニルアルキル基で置換されたアミノ基、例えば、 $\text{—アルキル—C(O)—O—アルキル—アミノ—アルキル—}$ を意味する。

【0035】

40

本明細書で使用する用語"アルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアルキル基を意味する。"アルキルスルホニル"基は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【0036】

本明細書で使用する用語"アルキルスルホニルアミド"は、アミド基に結合したアルキルスルホニル基、例えば、 $\text{—アルキル—SO}_2\text{—アミド—}$ を意味する。

【0037】

本明細書で使用する用語"アルキルチオ"は、硫黄原子に結合したアルキル基を意味する。"アルキルチオ"基は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【0038】

50

本明細書で使用する用語"アルキニル"は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する、2-20個の炭素原子の不飽和直鎖または分枝鎖基、例えば2-12個、2-10個、または2-6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【0039】

本明細書で使用する用語"アミド"は、 $-R_{16}C(O)N(R_{14})-$ 、 $-R_{16}C(O)N(R_{14})R_{15}-$ 、または $-C(O)NR_{14}R_{15}$ (ここで、 R_{14} および R_{15} は、各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、アリーール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、チオ、およびスルホニルから選択され、そして R_{16} は水素、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリーール、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、およびチオから選択される)の形のラジカルを意味する。本アミドは、炭素、窒素、 R_{14} 、 R_{15} 、または R_{16} を介して他の基に結合できる。本アミドはまた環状であってよく、例えば R_{14} と R_{15} 、 R_{16} と R_{14} 、または R_{16} と R_{15} が一体となって3から12員環、例えば3から10員環を形成してよい。用語"アミド"は、アルカノイルアミノアルキル、アミドアルキル(親分子基にアルキルを介して結合)、アルキルアミド(親分子基にアミドを介して結合)、アリーールアミド、アミドアリーール、スルホンアミドなどの基を含む。用語"アミド"はまたウレア、カルバメート、およびそれらの環状形態も含む。

10

【0040】

本明細書で使用する用語"アミドアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアミド基、例えば、 $-アミド-アルキル-O-$ を意味する。

20

【0041】

本明細書で使用する用語"アミノ"は、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-N(R_{17})R_{18}-$ 、または $-R_{18}N(R_{17})R_{19}-$ (ここで、 R_{17} 、 R_{18} 、および R_{19} は水素、アルキル、アルケニル、アルカノイル、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アリーール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、チオ、およびスルホニルから独立して選択される)の形のラジカルを意味する。本アミノは、親分子基に窒素、 R_{17} 、 R_{18} または R_{19} を介して結合できる。本アミノはまた環状であってよく、例えば R_{17} 、 R_{18} 、および R_{19} の任意の2個が一体となって、またはNと共に3から12員環、例えば、モルホリノまたはピペリジニルを形成してよい。用語"アミノ"は、アミノアルキル(親分子基にアルキルを介して結合)、アルキルアミノ(親分子基にアミノを介して結合)、アリーールアミノ、アミノアリーール、スルホンアミノなどの基を含む。用語アミノはまた、任意のアミノ基の対応する4級アンモニウム塩、例えば、 $-[N(R_{17})(R_{18})(R_{19})]^+$ を含む。

30

【0042】

本明細書で使用する用語"アミノアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアミノ基、例えば、 $-C(O)-アルキル-アミノ-$ を意味する。

【0043】

本明細書で使用する用語"アミノアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアミノ基、例えば、 $-O-アルキル-アミノ-$ を意味する。

40

【0044】

本明細書で使用する用語"アミノカルボニル"は、カルボニル基に結合したアミノ基を意味する。

【0045】

本明細書で使用する用語"アミノスルホニル"は、スルホニル基に結合したアミノ基を意味する。

【0046】

本明細書で使用する用語"アリーール"は、単、二、または他の多炭素環式、芳香環系を意味する。本アリーール基は、所望により、アリーール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される1個以上の環に縮合していてよい。本発明のアリーール基は、アルキル、

50

アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオから選択される基で置換されている。

【0047】

本明細書で使用する用語"アリールアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアリール基、例えば、 $-C(O)-アルキル-アリール-$ または $-アルキル-C(O)-アリール-$ を意味する。

【0048】

本明細書で使用する用語"アリールアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアリール基、例えば、 $-O-アルキル-アリール-$ または $-アリール-O-アルキル-$ を意味する。 10

【0049】

本明細書で使用する用語"アリールアルコキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアリールアルコキシ基を意味する。

【0050】

本明細書で使用する用語"アリールアルキル"は、アルキル基に結合したアリール基を意味する。

【0051】

本明細書で使用する用語"アリールアルキルアミド"は、アミド基に結合したアリールアルキル基、例えば、 $-アルキル-アリール-アミド-$ または $-アリール-アルキル-アミド-$ を意味する。 20

【0052】

本明細書で使用する用語"アリールアルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアリールアルキル基、例えば、 $-アルキル-アリール-スルホニル-$ または $-アリール-アルキル-スルホニル-$ を意味する。

【0053】

本明細書で使用する用語"アリールカルボキシ"は、カルボキシ基に結合したアリール基、例えば、 $-アリール-COOH$ または $-アリール-COONa$ のような塩を意味する。

【0054】

本明細書で使用する用語"アリールカルボキシアミド"は、アミド基に結合したアリールカルボキシ基、例えば、 $-アミド-アリール-COOH$ または $-アミド-アリール-COONa$ のような塩を意味する。 30

【0055】

本明細書で使用する用語"アリールオキシ"は、酸素原子に結合したアリール基を意味する。

【0056】

本明細書で使用する用語"アリールオキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアリールオキシ基、例えば、 $-C(O)-O-アリール-$ または $-O-アリール-C(O)-$ を意味する。

【0057】

本明細書で使用する用語"アリールスルホニル"は、スルホニル基に結合したアリール基、例えば、 $-S(O)_2-アリール-$ を意味する。 40

【0058】

本明細書で使用する用語"アリールスルホニルアミド"は、アミド基に結合したアリールスルホニル基、例えば、 $-アミド-S(O)_2-アリール-$ を意味する。

【0059】

本明細書で使用する用語"カルボニル"は、ラジカル $-C(O)-$ を意味する。

【0060】

本明細書で使用する用語"カルボニル含有基"は、ラジカル $-C(O)-$ を含む全ての基を意味する。カルボニル含有基の例は、アルデヒド、アルカノイル、アリールカルボニル、 50

アミド、ケトン、カルボキシ、シクロアルキルカルボニル、およびヘテロシクリルカルボニルを含む。

【0061】

本明細書で使用する用語"カルボキシ"は、ラジカル-COOHを意味する。用語"カルボキシ"はまた-COONaなどのような塩を含む。

【0062】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したアルコキシ基、例えば、-O-アルキル-COOHまたは-O-アルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0063】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルキル"は、アルキル基に結合したカルボキシ基、例えば、-アルキル-COOHまたは-アルキル-COONaなどのような塩を意味する。"カルボキシルアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【0064】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルキルカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシアルキル基、例えば、-C(O)-アルキル-COOHまたは-C(O)-アルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0065】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルキルシクロアルキル"は、シクロアルキル基に結合したカルボキシアルキル基、例えば、-シクロアルキル-アルキル-COOHまたは-シクロアルキル-アルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0066】

本明細書で使用する用語"カルボキシアミド"は、カルボキシ基に結合したアミド基、例えば、-アミド-COOHまたは-アミド-COONaなどのような塩を意味する。

【0067】

本明細書で使用する用語"カルボキシアミノ"は、カルボキシ基に結合したアミノ基、例えば、-アミノ-COOHまたは-アミノ-COONaなどのような塩を意味する。

【0068】

本明細書で使用する用語"カルボキシアミノカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシアミノ基、例えば、-C(O)-アミノ-COOHまたは-C(O)-アミノ-COONaなどのような塩を意味する。

【0069】

本明細書で使用する用語"カルボキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシ基、例えば、-C(O)-COOHまたは-C(O)-COONaなどのような塩を意味する。

【0070】

本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したシクロアルコキシ基、例えば、-O-シクロアルキル-COOHまたは-C(O)-シクロアルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0071】

本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルキル"は、カルボキシ基に結合したシクロアルキル基、例えば、-シクロアルキル-COOHまたは-シクロアルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0072】

本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルキルアルキル"は、アルキル基に結合したカルボキシシクロアルキル基、例えば、-アルキル-シクロアルキル-COOHまたは-アルキル-シクロアルキル-COONaなどのような塩を意味する。

【0073】

本明細書で使用する用語"カルボキシチオアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したチオ

10

20

30

40

50

アルコキシ基、例えば、 $-S-$ アルキル $-COOH$ または $-S-$ アルキル $-COONa$ などのような塩を意味する。

【0074】

本明細書で使用する用語"シアノ"は、ラジカル $-CN$ を意味する。

【0075】

本明細書で使用する用語"シクロアルコキシ"は、酸素に結合したシクロアルキル基、例えば、 $-O-$ シクロアルキル $-$ を意味する。

【0076】

本明細書で使用する用語"シクロアルキル"は、シクロアルカン、例えば、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、およびシクロペンテンから、1個の水素原子の除去により誘導された3-12個の炭素の一価飽和または不飽和環状、二環式、または架橋二環式炭化水素基を意味する。シクロアルキル基は、アルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールで置換されていてよい。シクロアルキル基は、親分子基にその置換基のいずれかを介して結合していてよい。シクロアルキル基は、他のシクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基に縮合していてよい。

10

【0077】

本明細書で使用する用語"シクロアルキルアルキル"は、アルキル基に結合したシクロアルキル基、例えば、 $-$ アルキル $-$ シクロアルキル $-$ を意味する。

20

【0078】

用語"エステル"は、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)O-R_{20}-$ 、 $-R_{21}C(O)O-R_{20}-$ 、または $-R_{21}C(O)O-$ (ここで、 O は水素に結合しておらず、そして R_{20} および R_{21} は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ケトン、およびチオであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。 R_{21} は水素であり得るが、 R_{20} は水素ではあり得ない。本エステルは環状であってよく、例えば炭素原子と R_{20} 、酸素原子と R_{21} 、または R_{20} と R_{21} が一体となって3から12員環を形成し得る。エステルの例は、アルコキシアルカ

30

【0079】

用語"エーテル"は、 $-R_{22}O-R_{23}-$ (ここで、 R_{22} および R_{23} は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。本エーテルは、親分子基に R_{22} または R_{23} を介して結合し得る。エーテルの例は、アルコキシアルキルおよびアルコシアリール基を含む。エーテルはまた、例えば、 R_{22} および R_{23} の一方または両方がエーテルポリエーテルも含む。

【0080】

本明細書で使用する用語"ハロ"または"ハロゲン"は、 F 、 Cl 、 Br 、または I を意味する。

40

【0081】

本明細書で使用する用語"ハロアルキル"は、1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。"ハロアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【0082】

本明細書で使用する用語"ヘテロアリール"は、1個、2個または3個の窒素、酸素、および硫黄のようなヘテロ原子を含む、単、二、または多環状、芳香環系を意味する。ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、

50

アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオを含む1個以上の置換基で置換されていてよい。ヘテロアリールはまた非芳香環に縮合してよい。

【0083】

本明細書で使用する用語"ヘテロ環"、"ヘテロシクリル"または"ヘテロ環式"は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和3-、4-、5-、6-または7-員環を意味する。ヘテロ環は、芳香族性(ヘテロアリール)または非芳香族性であり得る。ヘテロ環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルキルチオ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、オキソ、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールを含む1個以上の置換基で置換されていてよい。

10

【0084】

ヘテロ環はまた上記のヘテロ環式環のいずれか1個が、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択される1個または2個の環に縮合している二環式、三環式、および四環式基も含む。ヘテロ環の例は、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリアゾリルを含む。

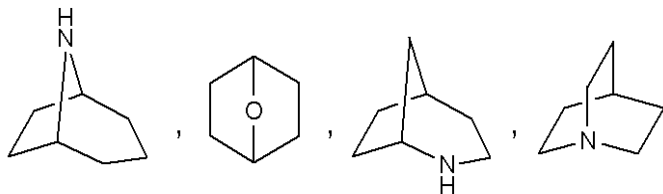
20

30

【0085】

ヘテロ環はまた、

【化1】



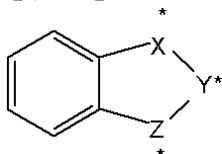
のような、単環式ヘテロ環式基がアルキレン基により架橋され得る、架橋二環式基も含む。

40

【0086】

ヘテロ環はまた式

【化2】



(式中、X* および Z* は -CH₂-、-CH₂NH-、-CH₂O-、-NH- および

50

—O—から独立して選択される。ただし、 X^* および Z^* の少なくとも一方が $-CH_2-$ ではなく、そして Y^* は $-C(O)-$ および $-(C(R'')_2)_v-$ から選択され、ここで R'' は水素または 1 個から 4 個の炭素のアルキルであり、そして v は 1-3 である)の化合物も含む。これらのヘテロ環は、1,3-ベンゾジオキサリル、1,4-ベンゾジオキサニル、および 1,3-ベンズイミダゾル-2-オンを含む。

【0087】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキル"は、アルキル基に結合したヘテロ環式基を意味する。"ヘテロシクリルアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【0088】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキルカルボニル"は、カルボニルに結合したヘテロシクリルアルキル基、例えば、 $-C(O)-$ アルキル-ヘテロシクリル-または-アルキル-ヘテロシクリル- $C(O)-$ を意味する。

【0089】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキルスルホニル"は、スルホニルに結合したヘテロシクリルアルキル基、例えば、 $-SO_2-$ アルキル-ヘテロシクリル-または-アルキル-ヘテロシクリル- SO_2- を意味する。

【0090】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアミド"は、アミド基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【0091】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアミノ"は、アミノ基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【0092】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルカルボニル"は、カルボニル基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【0093】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルスルホニル"は、 $-SO_2-$ 基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【0094】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルスルホニルアミド"は、アミド基に結合したヘテロシクリルスルホニル基を意味する。

【0095】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシ"および"ヒドロキシル"は、ラジカル- OH を意味する。

【0096】

本明細書で使用する用語"ヒドロシアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したヒドロキシラジカル、例えば、 $-C(O)-$ アルキル- OH を意味する。

【0097】

本明細書で使用する用語"ヒドロシアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したヒドロキシラジカル、例えば、 $-O-$ アルキル- OH を意味する。

【0098】

本明細書で使用する用語"ヒドロシアルコキシアルキル"は、アルキル基に結合したヒドロシアルコキシ基、例えば、 $-$ アルキル- $O-$ アルキル- OH を意味する。

【0099】

本明細書で使用する用語"ヒドロシアルキル"は、アルキル基に結合したヒドロキシラジカルを意味する。

【0100】

本明細書で使用する用語"ヒドロシアルキルアミド"は、アミド基に結合したヒドロシアルキル基、例えば、 $-$ アミド-アルキル- OH を意味する。

10

20

30

40

50

【0101】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアミド"は、ヒドロキシラジカルに結合したアミド基を意味する。

【0102】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアミノ"は、ヒドロキシラジカルに結合したアミノ基を意味する。

【0103】

用語"ケトン"は、 $-R_{24}-C(O)-R_{25}-$ の構造式を有するラジカルを意味する。本ケトンは、 R_{24} または R_{25} を介して他の基に結合できる。 R_{24} または R_{25} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであってよく、または R_{24} または R_{25} は一体となって3から12員環を形成してよい。ケトンの例は、アルカノイルアルキル、アルキルアルカノイルなどを含む。

10

【0104】

本明細書で使用する用語"ニトロ"は、ラジカル $-NO_2$ を意味する。

【0105】

本明細書で使用する用語"オキソ"は、他の原子への二重結合を有する酸素原子を意味する。例えば、カルボニルは、オキソ基を伴う炭素原子とである。

【0106】

本明細書で使用する用語"ペルフルオロアルキル"は、水素原子の全てがフッ素原子で置換されているアルキル基を意味する。

20

【0107】

本明細書で使用する用語"フェニル"は、1個の芳香環を有する単環式炭素環式環系を意味する。本フェニル基はまたシクロヘキサンまたはシクロペンタン環と縮合できる。本発明のフェニル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオを含む1個以上の置換基で置換されていてよい。

【0108】

本明細書で使用する用語"スルホンアミド"または"スルホンアミド"は、 $-(R_{27})-N-S(O)_2-R_{28}-$ または $-R_{26}(R_{27})-N-S(O)_2-R_{28}$ (ここで、 R_{26} 、 R_{27} 、および R_{28} は、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。スルホンアミドの例は、アルキルスルホンアミド(例えば、 R_{28} がアルキルである)、アリールスルホンアミド(例えば、 R_{28} がアリールである)、シクロアルキルスルホンアミド(例えば、 R_{28} がシクロアルキルである)、ヘテロシクリルスルホンアミド(例えば、 R_{28} がヘテロシクリルである)などを含む。

30

【0109】

本明細書で使用する用語"スルホネート"は、ラジカル $-SO_3H$ を意味する。スルホネートはまた SO_3Na などの塩を含む。

【0110】

本明細書で使用する用語"スルホニル"は、 $R_{29}SO_2-$ (式中、 R_{29} はアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリル、例えば、アルキルスルホニルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。

40

【0111】

本明細書で使用する用語"スルホニルアルキルアミド"は、スルホニル基に結合したアルキルアミド基、例えば $-アミド-アルキル-SO_2-$ を意味する。

【0112】

本明細書で使用する用語"スルホニルアルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアルキルスルホニル基、例えば、 $-SO_2-アルキル-SO_2-$ を意味する。

50

【0113】

本明細書で使用する用語"チオ"は、 $R_{30}S-$ (ここで、 R_{30} は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、およびアミドであり得る)の構造式を有するラジカル、例えば、アルキルチオ、アリールチオ、チオールなどを意味する。"チオ"はまた、酸素が硫黄で置換されたラジカルも意味し得て、例えば、 $-N-C(S)-$ はチオアミドまたはアミノチオカルボニルであり、アルキル- $S-$ はチオアルコキシ(アルキルチオと同義)である。

【0114】

まとめて"飽和および不飽和炭化水素"と呼ぶ"アルキル"、"アルケニル"、および"アルキニル"基は、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、O、S、およびNから選択される少なくとも1個の基で置換されているか、中断されていてよい。

10

【0115】

本明細書で使用する用語"薬学的に許容されるプロドラッグ"は、論理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応がなく、釣り合った利益／危険比で、接触させて使用するのに適し、それらの意図する使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能であれば、本発明の化合物の双性イオン形を意味する。

【0116】

本明細書で使用する用語"プロドラッグ"は、インビボで、例えば、血中の加水分解により、急速にここに記載の式の親化合物に変換する化合物を意味する。T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the ACS Symposium Series、およびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に開示されており、これらの両方とも本明細書に引用により包含する。

20

【0117】

本発明の化合物は、不斉中心または立体中心が存在するとき、立体異性体として存在できる。これらの化合物は、不斉炭素原子の周りの置換基の立体配置に依存して"R"または"S"の記号により示すことができる。本発明は、これらの化合物の種々の立体異性体およびそれらの混合物を包含する。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は命名法において明瞭にするために"(±)"で示すことができるが、当業者は、構造がキラル中心を表し得ることを暗黙のうちに認識するであろう。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心または立体中心を含む市販の出発物質から、または、ラセミ混合物の製造と、続く当業者に既知の分割により製造できる。これらの分割法は(1)エナンチオマー混合物のキラル補助基への結合、得られたジアステレオマー混合物の再結晶またはクロマトグラフィーによる分離、そして補助基からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2)光学的活性な分割剤を用いた塩の形成、または(3)キラルクロマトグラフィーカラムでの光学的エナンチオマー混合物の直接分割により例示される。

30

40

【0118】

幾何異性体もまた本発明の化合物に存在し得る。本発明は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環式環の周りの置換基の配置に由来する様々な幾何異性体およびそれらの混合物を包含する。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、"Z"または"E"立体配置であるとして示され、ここで、用語"Z"および"E"はIUPAC標準に従い使用する。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、別法として"cis"または"trans"とであるとしても示すことができ、ここで、"cis"は二重結合の同側の置換基を意味し、そして"trans"は二重結合の逆側の置換基を意味する。炭素環式環の周りの置換基の配置は、"cis"または"trans"であるとして示される。用語"cis"は、環の平面の同じ面上の置換基を意味し、そして用語"trans"は、環の平面の逆の面上の置換基を

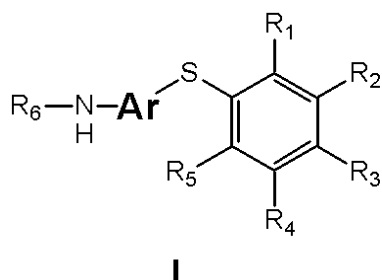
50

意味する。置換基が環の平面の同じ面および逆の面の両方に配置された化合物の混合物は、"c i s / t r a n s"と示す。

【0119】

本発明の一つの態様は、式 I :

【化3】



10

〔式中、

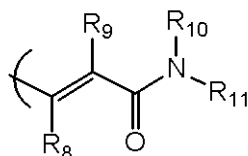
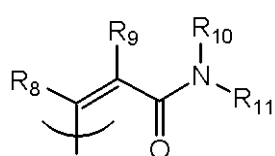
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択されるか、

20

または R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 のいずれか1個以上が独立してアミノチオカルボニルであってよい。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が

【化4】



“c i s - シンナミド”

“t r a n s - シンナミド”

30

(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は独立してアルカノイルであってよく、または

40

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する)

として定義されるc i s - シンナミドまたはt r a n s - シンナミドであり、

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケト

50

ン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R₃ がシンナミドであるとき、R₁ と R₂、および R₄ と R₅ は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R₁ がシンナミドであるとき、R₂ と R₃、R₃ と R₄、および R₄ と R₅ は一体となって5から7員環を形成できる。

ただし、R₆ は水素、アルキルが親化合物のNH基に結合している非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、またはアルキルが親化合物のNH基に結合している非置換ヘテロシクリルアルキルではない。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

10

【0120】

一つの態様において、本カルボニル含有基はアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択される。

【0121】

別の態様において、本チオ基はアルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択される。

【0122】

R₆ の下記の別の態様を、ここに記載の任意の化合物、例えば、式(I)および(III)の化合物に適用できる。

20

【0123】

一つの態様において、R₆ がアルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、-NHに結合したカルボニルのようなカルボニル含有基、カルボキシ、シアノ、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、スルホネート、およびチオから選択される。

【0124】

一つの態様において、R₆ がアルデヒド、アルカノイル、アルケニル、アルケンオキシ、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、およびスルホネートから選択される。

30

【0125】

一つの態様において、R₆ がアルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、シクロアルキルカルボニル、エーテル、エステル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、置換アルキル、置換シクロアルキル、スルホニルおよびスルホネートから選択される。

40

【0126】

一つの態様において、R₆ がアルカノイル、アルカノイルアルキル、アミノ、アミド、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボキシシクロアルキルアルキル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、およびスルホニルから選択される。

【0127】

一つの態様において、R₆ がアルカノイル、カルボニル含有基、アミド、アリール、ヘテロシクリル、スルホニル、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換カルボキシアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル(ここで、該ヘテロシクリルおよび/または該アルキルが置換されている)、およびチオから選択され。

50

【0128】

一つの態様において、R₆がアミドアルキル、アミノアルキル、アリールアルキル、カルボキシシクロアルキル、カルボキシシクロアルキルアルキル、およびシクロアルキルアルキルから選択される置換アルキルであり得る。別の態様において、R₆がアミノカルボニル、アルキルアミド、アリールアミド、およびアリールアルキルアミドから選択されるアミドであり得る。さらに別の態様において、R₆がアルコキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルから選択されるカルボニル含有基であり得る。あるいは、R₆がアルキルスルホニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルアルキルスルホニル、およびスルホニルアルキルスルホニルから選択されるスルホニルであり得る。 10

【0129】

別の態様において、R₆が、カルボキシシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールカルボニル、アリールヒドロキシアルキルおよびカルボキシから選択される置換をされた、置換アルキルであり得る。

【0130】

一つの態様において、R₆が置換または非置換の：アセチルのようなアルカノイル；カルボキシアルキル；カルボキシシクロヘキシルのようなカルボキシシクロアルキル；カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルシクロペンチルもしくはシクロヘキシルのようなカルボキシアルキルシクロアルキル；カルボキシシクロヘキシルアルキルのようなカルボキシシクロアルキルアルキル；テトラヒドロピラニル、ジオキソヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラニル、ピリジン、および非置換またはN-もしくはC-置換ピペラジンおよびピペリジンのようなヘテロシクリル；ヘテロシクリルカルボニル；ヘテロシクリルアルキルカルボニル；アリールスルホニル、アルキルスルホニル、およびスルホンアミドのようなスルホニルから選択される。 20

【0131】

一つの態様において、R₆が、カルボニル基に結合したアルキル基を含むアルカノイルであり、ここで、該アルキル基は非置換であるか、またはアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の基で置換されている。 30

【0132】

別の態様において、R₆がアルコキシ、アルキル、アミノ、およびヘテロシクリルから選択される少なくとも1個の基で置換されたアルキル基を含むアルカノイルである。別の態様において、R₆がアミノおよびヒドロキシから選択された少なくとも1個の基で置換されたアルカノイルである。

【0133】

一つの態様において、R₆がアルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択された少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキルである。 40

【0134】

別の態様において、R₆がアルキル、カルボキシ、およびカルボキシアルキルから選択される少なくとも1個の基で置換されたシクロアルキルである。

【0135】

一つの態様において、R₆が、非置換であるか、またはアルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、 50

シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の基で置換されたヘテロシクリルである。

【0136】

別の態様において、 R_6 がアルキル、アルカノイル、アミド、アリールカルボニル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、ヘテロシクリルカルボニル、スルホニル、およびオキソから選択される少なくとも1個の基で置換されたヘテロシクリルである。別の態様において、 R_6 が、アリール、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、およびヒドロキシから選択される少なくとも1個の基で置換されたアルキルで置換されたヘテロシクリルである。

10

【0137】

別の態様において、 R_6 がアルカノイルおよびエステルから選択される少なくとも1個の基で置換されたヘテロシクリルであり、ここで、該アルカノイルおよびエステルのカルボニルは、アルケンオキシ、アルコシアルコキシ、アルコシアルコシアルキル、アルコシアルキル、アミノアルキル、およびヒドロシアルキルから選択される置換基に結合している。

【0138】

一つの態様において、 R_6 がカルボニル基に結合した非芳香族性ヘテロシクリルである。一つの態様において本カルボニル基は $-C(O)R_w$ 基である。一つの態様において、 R_w が $-NHR$ 、 $-OR$ 、アルキル、 $-アルキル-OR$ 、および $アルキル-OH$ から選択され、そして R がアルキル、 CN 、および $-C(O)NH_2$ から選択される。一つの態様において、本ヘテロシクリルは環に窒素を含む。別の態様において、上記で定義の $-C(O)R_w$ 基が、ヘテロシクリルの窒素に結合しているか、または窒素に対してオルトのヘテロシクリル環中の炭素に結合している。非限定的ヘテロシクリルの例は、ピロリジンおよびペリジンを含む。

20

【0139】

一つの態様において、 R_6 が非芳香族性ヘテロシクリルカルボニル基、すなわち、 $-C(O)-$ ヘテロシクリルである。一つの態様において、本カルボニルは、親化合物の窒素に結合している。一つの態様において、本ヘテロシクリルは、環に窒素を含む。別の態様において、本ヘテロシクリル中の窒素はカルボニルに結合している。

30

【0140】

一つの態様において、 R_6 がカルボキシ基で置換されたアルキルシクロアルキル、およびカルボキシ基で置換されたシクロアルキルから選択される。

【0141】

一つの態様において、 R_6 がアルキルアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の基で置換されている。

40

【0142】

別の態様において、 R_6 がアミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、カルボキシシクロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される少なくとも1個の基で置換されたアルキルである。別の態様において、 R_6 がアルキル、アルカノイル、およびアルコキシカルボニルから選択される少なくとも1個の基で置換されたヘテロシクリルで置換されたアルキルである。別の態様において、 R_6 がヒドロキシ基で置換されたアリールで置換されたアルキルである。

【0143】

一つの態様において、 R_6 が水素、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールチオ、カルボキシ、

50

シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の基で置換されたアミドである。

【0144】

別の態様において、 R_6 がアルキル、アルカノイル、アリール、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、およびヒドロキシアルキルから選択される少なくとも1個の基で置換されたアミドである。別の態様において、 R_6 がチオアミドである。別の態様において、 R_6 がアルコキシ基で置換されたアルカノイルで置換されたアミドである。

【0145】

一つの態様において、 R_6 がアルカノイル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、エステル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、およびチオカルボニルから選択される。

【0146】

別の態様において、 R_6 がアミノアルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、およびヒドロキシアルキルカルボニルから選択される。

【0147】

一つの態様において、 R_6 がアルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびスルホニルアルキルから選択される少なくとも1個の基で置換されたスルホニルである。

【0148】

一つの態様において、 $R_1 - R_5$ のいずれかが下記から選択される：

- アルコキシアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシシクロアルキル、カルボキシシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルから選択され得るアルキル；
- アルカノイルオキシ、アミノアルカノイル、アリールアルカノイル、およびヒドロキシアルカノイルから選択され得るアルカノイル；
- カルボキシアルケニルであり得るアルケニル；
- アルコキシアルコキシ、アミドアルコキシ、アミノアルコキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、およびヒドロキシアルコキシから選択され得るアルコキシ；
- アルデヒドヒドラゾンであり得るアルデヒド；
- アルキルアミド、アルキルスルホニルアミド、アルコキシカルボニルアミド、アミノカルボニル、アリールカルボキシアミド、アリールスルホニルアミド、カルボキシアミド、カルボキシアミノカルボニル、およびヘテロシクリルアミド、ヘテロシクリルスルホニルアミド、ヒドロキシアミド、スルホニルアルキルアミドから選択され得るアミド；
- カルボキシアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヒドロキシアミノから選択され得るアミノ；
- アリールアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルケンオキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルから選択され得るカルボニル含有基；
- アルカノイルオキシアルキルから選択され得るエステル；
- トリフルオロメチルであり得るペルフルオロアルキル；
- アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルアルキルスルホニル、およびスルホニルアルキルスルホニルから選択され得るスルホニル；および
- アルキルチオ、チオアミド、およびカルボキシチオアルコキシから選択され得るチオ。

10

20

30

40

50

【0149】

一つの態様において、 R_1 および R_2 が水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される。

【0150】

別の態様において、 R_1 および R_2 が水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、およびニトロから選択される。

【0151】

一つの態様において、 R_1 および R_2 がハロアルキルであり、 R_3 が "t r a n s - シンナミド" であり、 R_4 および R_5 が水素であり、そして $A r$ がアリール環である。

10

【0152】

一つの態様において、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルカノイル、アルキル、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択され、そして、 R_{10} および R_{11} が一体となって N 少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成しないならば、 R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アミド、アルコキシ、アリール、アリールチオ、アリールカルボニル、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、およびスルホニルおよびチオールから選択される。

20

【0153】

一つの態様において、 R_{10} および R_{11} は各々独立してアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリール、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアミノから選択される。

【0154】

一つの態様において、 R_{10} および R_{11} が N と一体となって、アルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルアミノ、アルカノイルオキシアルキル、アルカノイルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アミノアルキル、アミノアルカノイル、アミノカルボニル、アリールスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルデヒド、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルカノイル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノカルボニル、およびテトラゾリルから独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する。

30

40

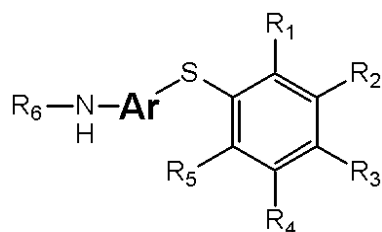
【0155】

別の態様において、 R_{10} および R_{11} が N と一体となってモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、およびチオモルホリニルから選択されるヘテロシクリル基を形成する。

【0156】

本発明の他の態様は、式 I :

【化 5】

**I**

〔式中、

10

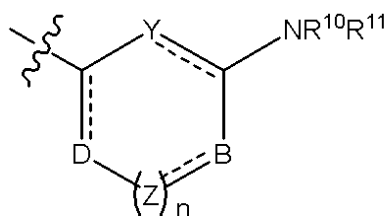
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

(A) 式 IV の置換基：

【化 6】

20

**IV**

(式中、D、B、Y および Z は各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から成る群から選択され；

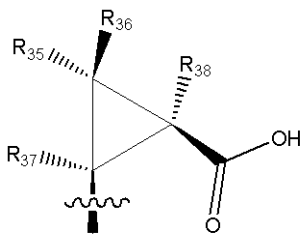
30

n は 0 から 3 の整数であり；そして

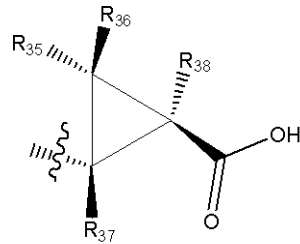
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；および

(B)

【化 7】

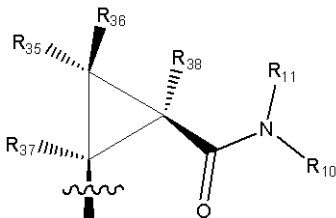


“cis-シクロプロパン酸”

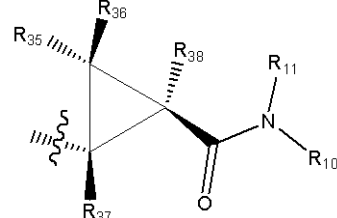


“trans-シクロプロパン酸”

10



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして

R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)

として定義される cis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよび trans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体から選択され、

ここで、

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} は N と一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、

Ar は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R_3 が上記で定義の通りである式 IV の置換基およびシクロプロピル誘導体から選択される時、 R_1 および R_2 、および/または R_4 および R_5 は一体となって 5 から 7 員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りである式 IV の置換基およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および/または R_4 と R_5 は一体となって 5 から 7 員環を形成できる。]

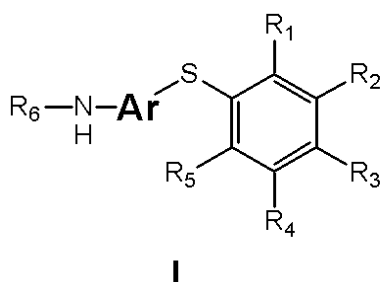
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【0157】

50

本発明の他の態様は、式 I :

【化 8】



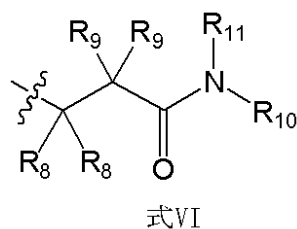
10

〔式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が：

【化 9】



20

(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、

30

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は独立してアルカノイルであってよく、または

R_{10} および R_{11} は N と一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する)

40

から選択され、

Ar は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R_3 が式 IV の置換基であるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって 5 から 7 員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が式 IV の置換基である

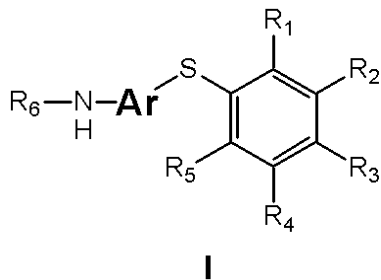
50

とき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって 5 から 7 員環できる。
]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

本発明の他の態様は、式 I :

【化 1 0】



10

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から選択され、

20

R_6 はアルキル、アルデヒド、アルカノイル、アルケニル、アルケンオキシ、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、およびスルホネートから選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

式VIIのケイ皮酸：

【化 1 1】



“cis-ケイ皮酸”

“trans-ケイ皮酸”

30

(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から選択される) から選択され；

40

ここで、

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、およびアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ

50

、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

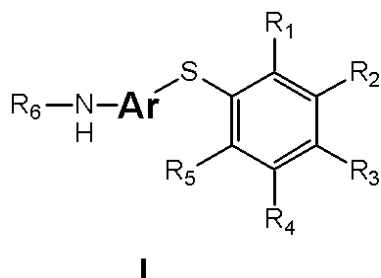
R₃ が式VIIの置換基から選択されるとき、R₁ と R₂、および R₄ と R₅ は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R₁ が式VIIの置換基から選択されるとき、R₂ と R₃、R₃ と R₄、および R₄ と R₅ は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【0158】

本発明の他の態様は、式 I :

【化12】



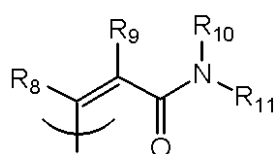
〔式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、および R₆ は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択されるか、

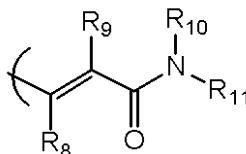
または R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、および R₆ のいずれか1個以上がアミノチオカルボニルであってよい。

ただし、R₁ および R₃ の少なくとも一方が

【化13】



“cis-シンナミド”



“trans-シンナミド”

として定義される cis-シンナミドまたは trans-シンナミドであるか、または R₁ および R₃ の少なくとも一方が上記で定義の通りである A. 式IVの置換基、および B

、*c i s*－シクロプロパン酸、*t r a n s*－シクロプロパン酸、*c i s*－シクロプロパンアミドおよび*t r a n s*－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体から選択されるか、

または、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるか、

または、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択され、

ここで、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は独立してアルカノイルであってよく、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

A r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員環を形成できるか、または、 R_3 が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員環を形成できるか、

または、 R_3 が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および／または R_4 と R_5 は一体となって5から7員環を形成できる。

ただし：

(i) R_6 が水素であるとき、 R_{10} または R_{11} はシクロアルキルであり；そして

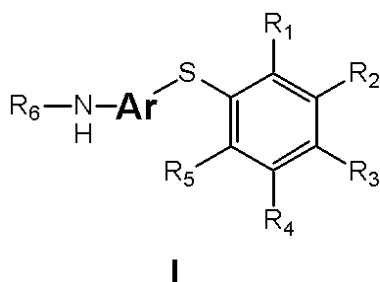
(ii) R_6 は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、または非置換ヘテロシクリルアルキルではない。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【0159】

本発明の他の態様は、式I：

【化 1 4】



〔式中、

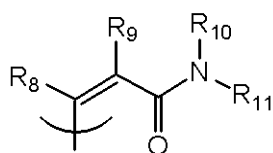
10

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択される。

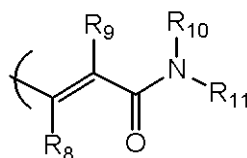
ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が：

【化 1 5】

20



“c i s－シンナミド”



“t r a n s－シンナミド”

として定義される c i s－シンナミドまたは t r a n s－シンナミドから選択されるシンナミドから選択される c i s－シンナミドまたは t r a n s－シンナミドであるか、または、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである A．式 IV の置換基、および B．c i s－シクロプロパン酸、t r a n s－シクロプロパン酸、c i s－シクロ

30

プロパンアミドおよび t r a n s－シクロプロパンアミドから選択されシクロプロピル誘導体、上記で定義の通りである式 VI の置換基、および上記で定義の通りである式 VII の置換基から選択され、

40

ここで、 R_6 はアルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択され、

ここで：

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホ

50

ニル、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

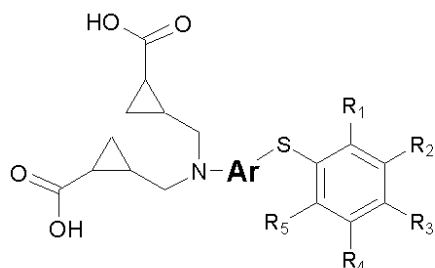
Ar は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択される。]

の化合物、およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【0160】

本発明の他の態様は、式V：

【化16】



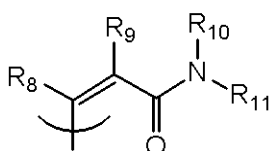
V

〔式中、

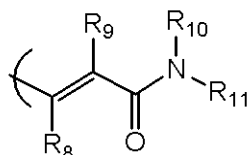
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される。

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記

【化17】



“cis-シンナミド”



“trans-シンナミド”

として定義される cis-シンナミドおよび trans-シンナミドから選択されるシン

ナミドから選択されるか、または R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである A. 式 IV の置換基、および B. *cis*-シクロプロパン酸、*trans*-シクロプロパン酸、*cis*-シクロプロパンアミドおよび *trans*-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体、上記で定義の通りである式 VI の置換基、および上記で定義の通りである式 VII の置換基から選択され、

ここで、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択される他のカルボニル含有基から選択され；

10

ここで：

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10} および R_{11} は N と一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

20

A_r は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、

アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、アルキルチオ、アリールチオおよびチオールから選択されるチオ基、ならびにアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニルおよびヘテロシクリルカルボニルから選択されるカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、

30

R_3 が上記で定義の通りであるシンナミド、式 IV の置換基、式 VI の置換基、式 VII の置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって 5 から 7 員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義の通りであるシンナミド、式 IV の置換基、式 VI の置換基、式 VII の置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は一体となって 5 から 7 員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成できる。]

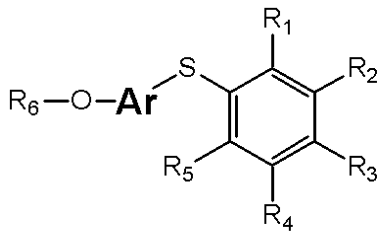
40

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【0161】

本発明の他の態様は、式 III：

【化 1 8】



III

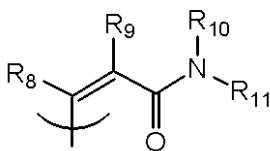
〔式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択され；

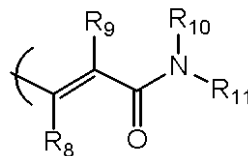
R_6 はアルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、 $-NH$ に結合したカルボニルのようなカルボニル含有基、カルボキシ、シアノ、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、置換アルキル、置換カルボキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、スルホニル、スルホネート、およびチオから選択される；

ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が

【化 1 9】



“c i s－シンナミド”



“t r a n s－シンナミド”

として定義されるc i s－シンナミドまたはt r a n s－シンナミドであるか、または R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りであるA．式IVの置換基、およびB．c i s－シクロプロパン酸、t r a n s－シクロプロパン酸、c i s－シクロプロパンアミドおよびt r a n s－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体から選択されるか、

または、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるか、

または、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択され、

ここで、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10} および R_{11} は独立してアルカノイルであってよく、または

R_{10} および R_{11} はNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、ア

10

20

30

40

50

リールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

Arは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、そして

R₃が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R₁およびR₂、および／またはR₄およびR₅は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR₁が上記で定義の通りであるシンナミド、式IVの置換基およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R₂とR₃、R₃とR₄、および／またはR₄とR₅は一体となって5から7員環を形成できるか、

または、R₃が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるとき、R₁とR₂、および／またはR₄とR₅は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR₁が上記で定義の通りである式VIの置換基から選択されるとき、R₂とR₃、R₃とR₄、および／またはR₄とR₅は一体となって5から7員環を形成できるか、

または、R₃が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択されるとき、R₁とR₂、および／またはR₄とR₅は一体となって5から7員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR₁が上記で定義の通りである式VIIの置換基から選択されるとき、R₂とR₃、R₃とR₄、および／またはR₄とR₅は一体となって5から7員環を形成できる。]

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【0162】

一つの態様において、R₆がアルカノイルアルキル、アミノ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボニル含有基、カルボキシシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、スルホニルから選択される。

【0163】

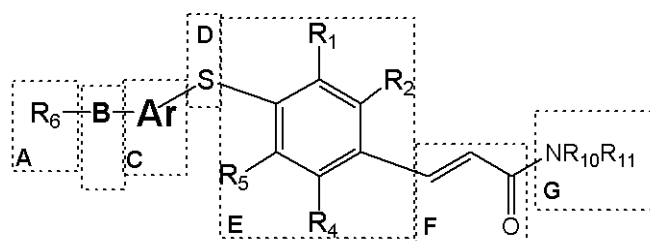
化合物の製造

本発明の化合物の製造は、下記スキームおよび反応により例示できる。

【0164】

一つの態様において、式IIの化合物の合成は、下記に図示する通り、種々の構成要素A-Gが合わさったものと見なすことができる：

【化20】



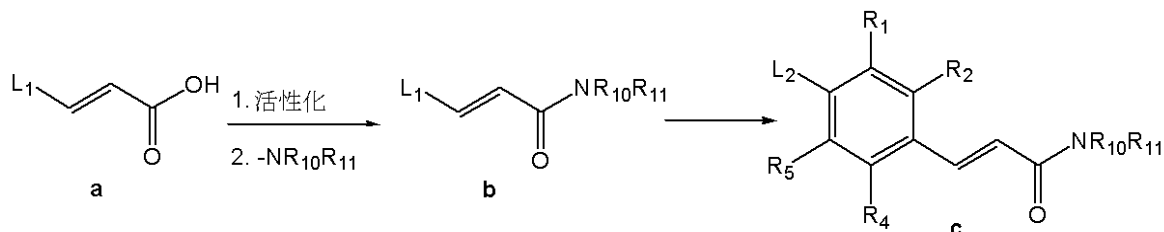
II

【0165】

当業者は、構成要素A-Gが任意の順番で集合できることを認識するであろう。構成要

素Bは、例えば、NHまたはOであり得る。構成要素FおよびGは、例えば、スキーム1に示す通り、アクリルアミドbを得るために、保護されたアクリル酸aを $-NR_{10}R_{11}$ 含有試薬で活性化することにより製造できる。

【化21】



10

スキーム1

スキーム1はアクリルアミドbのtrans形態しか記載していないが、当業者は、記載のスキームの全てで、cisまたはtrans形態を製造できることを認識しよう。

【0166】

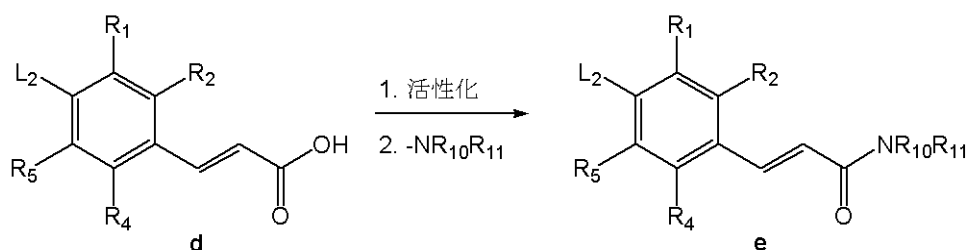
構成要素Eは、bの官能化末端のシンナミドcへの続く変換により製造できる。アリール基を、bと反応させる前または後に置換基 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、および L_2 のいずれか一つで置換できる。 L_1 基の例は、フリル、水素、トリフラート、およびハロゲンである(例えば、有機金属カップリング反応)。 L_2 基の例は、ヒドロキシ、スルホネートエステル、ハロゲン、およびアリールスルフィドを含む。

20

【0167】

逆に、アリール基(またはアリールジスルフィド)を、スキーム2に示す通り、dにおけるようにアクリル酸で官能化し、続いて反応させてシンナミドeを形成できる。

【化22】



30

スキーム2

【0168】

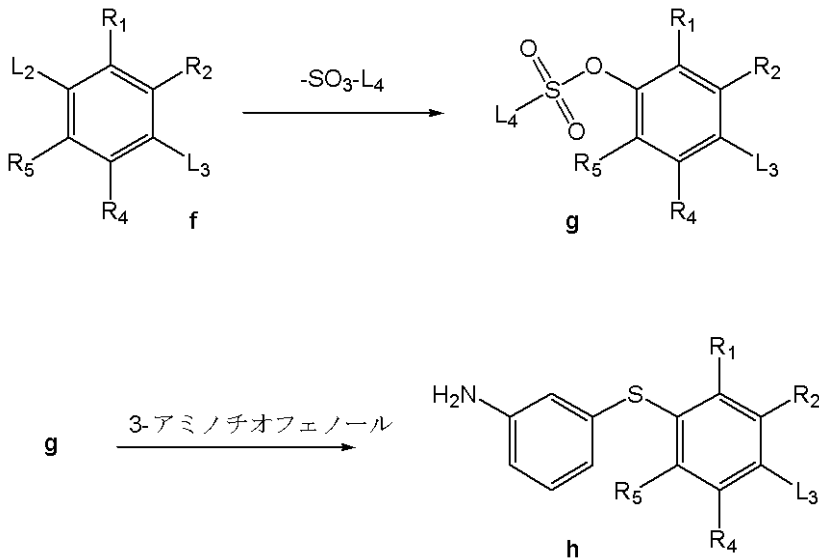
当業者は、構成要素Fを構成要素Eと同時に、例えば、ベンズアルデヒドと他のカルボニル含有分子の縮合により、形成できることを認識しよう(例えば、アルドールまたはクネーベナーゲルタイプの縮合)。

【0169】

構成要素CおよびD、アリールまたはヘテロアリールスルフィドは、アリール基に、アリール基とチオールまたはチオラートを反応させることにより結合できる。アリールスルフィド形成反応の例は、WO 00/59880、71-90頁に開示され、その内容は引用により本明細書にその全体を包含する。あるいは、下記スキーム3に示す通り、フェノールのようなアリール基を、スルホン酸またはスルホネート含有種と反応させ、対応するアリールスルホン酸エステルを産生できる。

40

【化 2 3】



10

スキーム 3

L_2 はヒドロキシ基、または $-\text{SO}_3-\text{L}_4$ 単位を含む試薬と反応できる任意の基であり得る。 $-\text{SO}_3-\text{L}_4$ 単位を含む試薬の例は、トリフルオロメタンスルホン酸を含む。 L_3 はケイ皮酸または *cis* もしくは *trans* シンナミドまたはケイ皮酸もしくはシンナミドの任意の前駆体であり得る。

20

【0170】

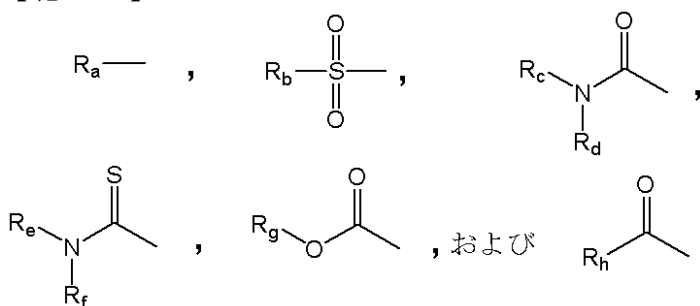
スキーム 3 のスルホン酸エステル **g** を、アリール基に、例えば、置換または非置換アリールチオール、または **g** と反応できる任意の他の試薬との反応により結合できる。スキーム 3 は 3-アミノフェニルスルファニル単位、**h** を產生するための、スルホン酸エステル **g** と 3-アミノチオフェノールの反応を説明する。

【0171】

当業者は、2 級アミン単位、構成要素 A および B、すなわち、 $\text{R}_6-\text{NH}-$ を多くの方法で製造できることを認識するであろう。一つの態様において、 R_6 が：

30

【化 2 4】



〔式中、

40

R_a はアルケニル、アルキニル、アリール、アミノ、カルボキシ、シアノ、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、置換アルキル、置換シクロアルキル、およびチオから選択され；

R_b はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、カルボキシアルキル、シアノ、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、およびヒドロキシから選択され；

R_c 、 R_d 、 R_e 、および R_f は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_c と R_d 、または R_e と R_f は一体となって、所望により N、O、および S から選択される 1 個以上の原子を含んでよく、そして所望により置換されていてよい 3 から 12 員環を形成で

50

き；

R_g は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボキシ、シクロアルキル、エーテル、ヘテロシクリル、ケトン、および他のカルボニル含有基から選択され；そして

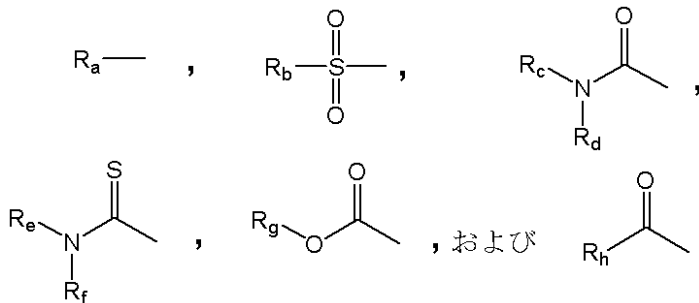
R_h は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アミド、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される。]

から選択される。

【0172】

別の態様において、 R_6 が：

【化25】



〔式中、

R_a はルケニル、アルキニル、アリール、アミノ、カルボキシ、シアノ、エーテル、ヘテロシクリル、ケトン、ニトロ、

置換アルキル(該置換アルキルはアルキルチオ、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の置換基を有する)、および

置換シクロアルキル(該置換シクロアルキルはアルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択されから選択される少なくとも1個の置換基を有する)から選択され；

R_b はアルキル、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、カルボキシアルキル、シアノ、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、およびケトンから選択され；

R_c 、 R_d 、 R_e 、および R_f は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ケトン、ニトロ、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_c と R_d 、または R_e と R_f は、置換または非置換3から12員シクロアルキル環、またはN、O、およびSから選択される1個以上の原子を含む置換または非置換3から12員ヘテロシクリル環を形成でき、

ここで、置換シクロアルキルまたはヘテロシクリル環は、アルキル、アルキルチオ、アルカノイル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される少なくとも1個の置換基を有し；

R_g は水素、アルキル、アルカノイル、アルデヒド、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールカルボニル、カルボキシ、シクロアルキル、シ

10

20

30

40

50

クロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、およびケトンから選択され；そして

R_h は水素、アルキル、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、アルデヒド、アルコキシ、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、アミド、カルボキシ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールから選択される)

から選択される。

【0173】

一つの態様において、 R_6 は、 NH_2 - 誘導体、 h (例えば、スキーム 3 により製造)と R_6 含有試薬、または R_6 前駆体との反応により結合できる。例えば、 R_6 は、 h と R_6 含有ハライド、カルボニルハライド、オキソまたはケトン、アルデヒド、スルホニルハライド (例えば R_6 含有スルホニルクロライド)、イソシアネート、イソチオシアネート、ハロホルメート (例えばクロロホルメート)、エステル、ヒドロキシまたはアルコール、カルボン酸、および無水物との反応により結合できる。

【0174】

一つの態様において、誘導体 h 上の NH_2 基を保護基 P で保護して、保護されたアミン NHP を形成できる。本 NHP 誘導体を、次いで、 R_6 含有試薬または前駆体と反応させて、 NR_6P 誘導体を形成し、続いて脱保護して NHR_6 誘導体を形成できる。

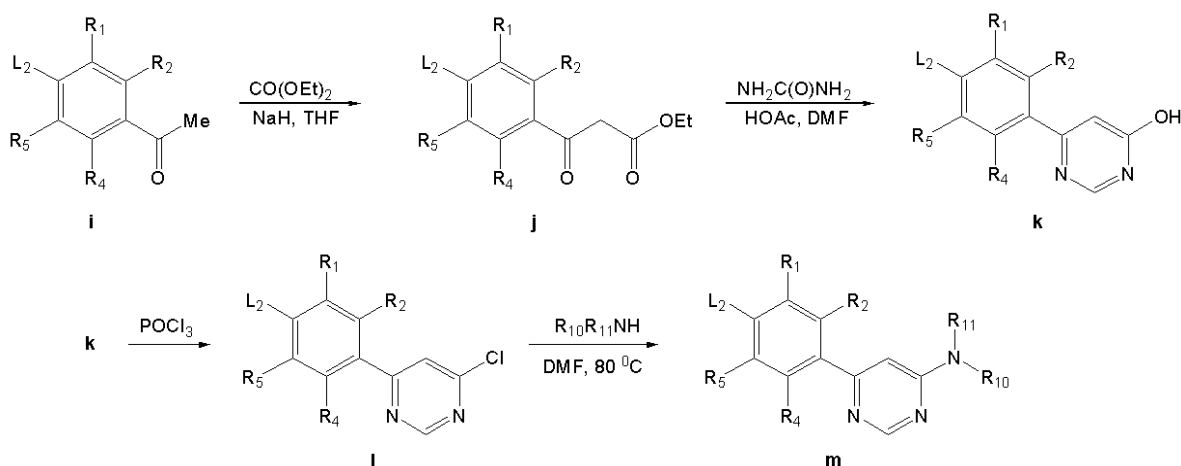
【0175】

一つの態様において、 h を R_6 含有試薬と反応できる他の出発物質に変えることができる。

【0176】

一つの態様において、ジアリールスルフィドの形成前に、 R_6 を構成要素 B に結合できる。例えば、試薬 g (例えば、スキーム 3 により製造) を $R_6-N(H)-$ チオフェノールと反応させ得る。ピリミジン誘導体 (式 II の構成要素 F) の合成をスキーム 4 に示す。 L_2 は上記の通りである。メチルケトン i とジエチルカーボネートの塩基触媒下の反応は、ベータ-ケトエステル j に至る。 j とホルムアミジンの縮合は 4-ヒドロキシピリミジン k を提供し、それを 4-クロロピリミジン l に変換できる。次いで、 l のクロライドのアミンによる除去により、ピリミジン m を得る。

【化 26】



スキーム 4

【0177】

4,6-二置換ピリミジンへの別経路をスキーム 5 に説明する。 n の $n-BuLi/ZnCl_2$ での金属交換反応、続く 4,6-ジヨードピリミジンとの Pd 触媒クロスカップリングにより、ヨードピリミジン o に至る。 o と選択したアミンとの反応により、ピリミ

10

20

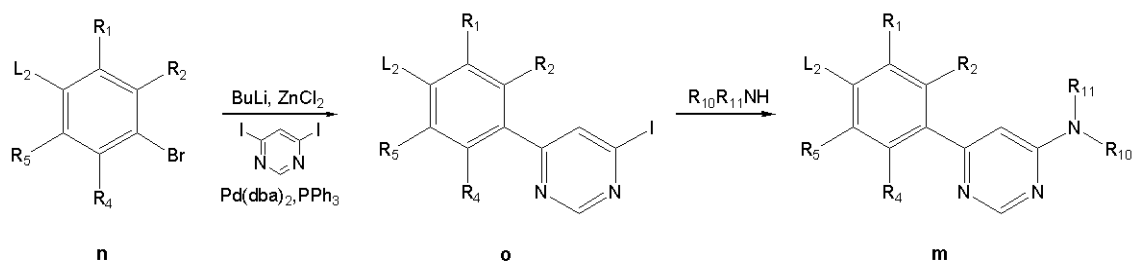
30

40

50

ジン m を得る。

【化 2 7】



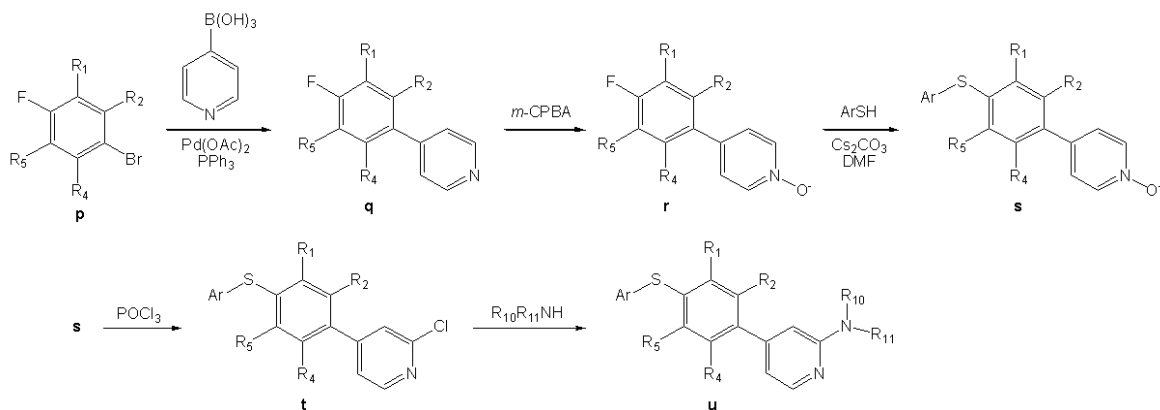
スキーム 5

10

【0 1 7 8】

ピリジン誘導体(式IIの構成要素F)は、スキーム6に示す通りに達成できる。適切に置換された1-ブロモ-4-フルオロベンゼン p と 4-ピリジンボロン酸のパラジウム触媒クロスカップリングによりピリジン q を得る。q の酸化により、ピリジニウムオキシド r を得る。r のアリールチオールでのフッ素置換により、ジアリールスルフィドを得る。s の POCl_3 での処理により 2-クロロピリジン t に至る。最後に、t と選択したアミンの反応により、2-アミノピリジン u を得る。

【化 2 8】



20

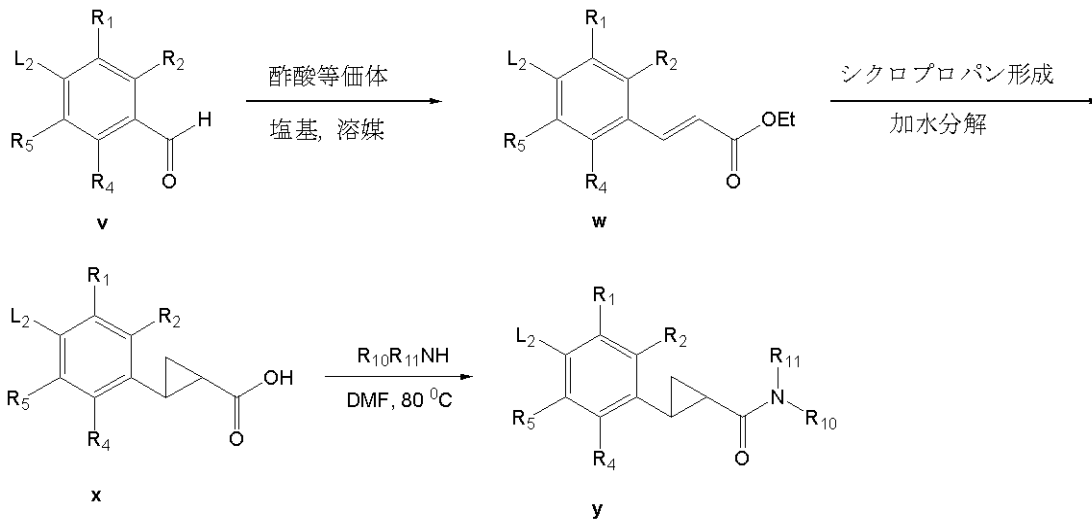
30

スキーム 6

【0 1 7 9】

シクロプロピル誘導体(式IIの構成要素F)は、スキーム7に示す工程により得ることができ、ここで、 L_2 は上記の通りである。アルデヒド v を酢酸等価体(acetate equivalent)と塩基性条件下で処理し、エステル w を得る。w とトリメチルスルフォキソニウムイオダイドの塩基(例えば、 NaH)存在下での反応、続く中間体エステルの加水分解(例えば、 NaOH のアルコール溶液使用)により、シクロプロパン酸 x を得る。x のアミンでの処理により、シクロプロパンアミド y を得る。

【化 2 9】



スキーム 7

【0180】

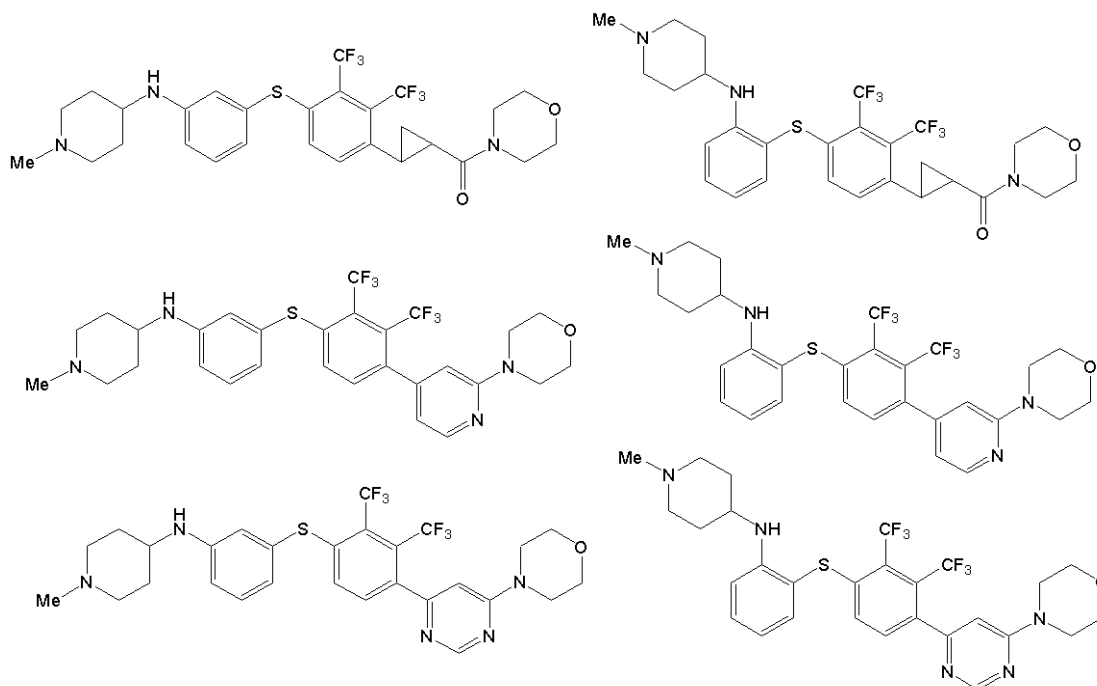
シクロプロピル誘導体はまたハローまたはトリフルオロスルホニル置換ジアリールスルフィドと適切に置換されたアルケンのパラジウム介在カップリングにより製造できる。カップリングは、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、Pd₂(dba)₃などを使用して達成できる。次いで、シクロプロパン化(例えば、エチルジアゾアセテートおよびロジウム触媒使用)によりジアリールスルフィドシクロプロパン誘導体を得る。置換シクロプロパンとハローまたはトリフルオロスルホニル置換ジアリールスルフィドの直接カップリングもまたジアリールスルフィドシクロプロパン誘導体を提供する。

20

【0181】

実施例18および184の誘導体を下記表1に示す。

【化30】



実施例18誘導体

実施例194誘導体

【0182】

他の置換も、公開番号WO00/39081、WO00/59880、WO02/02

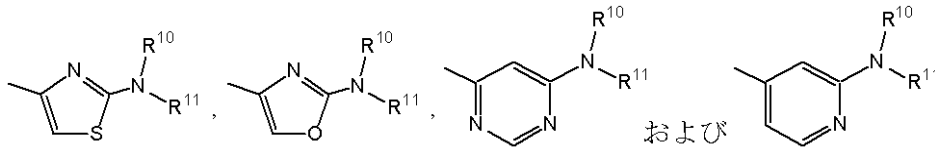
50

522、およびWO02/02539の教示に従い行うことができ、これらの開示は引用により本明細書に包含させる。

【0183】

式IVの基の非限定的例は、

【化31】



(式中、R₁₀ および R₁₁ は上記で定義の通りである)を含む。

【0184】

医薬組成物

本発明はまた、1個以上の薬学的に許容される担体と製剤された、本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。本医薬組成物は、特に局所投与用に製剤され得る。あるいは、本医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与用に、非経腸注射用に、直腸投与用に、または腔内投与のために製剤し得る。本医薬組成物は、血漿および無定形形態の活性成分を包含し得る。

【0185】

本明細書で使用する句"薬学的に許容される担体"は、医薬投与と適合できる、任意のかつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを意味する。薬学的活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当分野で既知である。本組成物は、また補足的、追加的、または強化的治療機能を提供する、他の活性化合物も含み得る。本医薬組成物はまた容器、包装またはディスペンサー中に、投与の指示書と共に含まれ得る。

【0186】

本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に経口で、直腸に、非経腸的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に(粉末、軟膏、または滴剤として)、頬側に、または経口もしくは経鼻スプレーとして投与できる。本組成物はまた吸入により肺を通して投与できる。本明細書で使用する用語"非経腸投与"は、静脈内、筋肉内、腹腔内、大槽内皮下および関節内注射および輸液を含む、投与の形態を意味する。

【0187】

非経腸注射用の本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される水性または非水性溶液、分散、懸濁液またはエマルジョンならびに滅菌注射用溶液または分散に使用直前に再構成するための滅菌粉末を含む。適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または媒体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール)、および適当なそれらの混合物、植物油(例えばオリーブ油)、ならびに、オレイン酸エチルのような注射可能有機エステルを含む。適当な流動性が、例えば、レシチンのような適当なコーティング物質の使用により、分散の場合必要な粒子サイズの維持により、および、界面活性剤の使用により維持できる。

【0188】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のようなアジュバントも含み得る。それらはまたタガントまたは他の偽造対策のための試薬も含んでよく、それらは当分野で既知である。微生物の作用の予防は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸の包含により確実にし得る。糖、および塩化ナトリウムのような等張剤の包含も望ましいことがある。注射可能な医薬形態の持続した吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤の包含によりもたらされ得る。

【0189】

10

20

30

40

50

ある場合、薬剤の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射に続き、薬剤の吸収を遅延させることが望まれることがある。これは、低い水溶性の結晶または無定形物質の液体懸濁液の使用により達成できる。無定形物質は、単独でまたは必要に応じて安定化剤と共に使用できる。次いで、薬剤の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは、次に結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。

【0190】

あるいは、非経腸投与薬剤形態の遅い吸収は、油性媒体に薬剤を溶解または懸濁することにより達成できる。

【0191】

注射用デポ剤を、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生物分解性ポリマー中に薬剤のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより製造できる。薬剤対ポリマーの比率および用いる特定のポリマーの性質に依存して、薬剤放出の速度を制御できる。他の生物分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)である。デポ注射剤はまた薬剤を体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョンに取り込むことにより製造できる。

【0192】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターを通した濾過により、または滅菌水または他の滅菌注射可能媒体に使用直前に溶解または分散できる滅菌固体組成物の形において滅菌剤を取り込むことにより滅菌できる。

【0193】

経口投与用の固体投与形態はカプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒を含む。このような形態は、口内環境において素早く溶解または崩壊する形態を含み得る。このような固体投与形態において、活性化化合物を少なくとも1個の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体と混合できる。適当な賦形剤は、例えば、(a)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸のような増量剤またはエクステンダー；(b)セルロースおよびセルロース誘導体(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース)、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアラビアゴムのような結合剤；(c)グリセロールのような湿潤剤；(d)グリコールデンプンナトリウム、クロスカルメロース、寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤；(e)パラフィンのような溶解維持剤；(f)4級アンモニウム化合物のような吸収加速剤；(g)セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポロキサマー、およびポリエチレングリコールのような湿潤剤；(h)カオリンおよびベントナイト粘土のような吸収剤；(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物のような滑剤；および(j)タルク、および二酸化シリコンのような流動促進剤を含む。他の適当な賦形剤は、例えば、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムを含む。本投与形態はまた緩衝化剤も含み得る。

【0194】

ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールのような賦形剤を使用して、類似のタイプの固体または半固体組成物を、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける増量剤として用いることができる。

【0195】

錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒を含む固体投与形態は、機能的および美的腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野で既知の他のコーティングのような、コーティングおよび殻と共に製造できる。それらは、所望により不透明化剤および着色剤も含んでよい。それらはまた制御されたまたは持続性の放出のカプセルの形態でもあり得る。このような目的で利用できる包埋組成物の例は、重合物質および蠟を含む。

【0196】

活性化合物はまた適当であれば、1個以上の上記の賦形剤と共に、マイクロカプセルに入れることができる。

【0197】

液体投与形態は、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを含む。活性化合物に加えて、本液体投与形態は、水または他の溶媒のような当分野で一般的に使用される不活性希釈剤、シクロデキストリン、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含み得る。

10

【0198】

不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および香料のようなアジュバントも含み得る。他の成分は、経口またはバツカル形態の溶解または崩壊のための香味剤(flavorant)を含み得る。

【0199】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、セルロースまたはセルロース誘導体(例えば微結晶セルロース)、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天一寒天、およびトラガカント、およびそれらの混合物のような懸濁化剤を含み得る。

20

【0200】

直腸または腔内投与用組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが、体温では液体であり、故に、直腸または腔腔で融解し、活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬蠟のような適当な非刺激性賦形剤または担体の混合により製造できる、坐薬であり得る。

【0201】

本発明の化合物はまたリポソームの形で投与できる。当分野で既知の通り、リポソームは、一般にリン脂質または他の脂質物質から製造される。リポソームは、脂質単層、二層、または水性媒体に分散する他の層状または多層状系により形成できる。リポソームを形成できる全ての非毒性の、生理学的に許容されるおよび代謝可能な脂質を使用できる。リポソーム形態中の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、防腐剤、および賦形剤を含み得る。脂質の例は、天然および合成両方の、リン脂質およびホスファチジルコリン(レシチン)を含む。

30

【0202】

リポソームの形成法は当分野で既知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York(1976), p. 33 et seqを参照のこと。

【0203】

本発明の化合物は、無機または有機酸からの薬学的に許容される塩の形で使用できる。"薬学的に許容される塩"は、論理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応がなく、そして釣り合った利益／危険比で、接触させて使用するのに適する塩を意味する。薬学的に許容される塩は当分野で既知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、J Pharm Sci, 1977, 66: 1-19で薬学的に許容される塩を開示している。本塩は、本発明の化合物の最終の単離および精製中にその場で、または、別々に、遊離塩基官能基と適当な酸を反応させることにより製造できる。代表的酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ニグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフ

40

50

タレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含む。また、塩基性窒素含有基を、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような低級アルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルスルフェートのようなジアルキルスルフェート；デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような長鎖ハライド；またはベンジルおよびフェネチルの臭化物のようなアリールアルキルハライドおよびその他の試薬で4級化できる。水または油に溶解可能または分散可能な製品がそれにより得られる。

10

【0204】

薬学的に許容される酸付加塩の形成のために用い得る酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸のような有機酸を含む。

【0205】

本発明は、全ての塩およびこのような塩の全ての結晶形を含む。塩基付加塩は、本発明の化合物の最終の単離および精製中に、その場で、カルボン酸含有基と、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩を、またはアンモニウムもしくは有機1級、2級、または3級アミンを合わせることで、製造できる。薬学的に許容される塩基付加塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属、およびアルミニウム塩、およびアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、およびエチルアミンを含む非毒性4級アンモニウムおよびアミンカチオンに基づくものを含む。塩基付加塩の形成に有用な有機アミンの他の代表例は、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、ピペリジン、およびピペラジンを含む。

20

【0206】

本医薬組成物はまた経鼻的に、局所的に、または吸入を介して投与できる。本発明の化合物の局所、肺、および経鼻投与のための投与形態は、粉末、スプレー、軟膏、ゲル、クリーム、および吸入剤を含む。活性化合物を滅菌条件下または非滅菌条件下で、薬学的に許容される担体および、必要であり得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と混合する。眼用製剤、眼軟膏、粉末および溶液も本発明の範囲内であるとまた考えられる。

30

【0207】

処置法

本発明の一つの態様は、急性および慢性炎症性疾患のような炎症性疾患、および自己免疫疾患から選択される疾患を有する対象の処置法を提供する。

【0208】

一つの態様において、本方法は、処置を必要とする対象に、ここに記載の化合物の少なくとも1個を含む医薬組成物を投与することを含む。一つの態様において、本医薬組成物は、ここに記載の化合物のいずれか一つを唯一の活性成分として、または、他の化合物、組成物、もしくは生物学的物質と組み合わせて含む。

40

【0209】

一つの態様において、本発明は、炎症の阻害または免疫応答の抑制が望ましいものである、処置または予防法を提供する。別の態様において、本方法は、対象に本医薬組成物を投与することを含む、免疫応答の抑制を含む。

【0210】

本発明の他の態様は、ここに記載の任意の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、少なくとも一部がLFA-1により介在される疾患の処置法を提供する。一つの態様において、本明細書で使用する"少なくとも一部がLFA-1により介在される疾患"は、LFA-1結合から一部または全てもたらされるものを意味する。

50

【0211】

本発明の他の態様は、ここに記載の任意の化合物を含む医薬組成物を投与することを含み、LFA-1阻害剤に応答する疾患の処置法を提供する。

【0212】

一つの態様において、本明細書で使用する"対象"は、ヒトのような哺乳動物である。一つの態様において、対象は炎症性疾患または自己免疫疾患を有することが疑われる、例えば、炎症性疾患または自己免疫疾患に関連する少なくとも1個の症状を示す。別の態様において、対象は炎症性疾患または自己免疫疾患を有しやすい、例えば、遺伝的に該疾患を有する傾向がある対象である。

【0213】

用語"処置"、"治療法"、およびそれらの同族言語は、治療的処置および予防的／防止的手段の両方を意味する。処置の必要性のある者は、特定の疾患を既に有する個体ならびに該疾患の危険性のある者(すなわち、最終的に該障害を獲得しそうな者)を含み得る。治療法は症状の予防もしくは改善または他の望ましい生物学的結果をもたらす、臨床的徴候の改善、疾患の発症遅延、リンパ球および／または抗体の低下／上昇した濃度などにより評価できる

【0214】

用語"免疫疾患"は、免疫応答が異常である障害または状態を意味する。この異常な応答は、例えば、TまたはB細胞のような免疫細胞の異常な増殖、成熟、生存、分化、または機能によりもたらされ得る。

【0215】

本発明の方法で処置できる適応症の例は、下記を含むがこれらに限定されない：肺再灌流傷害のような虚血性－再灌流傷害；卒中；喘息；心筋梗塞；慢性斑状乾癬、膿疱性乾癬、滴状乾癬、および乾癬性紅皮症のような乾癬；アテローム性動脈硬化症；アトピー性皮膚炎；肝炎；成人呼吸窮迫症候群；慢性潰瘍；肺線維症；移植片対宿主病；慢性閉塞性肺疾患；シェーグレン症候群；多発性硬化症；自己免疫性甲状腺炎；糸球体腎炎；全身性エリテマトーデス；糖尿病；原発性胆汁性肝硬変；自己免疫性ぶどう膜網膜炎；強皮症；乾癬性関節炎およびライム病関節炎のような関節炎；劇症肝炎；炎症性肝臓傷害；グレーブス病のような甲状腺疾患；移植拒絶反応(島、肝臓、腎臓、心臓など)；炎症性肺傷害；放射性肺炎；クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患；炎症性糸球体傷害；放射線誘発腸炎；末梢動脈閉塞；グラフト拒絶反応；および癌。

【0216】

一つの態様において、本発明は、下記の適応症の全ての処置法を提供する。

【0217】

一つの態様において、本発明は乾癬の処置法を提供する。乾癬は4種の形態の一つとして発症し得る：慢性斑状乾癬、膿疱性乾癬、滴状乾癬、および乾癬性紅皮症。例えば、LFA-1拮抗作用の役割は、中程度から重度慢性斑状乾癬の処置としてのモノクローナル抗体エファリズマブ(RaptivaTM)の使用により臨床的に支持され得る(Lebwohl et al., N Engl J Med, 349(21): 2004-2013, 2003)。同様に、LFA-1の小分子アンタゴニストは、乾癬ならびに他の炎症性疾患および自己免疫疾患の有効な処置であり得る(Liu, G., Expert Opinion, 11: 1383, 2001)。

【0218】

関節炎の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は：Kakimoto et al., Cell Immunol 142: 326-337, 1992の方法に従ったマウスコラーゲン誘発関節炎モデル；Knoerzer et al., Toxicol Pathol 25: 13-19, 1997の方法に従ったラットコラーゲン誘発関節炎モデル；Halloran et al., Arthritis Rheum 39: 810-819, 1996の方法に従ったラットアジュバント関節炎モデル；Schimmer et al., J Immunol, 160: 1466-1477, 1998の方法に従ったラットストレプトコッカス細胞壁誘発関節炎モデル；およびOppenheimer-Marks et al., J Clin Invest 101: 1261-1272, 1998の方法に従ったSCIDマウスヒトリウマチ性関節炎モデルを使用して証明できる。

10

20

30

40

50

【0219】

劇症肝炎の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、ConA誘発急性肝障害のマウスモデルにより証明できる(G. Matsumoto et al., J Immunol 169(12): 7087-7096, 2002)。

【0220】

炎症性肝臓傷害の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Tanaka et al., J Immunol 151: 5088-5095, 1993の方法に従ったマウス肝臓傷害モデルにより証明できる。

【0221】

シェーグレン症候群の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Mikulowska-Mennis et al., Am J Pathol 159(2): 671-681, 2001の研究により証明できる。炎症した涙腺へのリンパ球遊走は、血管細胞接着分子-1/アルファ(4)ベータ(1)インテグリン、末梢結節(peripheral node)アドレシン/1-セレクトリン、およびリンパ球機能関連抗原-1接着経路が介在する。 10

【0222】

グレーブス病のような自己免疫性甲状腺疾患の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Arao et al., J Clin Endocrinol Metab, 85(1): 382-389, 2000の研究により証明できる。

【0223】

多発性硬化症の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、LFA-1に対する抗体による実験的自己免疫性実験的脳脊髄炎の阻害を証明する、数種の動物モデルにより証明できる(E. J. Gordon et al., J Neuroimmunol 62(2): 153-160, 1995)。Piccio et al. はまた、Tリンパ球の炎症した脳細静脈への堅固なインビボ拘束が、LFA-1依存性であることを証明した(L. Piccio et al., J Immunol, 168(4): 1940-1949, 2002)。 20

【0224】

自己免疫性糖尿病の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Fabien et al., Diabetes 45(9): 1181-1186, 1996の方法により証明できる。自己免疫性糖尿病の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Hasagawa et al., Int Immunol 6: 831-838, 1994の方法に従ったNODマウスモデルにより、およびHerrold et al., Cell Immunol 157: 489-500, 1994の方法に従ったマウスストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにより証明できる。さらに、いくつかの試験が、LFA-1アンタゴニスト投与により移植した当の生存率が改善することを証明している(M. Nishihara et al., Transplant Proc 27(1): 372, 1995; L. Buhler et al., Transplant Proc 26(3): 1360-1361, 1994もまた参照)。 30

【0225】

ライム病関節炎の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Gross et al., Science 281: 703-706, 1998の方法により証明できる。

【0226】

喘息の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Wegner et al., Science 247: 456-459, 1990の方法に従ったマウスアレルギー性喘息モデルにより、またはBloemen et al., Am J Respir Crit Care Med 153: 521-529, 1996の方法に従ったマウス非アレルギー性喘息モデルにより証明できる。 40

【0227】

炎症性肺傷害の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は：Wegner et al., Lung 170: 267-279, 1992の方法に従ったマウス酸素誘発肺傷害モデル；Mulligan et al., J Immunol 154: 1350-1363, 1995の方法に従ったマウス免疫複合体誘発肺傷害モデル；およびNagase, et al., Am J Respir Crit Care Med 154: 504-510, 1996の方法に従ったマウス酸素誘発肺傷害モデルにより証明できる。

【0228】

放射性肺炎の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、Hallahan et al., Proc Natl Acad Sci USA, 94: 6432-6437, 1997の方法に従ったマウス肺放射線照射モデルにより証明できる。 50

【0229】

炎症性腸疾患の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Bennet et al., J Pharmacol Exp Ther, 280: 988-1000, 1997の方法に従ったウサギ化学物質誘発大腸炎モデルにより証明できる。

【0230】

炎症性糸球体傷害の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Kawasaki, et al., J Immunol, 150: 1074-1083, 1993の方法に従ったラット腎毒性血清腎炎モデルにより証明できる。

【0231】

放射線誘発腸炎の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Panes et al., Gastroenterology 108: 1761-1769, 1995の方法に従ったラット腹部放射線照射モデルにより証明できる。 10

【0232】

再灌流傷害の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Tamiya et al., Immunopharmacology 29(1): 53-63, 1995の方法に従った単離したラット心臓で、またはHartman et al., Cardiovasc Res 30(1): 47-54, 1995のモデルに従う麻酔したイヌで証明できる。

【0233】

肺再灌流傷害の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、DeMeester et al., Transplantation 62(10): 1477-1485, 1996の方法に従ったラット肺異種移植片再灌流傷害モデルにより、およびHorgan et al., Am J Physiol 261(5): H1578-H1584, 1991の方法に従ったウサギ肺浮腫モデルにより証明できる。 20

【0234】

卒中の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は：Bowes et al., Exp Neurol 119(2): 215-219, 1993の方法に従ったウサギ脳塞栓卒中モデルにより；Chopp et al., Stroke 25(4): 869-875, 1994の方法に従ったラット中大脳動脈虚血－再灌流モデルにより；およびClark et al., Neurosurg 75(4): 623-627, 1991の方法に従ったウサギ可逆性脊髄虚血モデルにより証明できる。

【0235】

末梢動脈閉塞の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Gute et al., Mol Cell Biochem 179: 169-187, 1998の方法に従ったラット骨格筋虚血／再灌流モデルにより証明できる。 30

【0236】

グラフト拒絶反応の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は：Isobe et al., Science 255: 1125-1127, 1992の方法に従ったマウス心臓同種移植片拒絶反応モデル；Talento et al., 移植 55: 418-422, 1993の方法に従ったマウス甲状腺腎臓被膜モデル；Cosimi et al., J Immunol 144: 4604-4612, 1990の方法に従ったカニクイザル腎臓同種移植片モデル；Nakao et al., Muscle Nerve, 18: 93-102, 1995の方法に従ったラット神経同種移植片モデル；Gorczynski et al., J Immunol 152: 2011-2019, 1994の方法に従ったマウス皮膚同種移植片モデル；He et al., Ophthalmol. Vis Sci 35: 3218-3225, 1994の方法に従ったマウス角膜同種移植片モデル；およびZeng et al., Transplantation 58: 681-689, 1994の方法に従った異種膵臓島細胞移植モデルにより証明できる。 40

【0237】

移植片対宿主病(G V H D)の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Haming et al., Transplantation 52: 842-845, 1991の方法に従ったマウス致死的 G V H D モデルにより証明できる。

【0238】

癌の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、Aoudjit et al., J Immunol 161: 2333-2338, 1998の方法に従った、ヒトリンパ腫転移モデル(マウス内)により証明できる。

【0239】

アトピー性皮膚炎の処置における L F A - 1 拮抗作用の役割は、M. Murayama et al., 50

Arch Dermatol Res 289(2): 98-103, 1997およびS. Kondo et al., Br J Dermatol 131(3): 354-9, 1994の報告により支持される。

【0240】

自己免疫性ぶどう膜網膜炎の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、E. Uchio et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35(5): 2626-2631, 1994およびH. Xu et al., J Immunol 172(5): 3215-3224, 2004の報告により支持される。

【0241】

移植拒絶反応の処置におけるLFA-1拮抗作用の役割は、E. K. Nakakura et al., Transplantation 62(5): 547-52, 1996およびR. L. Dedrick et al., Transpl Immunol 9(2-4): 181-186, 2002の報告により支持される。

10

【0242】

投与

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、特定の患者、組成物、および投与の形態について所望の治療的応答を達成するのに有効な活性化合物の量を得るために変化し得る。用語"治療的有效投与量"および"治療的有效量"は、患者における症状の予防または軽減もしくは所望の生物学的結果、例えば、臨床的徴候の改善、疾患の発症遅延、リンパ球および／または抗体などの低下／上昇した濃度をもたらす、化合物の量を意味する。有効量は、ここに記載の通りに決定できる。選択した投与レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、処置する状態の重症度、ならびに処置する患者の状態および過去の病歴に依存する。しかしながら、所望の治療的効果を達成するのに必要なレベルよりも低い化合物の用量で開始し、投与量を所望の効果が達成されるまで漸増するのは当業者の技術の範囲内である。一つの態様において、アッセイから得られたデータを、ヒトにおいて使用するための用量の範囲の計算に使用できる。

20

【0243】

一般に、活性化合物約5から約20 mg/kgの範囲のレベルのような、約0.1 μg/kgから約50 mg/kgの投与量レベルを、哺乳動物患者に局所的に、経口的にまたは静脈内に投与できる。他の投与量レベルは、1日あたり約1 μg/kgから約20 mg/kg、約1 μg/kgから約10 mg/kg、約1 μg/kgから約1 mg/kg、10 μg/kgから1 mg/kg、10 μg/kgから100 μg/kg、100 μg/kgから1 mg/kg、および約500 μg/kg約5 mg/kgの範囲である。望ましいならば、有効な1日投与量を、投与の目的で複数用量に、例えば、1日あたり2回から4回の別々の投与量に分割してよい。一つの態様において、本医薬組成物は1日1回投与できる。

30

【0244】

下記アッセイは本発明の化合物の測定に使用できる。特記されない限り、下記実験で使用する試薬は市販されており、Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA)またはAlfa Aesar(Ward Hill, MA, USA)から購入できる。

【0245】

アッセイ

ICAM-1 / LFA-1 生化学相互作用アッセイ

生化学アッセイを使用して、化合物がインテグリンLFA-1とその接着パートナーICAM-1の間の相互作用を阻害する能力を測定できる。他社からの別の機能的に類似の試薬および成分を、ここに記載のものと置き換え得る。

40

【0246】

50 mM NaHCO₃ / Na₂CO₃ (pH 9.6)プレートコーティング緩衝液中、5 μg/mLの濃度のブロッキングしていない抗LFA-1抗体(命名TS2/4.1.1(ATCC))百マイクロリットル(100 μL)を使用して、Porvair黒色96ウェルマイクロタイタープレートのウェルを一晩、4℃でコートした。次いでウェルを3回洗浄緩衝液(Ca⁺⁺ またはMg⁺⁺ なしのダルベッコのリン酸塩緩衝食塩水(DPBS)、0.05% TweenTM 20)で洗浄し、200 μLのSuperblock(登録商標)(Pierce Biotechnology, Rockford, IL)の添加によりブロックし、1時間、室温でさらにインキュベートした。ウェルを次

50

いで3回洗浄緩衝液で洗浄した。D-PBS中の組み換えLFA-1(100 μLの1.0 μg/mL、Lupher et al., J Immunol 167: 1431-1439, 2001)を次いで各ウェルに添加した。インキュベーションをさらに1時間、室温で続け、その後ウェルを3回洗浄緩衝液で洗浄した。ジメチルスルホキシド(DMSO)中の10 mM 貯蔵溶液から調製した、ICAM-1/LFA-1 アンタゴニストとしてアッセイされる化合物の連続希釈をD-PBSに希釈し、2 mM MgCl₂、1 % Superblock(登録商標)、0.05 % TweenTM 20、および50 μLの各希釈物をそれぞれ2個のウェルに添加した。五十マイクロリットル(50 μL)の6.0 μg/mL ビオチニル化組み換えICAM-1/Ig(R & D Systems, Minneapolis, MN)をウェルに添加し、プレートを室温で2時間インキュベートした。ウェルを次いで3回洗浄緩衝液で洗浄し、Delfiaアッセイ緩衝液(Wallac Oy)中1:1,500に希釈した100 μLのユーロピウム標識ストレプトアビジン(Wallac Oy)をウェルに添加する。インキュベーションを1時間、室温進行させた。ウェルを8回洗浄緩衝液で洗浄し、100 μLの強化溶液(Wallac Oy, cat. No. 1244-105)を各ウェルに添加した。インキュベーションを、5分間、一定に混合しながら進行させた。時間分解蛍光定量測定を、Victor 1420 Multilabel Counter(Wallac Oy)を使用して行った。各候補化合物の阻害%を、式(1)：

【数1】

$$\text{阻害\%} = 100 \times \left[1 - \left(\frac{\text{化合物有りでの平均 OD} - \text{背景}}{\text{化合物無しでの平均 OD} - \text{背景}} \right) \right] \quad (1)$$

(式中"背景"は、抗LFA-1抗体でコーティングしなかったウェルを意味する)。を使用して計算した。

【0247】

本発明の化合物は上記アッセイにおいて阻害活性を示した。一つの態様において、阻害活性は、ICAM-1/LFA-1相互作用が50%阻害される化合物濃度(IC₅₀)の決定により示された。ある態様において、本発明の化合物は、約1.0 μM未満またはそれに等しいIC₅₀、例えば約0.1 μM未満またはそれに等しいIC₅₀、または約0.01 μM未満またはそれに等しいIC₅₀、または約0.001 μM未満またはそれに等しいIC₅₀を有する。

30

【0248】

細胞接着アッセイ

この発明における化合物の生物学的に関連する活性は、細胞ベースの接着アッセイおよび混合リンパ球反応アッセイを使用して、確認できる。

【0249】

細胞ベースの接着アッセイにおける阻害活性の測定のために、96ウェルマイクロタイタープレートを、50 mM カルボネート/ピカルボネート緩衝液、pH 9.6中5.0 μg/mLの濃度で、50 μLの組み換えICAM-1/Ig(R & D Systems, Minneapolis, MN)で、一晩、4℃でコーティングした。あるいは、96ウェルマイクロタイタープレートを、他の既知のLFA-1リガンドに対する本発明の化合物の効果を決定するために、ICAM-2/Ig(R & D Systems, Minneapolis, MN)またはICAM-3/Ig(R & D Systems, Minneapolis, MN)でコーティングできる。ウェルを次いでD-PBSで2回200 μL/ウェルで洗浄し、100 μLのD-PBS中のウシ血清アルブミンの1%溶液の添加によりブロックした。1時間、室温でインキュベーション後、ウェルを50%熱不活性化胎児ウシ血清含有RPMI-1640培地(接着培地)で1回洗浄した。

40

【0250】

細胞接着が50%阻害される化合物濃度(IC₅₀)を決定するために、化合物を最初にDMSOで希釈し、一定範囲の化合物濃度を達成した。各希釈したDMSO貯蔵液を次いで~0.8 mLの接着培地に、最終の所望の化合物濃度より1.5倍高い濃度で添加した。ICAM-1/Ig被覆プレート中のDMSOの最終濃度は0.1%を超えなかった。接着

50

培地で希釈した化合物の二百マイクロリットル(200 μ L)を、マイクロタイタープレート中の複数のウェル(各化合物濃度についてN=3)に添加した。マイクロタイタープレートの外端に隣接したウェルは細胞接着アッセイには使用せず、その代わり0.3 mLの接着培地で満たした。プレートを次いで37℃で5%CO₂を含む加湿雰囲気下貯蔵した。

【0251】

JY-8細胞(IL-8受容体を発現するLFA-1⁺ヒトEBV形質転換B細胞系; Sadhu et al., J Immunol 160: 5622-5628, 1998)の懸濁液を、接着培地中 0.75×10^6 細胞/mL+90 ng/mLのケモカインIL-8(Peprotech, No. 200-08M)を含むように調製した。百マイクロリットル(100 μ L)の細胞懸濁液を次いで、接着培地の200 μ Lの希釈化合物を含むマイクロタイタープレートの各ウェルに添加した。マイクロタイタープレートを30分、5%CO₂を含む加湿37℃インキュベーターでインキュベートした。反応を次いで50 μ Lの14%グルタルアルデヒド/D-PBSの添加により停止させ、プレートをシーリング・テープ(PerkinElmer, Inc., No. 1450-461)で覆い、さらに90分、室温でインキュベートした。

【0252】

マイクロタイタープレートから接着していない細胞を除去するために、ウェルの内容物を穏やかに傾捨し、ウェルを穏やかにdH₂Oで洗浄した。接着した細胞は、50 μ L/ウェルの0.5%クリスタルバイオレット溶液の添加により染色した。5分後、プレートをdH₂Oに鎮めることにより洗浄し、過剰のクリスタルバイオレット溶液を除去した。次いで70 μ LのdH₂Oおよび200 μ Lの95%EtOHを各ウェルに添加して、クリスタルバイオレットを細胞から抽出した。吸光度を、15-60分後に、570 nmでELISAプレートリーダーで測定した。候補化合物の阻害%を、上記式(1)を使用して計算した。

【0253】

全ての本発明の化合物は、このアッセイで、10 μ M未満のIC₅₀を示した。

【0254】

T細胞増殖アッセイ

混合リンパ球反応(MLR)を使用して、T細胞増殖および活性化に対するLFA-1の小分子アンタゴニストの効果を決定できる。一方向MLRは、1個体からのTリンパ球の第二の個体の細胞上に存在する同種抗原に対する分裂促進的応答の指標を、それらが組織適合性座位においてミスマッチであるならば、提供する。この増殖性応答は、T細胞受容体と、Tリンパ球上に存在する同時刺激受容体の会合により開始できる。LFA-1は、同時刺激受容体の一つである。(M. C. Wacholtz et al., J Exp Med 170(2): 431-448, 1989参照; G. A. Van Seventer et al., J Immunol 144(12): 4579-4586, 1990もまた参照)。LFA-1リガンドICAM-1は、休止T細胞のT細胞受容体介在活性化のための同時刺激性シグナルを提供できる。(Blockade of LFA-1 by antibodies to CD11a blocks T cell activation and proliferation in a MLR. K. Inaba et al., J Exp Med 1; 165(5): 1403-17, 1987; G. A. Van Seventer et al., J Immunol 149(12): 3872-80, 1992)。休止ヒトCD4⁺T細胞の、LFA-1リガンドICAM-1によるT細胞受容体/CD3介在活性化の共刺激は、延長したイノシトールリン脂質加水分解および細胞内Ca²⁺濃度の持続した上昇を含み得る。

【0255】

MLRの実験デザインは、十分に確立されている。(例えば、Current Protocols in Immunology, Ed. John E. Colligan et al., John Wiley & Sons, 1999参照)。ヒト末梢血単核細胞を、2名の異なるドナーからの~60 mLの血液から、ヘパリンを抗凝血剤として使用して単離した(20 U/mL、最終濃度)。血液を25 mM Hepes(pH 7.4)、2 mM L-グルタミン、2 g/L 重炭酸ナトリウム、10 U/mL ペニシリンG、および10 μ g/mL ストレプトマイシン含有RPMI-1640で3倍に希釈した。50 mL ポリプロピレン遠心管において、約25 mLの希釈血液の一定量を12.5 mLのHistopaque(登録商標)-1077(Sigma Corp., No. 1077)上に重層し、ブレーキをかけずに514 $\times$ gで30分

、室温で遠心分離した。遠心分離後、末梢血単核細胞を含むバフィーコート新しい50 mL試験管に移し、RPMI-1640で約5倍に希釈し、穏やかな倒置により混合した。次いで試験管を、910×gで10分、室温で遠心分離した。上清を吸引し、細胞をMLR培地(50%胎児ウシ血清(HyClone)、25 mM Hepes(pH 7.4)、2 mM L-グルタミン、2 g/L 重炭酸ナトリウム、10 U/mL ペニシリンG、および10 µg/mL ストレプトマイシン含有RPMI-1640)に再懸濁し、 2×10^6 細胞/mLの最終濃度に調節した。

【0256】

一方向増殖性応答を可能にするために、第一のドナーからの細胞("ドナー"と呼ぶ)を、 ^{137}Cs 線源から放出される約1500 radで照射した(Mark I Irradiator, Shepard and Associates)。照射した細胞はMLRの間生存はできるか、同種抗原に应答して増殖はしない。第二の血液ドナーからの細胞("レスポnder"と呼ぶ)を、ドナー由来の照射した細胞と1:1(50 µL:50 µL)で、96ウェル丸底マイクロタイタープレートに添加した。各ウェルはまた100 µLのLFA-1阻害剤またはポジティブコントロールの場合MLR培地単独を含んだ。50 µLの照射したレスポnder細胞および50 µLの照射していないレスポnder細胞の、自己抗原応答を表すために設計したネガティブコントロールも、各MLRプレート上に存在した。

【0257】

LFA-1阻害剤、例えば、抗CD11a抗体または小分子アンタゴニストを、MLR培地中でそれらの所望の最終濃度の2倍で調製した。小分子アンタゴニストは、典型的に10から0.002 µMの範囲の最終濃度で試験した。抗CD11aモノクローナル抗体は、典型的に2,000から16 ng/mLの範囲の最終濃度で試験した。LFA-1阻害剤の各濃度について6個の反復ウェルを使用した。マイクロタイタープレートの外端に隣接したウェルはMLRには使用せず、その代わり200 µLのMLR培地で満たした。アッセイプレートを、次いで5%CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。

【0258】

試験した各阻害剤について、3個の同一のMLRプレートを調製した。2個のプレートからの上清を、サイトカイン分析のためにMLR開始後3日目および5日目に回収した。3日目または5日目に回収した6個の反復ウェルの各々からの上清をシリコンガセットで覆った96深ウェルポリプロピレンプレートに集め、-70℃で貯蔵した。第3のMLRプレート上でのT細胞増殖を評価するために、20 µLのMLR培地中の1 µCiの ^3H -チミジン(New England Nuclear, No. NET-027)を、MLRマイクロタイタープレートのウェルあたりに4日目に添加した。24時間後、各ウェルからの細胞を、Packard Filter Mate Harvester(Packard Instrument Co.)を使用して、ガラスファイバーフィルタープレート(PerkinElmer Unifilter-96 GF/Cプレート, No. 6005147)上に回収した。 ^3H -チミジン取り込みを、シンチレーションカウンター(Packard TopCount-NXTTM)で、1分あたりのカウント(cpm)として測定した。

【0259】

6個の反復ウェルからの平均cpmを、各阻害剤について、ならびにポジティブ(同種MLR)およびネガティブ(自己MLR)コントロールについて決定した。自己MLRから得た平均cpmを背景カウントと名付け、ポジティブコントロールおよびLFA-1阻害剤サンプルから得たcpmから減算した。増殖%を、式(2)の使用により、阻害剤非存在下で得た平均cpmに対して、すなわち、同種MLRに対して標準化した：

【数2】

$$\text{増殖\%} = 100 \times \frac{(\text{平均阻害剤 cpm} - \text{平均背景cpm})}{(\text{平均ポジティブコントロール cpm} - \text{平均背景cpm})} \quad (2)$$

【0260】

一つの態様において、化合物の効力は、細胞増殖が80%阻害される化合物濃度(EC₈₀)の決定により示される。一つの態様において、化合物がT細胞増殖アッセイに付き

れると、本化合物は約 $3.0 \mu\text{M}$ 未満またはそれに等しい EC_{50} 、例えば約 $0.3 \mu\text{M}$ 未満またはそれに等しい EC_{50} または約 $0.03 \mu\text{M}$ 未満またはそれに等しい EC_{50} を示す。

【0261】

サイトカイン、例えば、 IL-2 、 $\text{IFN-}\gamma$ 、および $\text{TNF-}\alpha$ 量もまた、3日目 (IL-2) および 5日目 ($\text{IFN-}\alpha$ および $\text{TNF-}\alpha$) に回収した MLR 上清で決定した。サイトカイン濃度は、 MLR 培地で希釈した精製サイトカイン標準で産生した標準曲線に基づき、 ELISA キット (Biosource International) を使用して決定した。サイトカイン産生の背景濃度は、自己 MLR の平均サイトカイン濃度として確率された。阻害剤非存在下での同種 MLR の平均サイトカイン濃度をポジティブコントロールとして使用した。ポジティブコントロールと比較して阻害剤処置 MLR に存在するサイトカイン濃度は最大応答%を示し、式(3)を使用して計算した：

10

【数3】

$$\text{最大応答\%} = 100 \times \frac{(\text{平均阻害剤サイトカイン濃度} - \text{平均背景サイトカイン濃度})}{(\text{平均ポジティブコントロールサイトカイン濃度} - \text{平均背景サイトカイン濃度})} \quad (3)$$

【実施例】

【0262】

実施例 1

3-フラン-2-イル-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

20

フリルアクリル酸 (25 g、181 mmol) を 200 mL の塩化メチレンに添加し、反応物を 0°C に冷却した。塩化チオニル (19.8 mL、272 mmol) を次いで 15 分にわたり添加した。溶液を一晩室温に温め、濁っていた反応物は翌朝透明になった。別のフラスコに 150 mL の塩化メチレンおよびモルホリン (47.5 mL、545 mmol) を添加し、フラスコを 0°C にした。フラン含有溶液を、次いで添加用漏斗を介して、冷却したモルホリン含有溶液に滴下した。添加後溶液を室温に温め、1.5 時間攪拌した。反応物を次いで 1N HCl で 2 回、塩水で 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を次いで炭素により脱色し、濃縮乾固した。これにより淡黄色固体を得た (87%、32.5 g、156 mmol)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 3.60-3.78(m, 8H), 6.48(q, J=2 Hz, 1H), 6.58(d, J=3 Hz, 1H), 6.78(d, J=16 Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 2H); MS(ESI(+)) m/z 208.1(M+H+)。

30

【0263】

実施例 2

3-(4-ヒドロキシ-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

3-フラン-2-イル-1-モルホリン-4-イル-プロペノン (32 g、106 mmol) の 80 mL のジクロロエタン溶液を調製し、Parr 攪拌反応器に入れた。反応器を -78°C に冷却し、1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロ-2-ブチン (50 g、219 mmol) ガスを添加した。これを 2 時間にわたり室温にし、次いで反応物を 115°C で 23 時間加熱した。HPLC 分析は、出発物質の消失を示した。ジクロロエタン溶液を次いで濃縮し、180 mL のジクロロエタンに入れた。トリフルオロホウ素・ジエチルエーテル (29.65 mL、234 mmol) を反応物に添加し、3 時間還流した。粗物質を濃縮し、2:3 酢酸エチル/ヘキサンを使用したカラムクロマトグラフィーで精製した (47%、27 g、73 mmol)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 3.60-3.78(m, 8H), 6.47(d, J=15 Hz, 1H), 7.08(d, J=8 Hz, 1H), 7.44(d, J=8 Hz, 1H), 7.73-7.84(m, 1H)。

40

【0264】

実施例 3

トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルエステル

3-(4-ヒドロキシ-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン (8.8 g、23.8 mmol) を 100 mL のジクロロメタンに溶解し

50

、6 mLのピリジンを添加した。反応物を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物をゆっくり添加した。室温に温めた後、反応物を2回1N HCl、2回冷飽和重炭酸塩溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した(80%、9.2 g)。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 3.57-3.78(m, 8H), 6.66(d, J = 15 Hz, 1H), 7.65(d, J=8 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8 Hz, 1H), 7.85-7.93(m, 1H)。

【0265】

実施例4

3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

3-アミノチオフェノール(2.75 mL、25.7 mmol)を86 mLのテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、-17℃に置いた。リチウムt-ブトキシド(2.0 g、25.7 mmol)を添加し、反応物を室温に温め、その後0℃に戻した。別の丸底フラスコで、トリフルオロメタンスルホン酸4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルエステルを53 mLのTHFに溶解し、-78℃に置いた。脱プロトン化3-アミノチオフェノールを、次いでトリフルオロメタンスルホン酸4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルエステルを含む丸底フラスコに、-78℃でカニューレを介して添加した。1時間、-78℃の後、出発物質は消費された。反応物を濃縮し、2% MeOH/98%ジクロロメタン(DCM)を使用したカラムクロマトグラフィーで精製した(61%、5.21 g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.57-3.75(m, 8H), 5.45(s, 2H), 6.70-6.74(m, 3H), 7.18(t, J=8 Hz, 1H), 7.23(d, J=15 Hz, 1H), 7.36(d, J=9 Hz, 1H), 7.65-7.75(m, 1H), 8.05(d, J=9 Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 477.3(M+H⁺)。 10 20

【0266】

実施例5

3-[4-(3-メチルアミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例4の生成物、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を240 μLのジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し、次いでメチルアイオダイド(10.61 μL、0.26 mmol)および炭酸カリウム(14 mg、0.10 mmol)を添加した。反応は室温で非常にゆっくり進行し、3日間かけて約50%変換した。40%がモノメチル化および10%がジメチル化された。粗反応物をDMFで希釈し、分取HPLCで精製して、純粋モノメチル化生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 491.1(M+H⁺)。 30

【0267】

実施例6

Cis-4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-シクロヘキサancarbons酸

実施例4の生成物、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(1.5 g、3.15 mmol)を27 mLのジクロロエタンに溶解し、1.1 mLの酢酸を添加した。4-オキソシクロヘキサancarbons酸エチル(1.6 mL、9.45 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.67 g、12.6 mmol)を添加し、反応物を一晩攪拌した。HPLC分析は、3:7比での2個の生成物のピークの出現を示した。反応生成物を2回重炭酸ナトリウムおよび2回塩水で抽出し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をDMSOに溶解し、分取HPLCを使用して2個の異性体を分離した。各異性体を、次いで2:1 THF/H₂O中で、塩基性になるまで2N LiOHを添加することにより分離した。個々の溶液を次いで濃縮し、水に入れた。1N HClを次いでpHが約4に到達するまで添加し、これは生成物の沈殿をもたらした。生成物を次いで濾過し、数回水で洗浄した。異性体生成物を、LFA-1でのX線共結晶構造解 40 50

析により、シクロヘキサン環について *c i s* および *t r a n s* と同定した。*c i s* 化合物は H P L C で最後に溶出し、主生成物であった。Cis: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 1.56-2.07(m, 8H), 2.59(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.52-3.78(m, 8H), 6.57(d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H), 6.63-6.86(m, 2H), 7.17-7.27(m, 2H), 7.41(d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.89(m, 1H); MS(ESI(+)) m/z 603.5($\text{M}+\text{H}^+$). Trans: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 1.26(m, 2H), 1.56(m, 2H), 2.15(m, 4H), 2.35(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.57-3.78(m, 8H), 6.57(d, $J=15 \text{ Hz}$, 1H), 6.80-6.99(m, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.41(d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.89(m, 1H); MS(ESI(+)) m/z 603.5($\text{M}+\text{H}^+$).

【0268】

実施例 7

Trans-4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-シクロヘキサンカルボン酸

実施例 6 の方法を繰り返し、Trans 異性体を製造し、これは H P L C で少ない生成物として溶出した。Trans: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 1.26(m, 2H), 1.56(m, 2H), 2.15(m, 4H), 2.35(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.57-3.78(m, 8H), 6.57(d, $J=15 \text{ Hz}$, 1H), 6.80-6.99(m, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.41(d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.89(m, 1H); MS(ESI(+)) m/z 603.5($\text{M}+\text{H}^+$).

【0269】

実施例 8

3-[4-(3-シクロブチルアミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を 450 μL のジクロロエタンに溶解し、19 μL の酢酸を添加した。シクロブタノン(11.6 μL 、0.16 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(44 mg、0.208 mmol)を添加し、反応物を一晩攪拌した。粗反応混合物を DMSO で希釈し、分取 H P L C でトリフルオロアセトアミド塩として単離した。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300 \text{ MHz}) \delta$ 1.65-1.85(m, 4H), 2.26-2.35(m, 2H), 3.53-3.71(m, 8H), 3.82(m, 1H), 6.59-6.65(m, 2H), 6.68(d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.68(m, 1H), 8.03(d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H); MS(ESI(+)) m/z 531.3($\text{M}+\text{H}^+$).

【0270】

実施例 9

(2-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-シクロペンチル)-酢酸

出発ケトン(2-オキソ-シクロペンチル)-酢酸エチルエステルを使用して、実施例 6 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 603.4($\text{M}+\text{H}^+$).

【0271】

実施例 10

3-[4-(3-ジ(2-メチレン-シクロプロパンカルボン酸)アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルデヒドとして 2-ホルミル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを使用して、実施例 6 の方法に従った。反応は、完全に二置換された生成物を得るために進めた。2 個のシクロプロピル環に関する立体化学は、主として *t r a n s* であった。化合物をシクロプロピル環について混合物として提供した。MS(ESI(+)) m/z 673.5($\text{M}+\text{H}^+$).

【0272】

実施例 11

3-(4-{3-[(3,5-ジメチル-イソキサゾル-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル

10

20

30

40

50

ルスルファニル} - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

出発アルデヒドとして (3, 5 - ジメチル - イソキサゾル - 4 - イル) - アセトアルデヒドを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 586.4 ($M+H^+$)。

【0273】

実施例 12

3 - [4 - (3 - ベンジルアミノ - フェニルスルファニル) - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル] - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

出発アルデヒドとしてベンズアルデヒドを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 567.4 ($M+H^+$)。

【0274】

実施例 13

C i s - 3 - {4 - [3 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

実施例 14

T r a n s - 3 - {4 - [3 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

出発ケトン 4 - メチルシクロヘキサノンを使用して、実施例 8 の方法に従った。c i s および t r a n s 生成物の両方ともこの反応で生成した。両方を分取 H P L C により分離し、提供した。各異性体の同一性を保持時間および生成物分布の比較により割り当てた。Cis (ESI(+)) m/z 573.3 ($M+H^+$), Trans (ESI(+)) m/z 573.5 ($M+H^+$)。

【0275】

実施例 15

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - {4 - [3 - (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - プロペノン

出発ケトンとしてテトラヒドロ - 4 H - チオピラン - 4 - オンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 577.4 ($M+H^+$)。

【0276】

実施例 16

3 - {4 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 λ^6 - チオピラン - 4 - イルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

出発ケトンとして 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 λ^6 - チオピラン - 4 - オンを使用して、実施例 8 の方法に従った。ケトン *et al.* J Org Chem. 1995, 60: 1665 に記載の通り製造した。MS (ESI(+)) m/z 609.3 ($M+H^+$)。

【0277】

実施例 17

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - {4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - プロペノン

出発ケトンとしてテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 561.3 ($M+H^+$)。

【0278】

実施例 18

3 - {4 - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2, 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル} - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

トリフルオロホウ素・ジエチルエーテルの代わりにメタンスルホン酸を使用して、実施

10

20

30

40

50

例 2 の方法に従った。得られた生成物を実施例 3 および 4 の方法に付し、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノンを得た。次いで、出発ケトンとして1-メチル-4-ピペリドンを使用して実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 574.3(M+H⁺)。

【0279】

実施例 19

3-[4-[3-(1-エチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとして1-エチル-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 588.2(M+H⁺)。

10

【0280】

実施例 20

1-モルホリン-4-イル-3-[4-[3-(1-プロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-プロペノン

出発ケトンとして1-プロピル-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 602.6(M+H⁺)。

【0281】

実施例 21

3-[4-[3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとして1-イソプロピル-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 602.6(M+H⁺)。

20

【0282】

実施例 22

3-[4-[3-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとしてトロピノンを使用して、実施例 8 の方法に従った。2 個のジアステレオマーが得られた。主異性体は純粋であり、提供されたが、少ない異性体が不純であり、提供されなかった。主および少ない異性体の立体化学はこの時点で未知である。MS(ESI(+)) m/z 600.5(M+H⁺)。

30

【0283】

実施例 23

3-[4-[3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとして1-アセチル-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 602.4(M+H⁺)。

40

【0284】

実施例 24

4-[3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル

出発ケトンとしてN-カルバトキシ-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 632.4(M+H⁺)。

【0285】

実施例 25

50

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発ケトンとしてN-BOC-4-ピペリドンを使用して、実施例8の方法に従った。中間体であるBoc保護されたピペリジンを、1mLのトリフルオロ酢酸(TFA)(溶媒なし)への添加により脱保護した。HPLC分析は、生成物への定量的変換を示した。粗反応物を濃縮し、分取HPLCでの精製のためにDMSOに溶解した。MS(ESI(+)) m/z 560.5($M+H^+$)。

【0286】

実施例26

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸アミド

10

出発ケトンとして4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸アミドを使用して、実施例8の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 603.6($M+H^+$)。

【0287】

実施例27

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(ピペリジン-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発ケトンとしてN-BOC-3-ピペリドンを使用して、実施例8の方法に従った。中間体であるBoc保護されたピペリジンを1mLのTFA(溶媒なし)に付すことにより脱保護した。HPLC分析は、生成物への定量的変換を示した。粗反応物を濃縮し、分取HPLCでの精製のためにDMSOに溶解した。化合物はラセミ混合物として提供された。MS(ESI(+)) m/z 560.7($M+H^+$)。

20

【0288】

実施例28

3-{4-[3-(1-エチル-ピペリジン-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとしてN-エチル-3-ピペリドンを使用して、実施例8の方法に従った。化合物はラセミ混合物として提供された。MS(ESI(+)) m/z 588.5($M+H^+$)。

30

【0289】

実施例29

3-{4-[3-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発ケトンとして1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オンを使用して、実施例8の方法に従った。化合物はラセミ混合物として提供された。MS(ESI(+)) m/z 586.6($M+H^+$)。

【0290】

実施例30

3-{4-[3-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

40

出発ケトンとして1-ベンジル-ピロリジン-3-オンを使用して、実施例8の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 636.7($M+H^+$)。

【0291】

実施例31

3-{4-[3-(1-イソ-ブチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

50

出発ケトンとして 1-イソブチル-4-ピペリドンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 616.5($M+H^+$)。

【0292】

実施例 3 2

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発ケトンとして 1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-オンを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 630.5($M+H^+$)。

【0293】

実施例 3 3

エタンスルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(20 mg、0.42 mmol)を 180 μ L DCM に溶解し、8 μ L のピリジンを添加した。反応物を 0℃ に冷却した次いでエタンスルホニルクロライド(4.2 μ L、0.44 mmol)を添加した。反応物を 0℃ で 0.5 時間、次いで室温でさらに 0.5 時間攪拌した。粗反応物を DMSO で希釈し、分取 HPLC で精製した。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38(t, J=7 Hz, 3H), 3.15(q, J=7 Hz, 2H), 3.55-3.76(m, 8H), 6.57(d, J=15 Hz, 1H), 6.65(m, 1H), 7.15-7.26(m, 2H), 7.26-7.47(m, 3H), 7.84(m, 1H); MS(ESI(+)) m/z 569.3($M+H^+$)。 20

【0294】

実施例 3 4

2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(20 mg、0.42 mmol)を 180 μ L DCM に溶解し、8 μ L のピリジンを添加した。反応物を 0℃ に冷却した次いでトリフルオロエタンスルホニルクロライド(4.2 μ L、0.44 mmol)を添加した。反応物を 0℃ で 0.5 時間、次いで室温でさらに 0.5 時間攪拌した。粗反応物を DMSO で希釈し、分取 HPLC で精製した。¹H NMR((CD₃)₂CO, 300 MHz) δ 3.54-3.76(m, 8H), 4.39(q, J=10 Hz, 2H), 7.13(d, J=16 Hz, 1H), 7.34(m, 1H), 7.42-7.54(m, 4H), 7.79-7.94(m, 2H), 9.51(s, 1H); MS(ESI(+)) m/z 623.3($M+H^+$)。 30

【0295】

実施例 3 5

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-メタンスルホンアミド

出発スルホニルクロライドとしてメタンスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 555.1($M+H^+$)。 40

【0296】

実施例 3 6

プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発スルホニルクロライドとしてプロパンスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 583.3($M+H^+$)。

【0297】

実施例 3 7

ブタン-1-スルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

10

20

30

40

50

ル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－アミド

出発スルホニクロライドとしてブタンスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 597.5(M+H⁺)。

【0298】

実施例 3 8

N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－C－ピリジン－4－イル－メタンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 4－ピリジルメチルスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 632.2(M+H⁺)。

10

【0299】

実施例 3 9

N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－C－ピリジン－2－イル－メタンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 2－ピリジルメチルスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 632.3(M+H⁺)。

【0300】

実施例 4 0

N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－C－ピリジン－3－イル－メタンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 3－ピリジルメチルスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 632.3(M+H⁺)。

20

【0301】

実施例 4 1

N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－ベンゼンスルホンアミド

としてを使用して、実施例 3 3 の方法を行ったベンゼンスルホニクロライド出発スルホニクロライド。MS(ESI(+)) m/z 617.2(M+H⁺)。

30

【0302】

実施例 4 2

2－フルオロ－N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 2－フルオロベンゼンスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 635.2(M+H⁺)。

【0303】

実施例 4 3

3－フルオロ－N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 3－フルオロベンゼンスルホニクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 635.2(M+H⁺)。

40

【0304】

実施例 4 4

4－フルオロ－N－{3－[4－(3－モルホリン－4－イル－3－オキソ－プロペニル)－2,3－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニル}－ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして 4－フルオロベンゼンスルホニクロライドを使用し

50

て、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 635.3(M+H⁺)。

【0305】

実施例 45

4-メチル-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 4-メチルベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 631.3(M+H⁺)。

【0306】

実施例 46

3-メチル-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 3-メチルベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 631.3(M+H⁺)。

【0307】

実施例 47

2-クロロ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 2-クロロベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 651.0(M+H⁺)

【0308】

実施例 48

3-クロロ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

としてを使用して、実施例 33 の方法を行った 3-クロロベンゼンスルホンクロライド出発スルホンクロライド。MS(ESI(+)) m/z 651.0(M+H⁺)。

【0309】

実施例 49

4-クロロ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 4-クロロベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 651.0(M+H⁺)。

【0310】

実施例 50

4-メトキシ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 4-メトキシベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 647.3(M+H⁺)。

【0311】

実施例 51

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-
トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-2-ニトロ-ベンゼンスル
ホンアミド

出発スルホンクロライドとして 2-ニトロベンゼンスルホンクロライドを使用して、実施例 33 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 662.1(M+H⁺)。

10

20

30

40

50

【0312】

実施例 5 2

N- { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして3-ニトロベンゼンスルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 662.1(M+H⁺)。

【0313】

実施例 5 3

N- { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -4-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド

10

出発スルホニクロライドとして4-ニトロベンゼンスルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 662.1(M+H⁺)。

【0314】

実施例 5 4

3-メトキシ-N- { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとして3-メトキシベンゼンスルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 647.3(M+H⁺)。

20

【0315】

実施例 5 5

N- { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -C-フェニル-メタンスルホンアミド

出発スルホニクロライドとしてベンジルスルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 631.2(M+H⁺)。

【0316】

実施例 5 6

5-メチル-イソキサゾール-3-スルホン酸 { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -アミド

30

出発スルホニクロライドとして5-メチル-イソキサゾール-3-スルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 622.2(M+H⁺)。

【0317】

実施例 5 7

チオフェン-2-スルホン酸 { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -アミド

40

出発スルホニクロライドとしてチオフェン-2-スルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 622.9(M+H⁺)。

【0318】

実施例 5 8

チオフェン-3-スルホン酸 { 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -アミド

出発スルホニクロライドとしてチオフェン-3-スルホニクロライドを使用して、実施例33の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 623.1(M+H⁺)。

【0319】

50

実施例 5 9

C-メタンスルホニル-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-メタンスルホンアミド

出発スルホニルクロライドとしてメチルスルホメタンスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 633.0(M+H⁺)。

【0 3 2 0】

実施例 6 0

2,6-ジクロロ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド

出発スルホニルクロライドとして2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 684.9(M+H⁺)。

【0 3 2 1】

実施例 6 1

アミノスルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発スルホニルクロライドとしてアミノスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 556.1(M+H⁺)。

【0 3 2 2】

実施例 6 2

ジメチルアミノスルホン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発スルホニルクロライドとしてジメチルアミノスルホニルクロライドを使用して、実施例 3 3 の方法を行った。MS(ESI(+)) m/z 584.1(M+H⁺)。

【0 3 2 3】

実施例 6 3

1-イソプロピル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を225 μ L THFに溶解し、イソプロピルイソシアネート(7.67 μ L、0.078 mmol)およびトリエチルアミン(9.3 μ L、0.068 mmol)を添加した。一晩攪拌後のHPLC分析は、生成物の定量的形成を示した。粗反応物をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.08(d, J = 7 Hz, 6H), 3.54-3.78(m, 9H), 6.07(d, J = 8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 16 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8 Hz, 1H), 7.35(t, J = 8 Hz, 1H), 7.42(d, 8 Hz, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 8.01(d, J = 8 Hz, 1H), 8.53(s, 1H); MS(ESI(+)) m/z 562.3(M+H⁺)。

【0 3 2 4】

実施例 6 4

1-メチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を225 μ L THFに溶解した、メチルイソシアネート(5.93 μ L、0.104 mmol)を添加した。一晩攪拌後のHPLC分析は、生成物の定量的形成を示した。粗反応物をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.62(d, J = 5 Hz, 3H), 3.53-3.70(m, 8H), 6.09(d, J = 5 Hz, 1H), 7.07(d, J = 7 Hz, 1H), 7.20(d, J = 15 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8 Hz, 1H), 7.35(t, J = 8 Hz, 1H), 7.47(d,

10

20

30

40

50

J = 8 Hz, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 8.02(d, J = 8 Hz, 1H), 8.75(s, 1H); MS(ESI(+))_{m/z} 534.1(M+H⁺)。

【0325】

実施例 6 5

1-エチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

出発イソシアネートとしてエチルイソシアネートを使用して、実施例 6 3 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 548.3(M+H⁺)。

【0326】

実施例 6 6

1-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-3-プロピル-ウレア

出発イソシアネートとしてプロピルイソシアネートを使用して、実施例 6 3 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 562.5(M+H⁺)。

【0327】

実施例 6 7

1-ブチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

出発イソシアネートとしてブチルイソシアネートを使用して、実施例 6 4 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 576.5(M+H⁺)。

【0328】

実施例 6 8

1-シクロペンチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

出発イソシアネートとしてシクロペンチルイソシアネートを使用して、実施例 6 4 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 588.4(M+H⁺)。

【0329】

実施例 6 9

1-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-3-フェニル-ウレア

出発イソシアネートとしてフェニルイソシアネートを使用して、実施例 6 4 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 596.2(M+H⁺)。

【0330】

実施例 7 0

1-ベンジル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

出発イソシアネートとしてベンジルイソシアネートを使用して、実施例 6 4 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 610.5(M+H⁺)。

【0331】

実施例 7 1

1-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-3-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-ウレア

出発イソシアネートとして2-(2-イソシアナト-エチル)-チオフェンを使用して、実施例 6 4 の方法に従った。MS(ESI(+))_{m/z} 630.4(M+H⁺)。

【0332】

実施例 7 2

(3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレイド)-酢酸

10

20

30

40

50

出発イソシアネートとしてイソシアナト酢酸エチルを使用して、実施例 64 の方法に従った。精製した生成物を次いで塩基性となるまで 2 N LiOH を添加することにより、2 : 1 THF / H₂O 中で加水分解した。粗物質を次いで濃縮し、分取 HPLC 精製のために DMSO で希釈した。MS(ESI(+))*m/z* 578.3(M+H⁺)。

【0333】

実施例 73

3-(3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレイド)-プロピオン酸

出発イソシアネートとして 3-イソシアナトプロピオン酸を使用して、実施例 64 の方法に従った。精製した生成物を次いで塩基性となるまで 2 N LiOH を添加することにより、2 : 1 THF / H₂O 中で加水分解した。粗物質を次いで濃縮し、分取 HPLC 精製のために DMSO で希釈した。MS(ESI(+))*m/z* 592.3(M+H⁺)。 10

【0334】

実施例 74

4-(3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレイド)-酪酸

出発イソシアネートとして 4-イソシアナト酪酸を使用して、実施例 64 の方法に従った。精製した生成物を次いで塩基性となるまで 2 N LiOH を添加することにより、2 : 1 THF / H₂O 中で加水分解した。粗物質を次いで濃縮し、分取 HPLC 精製のために DMSO で希釈した。MS(ESI(+))*m/z* 606.3(M+H⁺)。 20

【0335】

実施例 75

モルホリン-4-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を 400 μL 塩化メチレンに溶解し、4-モルホリニルカルボニルクロライド(9.12 μL、0.078 mmol)を添加した。反応物を週末を通して室温で攪拌し、60% 変換を得た。粗物質を、次いで DMSO で希釈し、分取 HPLC で精製した。¹H NMR((CD₃)₂CO, 300 MHz) δ 3.57-3.79(m, 16H), 7.08-7.20(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 7.65-7.91(m, 5H), 8.05-8.18(s, 1H); MS(ESI(+))*m/z* 590.7(M+H⁺)。 30

【0336】

実施例 76

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

出発イソシアネートとして 2-メチル-アクリル酸 2-イソシアナト-エチルエステルを使用して、実施例 64 の方法に従った。精製した生成物を次いで塩基性となるまで 2 N LiOH を添加することにより、2 : 1 THF / H₂O 中で加水分解した。粗物質を次いで濃縮し、分取 HPLC 精製のために DMSO で希釈した。MS(ESI(+))*m/z* 564.2(M+H⁺)。 40

【0337】

実施例 77

1-メチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレア

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を 250 μL THF に溶解し、メチルイソチオシアネート(22.8 μl、0. 50

3 1 2 mmol)を添加した。一晚攪拌後のH P L C分析は、生成物の定量的形成を示した。粗反応物をD M S Oで希釈し、分取H P L Cで精製した。MS(ESI(+)) m/z 550.2($M+H^+$)。

【0338】

実施例 7 8

1-エチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレア

出発イソチオシアネートとしてエチルイソチオシアネートを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 564.2($M+H^+$)。

【0339】

実施例 7 9

1-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-3-プロピル-チオウレア

出発イソチオシアネートとしてプロピルイソチオシアネートを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 577.7($M+H^+$)。

【0340】

実施例 8 0

1-ブチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレア

出発イソチオシアネートとしてブチルイソチオシアネートを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 592.2($M+H^+$)。

【0341】

実施例 8 1

1-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-3-フェニル-チオウレア

出発イソチオシアネートとしてフェニルイソチオシアネートを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 612.3($M+H^+$)。

【0342】

実施例 8 2

1-ベンジル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレア

としてを使用して、実施例 7 7 の方法に従ったベンジルイソチオシアネート出発イソチオシアネート。MS(ESI(+)) m/z 626.3($M+H^+$)。

【0343】

実施例 8 3

1-(2-メトキシ-エチル)-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレア

出発イソチオシアネートとしてメトキシエチルイソチオシアネートを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 593.5($M+H^+$)。

【0344】

実施例 8 4

3-(3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-チオウレイド)-プロピオン酸メチルエステル

出発イソチオシアネートとして3-イソチオシアナトプロピオン酸メチルエステルを使用して、実施例 7 7 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 622.1($M+H^+$)。

【0345】

実施例 8 5

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イルプロペノン(20 mg、0.042 mmol)を200 μ L 塩化メチレンに溶解し、次いでピリジン(17 μ L、0.21 mmol)およびメチルクロロホルメート(3.6 μ L、0.046 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後のHPLC分析は、定量的な生成物の形成を示した。粗反応物をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.53-3.72(m, 11H), 7.18(d, J = 8 Hz, 1H), 7.22(d, J = 16 Hz, 1H), 7.35(d, J = 8 Hz, 1H), 7.44(t, J = 8 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8 Hz, 1H), 7.64-7.73(m, 2H), 8.04(d, J = 8 Hz, 1H), 9.87(s, 1H); MS(ESI(+))m/z 535.3(M+H $^+$)。

【0346】

10

実施例 8 6

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸エチルエステル

実施例 4 の生成物、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イルプロペノン(20 mg、0.042 mmol)を200 μ L 塩化メチレンに溶解し、次いでピリジン(17 μ L、0.21 mmol)およびエチルクロロホルメート(8.1 μ L、0.084 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後のHPLC分析は、定量的な生成物の形成を示した。粗反応物をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.23(t, J = 7 Hz, 3H), 3.53-3.70(m, 8H), 4.12(q, J = 7 Hz, 2H), 7.16(d, J = 8 Hz, 1H), 7.21(d, J = 16 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8 Hz, 1H), 7.41(t, J = 8 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8 Hz, 1H), 7.63-7.72(m, 2H), 8.03(d, J = 8 Hz, 1H), 9.83(s, 1H); MS(ESI(+))m/z 549.3(M+H $^+$)。

20

【0347】

実施例 8 7

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸プロピルエステル

出発クロロホルメートとしてプロピルクロロホルメートを使用して、実施例 8 6 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 563.2(M+H $^+$)。

【0348】

実施例 8 8

30

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸ブチルエステル

出発クロロホルメートとしてブチルクロロホルメートを使用して、実施例 8 6 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 577.3(M+H $^+$)。

【0349】

実施例 8 9

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸イソプロピルエステル

出発クロロホルメートとしてイソプロピルクロロホルメートを使用して、実施例 8 6 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 563.2(M+H $^+$)。

40

【0350】

実施例 9 0

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェニル}-カルバミン酸フェニルエステル

出発クロロホルメートとしてベンゼンクロロホルメートを使用して、実施例 8 6 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 597.3(M+H $^+$)。

【0351】

実施例 9 1

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビストリ

50

フルオロメチルーフェニルスルファニル}-フェニル}-カルバミン酸ベンジルエステル

出発クロロホルメートとしてベンジルクロロホルメートを使用して、実施例 86 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 611.3(M+H⁺)。

【0352】

実施例 92

C i s - 4 - ({ 3 - [4 - (3 - モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル - 3 - オ キ ソ - プ ロ ペ ニ ル) - 2 , 3 - ビ ス - ト リ フ ル オ ロ メ チ ル - フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ニ ル] - フェニルアミノ } - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 51 の生成物、N - { 3 - [4 - (3 - モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル - 3 - オ キ ソ - プ ロ ペ ニ ル) - 2 , 3 - ビ ス - ト リ フ ル オ ロ メ チ ル - フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ニ ル] - フェニル } - 2 - ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (101 mg, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (101 mg, 0.39 mmol)、および c i s - 4 - ヒドロキシメチルーシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (97 mg, 0.56 mmol) を 1.5 mL THF に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (D I A D) (60 μ L, 0.31 mmol) を次いで添加し、反応物を 3 日間、室温で攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルに溶解した。酢酸エチルを 1 回塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応物を 1 : 1 から 1 : 3 ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (57 mg, 47%)。

【0353】

該ノシル基を次いで前段階の生成物 (57 mg, 0.07 mmol) を 3 mL の DMF に溶解し、炭酸カリウム (104 mg, 0.75 mmol)、フェニルスルフィド (22 μ L, 0.21 mmol) を添加することにより脱保護した。30 分、室温の後、生成物は定量的に形成した。粗物質を酢酸エチルに溶解し、次いで塩水で抽出した。有機層を次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、次いで 1 : 1 から 1 : 2 ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (38 mg, 86%)。

【0354】

メチルエステルの脱保護を次いで生成物 (38 mg, 0.060) を 6 mL の 1 : 1 THF : MeOH に溶解し、3 mL の 2 N LiOH を添加することにより行う。30 分後、エステルを加水分解し、粗物質を蒸発乾固した。粗物質を酢酸エチルに溶解し、1 回塩水で洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した粗物質を DMSO に溶解し、分取 HPLC で精製して、純粋生成物を得た (27 mg, 72%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.22(m, 2H), 1.43-1.68(m, 5H), 1.91(m, 2H), 2.91(m, 1H), 2.78(s, 2H), 3.53-3.72(m, 8H), 6.65-6.77(m, 3H), 7.17-7.28(m, 2H), 7.37(d, J = 8 Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.99-8.11(m, 2H); MS(ESI(+))*m/z* 617.5(M+H⁺)。

【0355】

実施例 93

T r a n s - 4 - ({ 3 - [4 - (3 - モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル - 3 - オ キ ソ - プ ロ ペ ニ ル) - 2 , 3 - ビ ス - ト リ フ ル オ ロ メ チ ル - フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ニ ル] - フェニルアミノ } - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 51 の生成物、N - { 3 - [4 - (3 - モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル - 3 - オ キ ソ - プ ロ ペ ニ ル) - 2 , 3 - ビ ス - ト リ フ ル オ ロ メ チ ル - フ ェ ニ ル ス ル フ ァ ニ ル] - フェニル } - 2 - ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (99 mg, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (104 mg, 0.40 mmol)、および t r a n s - 4 - ヒドロキシメチルーシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (106 mg, 0.62 mmol) を 1.5 mL THF に溶解した。D I A D (60 μ L, 0.31 mmol) を次いで添加し、反応物を 3 日間、室温で攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルに溶解した。酢酸エチルを 1 回塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応物を 1 : 1 から 1 : 3 ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (82 mg, 67%)。

【0356】

該ノシル基を次いで前段階の生成物(82 mg、0.10 mmol)を3 mLのDMFに溶解し、炭酸カリウム(110 mg、0.80 mmol)、フェニルスルフィド(31 μ L、0.3 mmol)を添加することにより脱保護した。30分、室温の後、生成物は定量的に形成した。粗物質を酢酸エチルに溶解し、次いで塩水で抽出した。有機層を次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、次いで1:1から1:2ヘキサン:酢酸エチルの勾配を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(55 mg、87%)。

【0357】

メチルエステルの脱保護を次いで生成物(55 mg、0.087)を6 mLの1:1 THF:MeOHに溶解し、3 mLの2N LiOHを添加することにより行った。30分後、エステルを加水分解し、粗物質を蒸発乾固した。粗物質を酢酸エチルに溶解し、1回塩水で洗淨し、その後硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した粗物質をDMSOに溶解し、分取HPLCで精製して、純粋生成物を得た(50 mg、93%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.98(m, 2H), 1.20-1.38(m, 2H), 1.47(br, 1H), 1.88(m, 4H), 2.14(m, 1H), 2.85(t, J = 6 Hz, 2H), 3.53-3.72(m, 8H), 6.01(t, J = 5 Hz, 1H), 6.63-6.71(m, 3H), 7.15-7.23(m, 2H), 7.34(d, J = 8 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 8.03(d, J = 8 Hz, 1H), 12.00(s, 1H); MS(ESI(+))m/z 617.4(M+H+).

10

【0358】

実施例94

Cis-3-({ 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2, 3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ } -メチル)-シクロヘキサンカルボン酸

20

出発アルコールとしてメチルcis-3-ヒドロキシメチル-シクロヘキサンカルボン酸を使用して、実施例93の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 617.4(M+H+).

【0359】

実施例95

N-{ 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2, 3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル } -イソニコチンアミド

イソニコチン酸(7.63 mg、0.062 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(36 μ L、0.21)を500 μ LのDMFに溶解した。HATU(25.7 mg、0.067 mmol)を次いで添加し、反応物を2、3分、室温で攪拌した。実施例4の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2, 3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)、を次いで添加し、反応物を一晩攪拌した。HPLC分析は、出発物質から生成物への定量的変換を示した。粗物質をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。¹H NMR((CD₃)₂CO, 300 MHz) δ 3.55-3.77(m, 8H), 7.15(d, J = 16 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8 Hz, 1H), 7.78-8.02(m, 5H), 8.08(s, 1H), 8.83(d, J = 6 Hz, 2H); MS(ESI(+))m/z 582.3(M+H+).

30

【0360】

実施例96

N-{ 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2, 3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル } -2-(1H-テトラゾール-5-イル)-アセトアミド

40

(1H-テトラゾール-5-イル)-酢酸(7.94 mg、0.062 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(36 μ L、0.21)を500 μ LのDMFに溶解した。HATU(25.7 mg、0.067 mmol)を次いで添加し、反応物を2、3分室温で攪拌した。実施例4の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2, 3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)、を次いで添加し、反応物を一晩攪拌した。HPLC分析は、出発物質から生成物への定量的変換を示した。粗物質をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。¹H NMR((CD₃)₂CO, 300 MHz) δ 3.59-3.76(m, 8H), 4.24(s, 2H), 7.14(d, J = 16 Hz, 1H), 7.29(d, J = 8

50

Hz, 1H), 7.39(d, J = 8 Hz, 1H), 7.47(t, J = 8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8 Hz, 1H), 7.78-7.94(m, 3H), 9.95(s, 1H); MS(ESI(+)) m/z 587.4(M+H+).

【0361】

実施例 97

2-メトキシ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アセトアミド

出発カルボン酸としてメトキシ-酢酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 549.0(M+H+).

【0362】

実施例 98

ピリジン-2-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発カルボン酸としてピリジン-2-カルボン酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 582.5(M+H+).

【0363】

実施例 99

ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発カルボン酸としてピリジン-3-カルボン酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 582.4(M+H+).

【0364】

実施例 100

2-ジメチルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アセトアミド

出発カルボン酸としてジメチルアミノ-酢酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 562.4(M+H+).

【0365】

実施例 101

イソキサゾール-5-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

出発カルボン酸としてイソキサゾール-5-カルボン酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 572.5(M+H+).

【0366】

実施例 102

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-2-ピリジン-2-イル-アセトアミド

出発カルボン酸として2-ピリジル酢酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 596.3(M+H+).

【0367】

実施例 103

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド

出発カルボン酸として3-ピリジル酢酸を使用して、実施例 95 の方法に従った。MS(E

10

20

30

40

50

SI(+)) m/z 596.4(M+H+).

【0368】

実施例104

N- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -2-ピリジン-3-イル-アセトアミド

出発カルボン酸として4-ピリジル酢酸を使用して、実施例95の方法に従った。MS(E SI(+)) m/z 596.5(M+H+).

【0369】

実施例105

N- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -アセトアミド

実施例4の生成物、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(25 mg、0.052 mmol)を400 μ Lの塩化メチレンに溶解し、酢酸無水物(7.37 μ L、0.078 mmol)を添加した。HPLC分析は、一晩攪拌後、出発物質から生成物への定量的変換を示した。粗物質をDMSOで希釈し、分取HPLCで精製した。MS(ESI(+)) m/z 518.7(M+H+).

【0370】

実施例106

N- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド

出発カルボン酸として4-カルボキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを使用して、実施例95の方法に従った。Fmoc保護されたピペラジン生成物を、次いで2 mLの2:8 ピペリジン:D MFで脱保護した。反応物を室温で1時間攪拌後濃縮し、分取HPLC精製のためにDMSOで希釈した。MS(E SI(+)) m/z 603.4(M+H+).

【0371】

実施例107

N- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド

出発カルボン酸としてピペリジン-1,2-ニカルボン酸1-tert-ブチルエステルを使用して、実施例95の方法に従った。Boc保護されたピペリジン生成物を、次いで2 mLの100% TFAで脱保護した。反応物を室温で1時間攪拌後濃縮し、分取HPLC精製のためにDMSOで希釈した。MS(ESI(+)) m/z 588.6(M+H+).

【0372】

実施例108

エタンスルホン酸 {2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -アミド

実施例41の生成物を得るために使用したものに準じた方法を、本化合物を得るために使用した。MS(ESI(+)) m/z 569.2(M+H+). 出発アニリン化合物は、2-アミノチオフェノール出発物質を使用した以外、実施例4の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して製造した。

【0373】

実施例109

4- {2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ} -シクロヘキササンカルボン酸

10

20

30

40

50

実施例 6 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を、本化合物を得るために使用した。MS(ESI(+)) m/z 603.5(M+H⁺)。出発アニリン化合物は、2-アミノチオフェノール出発物質を使用した以外、実施例 4 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して製造した。

【0374】

実施例 110

N- {2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -C-フェニル-メタンスルホンアミド

実施例 41 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を、本化合物を得るために使用した。MS(ESI(+)) m/z 631.4(M+H⁺)。出発アニリン化合物は、2-アミノチオフェノール出発物質を使用した以外、実施例 4 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して製造した。

【0375】

実施例 111

N- {2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル} -ベンゼンスルホンアミド

実施例 41 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を、本化合物を得るために使用した。MS(ESI(+)) m/z 617.2(M+H⁺)。出発アニリン化合物は、2-アミノチオフェノール出発物質を使用した以外、実施例 4 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して製造した。

【0376】

実施例 112

3-{2,3-ジクロロ-4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 6 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を、対応するジクロロアニリンから本化合物を得るために使用した。MS(ESI(+)) m/z 492.9(M+H⁺)。

【0377】

実施例 113

Cis-1-(3-{4-[3-(4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-3-カルボン酸

実施例 4 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、エチル 3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペノエート、出発エステルを得た。出発エステル(1.28 g、2.84 mmol)を 25.5 mL の THF および 4.50 mL の MeOH に溶解した。水酸化リチウムの 2 N 溶液(5.88 mL、11.8 mmol)を添加し、溶液を 1 時間攪拌した。24 mL の 1 N HCl で中和後、100 mL の酢酸エチル(EtOAc)を添加し、層を分離した。有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた固体を Et₂O/石油エーテルでトリチュレートし、次いで濾過により回収して、オフホワイト色固体を得た(73%、878 mg)。

【0378】

3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸(96.6 mg、0.24 mmol)をシンチレーションバイアルに添加した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45.4 mg、0.30 mmol)の 4.74 mL の DMF/CH₂Cl₂ 溶液をバイアルに添加した。エチルニペコチン酸(46.1 μL、0.30 mmol)および Et₃N(82.7 μL、0.63 mmol)、続いて 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(56.8 mg、0.31 mmol)を添加した。反応混合物を 3 日間攪拌し、次いで 100 mL の 1 N HCl に注ぎ、100 mL の EtOAc で抽出した。有機抽出物を 50 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液、50 mL 1 N HCl、

50 mLの飽和NaHCO₃溶液、および50 mLの飽和NaCl溶液で洗浄した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して泡状物を得た。3.5% MeOH/96.5% CH₂Cl₂を使用したカラムクロマトグラフィーでの精製により、白色泡状物を得た(93%、121 mg)。

【0379】

1- {3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-アクリオイル}-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル(110 mg、0.20 mmol)を8.0 mLの3%酢酸(AcOH)/CH₂Cl₂に溶解した。4-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル(95.4 μL、0.60 mmol)を添加し、反応混合物を数分攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(212 mg、1.0 mmol)を一度に添加した。一晩攪拌後、反応混合物を100 mLのEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、油状物を得た。30%から60% EtOAc/ヘキサンを使用したカラムクロマトグラフィーでの精製により、2個の生成物：cis異性体(51%、72.4 mg)、trans異性体(29%、44.4 mg)を得た。

10

【0380】

Cis-1-(3-{4-[3-(4-エトキシカルボニルシクロヘキシルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル(72.4 mg、0.10 mmol)を1.42 mLの15% MeOH/THFに溶解した。2N NaOH(200 μL、0.40 mmol)溶液を添加し、反応溶液を、一晩、高速で攪拌した。反応物を400 μLの1N NaOHの添加によりクエンチし、一晩攪拌した。溶を、次いでN₂ガス流下蒸発させ、得られた残渣をEtOAcに再溶解した。水で洗浄後、有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた固体をヘキサン/エーテルでトリチュレートし、表題化合物を白色固体として得た(97%、62.5 mg)。MS(ESI(+))m/z 644.9(M+H⁺)。

20

【0381】

実施例 114

Cis-4-(3-{4-[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-3-オキソプロペニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル}-フェニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸

30

実施例 113のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-プロペン酸を1,2,3,6-テトラヒドロピリジンと縮合させた。MS(ESI(+))m/z 598.9(M+H⁺)。

【0382】

実施例 115

Cis-4-(3-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イルカルバモイル)-ビニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル}-フェニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸

40

実施例 113のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-プロペン酸を1-アミノ-4-メチルピペラジンと縮合させた。MS(ESI(+))m/z 631.1(M+H⁺)。

【0383】

実施例 116

Cis-4-[3-(4-{2-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-プロピルカルバモイル]-ビニル}-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル)-フェニルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸

実施例 113のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-プロ

50

ロペン酸を 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノンと縮合させた。MS(ESI(+)) m/z 658.2(M+H⁺)。

【0384】

実施例 117

C i s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - エトキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 113 のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を 1-(2-エトキシエチル)ピペラジンと縮合させた。MS(ESI(+)) m/z 674.3(M+H⁺)。 10

【0385】

実施例 118

T r a n s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - エトキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 113 のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を 1-(2-エトキシエチル)ピペラジンと縮合させ、得られた t r a n s 異性体、t r a n s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - エトキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルを L i O H で加水分解した。MS(ESI(+)) m/z 674.3(M+H⁺)。 20

【0386】

実施例 119

C i s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 113 のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンと縮合させた。MS(ESI(+)) m/z 646.4(M+H⁺)。 30

【0387】

実施例 120

T r a n s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸

実施例 113 のものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンと縮合させ、得られた t r a n s 異性体、t r a n s - 4 - [3 - (4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロペニル } - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル) - フェニルアミノ] - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルを L i O H で加水分解した。MS(ESI(+)) m/z 645.8(M+H⁺)。 40

【0388】

実施例 121

1 - (3 - { 4 - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - アクリオイル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

実施例 113 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、3-[4-(50

3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-プロペン酸、出発酸を得た。出発酸(1.2 g、2.7 mmol)およびエチルisonipaconate(1.3 g、8.1 mmol)をDMFに溶解し、0℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(2.4 mL、13.5 mmol)を添加し、溶液を5分攪拌した。O-(7-アゾベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(1.4 g、3.8 mmol)を添加し、反応混合物を室温に温めた。反応混合物を700 mLのEtOAcで希釈し、2回75 mLの10% HCl溶液、2回飽和NaHCO₃溶液、および4回飽和NaCl溶液で洗浄した。抽出物をMg₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粘性油状物を得た。1.5% EtOH/98.5% EtOAcを使用したカラムクロマトグラフィーによる精製により、淡黄色固体を得た(85%、1.43 g)。

【0389】

1-{3-[4-(3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-アクリオイル}-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(60 mg、0.11 mmol)、1-メチル-4-ピペリドン(25 mg、0.22 mmol)およびAcOH(33 μL、0.55 mmol)を1 mLのClCH₂CH₂Clに室温で溶解した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(69 mg、0.33 mmol)を添加し、溶液が徐々に形成された。一晚攪拌後、200 μLアリコートをし、数滴のTFAによりクエンチし、カラムクロマトグラフィーで精製して、6.3 mgの表題化合物を得た。MS(ESI(+))m/z 644.1(M+H+)。

【0390】

実施例 122

1-(3-{4-[3-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

実施例121の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1-(3-{4-[3-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、出発エステルを得た。出発エステルのEtOH溶液に8当量の2N LiOHを添加した。室温で1時間攪拌後、さらに4当量の2N LiOHを添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。カラムクロマトグラフィーでの精製により、ベージュ色固体として生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 615.9(M+H+)。

【0391】

実施例 123

1-(3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

実施例121の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1-(3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た。このエステルを実施例122の方法に従って加水分解し、表題化合物を得た。MS(ESI(+))m/z 603.0(M+H+)。

【0392】

実施例 124

1-(3-{4-[3-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

実施例121の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1-(3-{4-[3-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1λ⁶-チオピラン-4-イルアミノ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た。このエステルを実施例122の

方法に従って加水分解し、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 651.0(M+H+).

【0393】

実施例125

4-(3-{4-[3-(3-メチル-ウレイド)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイルアミノ)-フェニル]-酢酸

実施例113の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸、出発酸を得た。出発酸(194 mg、0.44 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(391 μ L、2.2 mmol)をCH₂Cl₂に室温で溶解した。メチルイソシアネート(75 μ L、1.3 mmol)を、一定量ずつ24時間にわたり添加した。反応混合物を、次いで真空で濃縮し、EtOAcに再溶解した。混合物を2回10% HCl溶液、1回水および1回飽和NaCl溶液で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、褐色固体を得た(99%、221 mg)。

【0394】

3-{4-[3-(メチル-ウレイド)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペン酸(50 mg、0.11 mmol)、O-(7-アゾベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N',-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(53 mg、0.14 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(77 μ L、0.44 mmol)をDMFに室温で溶解した。4-アミノ-フェニル酢酸エチルエステル(29 mg、0.16 mmol)を直ぐに添加し、反応混合物を1時間攪拌した。次いでメタノール(500 μ L)を、続いて2N LiOH(350 μ L)を添加した。HPLC分析により加水分解が完了すると、反応混合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をベージュ色固体として得た(33%、21 mg)。MS(ESI(+)) m/z 598.1(M+H+).

【0395】

実施例126

N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-3-{4-[3-(3-メチル-ウレイド)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリルアミド

実施例125の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、3-{4-[3-(メチル-ウレイド)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペン酸、出発酸を得た。出発酸(41 mg、0.088 mmol)、O-(7-アゾベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N',-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(44 mg、0.11 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(92 μ L、0.53 mmol)をDMFに溶解した。3-ヒドロキシプロピルアミン(20 mg、0.26 mmol)を添加し、反応物をHPLC分析により生成物形成が完了したことが示されるまで攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をベージュ色固体として得た(50%、23 mg)。MS(ESI(+)) m/z 522.1(M+H+).

【0396】

実施例127

N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-3-{4-[3-(3-メチル-ウレイド)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリルアミド

実施例126の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用してこの化合物を得て、ここで、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミンを出発アミンとして使用した。MS(ESI(+)) m/z 536.1(M+H+).

【0397】

実施例128

チオフェン-2-スルホン酸[3-(4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロペニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-アミド

実施例57の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、チオフェン-

2-スルホン酸(3-{4-(3-エトキシカルボニル-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル}-フェニル)-アミドを得た。実施例113のものに準じた方法を使用して、エチルエステルを2N LiOHで加水分解して、チオフエン-2-スルホン酸(3-{4-(3-カルボキシ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル}-フェニル)-アミドを得た。実施例126のものに準じた方法を使用して、酸を1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンをカップリングして、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 665.9(M+H+).

【0398】

実施例129

Trans-4-(3-{4-[2-(4-カルボキシメチル-フェニルカルバモイル)-ビニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル}-フェニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 10

実施例113の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、trans-3-{4-[3-(4-エトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペン酸を得た。実施例125のものに準じた方法を使用して、酸を4-アミノ-フェニル酢酸エチルエステルをカップリングさせてアミドを得て、得られたアミドのエステル官能性を加水分解して、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 667.2(M+H+).

【0399】

実施例130

1-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン 20

実施例121の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、表題化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-2-(ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-プロペノンを、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン出発物質を使用して得た。アミンを次いで実施例113に準じた方法をとテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンと縮合させ、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 604.6(M+H+).

【0400】

実施例131

1-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3-{4-[3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン 30

実施例130の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、この化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-2-(ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-プロペノンを1-イソプロピル-4-ピペリドンと縮合させた。MS(ESI(+)) m/z 644.8(M+H+).

【0401】

実施例132

(4-{3-[4-(3-ベンゼンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリロイルアミノ}-フェニル)-酢酸 40

実施例41の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、3-[4-(3-ベンゼンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸エチルエステルを得た。実施例113のものに準じた方法を使用して、エチルエステルを2N LiOHで加水分解して、3-[4-(3-ベンゼンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を得た。実施例125のものに準じた方法を使用して、酸を4-アミノ-フェニル酢酸エチルエステルとカップリングさせてアミドを得て、得られたアミドのエステル官能性を加水分解して、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 681.1(M+H+)

【0402】

実施例 133

3-[4-{3-(1-エチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-プロペノン

実施例 130 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、この化合物を得て、ここで、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-2-(ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-プロペノンを1-エチル-4-ピペリドンと縮合させた。MS(ESI(+)) m/z 631.6(M+H+)。

【0403】

実施例 134

3-{2,3-ジクロロ-4-[3-(1-エチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 19 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、対応するジクロロアニリンからこの化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 520.0(M+H+)。

【0404】

実施例 135

3-{2,3-ジクロロ-4-[3-(1-プロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 20 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、対応するジクロロアニリンからこの化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 534.3(M+H+)。

【0405】

実施例 136

3-{2,3-ジクロロ-4-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 18 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、対応するジクロロアニリンからこの化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 506.3(M+H+)。

【0406】

実施例 137

1-(3-{4-[3-(フェニルスルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 121 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1-{3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイル}-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た。実施例 41 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、表題化合物を得る。

【0407】

実施例 138

1-{3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイルアミド}-[2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステル

実施例 113 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、3-[4-(3-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-プロペン酸を得た。酸を4-アミノ-[2.2.2]-ビシクロオクタニル-1-カルボン酸メチルエステルと、実施例 121 のものに準じた方法を使用して縮合させて、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 573.2(M+H+)。

【0408】

実施例 139

1-(3-{4-[3-(フェニルスルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイルアミド)-[2.2.2]-ビシクロオ

10

20

30

40

50

クタニル-4-カルボン酸

実施例 138 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1- {3- [4- (3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイルアミド} - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステルを得た。アミンを、実施例 41 のものに準じた方法を使用してフェニルスルホニルクロライドでアシル化し、1- (3- {4- [3- (フェニルスルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル} -アクリオイルアミド) - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステルを得た。エステルを、実施例 113 のものに準じた方法を使用して加水分解し、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 699.1(M+H+)。

10

【0409】

実施例 140

1- (3- {4- [3- (1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル} -アクリオイルアミド) - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸

実施例 138 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1- {3- [4- (3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイルアミド} - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステルを得た。実施例 113 のものに準じた方法を使用してアミンを 1-メチル-4-ピペリドンにカップリングさせ、メチルエステルを LiOH で加水分解して、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 656.2(M+H+)。

20

【0410】

実施例 141

1- (3- {4- [3- (1-モルホリン-4-イル)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル} -アクリオイルアミド) - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸

実施例 138 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1- {3- [4- (3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイルアミド} - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステルを得た。実施例 113 のものに準じた方法を使用してアミンをテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンにカップリングさせ、メチルエステルを LiOH で加水分解して、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 643.2(M+H+)。

30

【0411】

実施例 142

1- (3- {4- [3- (1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 λ^6 -チオピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル} -アクリオイルアミド) - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸

実施例 138 の生成物を得るために使用したものに準じた方法を使用して、1- {3- [4- (3-アミノフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-アクリオイルアミド} - [2.2.2]-ビシクロオクタニル-4-カルボン酸メチルエステルを得た。実施例 113 のものに準じた方法を使用してアミンを 1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1 λ^6 -チオピラン-4-オンにカップリングさせ、メチルエステルを LiOH で加水分解して、表題化合物を得た。MS(ESI(+)) m/z 691.6(M+H+)。

40

【0412】

実施例 143

3- [4- (2-ヒドロキシーフェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

トリフルオロメタンスルホン酸 4- (3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルエステル (0.96 g、1.9 mmol、実施例 3) を 2 回トルエンと共沸させ、次いで 5 mL のアセトンに溶解した。炭酸カリウム (

50

0.37 g、2.7 mmol)を真空下の加熱により乾燥させ、次いで2-ヒドロキシチオフェノールのアセトン溶液(0.35 g、5 mLのアセトン中2.8 mmol)に添加した。この混合物にトリフラート溶液を添加し、続いて一晚還流温度で加熱した。反応物を濃縮し、次いで酢酸エチルおよび1 N 水性塩酸に分配した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー 1 : 3 - 3 : 1 酢酸エチル/ヘキサンで精製した(18%、161 mg)。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 3.55-3.71(m, 8H), 6.53(d, J=15.4 Hz, 1H), 6.99(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02(t d, J=7.8, 1.2 Hz), 7.11(dd, J=1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.40(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47(ddd, J=1.8, 7.5, 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.83(dq, J=14.3, 4.2 Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 478.0(M+H⁺)。 10

【0413】

実施例 144

3-[4-(3-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イルプロペノン

出発チオフェノールとして3-ヒドロキシチオフェノールを使用して、実施例 143の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 478.0(M+H⁺)。

【0414】

実施例 145

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[2-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-プロペノン 20

3-[4-(2-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イルプロペノン(30 mg、0.063 mmol、実施例 143)、テトラヒドロチオピラン-4-オール(30 mg、0.25 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(68 mg、0.26 mmol)をTHF(1 mL)に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.050 mL、0.25 mmol)を添加し、溶液を一晩攪拌した。反応物を蒸発乾固し、分取HPLCで精製して、生成物を得た(24%、8.8 mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.54(m, 2H), 1.85(m, 2H), 2.29-2.47(m, 4H), 3.55-3.68(m, 8H), 4.52(m, 1H), 7.05(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14(d, J=15 Hz, 1H), 7.15(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.18(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47(td, J=7.8, 1.8 Hz), 7.61(dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.66(dq, 30 J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8 Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 578.3(M+H⁺)。

【0415】

実施例 146

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-プロペノン

出発フェノールとして実施例 144を使用して、実施例 145の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 578.4(M+H⁺)。

【0416】

実施例 147

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-プロペノン

としてを使用して、実施例 145の方法に従ったピリジン-2-イルメタノール出発アルコール。MS(ESI(+))m/z 569.0(M+H⁺) 40

【0417】

実施例 148

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-プロペノン

出発アルコールとしてピリジン-3-イルメタノールを使用して、実施例 145の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 569.0(M+H⁺)。 50

【0418】

実施例 149

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[2-(ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発アルコールとしてピリジン-4-イル-メタノールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 569.1(M+H⁺)。

【0419】

実施例 150

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発アルコールとして2-ピリジン-2-イル-エタノールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 583.1(M+H⁺)。

【0420】

実施例 151

3-[4-(2-ベンジルオキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルコールとしてベンジルアルコールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 568.1(M+H⁺)。

【0421】

実施例 152

3-[4-(2-シクロヘキシルオキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルコールとしてシクロヘキサノールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 560.2(M+H⁺)。

【0422】

実施例 153

3-[4-(3-シクロヘキシルオキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルコールとしてシクロヘキサノールをおよび出発フェノールとして3-[4-(3-ヒドロキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(実施例 144)を使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 560.3(M+H⁺)。

【0423】

実施例 154

3-{4-[2-(trans-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルコールとしてcis-4-メチルシクロヘキサノールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 574.2(M+H⁺)。

【0424】

実施例 155

3-{4-[3-(trans-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アルコールとしてcis-4-メチルシクロヘキサノールを、および出発フェノールとして3-[4-(3-ヒドロキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(実施例 144)を使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 574.3(M+H⁺)。

【0425】

実施例 156

10

20

30

40

50

3 - { 4 - [2 - (c i s - 4 - メチル - シクロヘキシルオキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

出発アルコールとして *trans* - 4 - メチルシクロヘキサノールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 574.3(M+H⁺)。

【0426】

実施例 157

3 - { 4 - [3 - (c i s - 4 - メチル - シクロヘキシルオキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン

として出発アルコールとして *trans* - 4 - メチルシクロヘキサノールをおよび出発フェノールとして 3 - [4 - (3 - ヒドロキシーフェニルスルファニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル] - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン (実施例 144) を使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 574.4(M+H⁺)。

【0427】

実施例 158

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - プロペノン

出発アルコールとしてテトラヒドロ - ピラン - 4 - オールを使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 562.2(M+H⁺)。

【0428】

実施例 159

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - プロペノン

出発アルコールとしてテトラヒドロ - ピラン - 4 - オールをおよび出発フェノールとして 3 - [4 - (3 - ヒドロキシーフェニルスルファニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル] - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン (実施例 144) を使用して、実施例 145 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 562.3(M+H⁺)。

【0429】

実施例 160

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [2 - (チオフェン - 2 - イルメトキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - プロペノン

樹脂に結合したトリフェニルホスフィン (164 mg、1.1 mmol/g、0.18 mmol) を塩化メチレンで膨張させ、次いで 3 回塩化メチレンで洗浄した。乾燥後、ビーズを塩化メチレン (4 mL) で膨張させた。3 - [4 - (2 - ヒドロキシーフェニルスルファニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル] - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン (19 mg、0.040 mmol、実施例 143) を添加し、混合物を 5 分振盪させた。チオフェン - 2 - イル - メタノール (0.020 mL、0.21 mmol) を添加し、混合物を 5 分振盪させた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.033 mL、0.17 mmol) を添加し、反応物を 1 時間振盪させた。樹脂を濾取し、塩化メチレンで洗浄した。有機層を合わせ、濃縮乾固した。分取 HPLC での精製により、生成物を得た (24%、5.5 mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.51-3.69(m, 8H), 5.23(s, 2H), 6.88-7.17(m, 5H), 7.31(dd, J=0.9, 8.6 Hz, 1H), 7.40(dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.56(m, 1H), 7.57(dd, J=1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.65(d q, J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.7 Hz, 1H); MS(ESI(+))*m/z* 574.2(M+H⁺)。

【0430】

実施例 161

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [2 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エトキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - プロペノン

出発アルコールとして 2 - チオフェン - 3 - イル - エタノールを使用して、実施例 160 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 588.2(M+H⁺)。

【0431】

実施例 162

3-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イループロペノン

出発アルコールとしてベンジルアルコールをおよび出発フェノールとして3-[4-(3-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イループロペノン(実施例144)を使用して、実施例160の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 568.1(M+H⁺)。

【0432】

実施例 163

3-{4-[3-(1H-イミダゾル-4-イルメトキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-1-モルホリン-4-イループロペノン

3-[4-(3-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イループロペノン(43mg、0.090mmol、実施例144)をエタノール(1.25mL)に溶解した。これに、ナトリウムエトキシドのエタノール(0.084mL、21%、0.23mmol)溶液を添加した。室温で30分攪拌後、4-クロロメチル-1H-イミダゾール塩酸塩(24mg、0.16mmol)を添加し、反応物を30分攪拌した。HPLCでの分析により、>75%変換が示された。トリフルオロ酢酸(0.035mL)を添加し、反応物を蒸発乾固した。分取HPLCでの精製により、生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.35-3.74(m, 8H), 5.19(s, 2H), 7.12(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14-7.22(m, 3H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.67(dq, J=15.0, 4.5 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 8.02(d, J=8.8 Hz, 1H), 9.09(s, 1H); MS(ESI(+))m/z 558.0(M+H⁺)。

【0433】

実施例 164

3-{4-[2-(1H-イミダゾル-4-イルメトキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル}-1-モルホリン-4-イループロペノン

出発フェノールとして3-[4-(2-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イループロペノン(実施例143)を使用して、実施例163の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 558.4(M+H⁺)。

【0434】

実施例 165

Trans-4-{2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニルスルファニル]-フェノキシ}-シクロヘキサンカルボン酸

ヒドロキシフェニルスルファニル-2,3-ビスートリフルオロメチルフェニル]-1-モルホリン-4-イループロペノン(51mg、0.11mmol、実施例143)、cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(68mg、0.43mmol)、トリフェニルホスフィン(117mg、0.45mmol)をTHF(1.25mL)に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.084mL、0.43mmol)を添加し、溶液を一晩、80℃で密封試験管中攪拌した。反応物を蒸発乾固し、分取HPLCで精製して、エーテルを得た。この物質(48mg、0.078mmol)をTHF(1.5mL)およびMeOH(1.5mL)に溶解した。LiOH(1.5mL、2N)を添加し、反応物を3時間攪拌した。反応物を蒸発乾固し、次いで酢酸エチルおよび1N塩酸に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して、生成物を得た(36%、24mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.00(m, 2H), 1.41(m, 2H), 1.72(m, 4H), 2.03(m, 1H), 3.50-3.70(m, 8H), 4.30(m, 1H), 7.02(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15(d, J=15.0 Hz, 1H), 7.16(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45(td, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.58(dd, J=1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.66(dq, J=15.1, 4.4 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4 Hz, 1H)。

10

20

30

40

50

【0435】

実施例 166

C i s - 4 - { 2 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル] - フェノキシメチル } - シクロヘキササンカルボン酸

出発アルコールとして *t r a n s* - 4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキササンカルボン酸メチルエステルを使用して、実施例 165 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 618.2(M+H⁺)

【0436】

実施例 167

T r a n s - 4 - { 2 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル] - フェノキシメチル } - シクロヘキササンカルボン酸

出発アルコールとして *t r a n s* - 4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキササンカルボン酸メチルエステルを使用して、実施例 165 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 618.4(M+H⁺)

【0437】

実施例 168

C i s - 4 - { 3 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル] - フェノキシメチル } - シクロヘキササンカルボン酸

出発アルコールとして *c i s* - 4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキササンカルボン酸メチルエステルを使用して、実施例 165 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 618.3(M+H⁺)

【0438】

実施例 169

T r a n s - 4 - { 3 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルスルファニル] - フェノキシメチル } - シクロヘキササンカルボン酸

出発アルコールとして *t r a n s* - 4 - ヒドロキシメチル - シクロヘキササンカルボン酸メチルエステルを、および出発フェノールとしてヒドロキシ - フェニルスルファニル - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン (実施例 144) を使用して、実施例 165 の方法に従った。MS(ESI(+))*m/z* 561.3(M+H⁺)

【0439】

実施例 170

1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルスルファニル] - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル } - プロペノン

3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - フェニルスルファニル) - 2 , 3 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル] - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロペノン (30 mg、0.063 mmol、実施例 143)、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (52 mg、0.26 mmol)、トリフェニルホスフィン (68 mg、0.26 mmol) を THF (1 mL) に溶解した。アゾジカルボン酸 ジイソプロピル (0.050 mL、0.25 mmol) を添加し、溶液を一晩攪拌した。反応物を蒸発乾固し、分取 HPLC で精製して、エーテルを得た。この物質を塩化メチレン (1 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を蒸発乾固し、残渣を分取 HPLC で精製して、生成物を得た (35 %、14.9 mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.58(m, 2H), 1.89(m, 2H), 3.01(m, 4H), 3.35-3.80(m, 8H), 4.67(m, 1H), 7.09(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16(d, J=15.1 Hz, 1H), 7.19(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51(td, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55(d, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.67(dq, J=15.1, 4.1 Hz, 1H), 7.96(d, J=8.6 Hz, 1H), 8.41(b r s, 1H); MS(ESI(+))*m/z* 561.3(M+H⁺)

10

20

30

40

50

【0440】

実施例171

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発フェノールとして3-[4-(3-ヒドロキシ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン(実施例144)を使用して、実施例170の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 561.3($M+H^+$)。

【0441】

実施例172

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル

実施例4の生成物を、出発物質としてN-(*t*-ブトキシカルボニル)-ピペラジンを使用して、実施例8に記載の方法に、続いて実施例191に記載の加水分解に付した。粗生成物をDCMに溶解し、過剰のジイソプロピルエチルアミンおよびエチルクロロホルメートで処理して、最終生成物を得て、HPLCで精製した。MS(ESI(+)) m/z 614($M+H^+$)。

【0442】

実施例173

3-(4-{3-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとして2,2-ジメチルプロピオニルクロライドを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 626($M+H^+$)。

【0443】

実施例174

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとしてメトキシアセチルクロライドを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 614($M+H^+$)。

【0444】

実施例175

3-メチル-1-(4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブタン-1-オン

出発アシルクロライドとして3-メチル-ブチリルクロライドを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 627($M+H^+$)。

【0445】

実施例176

3-[4-(3-{1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-アセチル]-ピペリジン-4-イルアミノ}-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとして(2-メトキシ-エトキシ)-アセチルクロライドを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 658($M+H^+$)。

【0446】

実施例177

3-{4-[3-(1-イソブチリル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとしてイソブチリルクロライドを使用して、実施例172の方法

10

20

30

40

50

に従った。MS(ESI(+)) m/z 612($M+H^+$)。

【0447】

実施例 178

4- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

出発アシルクロライドとしてイソプロピルクロロホルメートを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 628($M+H^+$)。

【0448】

実施例 179

3-(4-{3-[1-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとしてジメチルアミノ-アセチルクロライドを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 627($M+H^+$)。

【0449】

実施例 180

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシ-エチルエステル

出発アシルクロライドとしてメトキシエチルクロロホルメートを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 644($M+H^+$)。

【0450】

実施例 181

3-{4-[3-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アルキル化剤として(1-エトキシ-シクロプロポキシ)-トリメチルシランを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 582($M+H^+$)。

【0451】

実施例 182

3-(4-{3-[1-(3-メトキシ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アシルクロライドとして3-メトキシ-プロピオニルクロライドを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 628($M+H^+$)。

【0452】

実施例 183

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸アリルエステル

出発アシルクロライドとして2-プロペニルクロロホルメートを使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 626($M+H^+$)。

【0453】

実施例 184

2-メチル-4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

出発ケトンとして2-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 656($M+H^+$)。

10

20

30

40

50

【0454】

実施例185

1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

3-モルホリン-4-イル-1-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノンをKOH(3当量)のMeOH溶液で24時間にわたり加水分解し、濃縮した。得られた酸およびジイソプロピルエチルアミンをDMFに溶解した。HATUを添加し、数分室温で攪拌後、1-メチル-ピペラジンを添加した。反応物を一晩攪拌して、所望の生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 556($M+H^+$)。

10

【0455】

実施例186

1-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イル]-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

出発アミンとして4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジンを使用して、実施例185の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 585($M+H^+$)。

【0456】

実施例187

3-(4-{3-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アルキル化剤として2-ブロモ-エタノールを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 586($M+H^+$)。

20

【0457】

実施例188

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アルキル化剤として1-クロロ-2-メトキシ-エタンを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 600($M+H^+$)。

30

【0458】

実施例189

3-(4-{3-[1-(1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アシクロライドとして1-メチルアミノ-シクロプロパン-1-カルボニルクロライドを使用して、実施例172の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 639($M+H^+$)。

40

【0459】

実施例190

4-(3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

出発アミンとして1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジンを使用して、実施例185の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 642($M+H^+$)。

【0460】

実施例191

1-ピペラジン-1-イル-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

50

実施例 190 を、TFA の DCM 溶液で 1 時間にわたり加水分解した。MS(ESI(+)) m/z 542($M+H^+$)。

【0461】

実施例 192

2-メチルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アセトアミド

実施例 4 の生成物を DCM に溶解し、過剰のジイソプロピルエチルアミンおよびブromoアセチルクロライドで精製した。この反応の生成物をさらにメチルアミンで処理して、所望の生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 530($M+H^+$)。

10

【0462】

実施例 193

3-メチルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-プロピオンアミド

出発物質として 3-ブromoproピオンクロライドおよびメチルアミンを使用して、実施例 192 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 544($M+H^+$)。

【0463】

実施例 194

3-{4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

20

2-アミノチオフェノールを使用して実施例 4 の方法に、および出発物質として N-メチルピペリジンを使用して実施例 8 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 556($M+H^+$)。

【0464】

実施例 195

(4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-酢酸

アシルクロライドとしてクロロ-酢酸を使用して、実施例 172 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 600($M+H^+$)。

30

【0465】

実施例 196

3-(4-{3-[1-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-アゼパン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

出発アミンとして 4-オキソ-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、実施例 179 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 641($M+H^+$)。

【0466】

実施例 197

3-{4-[3-(2-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

40

実施例 184 の生成物を実施例 191 に記載の方法に付した。MS(ESI(+)) m/z 556($M+H^+$)。

【0467】

実施例 198

2-シクロプロピルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アセトアミド

50

実施例 4 の生成物を D C M に溶解し、過剰のジイソプロピルエチルアミンおよびブロモアセチルクロライドで処理した。この反応の生成物をさらにシクロプロピルアミンで処理し、所望の生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 574(M+H⁺)。

【0468】

実施例 199

3-シクロプロピルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-プロピオンアミド

実施例 4 の生成物を D C M に溶解し、過剰のジイソプロピルエチルアミンおよび 3-ブロモプロピオニルクロライドで処理した。この反応の生成物をさらにシクロプロピルアミンで処理して、所望の生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 588(M+H⁺)。

【0469】

実施例 200

1-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例 233 の生成物を、チオモルホリンの代わりに 4-ピペリジン-4-イル-モルホリンを使用して実施例 219 の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 644(M+H⁺)。

【0470】

実施例 201

[1-(3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 233 の生成物を、チオモルホリンの代わりにピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを使用して実施例 219 の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 674(M+H⁺)。

【0471】

実施例 202

1-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例 233 の生成物を、チオモルホリンの代わりにジメチル-ピペリジン-4-イル-アミンを使用して実施例 219 の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 602(M+H⁺)。

【0472】

実施例 203

1-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例 233 の生成物を、チオモルホリンの代わりに 1-ピペラジン-1-イル-エタノンを使用して実施例 219 の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 602(M+H⁺)。

【0473】

実施例 204

1-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例 201 の生成物を実施例 217 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 574(M+H⁺)。

10

20

30

40

50

【0474】

実施例 205

2-({3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-メチル)-シクロプロパンカルボン酸

実施例 4 の生成物を、テトラヒドロピラン-4-オンの代わりに 2-ホルミル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを使用して実施例 17 の方法に付し、2-({3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-メチル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを得た。MS(ESI(+)) m/z 603($M+H^+$)。この生成物を、実施例 233 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 575($M+H^+$)。 10

【0475】

実施例 206

2-オキソイミダゾジジン-1-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

実施例 4 の生成物をメトキシアセチルクロライドの代わりに 2-オキソイミダゾジジン-1-カルボニルクロライドを使用して実施例 218 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 589($M+H^+$)。 20

【0476】

実施例 207

1-モルホリン-4-イル-3-(4-{3-[1-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

実施例 281 の生成物をアセトニトリルに溶解し、過剰のトリエチルアミンを添加した。テトラヒドロピラン-4-カルボン酸(1.2当量)および HATU(1.2当量)を次いで添加し、10分後、反応混合物を濃縮した。粗生成物を、水から酢酸エチルで抽出し、濃縮し、次いで分取 HPLC を使用して精製し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 672($M+H^+$)。 30

【0477】

実施例 208

3-(4-{3-[1-(4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の代わりに 4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸を使用して、実施例 207 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 686($M+H^+$)。 30

【0478】

実施例 209

1-(4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボニル)-イミダゾリジン-2-オン

実施例 281 の生成物を実施例 207 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 672($M+H^+$)。 40

【0479】

実施例 210

1-モルホリン-4-イル-3-(4-{3-[1-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸の代わりにテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を使用して、実施例 207 の方法に従い、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 65 50

8(M+H⁺)。

【0480】

実施例 2 1 1

3-(4-{3-[1-(モルホリン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 2 8 1 の生成物を、2-オキソ-イミダゾジジン-1-カルボニルクロライドの代わりにモルホリン-4-カルボニルクロライドを使用して実施例 2 0 6 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 673(M+H⁺)。

【0481】

実施例 2 1 2

1-モルホリン-4-イル-3-(4-{3-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

実施例 2 8 1 の生成物を、ピロリジン-1-カルボニルクロライド 2-オキソ-イミダゾジジン-1-カルボニルクロライドの代わりにを使用して実施例 2 0 6 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 657(M+H⁺)。

【0482】

実施例 2 1 3

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミド

実施例 2 8 1 の生成物を、2-オキソ-イミダゾジジン-1-カルボニルクロライドの代わりにジメチルアミノ-1-カルボニルクロライドを使用して実施例 2 0 6 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 631(M+H⁺)。

【0483】

実施例 2 1 4

3-{4-[3-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 2 8 1 の生成物を、2-オキソ-イミダゾジジン-1-カルボニルクロライドの代わりにメチルスルホニルクロライドを使用して実施例 2 0 6 に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 638(M+H⁺)。

【0484】

実施例 2 1 5

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

実施例 4 の生成物をジクロロエタンに溶解し、それに酢酸および 4 Å モレキュラー・シーブを添加した。反応物を 70 °C に加熱し、続いて 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステルを添加した。数時間後、反応物を室温に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを過剰量添加した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 660(M+H⁺)。

【0485】

実施例 2 1 6

4-{3-[4-(2-カルボキシ-ビニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

実施例 2 1 5 の生成物を 1 : 1 テトラヒドロフラン/メタノール溶液に溶解した。この溶液に、3 当量の水性水酸化カリウムを添加し、反応混合物を 90 °C に加熱した。1 6

10

20

30

40

50

時間後、反応物を濃縮し、次いで水性酢酸でトリチュレートして、最終生成物を得た。MS (ESI(+)) m/z 591($M+H^+$)。

【0486】

実施例 2 1 7

3-(4-{3-[3-(ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリル酸

実施例 2 1 6 の生成物をジクロロメタンに溶解し、それにトリフルオロ酢酸をモル過剰で添加した。1 時間後、反応物を濃縮して、最終生成物を得た。MS (ESI(+)) m/z 491($M+H^+$)。

【0487】

実施例 2 1 8

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリル酸

実施例 2 1 7 の生成物をテトラヒドロフランおよび水の 1 : 1 溶液に溶解した。この溶液に過剰の水性炭酸カリウム、続いて 1 当量のメトキシ-アセチルクロライドを添加した。0.5 時間後、反応物を濃縮し、水から酢酸エチルで抽出し、濃縮して、最終生成物を得た。MS (ESI(+)) m/z 563($M+H^+$)。

【0488】

実施例 2 1 9

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-チオモルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 2 1 8 の生成物をアセトニトリルに溶解し、過剰のトリエチルアミンを添加した。チオモルホリン (1.2 当量) および H A T U (1.2 当量) を次いで添加し、10 分後、反応混合物を濃縮した。生成物を、水から酢酸エチルで抽出し、濃縮した。粗生成物を、次いで分取 H P L C を使用して精製し、最終生成物を得た。MS (ESI(+)) m/z 648($M+H^+$)。

【0489】

実施例 2 2 0

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-プロペノン

チオモルホリンの代わりに 1-ピリジン-2-イル-ピペラジンを使用して、実施例 2 1 9 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 708($M+H^+$)。

【0490】

実施例 2 2 1

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2-メトキシ-エチル)-アクリルアミド

チオモルホリンの代わりに 2-メトキシ-エチルアミンを使用して、実施例 2 1 9 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 620($M+H^+$)。

【0491】

実施例 2 2 2

N-エチル-3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2-メトキシ-エチル)-アクリルアミド

チオモルホリンの代わりに 2-エチル-(2-メトキシ-エチル)-アミンを使用して、実施例 2 1 9 の方法に従った。MS (ESI(+)) m/z 648($M+H^+$)。

【0492】

実施例 2 2 3

1-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-(4-{3-[1-(2-メト

10

20

30

40

50

キシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

チオモルホリンの代わりに1-エタンスルホニル-ピペラジンを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 723(M+H⁺)。

【0493】

実施例224

1-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

チオモルホリンの代わりに1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンを使用して、実施例215の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 628(M+H⁺)。

【0494】

実施例225

1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロペノン

チオモルホリンの代わりにピペリジン-4-オールを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 646(M+H⁺)。

【0495】

実施例226

4-[3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリオイル]-ピペラジン-1-カルバルデヒド

チオモルホリンの代わりにピペラジン-1-カルバルデヒドを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 659(M+H⁺)。

【0496】

実施例227

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2-メチル-2H-ピラゾル-3-イル)-アクリルアミド

チオモルホリンの代わりに2-メチル-2H-ピラゾル-3-イルアミンを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 642(M+H⁺)。

【0497】

実施例228

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-アクリルアミド

チオモルホリンの代わりに3-アミノ-ピペリジン-2-オンを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 659(M+H⁺)。

【0498】

実施例229

3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ビピラジニル-4-イル)-プロペノン

チオモルホリンの代わりに3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニルを使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 709(M+H⁺)。

【0499】

実施例230

{1-[3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリオイ

10

20

30

40

50

ル}-ピペリジン-4-イル}-酢酸エチルエステル

チオモルホリンの代わりにピペリジン-4-イル-酢酸エチルエステルを使用して、実施例 2 1 9 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 716(M+H⁺)。

【0500】

実施例 2 3 1

{1-[3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリオイル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸

実施例 2 3 0 をテトラヒドロフランおよび数滴のメタノールに溶解し、それに過剰の水
性水酸化リチウムを添加した。2 時間後、反応物を濃縮し、水性酢酸でトリチュレートし
て、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 688(M+H⁺)。 10

【0501】

実施例 2 3 2

2-{1-[3-(4-{3-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリオイル]-ピペリジン-4-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

チオモルホリンの代わりにジメチル-アミンを使用して、実施例 2 1 9 の方法に従った。
MS(ESI(+)) m/z 715(M+H⁺)。

【0502】

実施例 2 3 3

3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリル酸

実施例 2 1 5 の代わりに実施例 1 7 を使用して、2 1 6 に従った。MS(ESI(+)) m/z 492(M+H⁺)。 20

【0503】

実施例 2 3 4

3-1-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりに 1-ピリジン-2-イル-ピペラジンを使用して、実施例 2
1 9 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 637(M+H⁺)。 30

【0504】

実施例 2 3 5

1-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりに 1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンを使用して、実施例
2 1 9 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 557(M+H⁺)。

【0505】

実施例 2 3 6

1-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりに 1-エタンスルホニル-ピペラジンを使用して、実施例 2
1 9 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 652(M+H⁺)。 40

【0506】

実施例 2 3 7

1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりにピペリジン-4-オールを使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 575($M+H^+$)。

【0507】

実施例 238

1-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ビピラジニル-4-イル)-3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりに 3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニルを使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 638($M+H^+$)。

【0508】

実施例 239

[1-(3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-イル]-酢酸エチルエステル

チオモルホリンの代わりにピペリジン-4-イル-酢酸エチルエステルを使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 645($M+H^+$)。

【0509】

実施例 240

[1-(3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-イル]-酢酸

実施例 230 の代わりに実施例 242 を使用して、実施例 231 に従い、生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 617($M+H^+$)。

【0510】

実施例 241

N,N-ジメチル-2-[1-(3-{4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリオイル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

チオモルホリンの代わりに実施例 240 の生成物およびジメチル-アミンを使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 644($M+H^+$)。

【0511】

実施例 242

4-({3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ} -メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

テトラヒドロピラン-4-オンの代わりに 4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、実施例 17 の方法に従った。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。MS(ESI(+)) m/z 674($M+H^+$)。

【0512】

実施例 243

3-(4-{3-[(1-アセチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例 242 の生成物をジクロロメタンに溶解し、それにトリフルオロ酢酸をモル過剰で添加した。1時間後、反応物を濃縮して2級アミン生成物を得た。メトキシ-アセチルクロライドの代わりにアセチルクロライドに置き換えて、実施例 220 の方法に次いで従った。MS(ESI(+)) m/z 616($M+H^+$)。

【0513】

実施例 244

3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

テトラヒドロピラン-4-オンの代わりに3-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して実施例17の方法に従った。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。MS(ESI(+))m/z 646(M+H⁺)

【0514】

実施例245

1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(ピロリジン-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例244を実施例218と置き換えて、実施例217の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 546(M+H⁺)。 10

【0515】

実施例246

3-{4-[3-(1-アセチル-ピロリジン-3-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

実施例245を実施例217と置き換えて、およびメトキシ-アセチルクロライドの代わりにアセチルクロライドと置き換えて、実施例22に従った。MS(ESI(+))m/z 588(M+H⁺)。 20

【0516】

実施例247

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

チオモルホリンの代わりにを使用して、実施例219の方法に従った1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸。MS(ESI(+))m/z 585(M+H⁺)。 30

【0517】

実施例248

1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

チオモルホリンの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 585(M+H⁺)。 40

【0518】

実施例249

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

チオモルホリンの代わりに1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 599(M+H⁺)。 40

【0519】

実施例250

ピリミジン-5-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

チオモルホリンの代わりにピリミジン-5-カルボン酸を使用して、実施例219の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 583(M+H⁺)。 50

【0520】

実施例251

ピラジン-2-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペ

ニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミ
ド

チオモルホリンの代わりにピラジン-2-カルボン酸を使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 583(M+H⁺)。

【0521】

実施例 252

1,1-ジメチル-3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニ
ル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレア

実施例 4 の生成物を最少量のアセトニトリルに溶解し、それに過剰のトリエチルアミンおよび触媒量のジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(DMAP)を添加した。反応物を 140℃に加熱し、その時点でジメチルカルバモイルクロライドを大過剰で添加した。10分後、反応物を冷却し、濃縮した。生成物を、水から酢酸エチルで抽出し、濃縮した。粗生成物を、分取HPLCで精製して、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 548(M+H⁺)。

【0522】

実施例 253

3-(4-{3-[1-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-
フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリル酸

実施例 217 の生成物をジクロロメタンに溶解し、過剰のN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)を添加し、続いてジメチルアミノ-アセチルクロライドを添加した。10分後、反応混合物を水で洗浄し、有機層を濃縮した。MS(ESI(+))m/z 576(M+H⁺)。

【0523】

実施例 254

3-(4-{3-[1-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-
フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-ピペリ
ジン-1-イル-プロペノン

実施例 253 の生成物を、チオモルホリンの代わりにピペリジンを使用して、実施例 219 の方法に付した。MS(ESI(+))m/z 643(M+H⁺)。

【0524】

実施例 255

3-{4-[3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-アクリル酸

出発物質としてメトキシアセチルクロライドおよび実施例 217 の代わりにアセチルクロライドを使用して、実施例 218 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 533(M+H⁺)。

【0525】

実施例 256

1-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-3-{4-[3-(1-アセチル-ピペリジ
ン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フ
ェニル}-プロペノン

チオモルホリンの代わりに1-ピペラジン-1-イル-エタノンを使用して、実施例 219 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 643(M+H⁺)。

【0526】

実施例 257

1-メチル-4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロペニル)-
2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリ
ジン-4-カルボニトリル2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2-メ
トキシ-エチル)-アクリルアミド

テトラヒドロ-ピラン-4-オンの代わりに1-メチル-ピペリジン-4-オンを使用して、実施例 263 の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 599(M+H⁺)。

【0527】

実施例 258

10

20

30

40

50

1-メチル-4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-4-カルボン酸アミド

実施例 261 の生成物を使用して実施例 264 の方法に従い、最終生成物を得た。MS (ESI(+)) m/z 617 ($M+H^+$)。

【0528】

実施例 259

(3-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-ウレイド)-酢酸エチルエステル

10

実施例 4 の生成物をイソシアナト-酢酸エチルエステルとアセトニトリル溶媒中で反応させて粗生成物を得て、それを HPLC で精製した。MS ESI(+) m/z 606 ($M+H^+$)。

【0529】

実施例 260

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミド

20

実施例 4 の生成物を炭酸カリウムおよびテトラヒドロピラン-4-カルボニルクロライド (テトラヒドロピラン-4-カルボン酸および塩化チオニルからテトラヒドロフラン中で製造) と反応させて粗生成物を得て、それをメタノールでのトリチュレーションにより精製し、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 589 ($M+H^+$)。

【0530】

実施例 261

3-(4-{3-[2-(3-フルオロフェニル)-2-オキソエチルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イルプロペノン

実施例 4 の生成物を 2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)-エタノンとジオキサソラン溶媒中、108℃で3時間反応させ、粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製し、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 613 ($M+H^+$)。

【0531】

30

実施例 262

3-(4-{3-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イルプロペノン

実施例 261 の生成物を $NaBH_4$ と THF 中で反応させて最終生成物を得て、それを HPLC で精製した。MS ESI(+) m/z 615 ($M+H^+$)。

【0532】

実施例 263

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル

40

実施例 4 の生成物をテトラヒドロピラン-4-オンおよびシアン化カリウムと酢酸中、室温で1時間反応させて最終生成物を得て、MeOHでのトリチュレーションにより精製した。MS ESI(+) m/z 586 ($M+H^+$)。

【0533】

実施例 264

4-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸アミド

実施例 263 の生成物を濃硫酸と室温で24時間反応させ、続いて水酸化アンモニウム

50

で中和し、MeOHを使用したトリチュレーションにより精製して、最終生成物を得た。
MS ESI(+) m/z 604($M+H^+$)。

【0534】

実施例 265

2,3-ジヒドロキシ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-プロピオンアミド

2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-カルボン酸クロライドを、2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-カルボン酸カリウム塩および塩化オキサリル(ジクロロメタン中2M)から製造し、続いて実施例4の生成物と炭酸カリウムを使用して反応させ、続くトリフルオロ酢酸との室温での反応により生成物を得て、それをHPLCで精製して、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 565($M+H^+$)。

10

【0535】

実施例 266

3-ヒドロキシ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-プロピオンアミド

3-ヒドロキシ-プロピオンクロライドを塩化オキサリル(CH_2Cl_2 中2M)を使用して3-ヒドロキシ-プロピオン酸から製造し、実施例4の生成物と炭酸カリウムを使用して反応させ、HPLC精製後最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 549($M+H^+$)。

20

【0536】

実施例 267

3-(4-{3-[1-(2,3-ジヒドロキシ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-カルボン酸カリウム塩を使用して、実施例172の方法に従い、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 648($M+H^+$)。

【0537】

実施例 268

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-1-オキシ-イソニコチンアミド

実施例95の生成物をm-クロロ過安息香酸と、ジオキサン中、室温で24時間反応させ、HPLC精製後最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 598($M+H^+$)。

30

【0538】

実施例 269

3-(4-{3-[1-(3-ヒドロキシ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アシクロライドとして3-ヒドロキシ-プロピオンクロライド(3-ヒドロキシ-プロピオン酸および塩化オキサリルから製造)を使用して、実施例172の方法に従い、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 632($M+H^+$)。

40

【0539】

実施例 270

3-(4-{3-[1-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-フェニルスルファニル}-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロペノン

アシクロライドとしてヒドロキシアセチルクロライド(ヒドロキシ酢酸および塩化オキサリルから製造)を使用して、実施例172の方法に従い、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 618($M+H^+$)。

50

【0540】

実施例 271

(4- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-酢酸イソプロピルエステル

ブromo-酢酸イソプロピルエステルを使用して、実施例 172 の方法に従い、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 660($M+H^+$)。

【0541】

実施例 272

(4- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル

ブromo-酢酸tert-ブチルエステルを使用して、実施例 172 の方法に従い、最終生成物を得た。MS(ESI(+)) m/z 674($M+H^+$)。

【0542】

実施例 273

6- {3-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニルアミノ}-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

実施例 4 の生成物を 6-クロロウラシルで処理し、5 分加熱して粗生成物を得て、それを HPLC 精製に付し、最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 587($M+H^+$)。

【0543】

実施例 274

N- {2-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロペニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド

実施例 194 で製造した中間体である 3-[4-(2-アミノ-フェニルスルファニル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル]-1-モルホリン-4-イル-プロペノンを、メチルアミンの代わりにピペリジンを使用して実施例 193 に記載の方法に付し、HPLC 精製後最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 602($M+H^+$)。

【0544】

実施例 275

(2- {4-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-シクロプロピル)-モルホリン-4-イル-メタノン

実施例 18 の生成物をトリメチルスルフォキシニウムアイオダイドの DMSO 溶液で、NaH 存在下処理する。粗生成物を HPLC 精製に付し、最終生成物を得る。

【0545】

実施例 276

(2- {4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニルスルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-シクロプロピル)-モルホリン-4-イル-メタノン

実施例 194 の生成物をトリメチルスルフォキシニウムアイオダイドの DMSO 溶液で、NaH 存在下処理する。粗生成物を HPLC 精製に付し、最終生成物を得る。

【0546】

実施例 277

(1-メチル-ピペリジン-4-イル)- {3-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

2-アミノ-ベンゼンチオールに代わって 3-アミノ-ベンゼンチオールを使用して実

10

20

30

40

50

施例 278 の方法に従い、最終生成物を得る。

【0547】

実施例 278

(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

A. [2-(4-ヨード-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-
(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

実施例 3、4 および 18 に従い、実施例 2 の生成物の代わりに 4-ヨード-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェノール (Zhu et al., Organic Letters 2: 3345-3348(2000) に記載の方法に従い製造) を使用して、最終生成物を得る。 10

【0548】

B. {2-[4-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

実施例 278 A の生成物を-ピリジンボロン酸 (1 当量) の DMF で触媒量の Pd (0) 存在下処理する。反応混合物を一晩還流して粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製する。生成物を次いで MCPBA の塩化メチレン溶液で処理し、続いて POCl₃ で処理して最終生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製する。

【0549】

C. (1-メチル-ピペリジン-4-イル)-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

実施例 278 B の生成物を、水酸化ナトリウムのような塩基およびモルホリンの存在下 DMF 中で加熱し、HPLC 精製後最終生成物を得る。 20

【0550】

実施例 279

(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

[2-(4-ヨード-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン の代わりに [3-(4-ヨード-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン を使用して実施例 280 の方法に従い、最終生成物を得る。

【0551】

実施例 280

(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-{2-[4-(6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

A. {2-[4-(6-ヨード-ピリミジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

実施例 278 A の生成物の THF 溶液をブチルリチウム、塩化亜鉛、トリフェニルホスフィンおよび触媒量のパラジウム触媒で連続的に処理し、続いて 4,6-ジヨード-ピリミジンを添加する。反応混合物を一晩還流して粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製し、最終生成物を得る。 40

【0552】

B. (1-メチル-ピペリジン-4-イル)-{2-[4-(6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル]-フェニル}-アミン

50

フェニル}-アミン

実施例 280 A の生成物を実施例 278 C に記載の方法に付し、HPLC 精製後最終生成物を得る。

【0553】

実施例 281

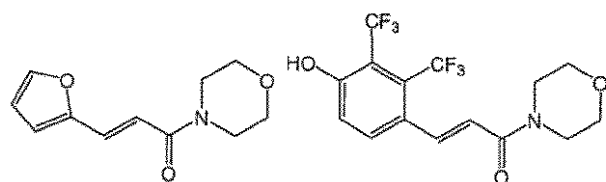
1-モルホリン-4-イル-3-{4-[3-(ピペリジン-4-イルアミノ)-フェニル
スルファニル]-2,3-ビス-トリフルオロメチル-フェニル}-プロペノン

実施例 215 の生成物を実施例 217 に記載の方法に付し、HPLC 精製後最終生成物を得た。MS ESI(+) m/z 560 ($M+H^+$)。

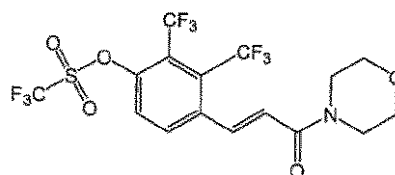
【0554】

各実施例で得た生成化合物の構造式を下記に示す。

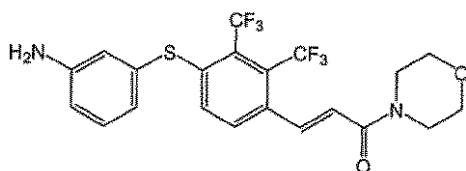
【化 3 2】



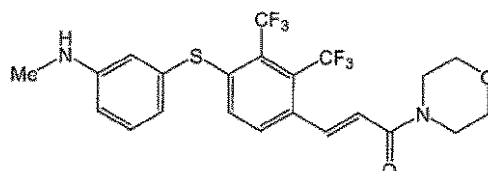
实施例 1



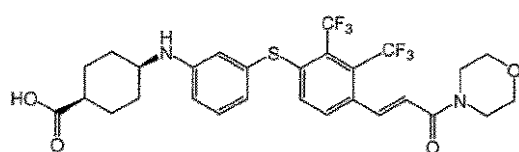
实施例 3



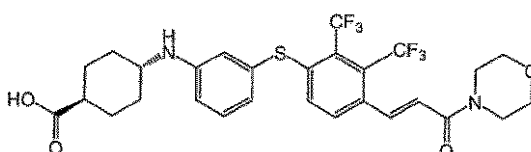
实施例 4



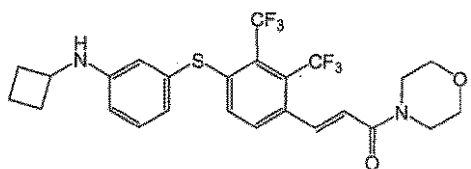
实施例 5



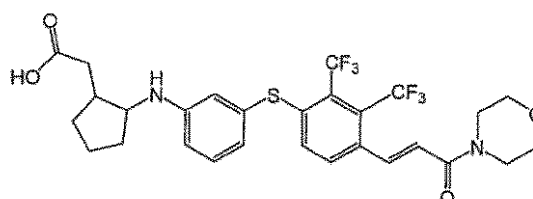
实施例 6



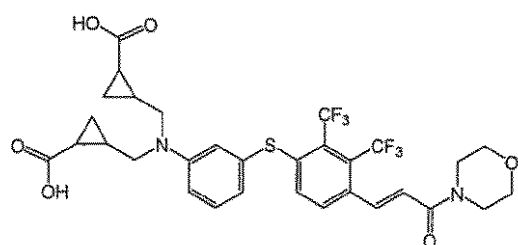
实施例 7



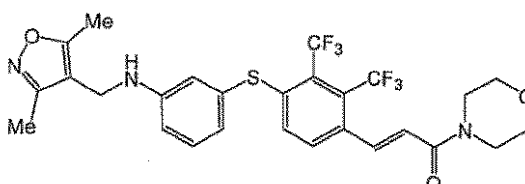
实施例 8



实施例 9



实施例 10



实施例 11

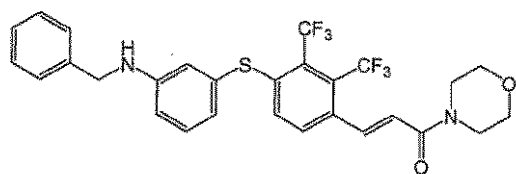
10

20

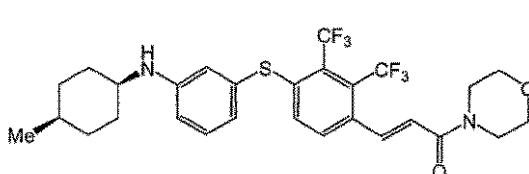
30

40

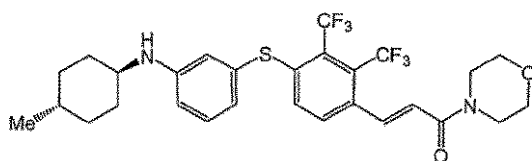
【化 3 3】



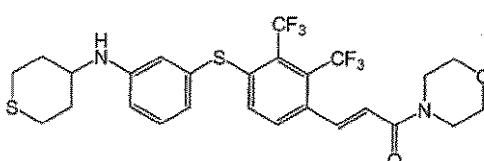
实施例 12



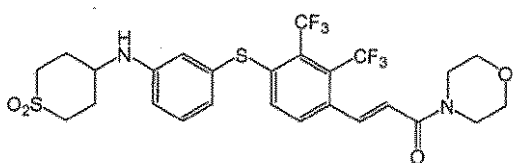
实施例 13



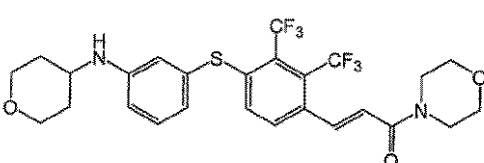
实施例 14



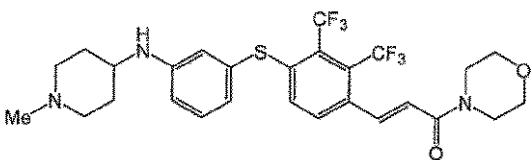
实施例 15



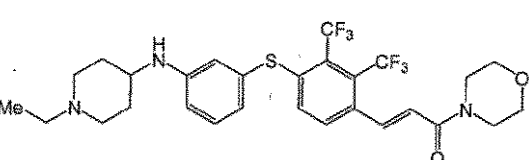
实施例 16



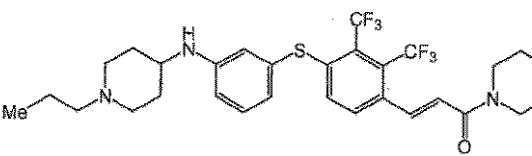
实施例 17



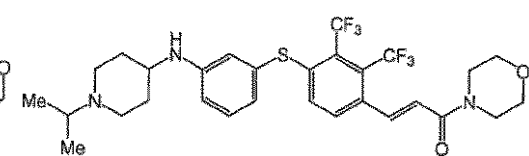
实施例 18



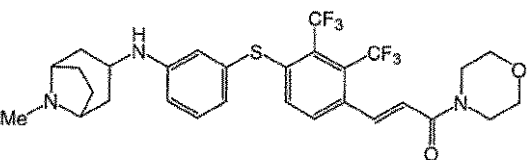
实施例 19



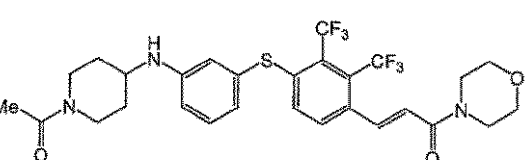
实施例 20



实施例 21



实施例 22



实施例 23

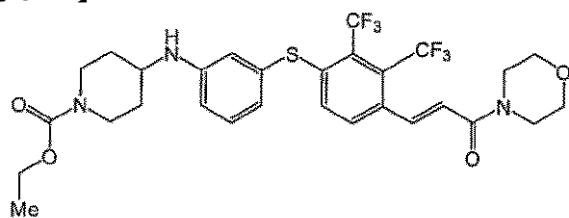
10

20

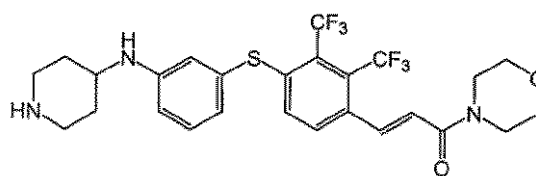
30

40

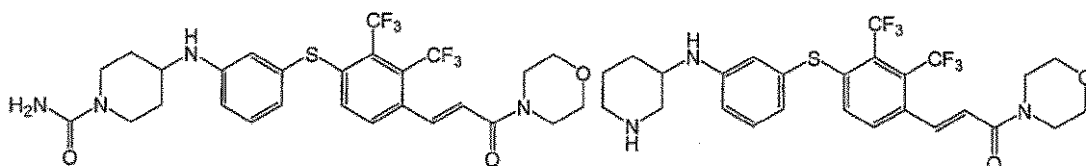
【化 3 4】



实施例 24

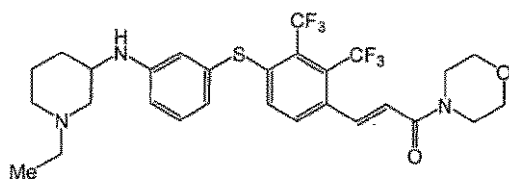


实施例 25

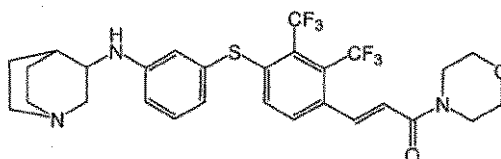


实施例 26

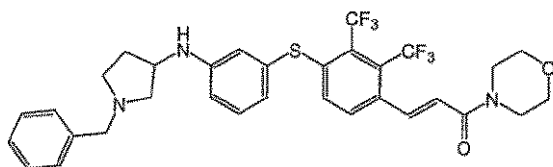
实施例 27



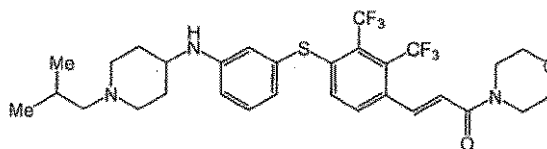
实施例 28



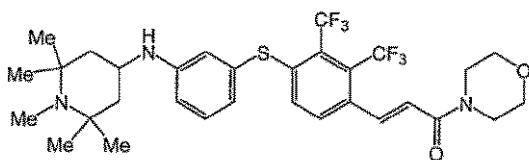
实施例 29



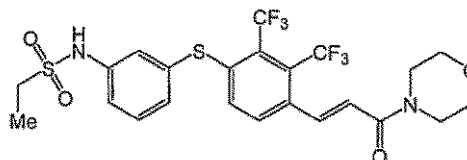
实施例 30



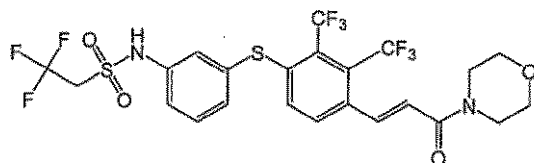
实施例 31



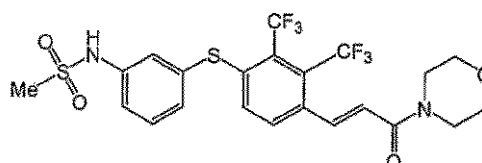
实施例 32



实施例 33



实施例 34



实施例 35

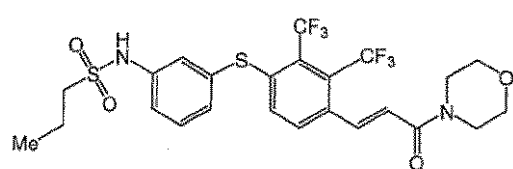
10

20

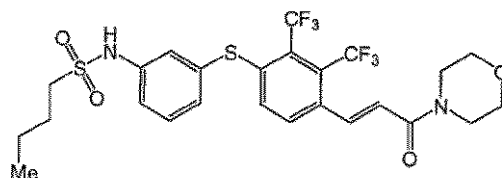
30

40

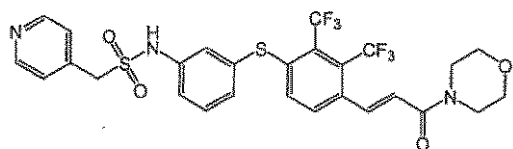
【化 3 5】



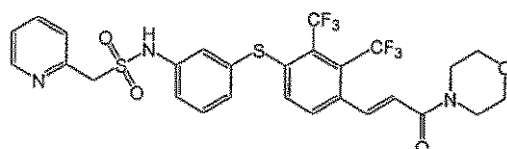
实施例 36



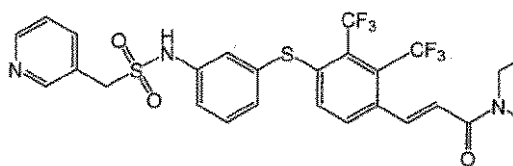
实施例 37



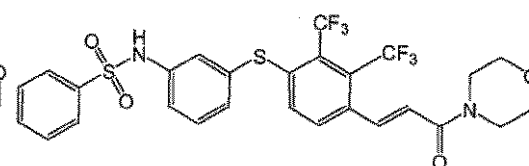
实施例 38



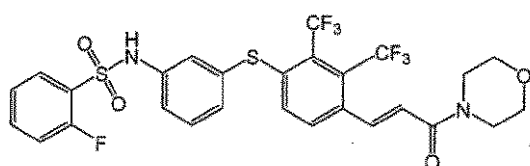
实施例 39



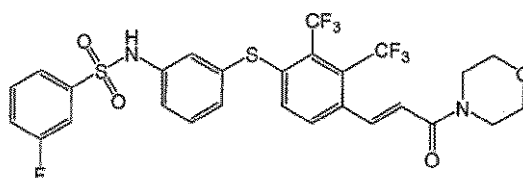
实施例 40



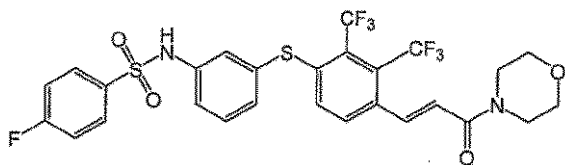
实施例 41



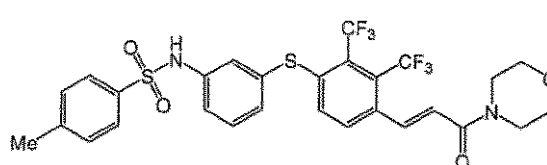
实施例 42



实施例 43



实施例 44



实施例 45

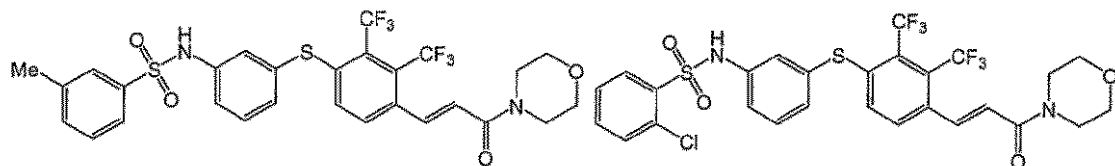
10

20

30

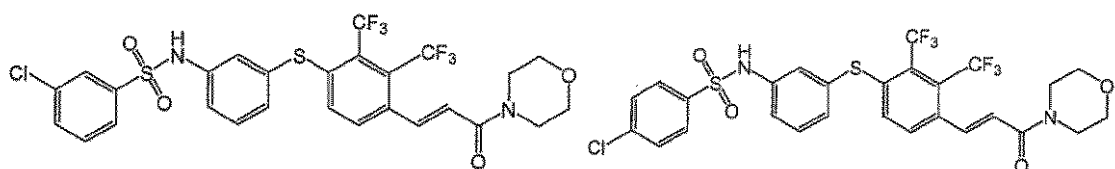
40

【化 3 6】



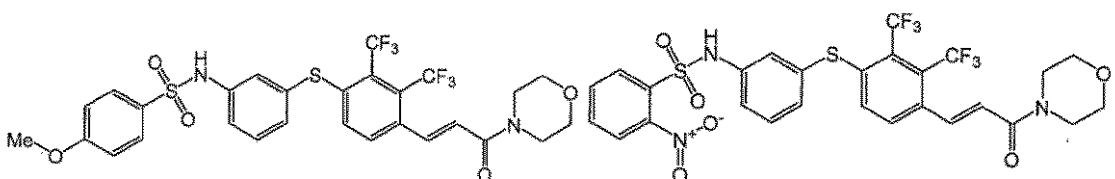
实施例 46

实施例 47



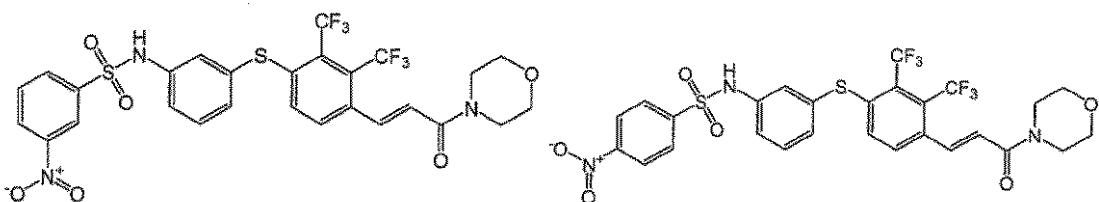
实施例 48

实施例 49



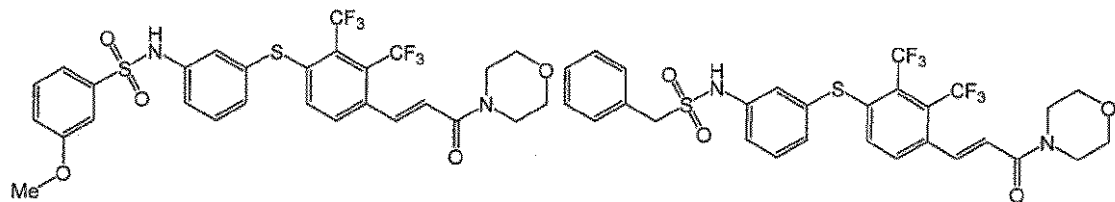
实施例 50

实施例 51



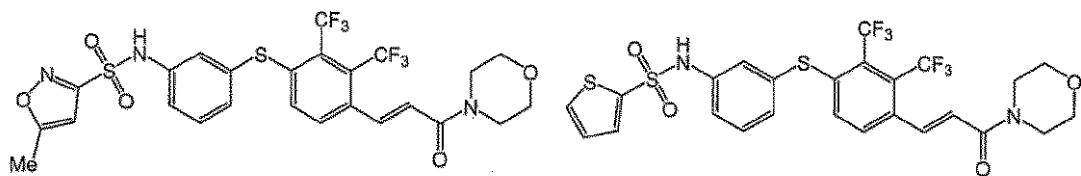
实施例 52

实施例 53



实施例 54

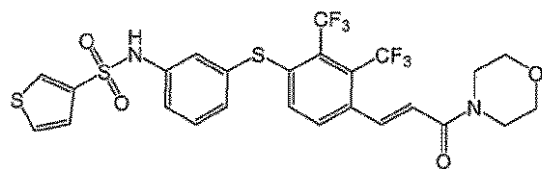
实施例 55



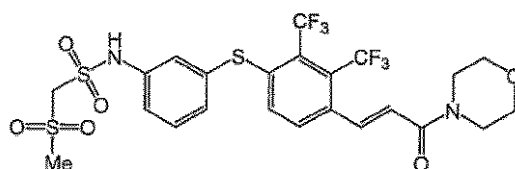
实施例 56

实施例 57

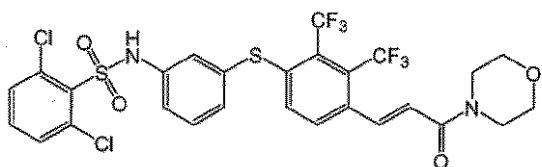
【化 37】



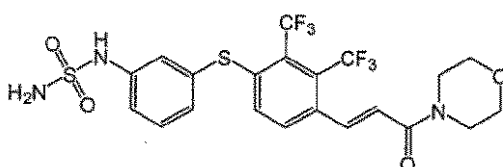
实施例 58



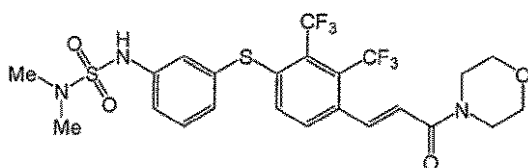
实施例 59



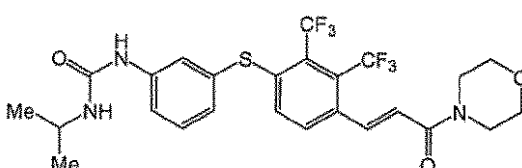
实施例 60



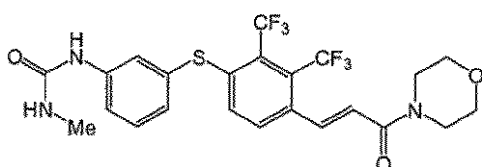
实施例 61



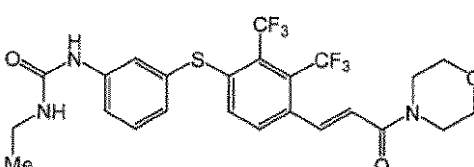
实施例 62



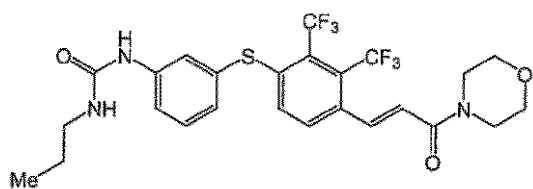
实施例 63



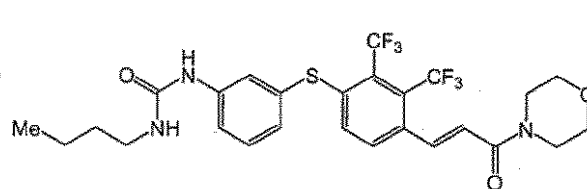
实施例 64



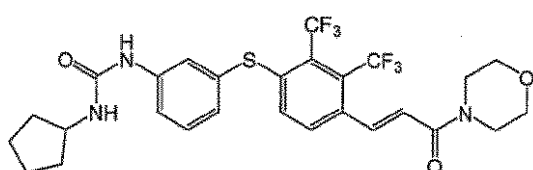
实施例 65



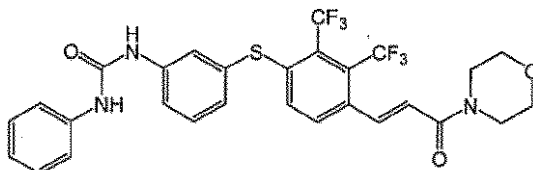
实施例 66



实施例 67



实施例 68



实施例 69

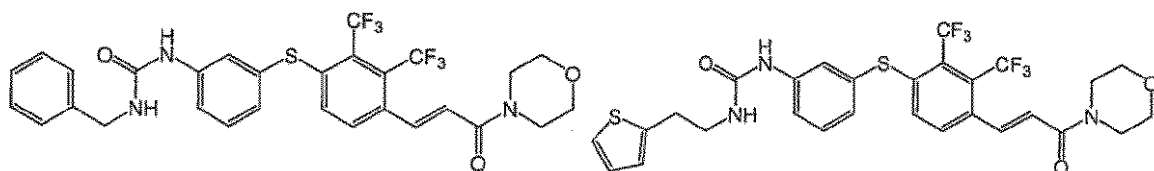
10

20

30

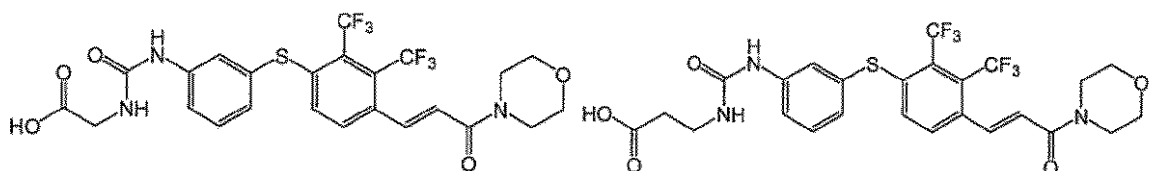
40

【化 3 8】



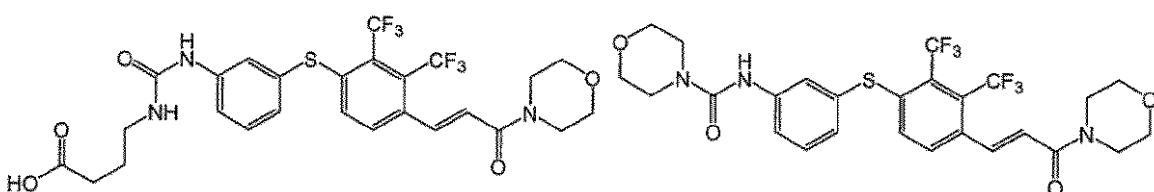
实施例 70

实施例 71



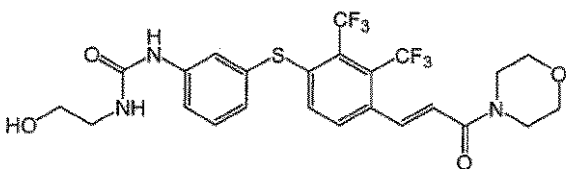
实施例 72

实施例 73

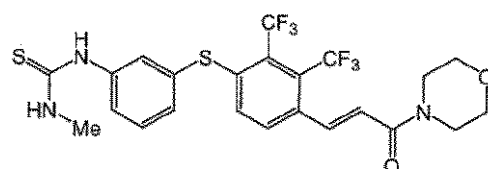


实施例 74

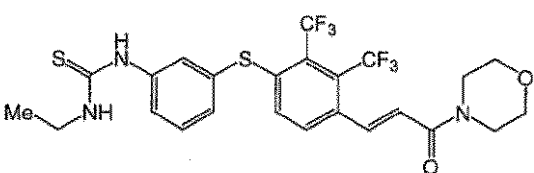
实施例 75



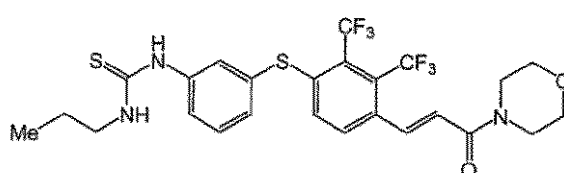
实施例 76



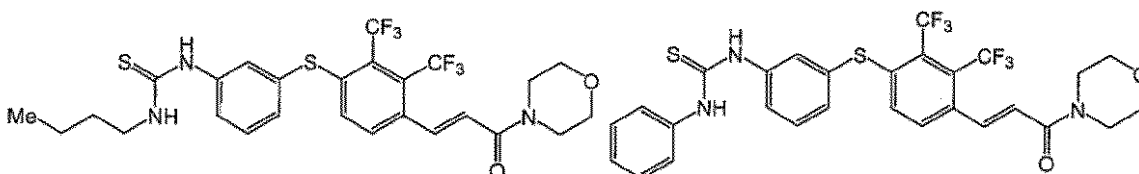
实施例 77



实施例 78



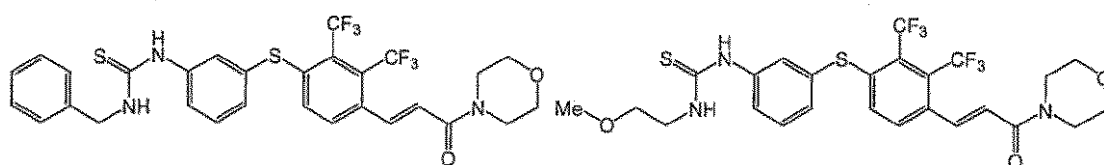
实施例 79



实施例 80

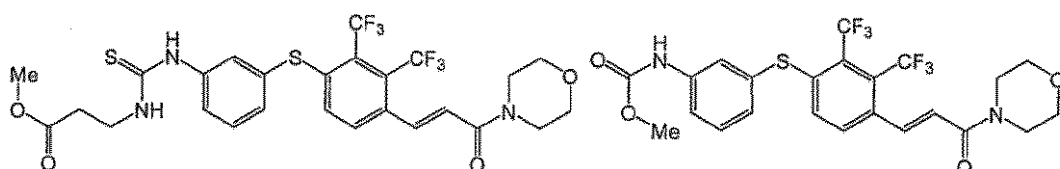
实施例 81

【化 3 9】



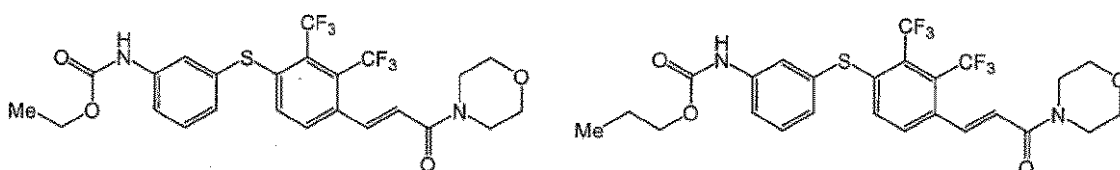
实施例 82

实施例 83



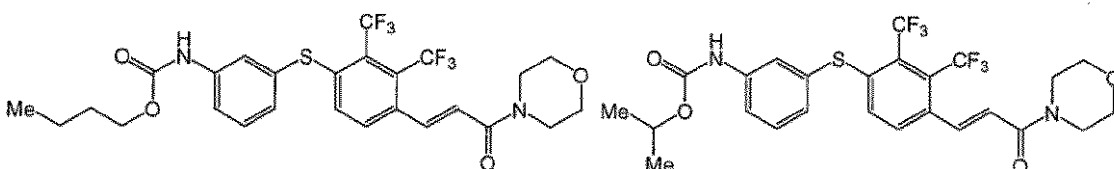
实施例 84

实施例 85



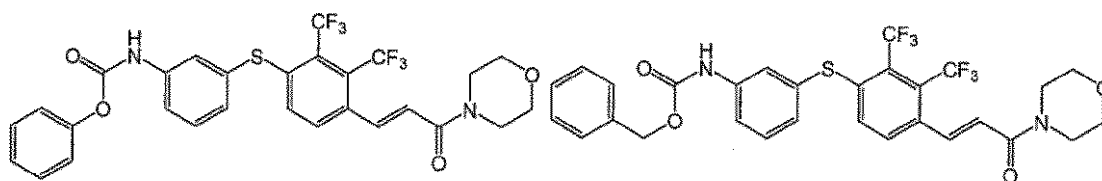
实施例 86

实施例 87



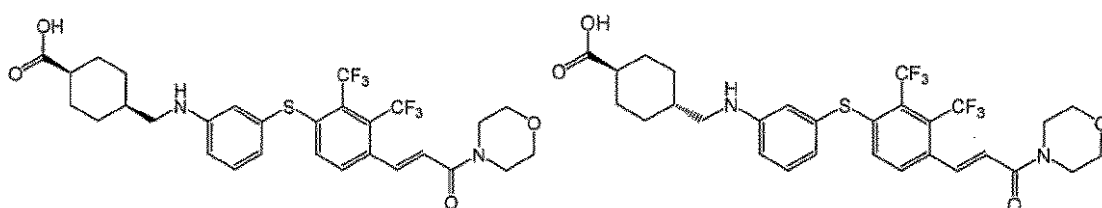
实施例 88

实施例 89



实施例 90

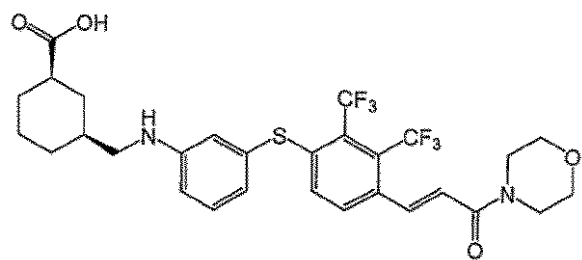
实施例 91



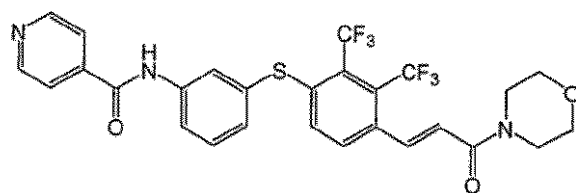
实施例 92

实施例 93

【化 40】

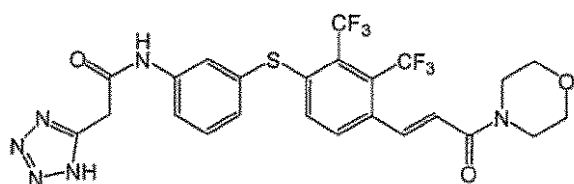


实施例 94

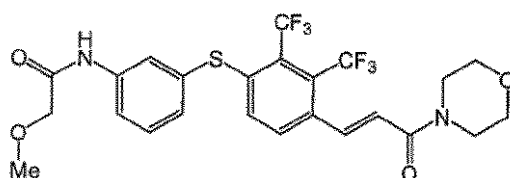


实施例 95

10

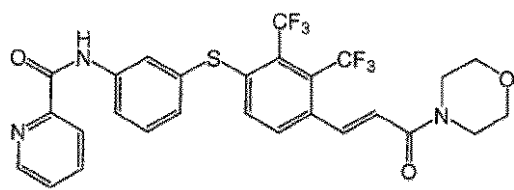


实施例 96

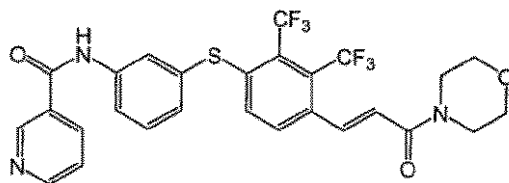


实施例 97

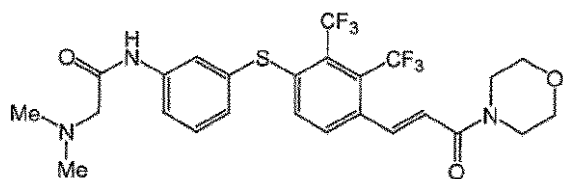
20



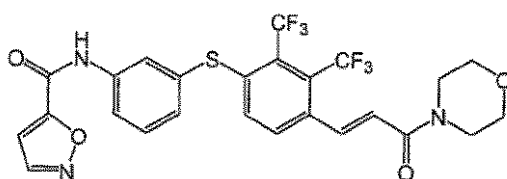
实施例 98



实施例 99

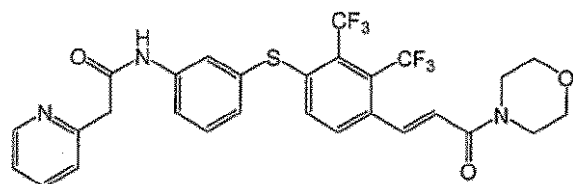


实施例 100

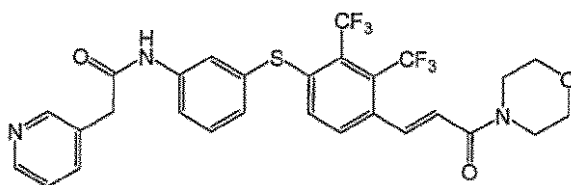


实施例 101

30



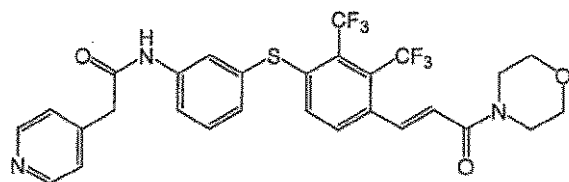
实施例 102



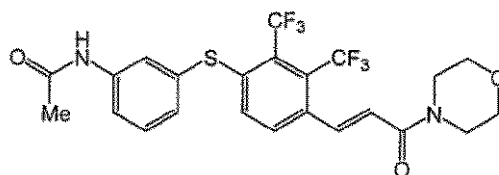
实施例 103

40

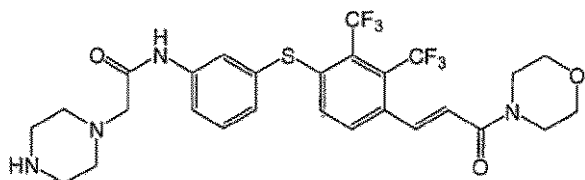
【化 4 1】



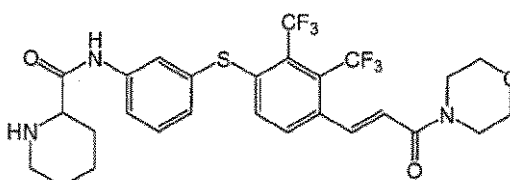
実施例 104



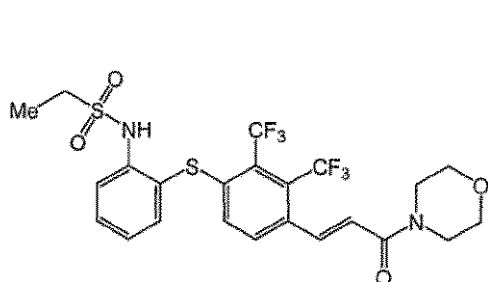
実施例 105



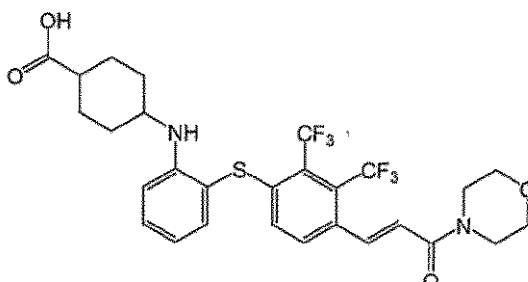
実施例 106



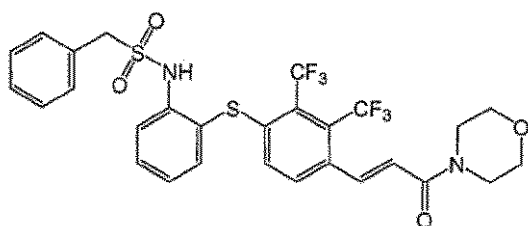
実施例 107



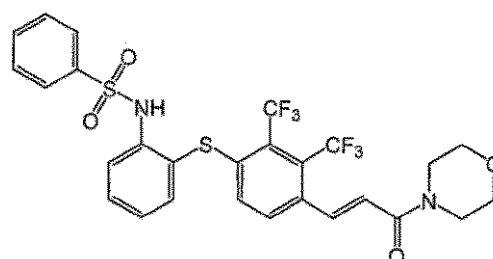
実施例 108



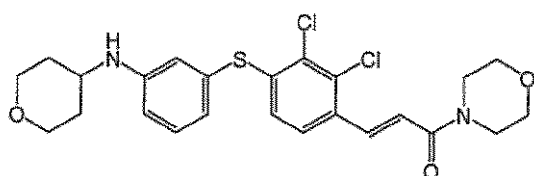
実施例 109



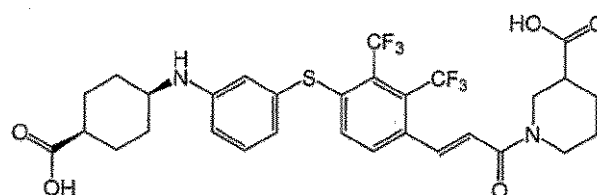
実施例 110



実施例 111



実施例 112



実施例 113

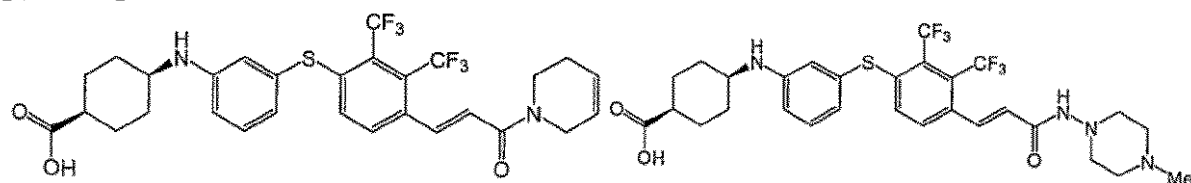
10

20

30

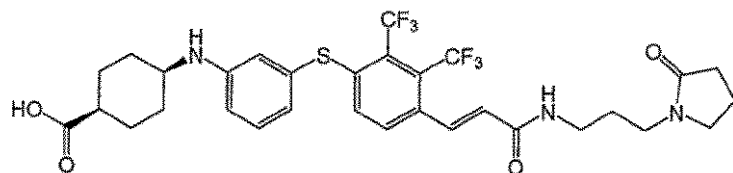
40

【化 4 2】

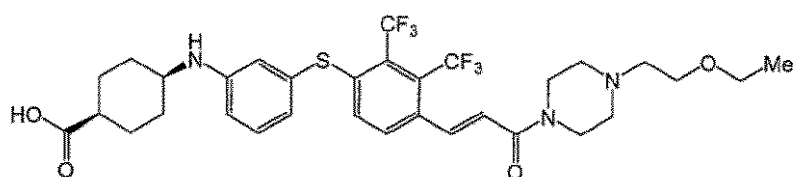


实施例 114

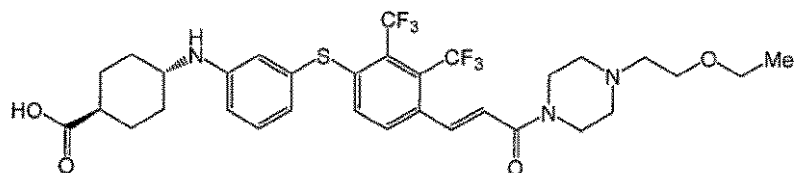
实施例 115



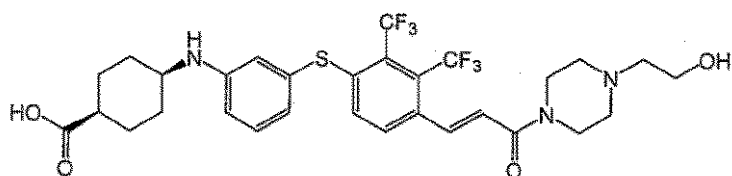
实施例 116



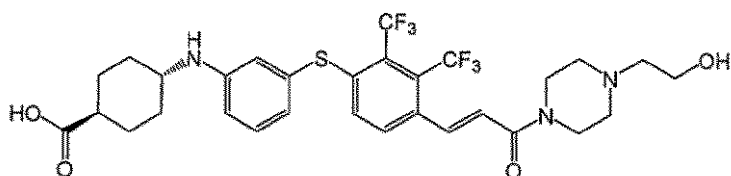
实施例 117



实施例 118



实施例 119



实施例 120

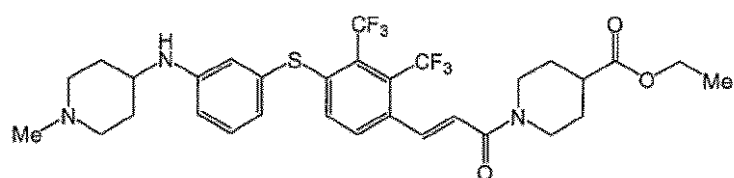
10

20

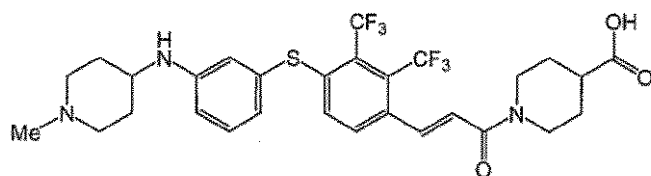
30

40

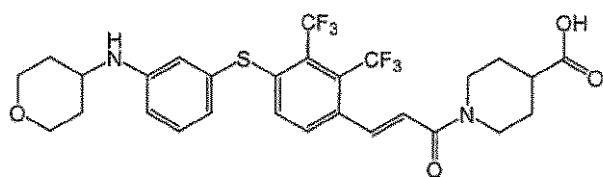
【化 4 3】



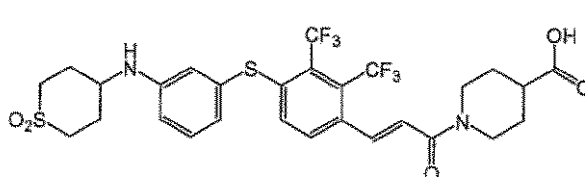
实施例 121



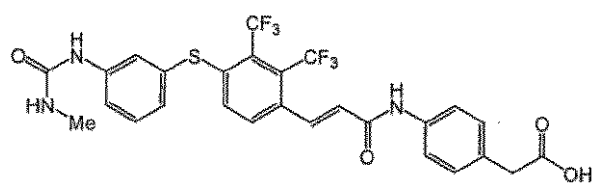
实施例 122



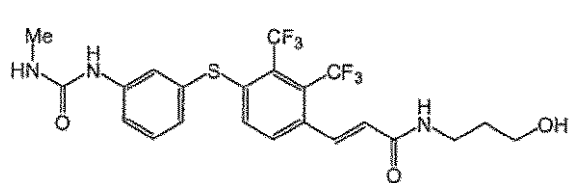
实施例 123



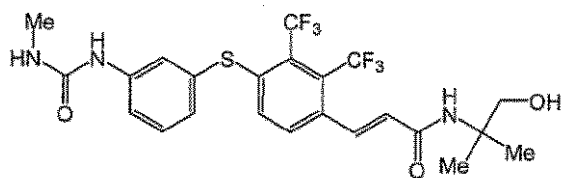
实施例 124



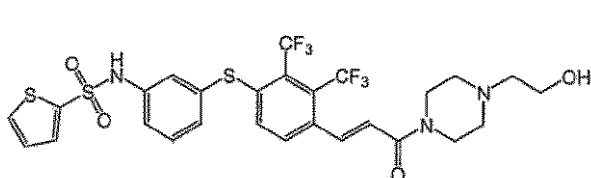
实施例 125



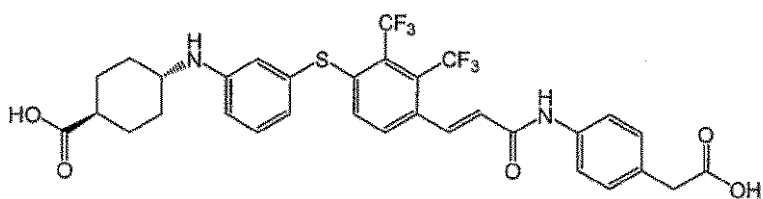
实施例 126



实施例 127



实施例 128



实施例 129

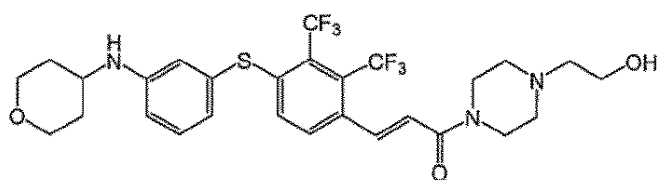
10

20

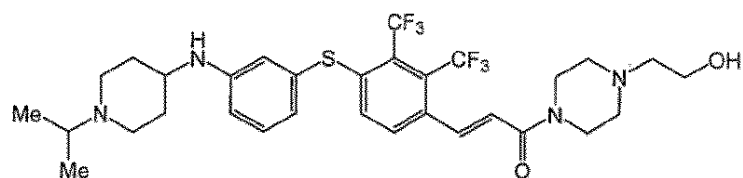
30

40

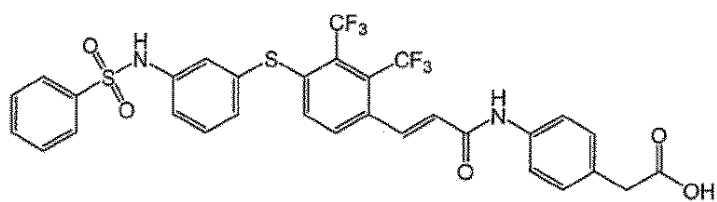
【化 4 4】



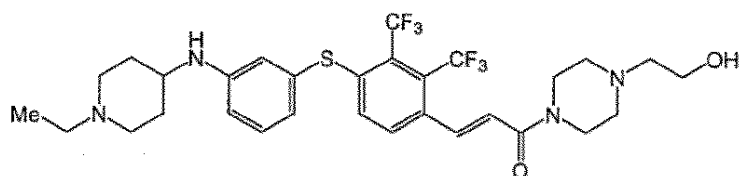
实施例 130



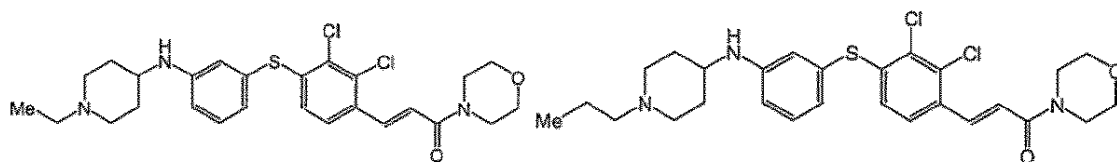
实施例 131



实施例 132

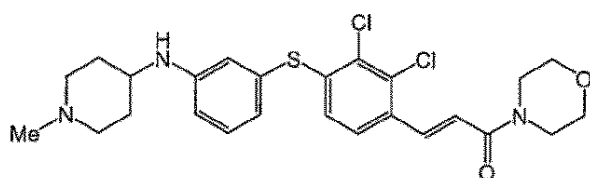


实施例 133



实施例 134

实施例 135



实施例 136

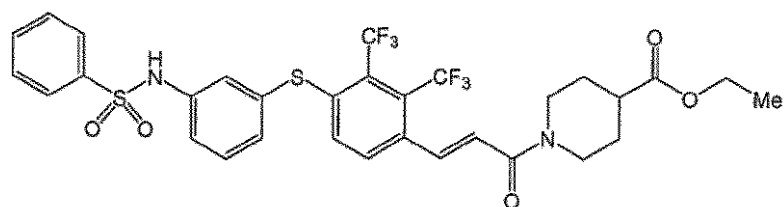
10

20

30

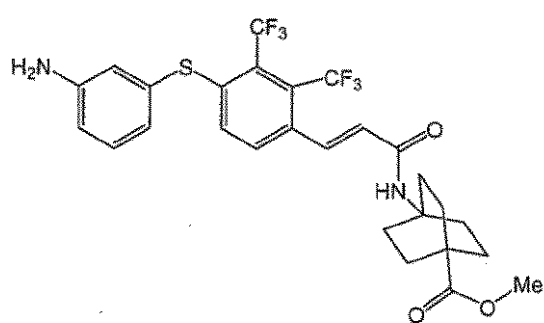
40

【化 4 5】

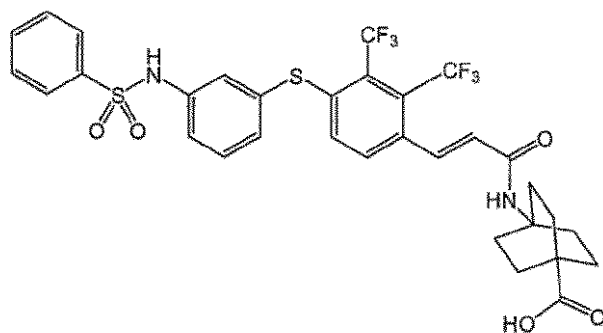


实施例 137

10

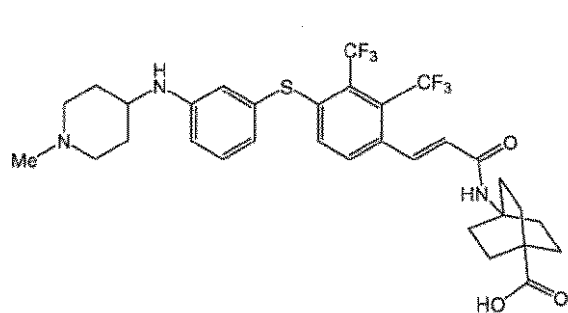


实施例 138

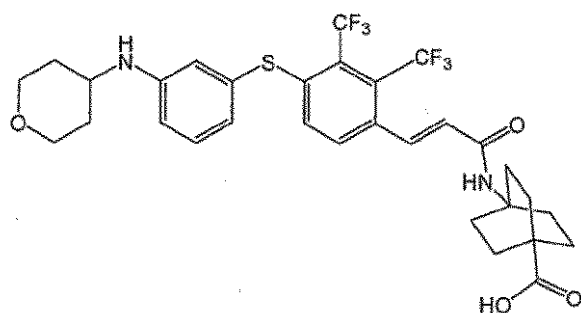


实施例 139

20

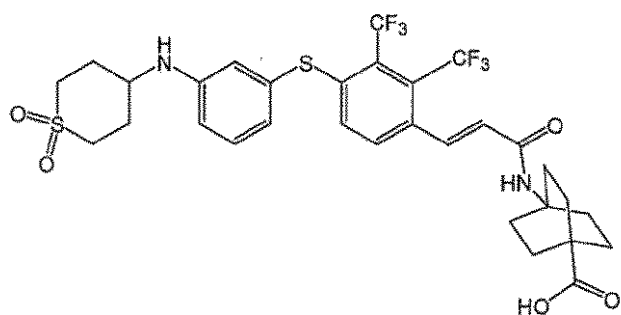


实施例 140



实施例 141

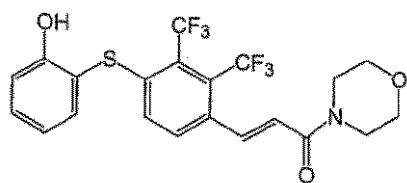
30



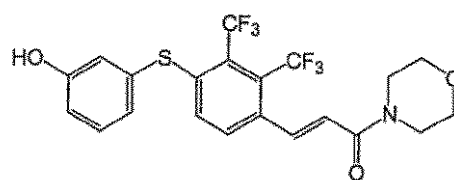
实施例 142

40

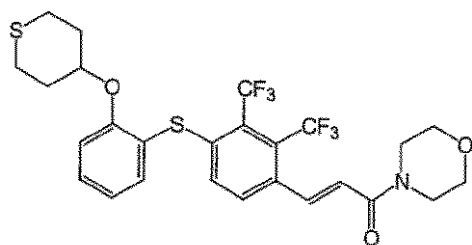
【化 4 6】



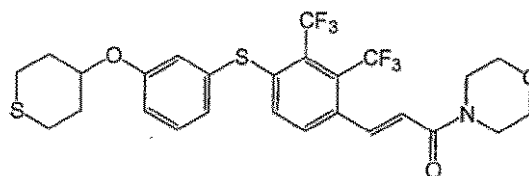
实施例 143



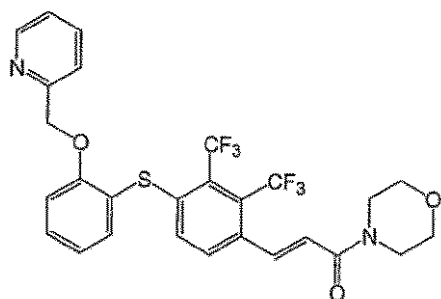
实施例 144



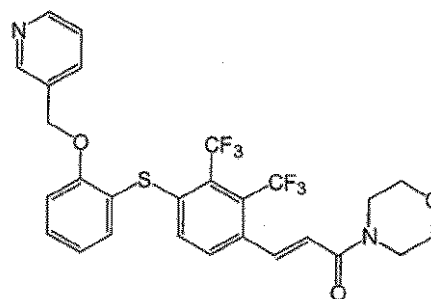
实施例 145



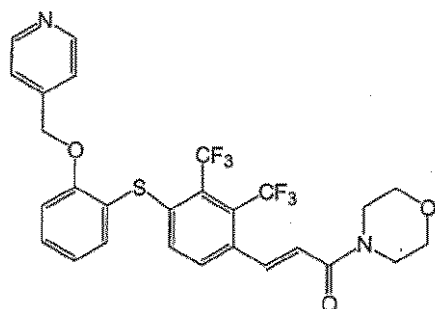
实施例 146



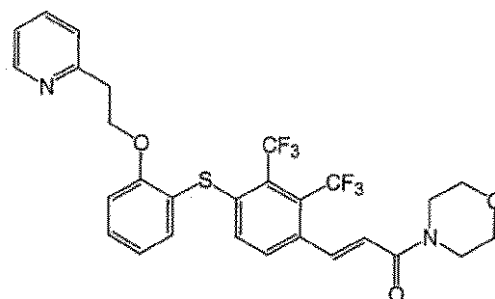
实施例 147



实施例 148



实施例 149



实施例 150

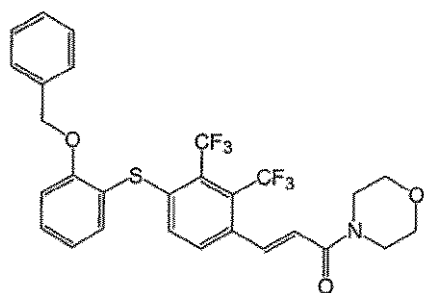
10

20

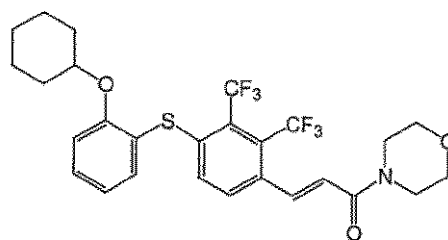
30

40

【化 4 7】

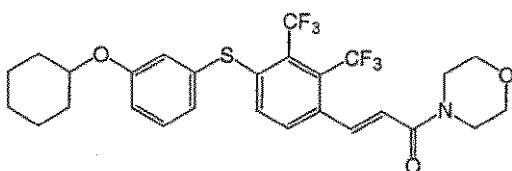


实施例 151

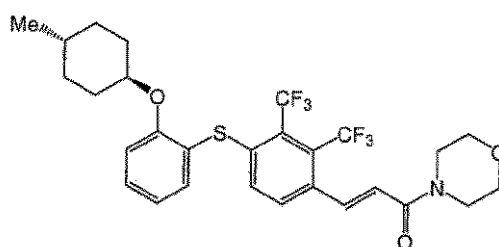


实施例 152

10

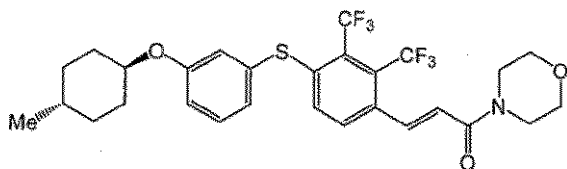


实施例 153

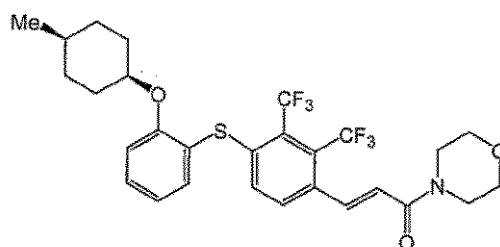


实施例 154

20

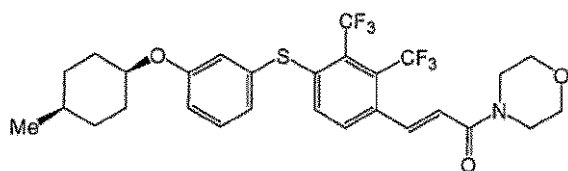


实施例 155

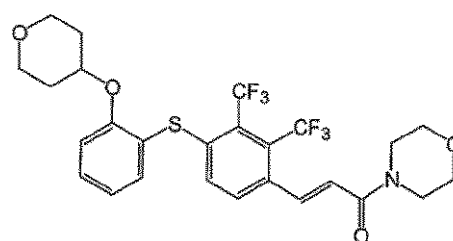


实施例 156

30



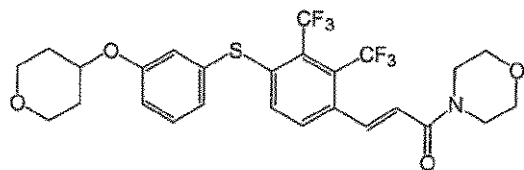
实施例 157



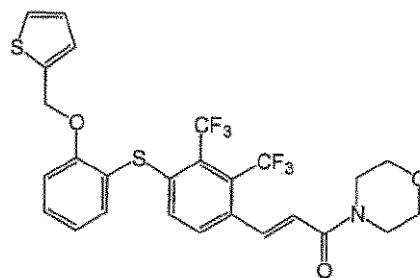
实施例 158

40

【化 4 8】

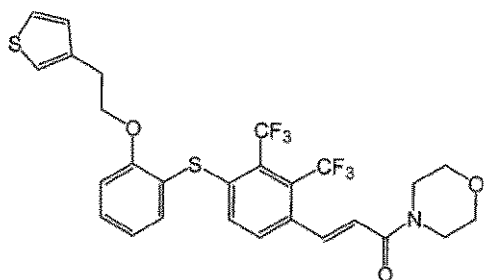


实施例 159

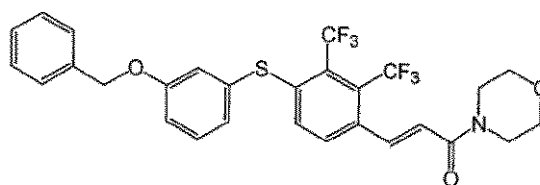


实施例 160

10

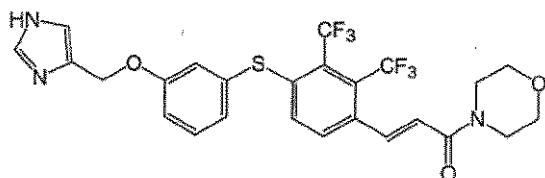


实施例 161

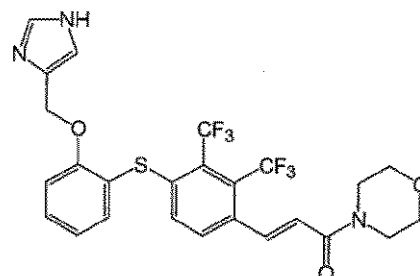


实施例 162

20

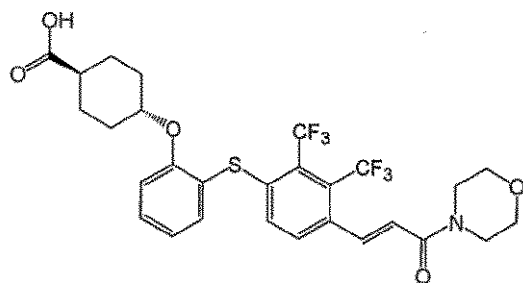


实施例 163

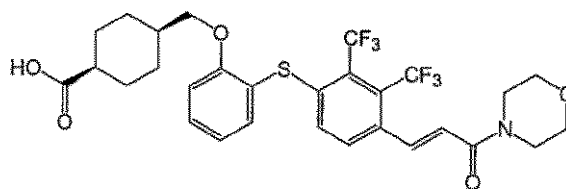


实施例 164

30



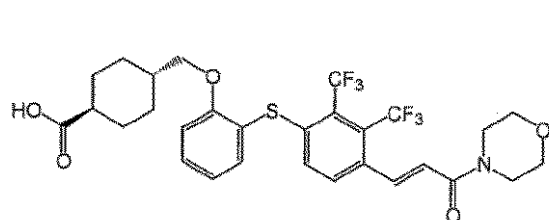
实施例 165



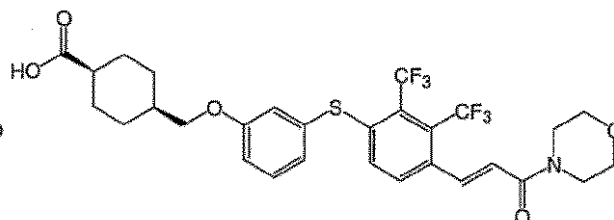
实施例 166

40

【化 4 9】

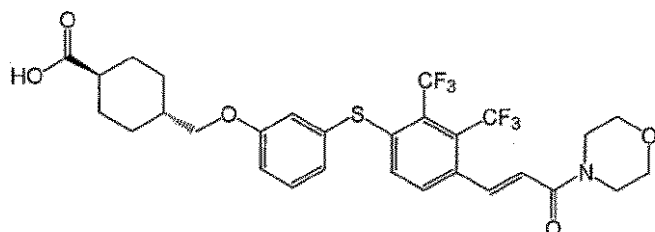


实施例 167



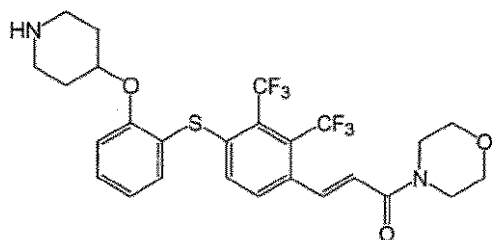
实施例 168

10

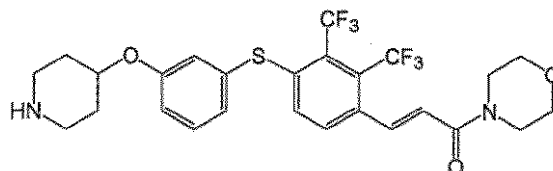


实施例 169

20

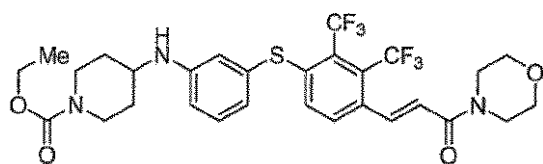


实施例 170

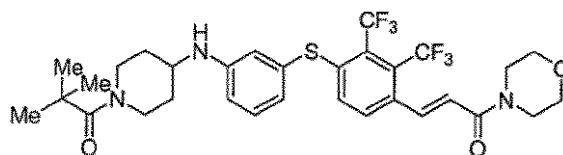


实施例 171

30

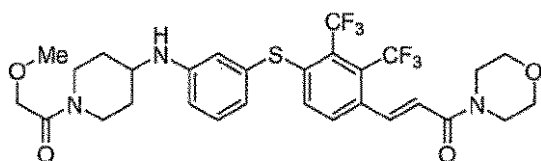


实施例 172

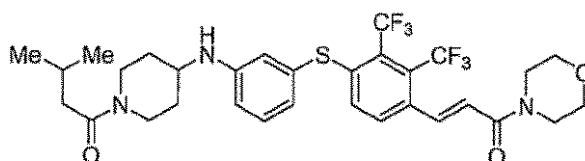


实施例 173

40

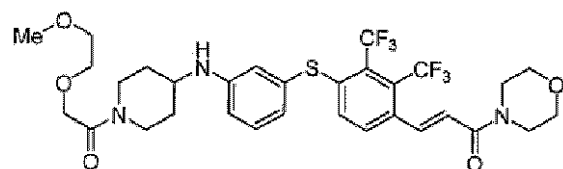


实施例 174

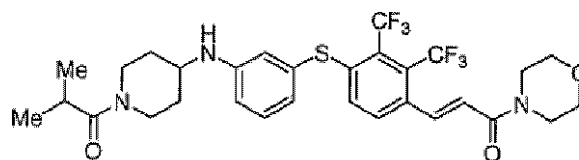


实施例 175

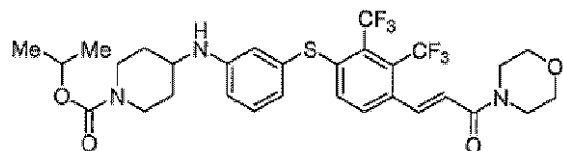
【化 50】



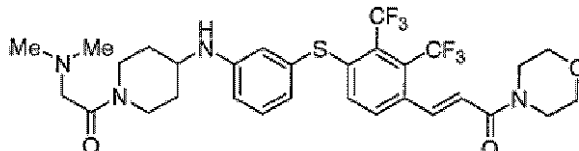
实施例 176



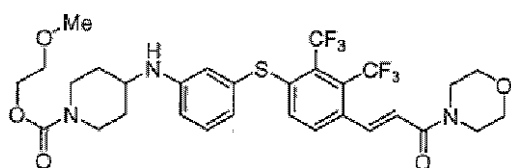
实施例 177



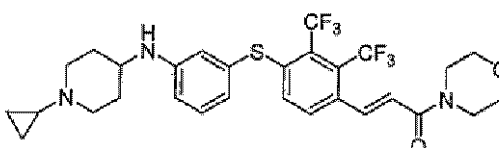
实施例 178



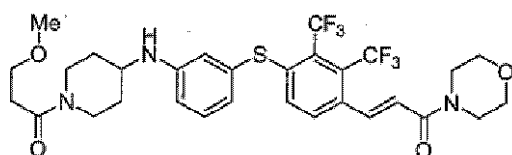
实施例 179



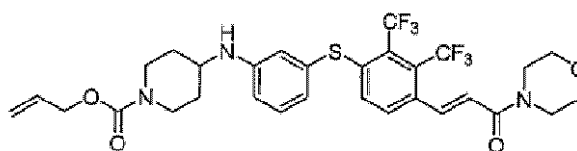
实施例 180



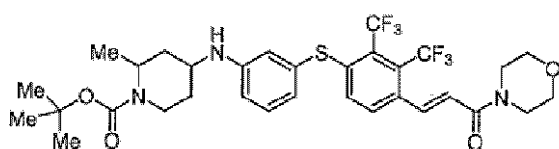
实施例 181



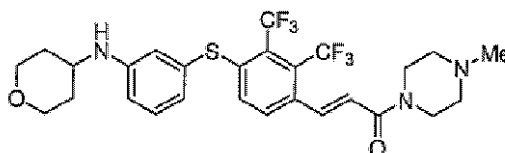
实施例 182



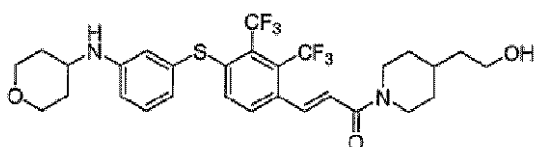
实施例 183



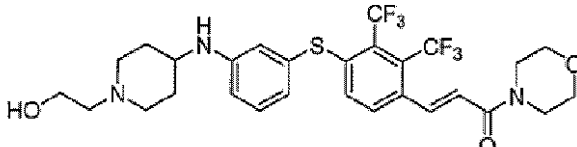
实施例 184



实施例 185



实施例 186



实施例 187

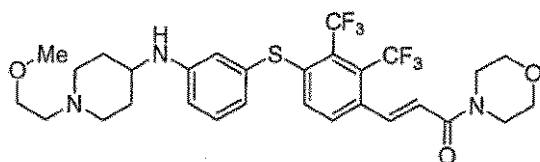
10

20

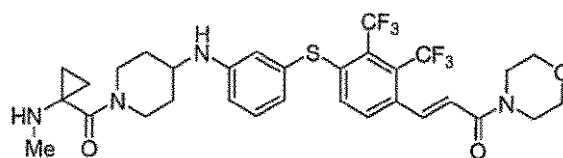
30

40

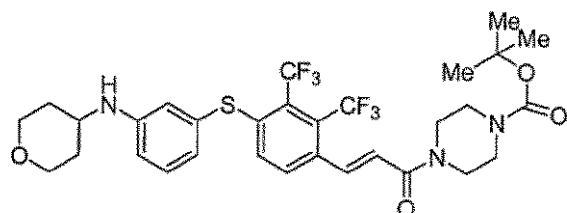
【化 5 1】



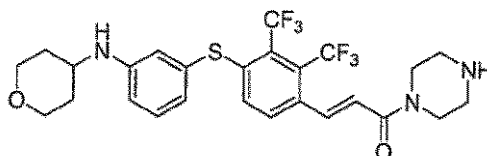
实施例 188



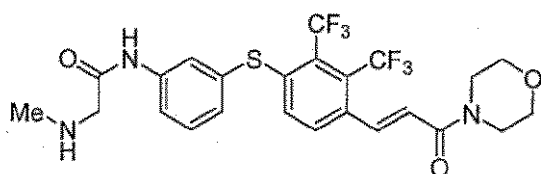
实施例 189



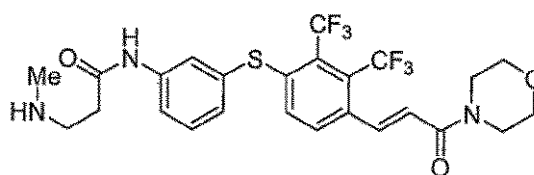
实施例 190



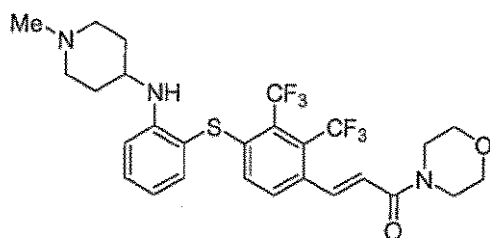
实施例 191



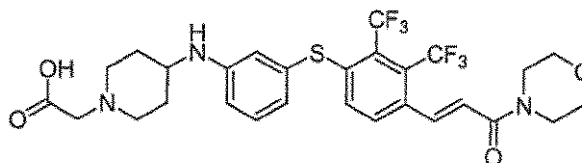
实施例 192



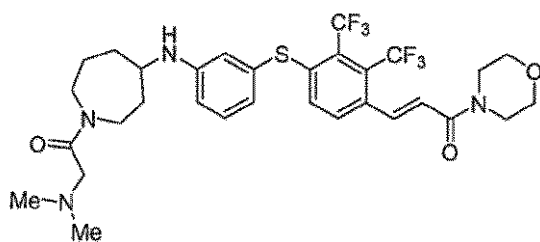
实施例 193



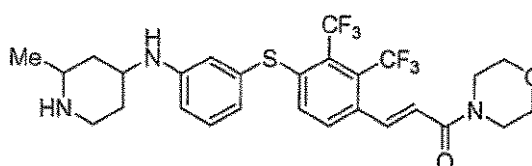
实施例 194



实施例 195



实施例 196



实施例 197

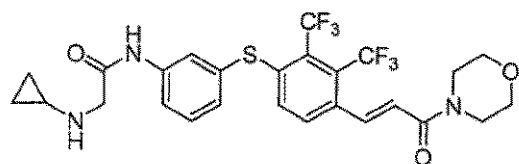
10

20

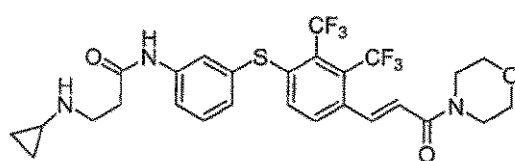
30

40

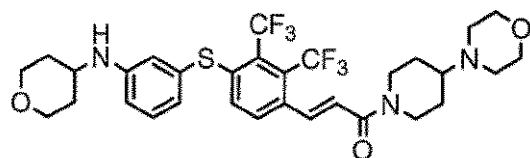
【化 5 2】



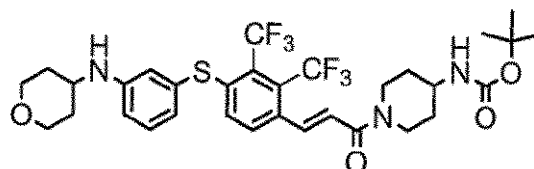
实施例 198



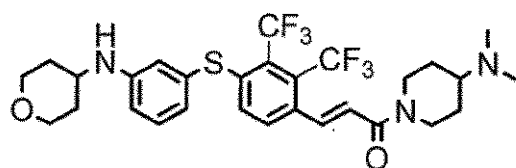
实施例 199



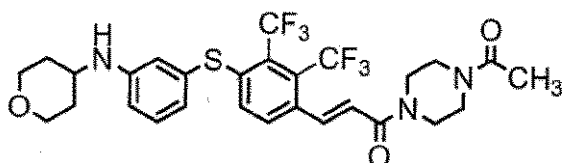
实施例 200



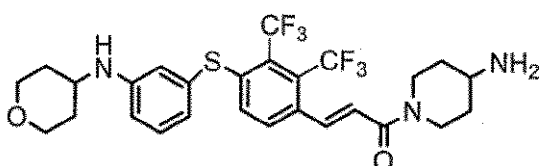
实施例 201



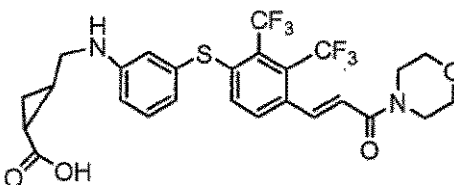
实施例 202



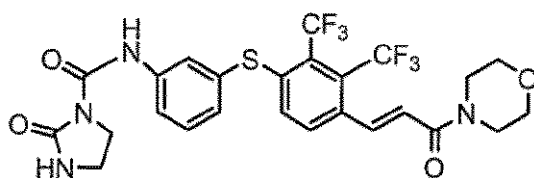
实施例 203



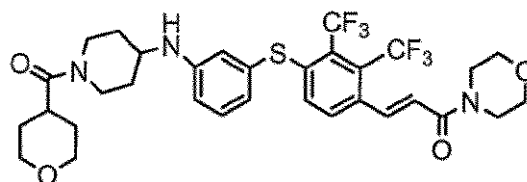
实施例 204



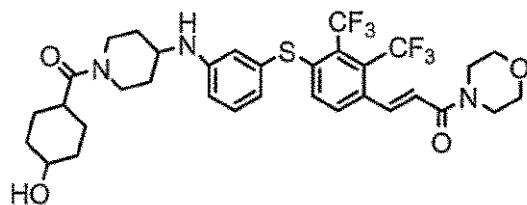
实施例 205



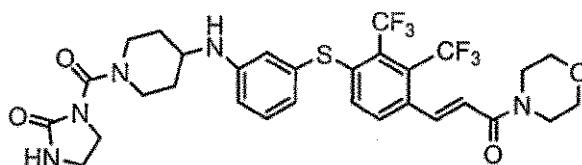
实施例 206



实施例 207



实施例 208



实施例 209

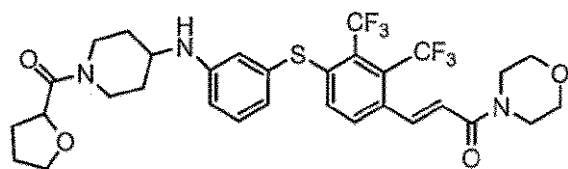
10

20

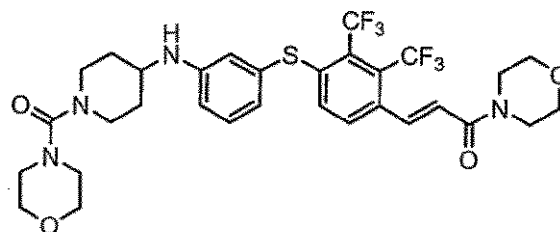
30

40

【化 5 3】

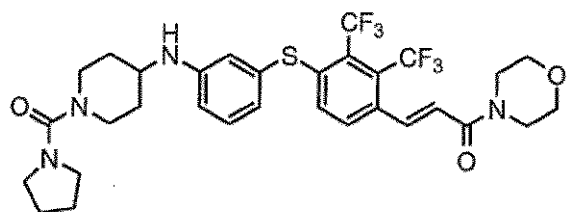


实施例 210

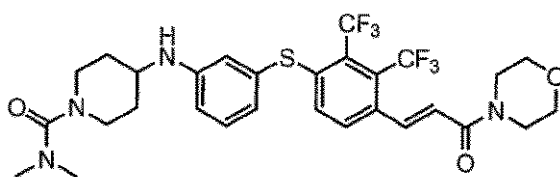


实施例 211

10

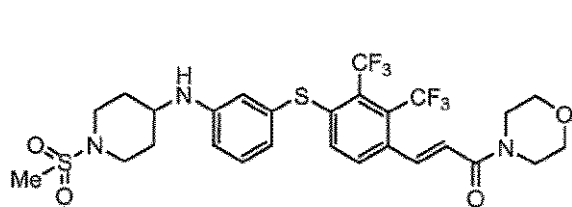


实施例 212

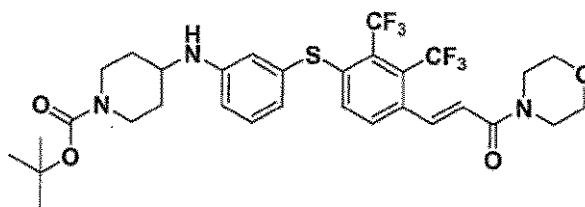


实施例 213

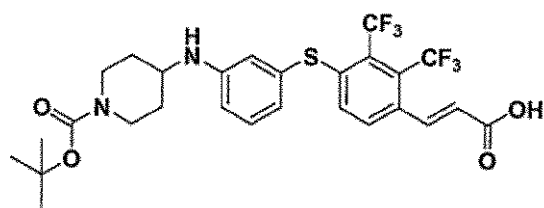
20



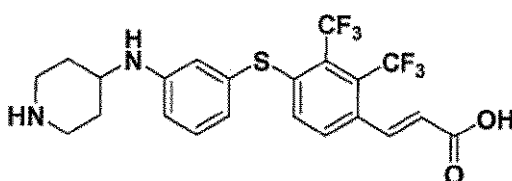
实施例 214



实施例 215

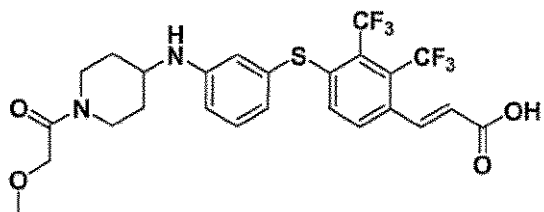


实施例 216

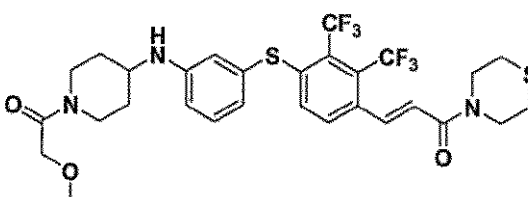


实施例 217

30



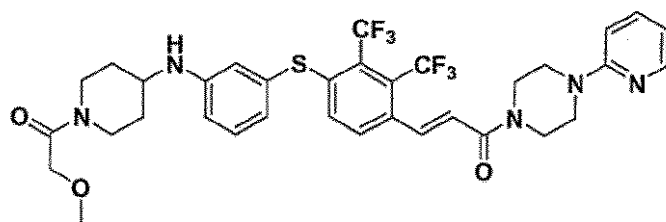
实施例 218



实施例 219

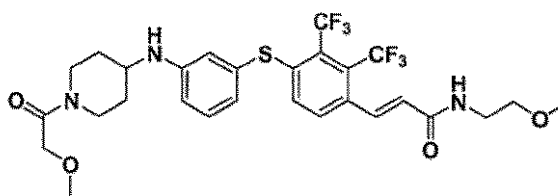
40

【化 5 4】

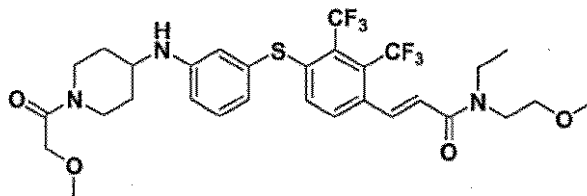


实施例 220

10

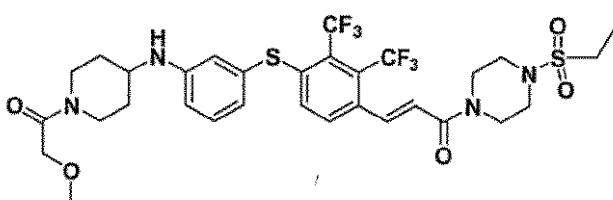


实施例 221

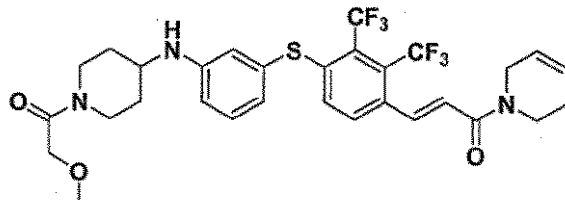


实施例 222

20

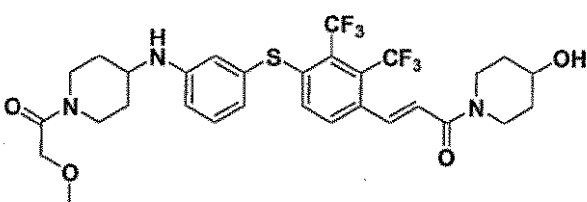


实施例 223

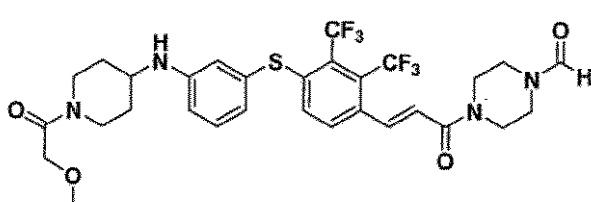


实施例 224

30

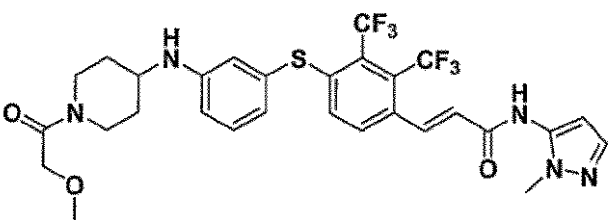


实施例 225

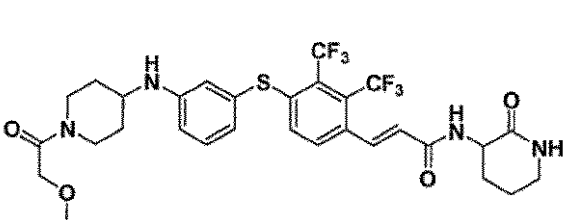


实施例 226

40

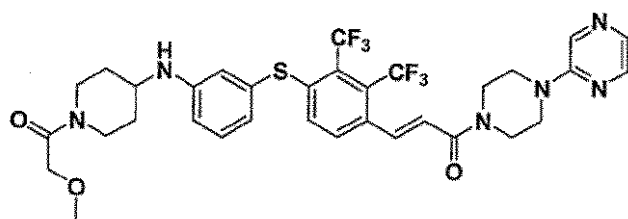


实施例 227



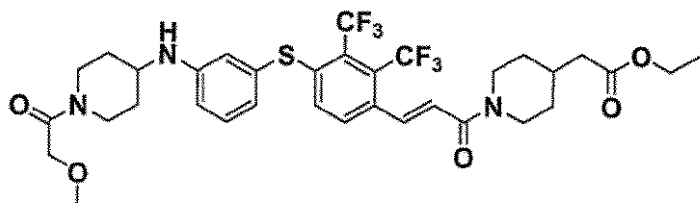
实施例 228

【化 5 5】



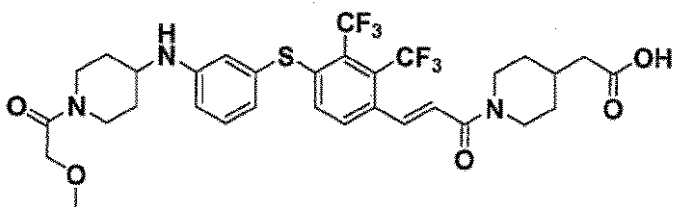
实施例 229

10



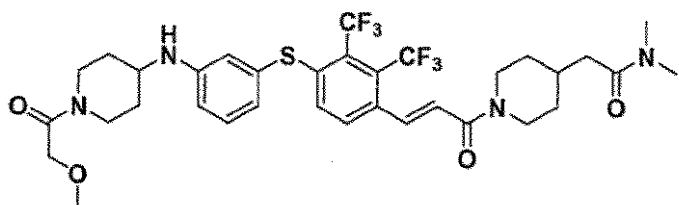
实施例 230

20

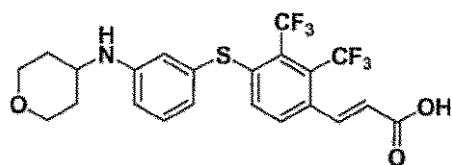


实施例 231

30

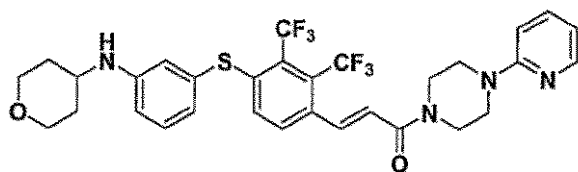


实施例 232

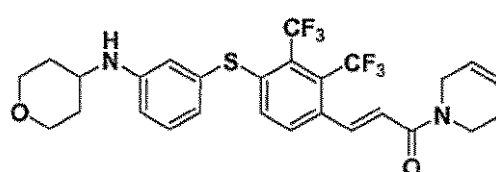


实施例 233

40

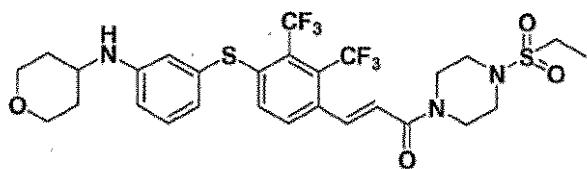


实施例 234

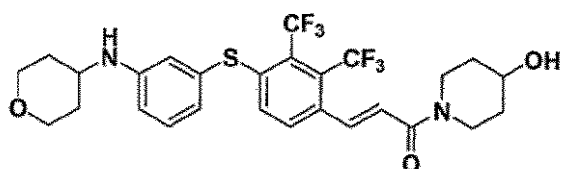


实施例 235

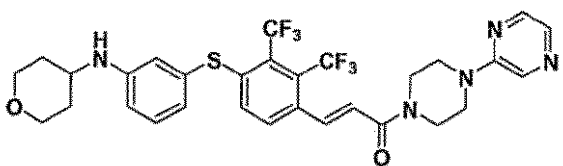
【化 5 6】



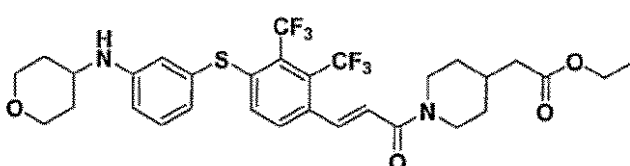
实施例 236



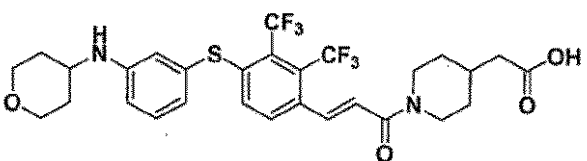
实施例 237



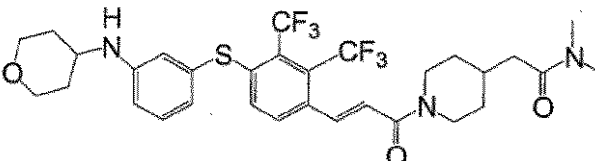
实施例 238



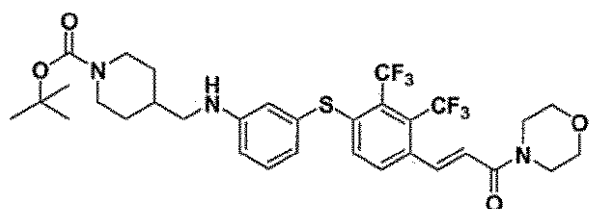
实施例 239



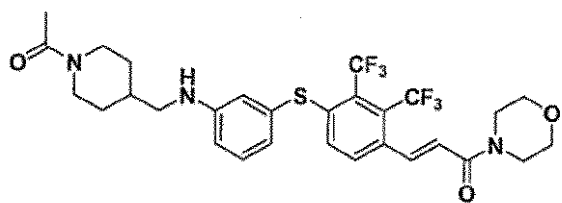
实施例 240



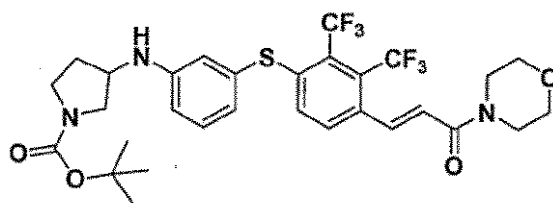
实施例 241



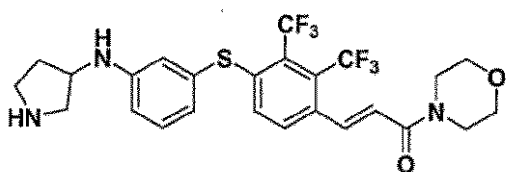
实施例 242



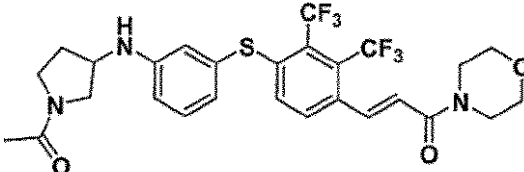
实施例 243



实施例 244



实施例 245



实施例 246

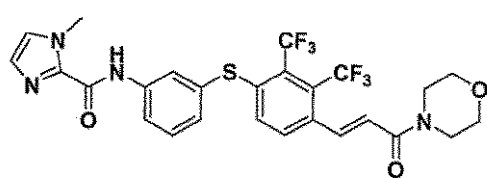
10

20

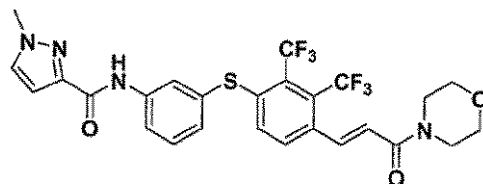
30

40

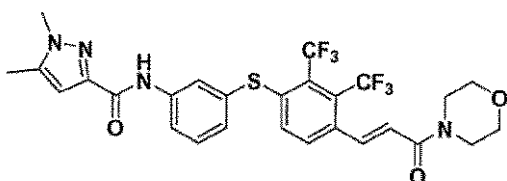
【化 57】



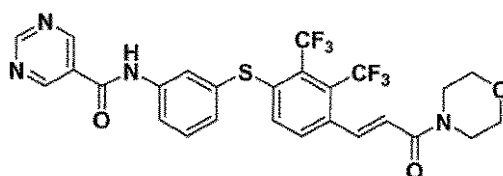
实施例 247



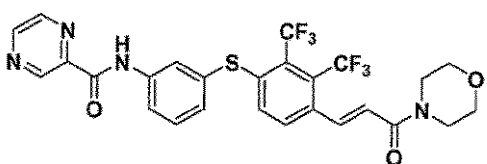
实施例 248



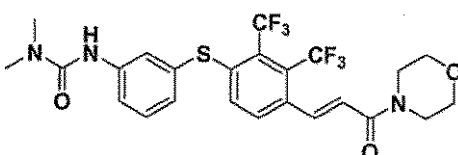
实施例 249



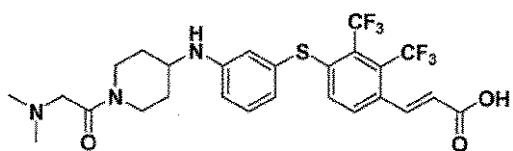
实施例 250



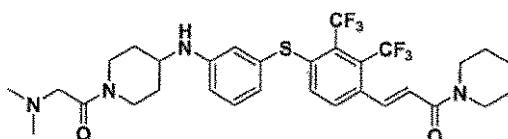
实施例 251



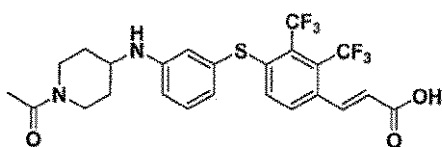
实施例 252



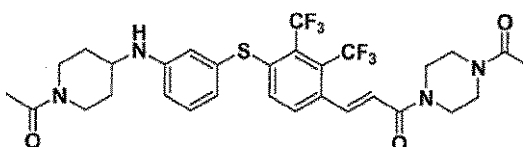
实施例 253



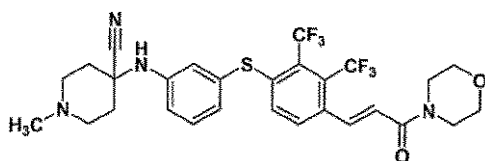
实施例 254



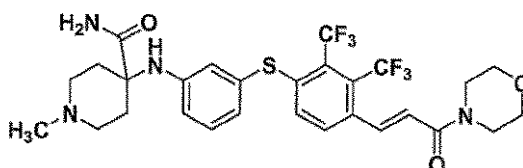
实施例 255



实施例 256



实施例 257



实施例 258

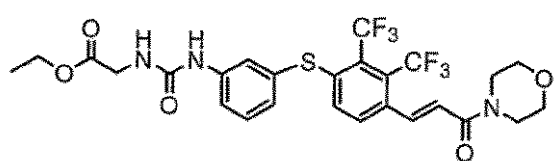
10

20

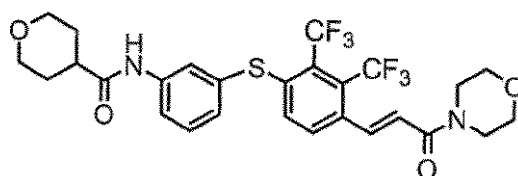
30

40

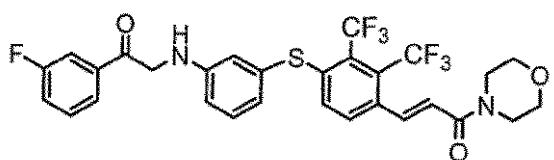
【化 5 8】



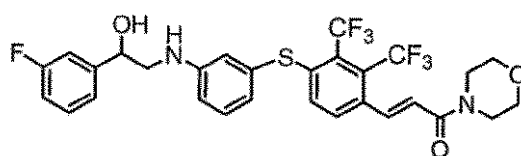
实施例 259



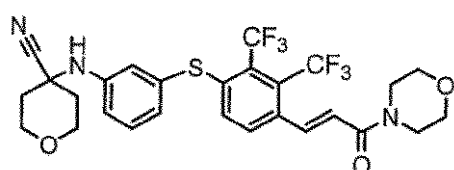
实施例 260



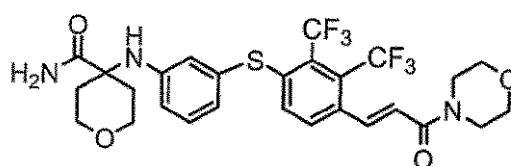
实施例 261



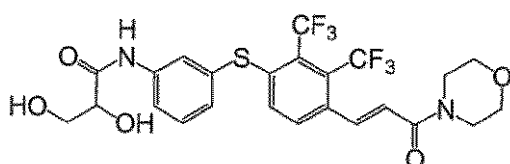
实施例 262



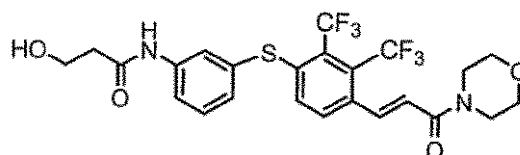
实施例 263



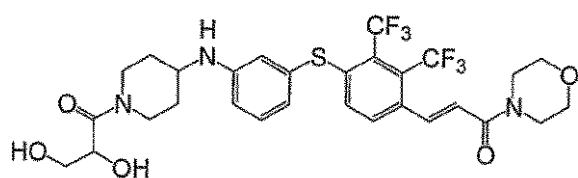
实施例 264



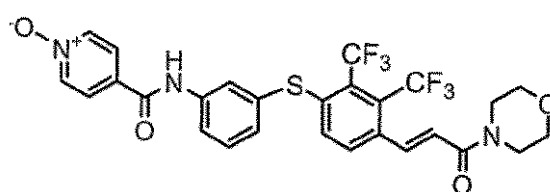
实施例 265



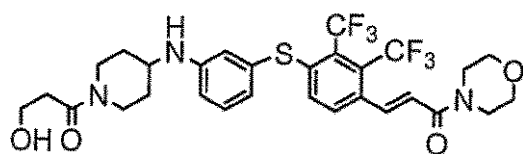
实施例 265



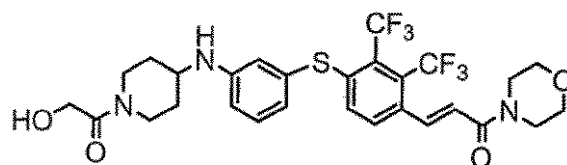
实施例 267



实施例 268



实施例 269



实施例 270

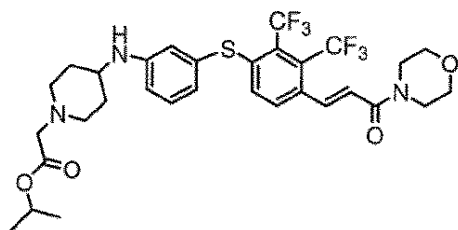
10

20

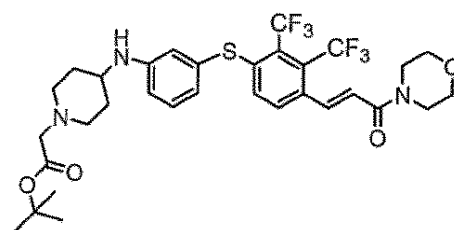
30

40

【化 5 9】

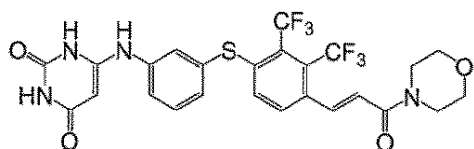


实施例 271

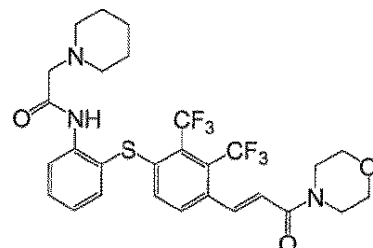


实施例 272

10

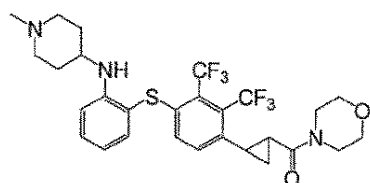


实施例 273

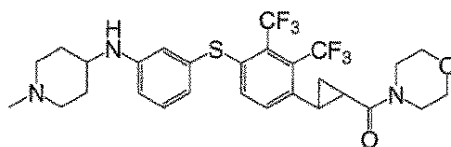


实施例 274

20

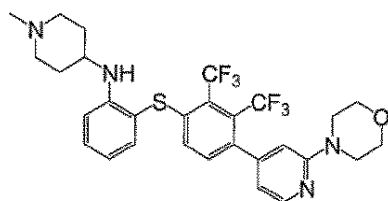


实施例 275

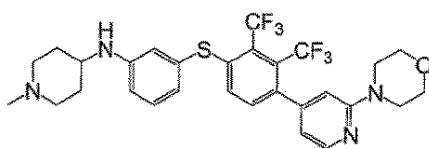


实施例 276

30

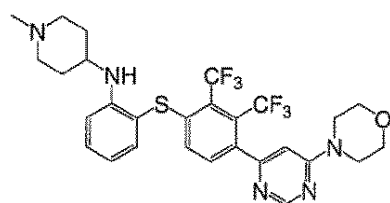


实施例 277

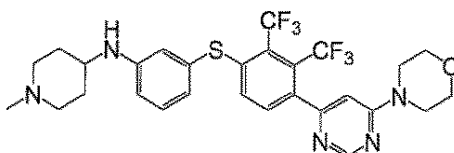


实施例 278

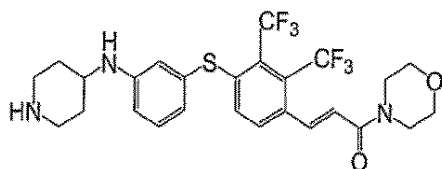
40



实施例 279



实施例 280



实施例 281

【 0 5 5 5 】

50

本発明の他の態様が、本明細書の考察およびここに記載の発明の実施により、当業者には明白となろう。本明細書および実施例は例示としてのみ考慮すべきであり、本発明の真の範囲は添付の特許請求の範囲により示されると解釈される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/014778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D307/54	C07D295/18	C07D261/08	C07D335/02	C07D309/14
	C07D211/58	C07D451/04	C07D211/56	C07D451/02	C07D207/14
	C07D213/34	C07D261/10	C07D333/34	C07D257/04	C07D213/56
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)					
IPC 7 C07C C07D					
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	US 2002/156314 A1 (LINK JAMES T ET AL) 24 October 2002 (2002-10-24) page 1, paragraph 2 page 1, Formula I page 2, Formula II Examples 36-38 page 24, paragraph 263 - page 25, paragraph 276				4-25, 29-61
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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. "G" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
26 October 2005			02/11/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Hoepfner, W		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/014778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014778

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 49-61 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /014778

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 5 (part), 6 (part), 7-28, 29-61 (part)

Compounds having the structural fragment R6-NH-Ar-S-

2. claims: 4, 5 (part), 6 (part), 29-61 (part)

Compounds having the structural fragment R6-O-Ar-S-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/014778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002156314 A1	24-10-2002	NONE	

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 31/5375 (2006.01)
C 0 7 D 451/02 (2006.01)
C 0 7 D 211/58 (2006.01)
C 0 7 D 211/56 (2006.01)
C 0 7 D 453/02 (2006.01)
C 0 7 D 213/32 (2006.01)
C 0 7 D 261/10 (2006.01)
C 0 7 D 333/18 (2006.01)
C 0 7 D 213/81 (2006.01)
C 0 7 D 257/04 (2006.01)
C 0 7 D 261/18 (2006.01)
C 0 7 D 309/14 (2006.01)
C 0 7 D 211/60 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
C 0 7 D 211/70 (2006.01)
C 0 7 D 295/22 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
C 0 7 D 211/62 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/453 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
C 0 7 D 233/60 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
C 0 7 D 233/32 (2006.01)
C 0 7 D 405/06 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/554 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 231/14 (2006.01)
C 0 7 D 239/28 (2006.01)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 451/02
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 211/56
 C 0 7 D 453/02
 C 0 7 D 213/32
 C 0 7 D 261/10
 C 0 7 D 333/18
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 257/04 D
 C 0 7 D 261/18
 C 0 7 D 309/14
 C 0 7 D 211/60
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 211/70
 C 0 7 D 295/22 A
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4015
 C 0 7 D 295/18 A
 C 0 7 D 211/62
 A 6 1 K 31/4545
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/453
 C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/4535
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 233/60 1 0 3
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 17/06
 C 0 7 D 233/32
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 401/06
 A 6 1 K 31/554
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 231/14
 C 0 7 D 239/28
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 K 31/196

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ,
 CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
 CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L
 T, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR

(74)代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74)代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者	ドノバン・チン アメリカ合衆国0 2 4 2 0 マサチューセッツ州レキシントン、ウェブ・ストリート9番
(72)発明者	トーマス・デュランドーレビル アメリカ合衆国0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、リッチデイル・アベニュー8 5 番
(72)発明者	フランシス・エス・ファルー アメリカ合衆国9 8 0 4 0 ワシントン州マーサー・アイランド、9 3 アベニュー・サウスイースト 4 2 2 2 番
(72)発明者	ケリー・ダブリュー・フォーラー アメリカ合衆国9 8 1 1 7 ワシントン州シアトル、4 アベニュー・ノース・ウエスト6 5 3 4 番
(72)発明者	ケビン・グッキアン アメリカ合衆国0 1 7 5 2 マサチューセッツ州マールバーロウ、バイオレット・サークル5 1 番
(72)発明者	イリーナ・ジェイコブソン アメリカ合衆国9 8 0 7 4 ワシントン州サマミッシュ、2 2 6 ピーアイ・ノースイースト2 7 2 5 番
(72)発明者	ラメシュ・カサール アメリカ合衆国9 8 0 0 4 ワシントン州ベルビュー、ナンバー・アールー2、ノースイースト・1 6 ピーアイ1 0 2 1 1 番
(72)発明者	ラッセル・シー・ペッター アメリカ合衆国0 1 7 7 5 マサチューセッツ州ストウ、ロビンウッド・レイン2 2 番
(72)発明者	ダニエル・スコット アメリカ合衆国0 2 4 9 3 マサチューセッツ州ウエストン、ブレイディル・ロード4 2 番
(72)発明者	シー・グレゴリー・ソウェル アメリカ合衆国9 8 2 7 5 ワシントン州ムキルテオ、6 1 アベニュー・ウエスト9 4 2 3 番
(72)発明者	ユージーン・ソーセツ アメリカ合衆国9 8 1 0 9 ワシントン州カークランド、ナンバー3 0 4、2 アベニュー・サウス4 1 0 番
(72)発明者	エドワード・インーシャン・リン アメリカ合衆国0 2 4 6 7 マサチューセッツ州チェスナット・ヒル、ソーントン・ロード7 3 番

4C054	AA02	BB01	BB10	CC01	CC09	DD01	EE28	EE32	FF01	FF28
4C055	AA01	BA01	CA01	DA21	DB17					
4C056	AA01	AB01	AC01	AD01	AE03	FB07	FB17			
4C062	AA15									
4C063	AA01	BB07	BB09	CC12	CC23	CC78	CC95	DD10	EE01	
4C064	AA01	AA06	CC01	DD01	EE01	FF01	FF03	GG03	GG12	
4C069	AB13	BB02	BB13							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC50	BC73	CB05	CB06	GA02	GA04
	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12	MA01	MA04	MA09	MA10	NA14
	ZA89	ZB08	ZB11							
4C206	AA01	AA02	AA03	JA49	MA01	MA04	MA13	MA14	MA17	NA14
	ZA89	ZB08	ZB11							
4H006	AA01	AB22								