

(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2005-507366

(P2005-507366A)

(43) 公表日 平成17年3月17日(2005.3.17)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 311/47
 C07C 303/40
 C07C 311/39
 C07C 315/04
 C07C 317/28

F I

C07C 311/47
 C07C 303/40
 C07C 311/39
 C07C 315/04
 C07C 317/28

テーマコード (参考)

4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-577752 (P2002-577752)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月27日 (2002.3.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年9月30日 (2003.9.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/010038
 (87) 国際公開番号 W02002/079122
 (87) 国際公開日 平成14年10月10日 (2002.10.10)
 (31) 優先権主張番号 60/280,411
 (32) 優先日 平成13年3月30日 (2001.3.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591002957
 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ
 ション
 SMITHKLINE BEECHAM
 CORPORATION
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940
 6-0939、キング・オブ・プルシア、
 スウェードランド・ロード709番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェノール含有化合物の合成方法

(57) 【要約】

フェノール含有化合物の合成方法が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フェノールに対してオルト位にスルホンまたはスルホンアミド置換基を置くことによりフェノール含有化合物の代謝安定性および/または半減期を増大させる方法。

【請求項 2】

スルホンまたはスルホンアミド基が



[ここで、

R_b は、独立して、水素、 NR_6R_7 、 OH 、 OR_a 、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール
 C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-4} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル C_{1-5} アル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{2-4} アルケニル
 、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、およびヘテロサイクリック
 C_{2-4} アルケニル基からなる群から選択されるか(ここで、これらの基は全て、ハロゲン
 、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アル
 キル置換アミン、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、ヒドロキシ
 、 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_m \cdot R_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2$
 NR_6R_7 、および $NHS(O)_2R_a$ からなる群から選択される置換基によって独立して1~
 3回置換されていてよい)、または、2つの R_b 置換基が結合して、置換されていてよ
 い3~10員環を形成することができ(ここで、該環は、炭素に加えて、 NR_a 、 O 、
 S 、 SO 、および SO_2 からなる群から選択される置換基1~3個を独立して含有してい
 てもよく、該置換基は飽和されていなくてもよい)；

10

20

R_a は、アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール
 C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、 $COOR_a$ 、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アル
 キル基からなる群から選択され(ここで、これらの基は全て置換されていてよい)；

m' は0であるか、または1もしくは2の値を有する整数であり；

R_6 および R_7 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、アリール、アルキ
 ルアリール、およびアルキル C_{1-4} ヘテロアルキルからなる群から選択されるか；または
 、 R_6 および R_7 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄か
 ら選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5~7員環を形成する(ここで、該
 環は置換されていてよい)]

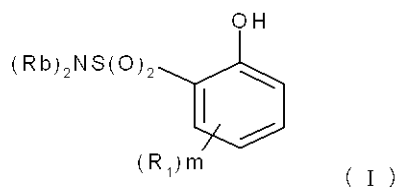
30

で示される構造を有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

フェノール含有化合物が式 (I) :

【化 1】



40

[式中、

R_b は、独立して、水素、 NR_6R_7 、 OH 、 OR_a 、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール
 C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-4} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル C_{1-5} アル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{2-4} アルケニル
 、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、およびヘテロサイクリック
 C_{2-4} アルケニル基からなる群から選択されるか(ここで、これらの基は全て、ハロゲン
 、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アル
 キル置換アミン、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、ヒドロキシ
 、 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_m \cdot R_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2$

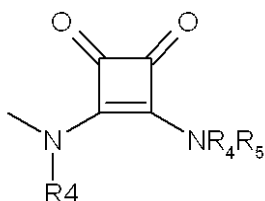
50

NR_6R_7 、および $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$ からなる群から選択される置換基によって独立して 1 ~ 3 回置換されていてもよい) ; または、2 つの R_b 置換基が結合して、置換されていてもよい 3 ~ 10 員環を形成することができ (ここで、該環は、炭素に加えて、 NR_a 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 からなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個を独立して含有していてもよく、該置換基は飽和されていなくてもよい) ;

R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-10} アルコキシ、アジド、 $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、アリーール C_{2-10} アルケニル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーール C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック C_{2-10} アルケニル、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 C_{2-10} アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{NR}_4)\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{13}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、および

10

【化 2】



20

からなる群から選択されるか ; または、2 つの R_1 基が一緒になって、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_s\text{O}$ または 5 ~ 6 員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく (ここで、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリック基は置換されていてもよい) ; R_4 および R_5 は、独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択されるか ; または、 R_4 および R_5 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素および硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい 5 ~ 7 員環を形成し ;

30

R_6 および R_7 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、アリーール、アルキルアリーール、およびアルキル C_{1-4} ヘテロアルキルからなる群から選択されるか ; または、 R_6 および R_7 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい 5 ~ 7 員環を形成し (ここで、該環は置換されていてもよい) ;

R_a は、アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、 COOR_a 、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され (ここで、これらの基は全て置換されていてもよい) ;

40

R_8 は水素または C_{1-4} アルキルであり ;

R_9 は水素または C_{1-4} アルキルであり ;

R_{10} は C_{1-10} アルキル $\text{C}(\text{O})_2\text{R}_8$ であり ;

R_{11} は、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロサイクリック、および置換されていてもよいヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択され ;

50

R_{13} は、 C_{1-4} アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルか
 らなる群から選択され；

m は 0 ~ 4 の値を有する整数であり；

m' は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；

q は 0 であるか、または 1 ~ 10 の値を有する整数であり；

s は 1 ~ 3 の値を有する整数であり；

t は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数である]

で示される請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

10

フェノール含有化合物が 2 時間またはそれ以上の半減期を有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

フェノール含有化合物が 1 またはそれ以下のクリアランス値 Cl_{int} を有する請求項 1 記
 載の方法。

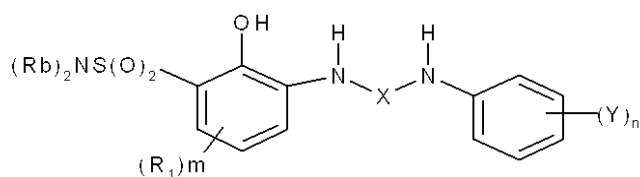
【請求項 6】

フェノール含有化合物が 8.5 またはそれ以下の pK_a を有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

化合物が式 (I I I) :

【化 3】



20

[式中、

R_b は、独立して、水素、 NR_6R_7 、 OH 、 OR_a 、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール
 C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-4} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル C_{1-5} アル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{2-4} アルケニル
 C_{2-4} アルケニル基からなる群から選択されるか（ここで、これらの基は全て、ハロゲン
 、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アル
 キル置換アミン、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、ヒドロキシ
 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_mR_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2$
 NR_6R_7 、および $NHS(O)_2R_a$ からなる群から選択される置換基によって独立して 1 ~
 3 回置換されていてよい)；または、2つの R_b 置換基が結合して、置換されていてよ
 い 3 ~ 10 員環を形成することができ（ここで、該環は、炭素に加えて、 NR_a 、 O 、
 S 、 SO 、および SO_2 からなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個を独立して含有してい
 てもよく、該置換基は飽和されていなくてもよい)；

30

40

R_a は、アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、 $COOR_a$ 、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アル
 キル基からなる群から選択され（ここで、これらの基は全て置換されていてよい)；

m は 0 ~ 3 の値を有する整数であり；

m' は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；

n は 0 ~ 5 の値を有する整数であり；

q は 0 であるか、または 1 ~ 10 の値を有する整数であり；

t は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；

s は 1 ~ 3 の値を有する整数であり；

R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10}

50

アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-10} アルコキシ、アジド、 $S(O)_t R_4$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_t R_4$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、アリーール C_{2-10} アルケニル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーール C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック C_{2-10} アルケニル、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_5$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_{10}$ 、 $S(O)_3 R_8$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) O R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) O R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q O C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(N R_4) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(N R_5) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N H S(O)_2 R_{13}$ 、および $(C R_8 R_8)_q S(O)_2 N R_4 R_5$ からなる群から選択されるか；または、2つの R_1 基が一緒になって、 $O - (C H_2)_s O$ または5～6員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく（ここで、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリック基は置換されていてもよい）；

R_4 および R_5 は、独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択されるか；または、 R_4 および R_5 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素および硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5～7員環を形成し；

R_6 および R_7 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、アリーール、アルキルアリーール、およびアルキル C_{1-4} ヘテロアルキルからなる群から選択されるか；または、 R_6 および R_7 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5～7員環を形成し（ここで、該環は置換されていてもよい）；

Yは、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-10} アルコキシ、アジド、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_t R_a$ 、 $(C R_8 R_8)_q O R_a$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-4} アルキルオキシ、アリーール C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロアリーール C_{2-10} アルケニル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック C_{2-10} アルケニル、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 R_5$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_{10}$ 、 $S(O)_3 R_8$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) O R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) O R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q O C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N H S(O)_2 R_{13}$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_2 N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(N R_4) N R_4 R_5$ 、および $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(N R_5) R_{11}$ からなる群から選択されるか；または、2つのY基が一緒になって $O - (C H_2)_s - O$ または5～6員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく（ここで、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックアルキル基は置換されていてもよい）；

R_8 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R_9 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R_{10} は C_{1-10} アルキル $C(O)_2 R_8$ であり；

R_{11} は、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロサイクリック、および置換されていてもよいヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

10

20

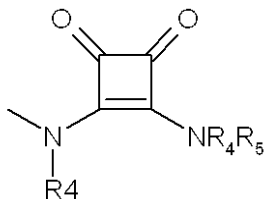
30

40

50

R₁₃は、C₁₋₄アルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックC₁₋₄アルキル、および

【化4】



からなる群から選択され；

10

XはC=Oである]

で示される構造を有する化合物またはその医薬上許容される塩である請求項2記載の方法。

【請求項8】

化合物が以下の化合物からなる群から選択される請求項7記載の方法：

N-(2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-ブロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

N-[2-ヒドロキシ-3-(N'',N''-ジメチル)-アミノスルホニル-4-クロロフェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

20

N-(2-ヒドロキシ-3-N'',N''-ジメチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-ブロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-N''-メチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-ブロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-N''-メチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

N-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-[N''-(2-メトキシエチル)アミノスルホニル]フェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素；

30

1-(2-ブロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-尿素；

1-(2-ブロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-プロピル-フェニル)-尿素；

1-(2-ブロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-ブチル)-フェニル]-尿素；

1-(2-ブロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-イソブチル-フェニル)-尿素；

1-(3-ブロモ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-(2-ブロモ-フェニル)-尿素；

40

1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルフィニル-フェニル)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素；

{6-クロロ-3-[3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ウレイド]-2-ヒドロキシ-フェニル}-メタンスルホンアミド；

3-[3-(2-ブロモ-フェニル)-ウレイド]-6-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンズアミド；

6-クロロ-3-[3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ウレイド]-2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンズアミド；

1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(1-モルホリン-4-イル-メタノイル)-フ

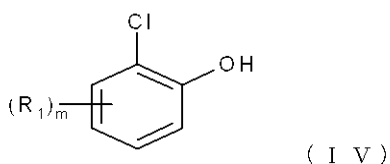
50

エニル] - 3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - 尿素 ;
 6 - クロロ - 3 - (3,4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - (3,4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;
 3 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1,2 - ジオン ;
 4 - (3,4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ; および
 3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1,2 - ジオン。

【請求項 9】

請求項 3 に記載されているフェノール含有化合物の合成方法であって、式 (IV) :

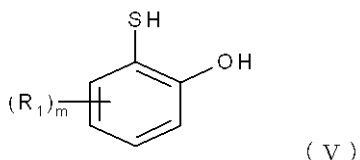
【化 5】



20

で示されるアリール塩化物を式 (V) :

【化 6】

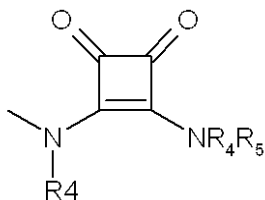


30

で示されるチオールに変える工程

[式中、 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $S(O)_t R_4$ 、 $(C R_8 R_8)_q$ 、 $S(O)_t R_4$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール C_{2-10} アルケニル、 $C(O)NR_4 R_5$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 NR_4 、 $C(O)NR_4 R_5$ 、 $NR_4 C(S)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_{10}$ 、 $S(O)_3 R_8$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)OR_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q OC(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q NR_4 C(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(NR_4)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q NHS(O)_2 R_{13}$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_2 NR_4 R_5$ 、および

【化 7】



40

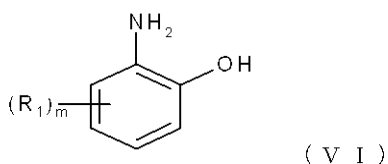
からなる群から選択され、
 m は 1 ~ 4 の整数である]
 を含む方法。

【請求項 10】

50

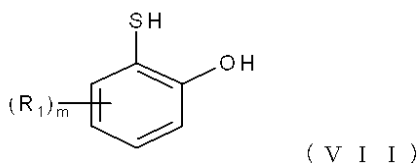
請求項 3 に記載されているフェノール含有化合物の合成方法であって、式 (VI) :

【化 8】



で示されるアニリンを式 (VII) :

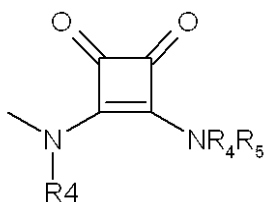
【化 9】



で示されるチオールに変える工程

[式中、 R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $S(O)_t R_4$ 、 $(C R_8 R_8)_q$ 、 $S(O)_t R_4$ 、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール C_{2-10} アルケニル、 $C(O)NR_4 R_5$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 NR_4 、 $C(O)NR_4 R_5$ 、 $NR_4 C(S)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_{10}$ 、 $S(O)_3 R_8$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O)OR_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q OC(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q NR_4 C(O)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(NR_4)NR_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N H S(O)_2 R_{13}$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_2 NR_4 R_5$ 、および

【化 10】



からなる群から選択され；

m は 1 ~ 4 の整数である]

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、フェノールの酸性度を維持しながら化合物の代謝安定性および半減期を増大させるために薬物中のフェノールに対してオルト位にスルホンまたはスルホンアミド基を置く方法に関する。

【発明の背景】

【0002】

フェノールは、しばしば、インターロイキン - 8、オピオイド、ドーパミン、セロトニン、 $COX 1$ 、 $COX 2$ 、アドレナリンおよびエストロゲン受容体のような多くの標的受容体の重要なファルマコフォアであることが見出される。それらはまた、ベータラクタマーゼおよびトポイソメラーゼのような多くの酵素阻害剤において見出される。しかしながら、フェノールを含有する薬物の利用性は、しばしば、フェノールのグルクロン酸抱合 (gl

10

20

30

40

50

ucuronidation) および/または硫酸抱合 (sulfation) を介する抱合性代謝によるこれらの化合物の短い半減期によって制限される (Mulder, G. J. and Meerman, J. H. Conjugative Reactions in drug Transformation edited by A. Aito (Amsterdam: Elsevier-North Holland), pp 389-397, 1978 を参照、また、Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, p 327-333, 1992 を参照)。例えば、フェノールを含有するモルヒネは短い半減期および高い初回通過クリアランスを有しており、そのことがモルヒネを静脈内投与に限定している。モルヒネ、アセトアミノフェンおよびアルブテロールのようなフェノール含有薬物の主な代謝物はフェノールのグルクロン酸抱合体または硫酸抱合体である (PDR)。

【0003】

種々の置換フェノールのインビポおよびインビトロでのグルクロン酸抱合および硫酸抱合の割合を比較する研究がいくつか行われた (E. Holmes Xenobiotica, 1995, 25(12), 1269-1281 および A. Timellini Xenobiotica, 1991, 21(2), 171-177)。しかしながら、これらの研究にはスルホンアミドまたはスルホンのいずれも明確に記載されておらず、かかる官能基がなぜグルクロン酸抱合を阻止する際に有効であるかは説明されていない。ヒト肝臓スルホトランスフェラーゼおよびグルクロニダーゼの構造的活性関係について A. Timellini が書いた該論文において提供されたデータは、t-ブチルのようなフェノールに対してオルト位にある極めて嵩高い置換基がグルクロン酸抱合を阻害すると考えられるが、ニトロのような電子求引性基がグルクロン酸抱合率を増大させると考えられることを示唆している。これは、t-ブチルのような嵩高いアルキル置換基がグルクロン酸抱合率を減少させるのに有効であるが、スルホンアミドまたはスルホンはより電子求引性であるので有効ではないということを示唆している。

10

20

【発明の概要】

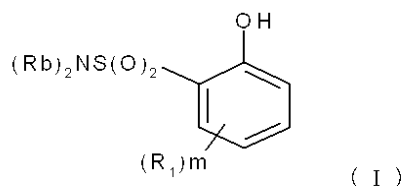
【0004】

本発明は、フェノールの酸性度を維持しながら化合物の代謝安定性および半減期を増大させるために薬物中のフェノールに対してオルト位にスルホンまたはスルホンアミドを置く方法に関する。

【0005】

本発明において有用な式 (I) で示される化合物は、構造式：

【化1】



30

[式中、

R_b は、独立して、水素、 NR_6R_7 、 OH 、 OR_a 、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-4} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル C_{1-5} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{2-4} アルケニル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、およびヘテロサイクリック C_{2-4} アルケニル基からなる群から選択されるか (ここで、これらの基は全て、ハロゲン、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキル置換アミン、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、ヒドロキシ、 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_mR_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2NR_6R_7$ 、および $NHS(O)_2R_a$ からなる群から選択される置換基によって独立して 1 ~ 3 回置換されていてもよい) ; または、2つの R_b 置換基が結合して、置換されていてもよい 3 ~ 10 員環を形成することができ (ここで、該環は、炭素に加えて、 NR_a 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 からなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個を独立して含有してい

40

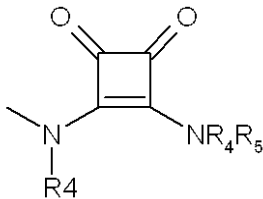
50

てもよく、該置換基は飽和されていなくてもよい) ;

R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-10} アルコキシ、アジド、 $S(O)_t R_4$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_t R_4$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、アリーール C_{2-10} アルケニル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーール C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック C_{2-10} アルケニル、 $N R_4 C(O) N R_4 R_5$ 、 $N R_4 C(S) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_5$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) N R_4 R_{10}$ 、 $S(O)_3 R_8$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O) O R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(O) O R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q O C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(O) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q C(N R_4) N R_4 R_5$ 、 $(C R_8 R_8)_q N R_4 C(N R_5) R_{11}$ 、 $(C R_8 R_8)_q N H S(O)_2 R_{13}$ 、 $(C R_8 R_8)_q S(O)_2 N R_4 R_5$ 、および

10

【化2】



20

からなる群から選択されるか；または、2つの R_1 基が一緒になって、 $O-(CH_2)_s O$ または5~6員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく(ここで、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリック基は置換されていてもよい)； R_4 および R_5 は、独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択されるか；または、 R_4 および R_5 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素および硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5~7員環を形成し；

30

R_6 および R_7 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、アリーール、アルキルアリーール、およびアルキル C_{1-4} ヘテロアルキルからなる群から選択されるか；または、 R_6 および R_7 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5~7員環を形成し(ここで、該環は置換されていてもよい)；

R_a は、アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、 $COOR_a$ 、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され(ここで、これらの基は全て置換されていてもよい)；

R_8 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R_9 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

40

R_{10} は C_{1-10} アルキル $C(O)_2 R_8$ であり；

R_{11} は、水素、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、置換されていてもよいヘテロサイクリック、および置換されていてもよいヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R_{13} は、 C_{1-4} アルキル、アリーール、アリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

m は0~4の値を有する整数であり；

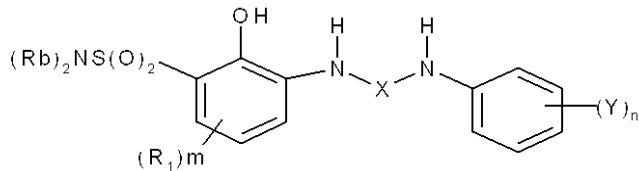
50

m' は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；
 q は 0 であるか、または 1 ~ 10 の値を有する整数であり；
 s は 1 ~ 3 の値を有する整数であり；
 t は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数である]
 によって代表される。

【 0 0 0 6 】

本発明の好ましい化合物は、式 (I I) :

【 化 3 】



10

[式中、

R_b は、独立して、水素、 NR_6R_7 、 OH 、 OR_a 、 C_{1-5} アルキル、アリール、アリール
 C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-4} アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル C_{1-5} アル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{2-4} アルケニル
 、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキル、およびヘテロサイクリック
 C_{2-4} アルケニル基からなる群から選択されるか(ここで、これらの基は全て、ハロゲン
 、ニトロ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アル
 キル置換アミン、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、ヒドロキシ
 、 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_mR_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2$
 NR_6R_7 、および $NHS(O)_2R_a$ からなる群から選択される置換基によって独立して1~
 3回置換されていてもよい)；または、2つの R_b 置換基が結合して、置換されていても
 よい3~10員環を形成することができ(ここで、該環は、炭素に加えて、 NR_a 、 O 、
 S 、 SO 、および SO_2 からなる群から選択される置換基1~3個を独立して含有してい
 てもよく、該置換基は飽和されていなくてもよい)；

20

R_a は、アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール
 C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック、 $COOR_a$ 、およびヘテロサイクリック C_{1-4} アル
 キル基からなる群から選択され(ここで、これらの基は全て置換されていてもよい)；

30

m は 0 ~ 3 の値を有する整数であり；

m' は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；

n は 0 ~ 5 の値を有する整数であり；

q は 0 であるか、または 1 ~ 10 の値を有する整数であり；

t は 0 であるか、または 1 もしくは 2 の値を有する整数であり；

s は 1 ~ 3 の値を有する整数であり；

R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-10} アルキル、ハロ置換 C_{1-10}
 アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-10} アルコキシ、アジド、
 $S(O)_tR_4$ 、 $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、アリ
 ール、アリール C_{1-4} アルキル、アリール C_{2-10} アルケニル、アリールオキシ、アリール
 C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール C_{2-1}
 0 アルケニル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック、ヘテロサイク
 リック C_{1-4} アルキル、ヘテロサイクリック C_{1-4} アルキルオキシ、ヘテロサイクリック C
 $2-10$ アルケニル、 $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ 、 C_{2-10} アルケニル
 $C(O)NR_4R_5$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ 、 $S(O)_3R_8$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ 、
 C_{2-10} アルケニル $C(O)R_{11}$ 、 C_{2-10} アルケニル $C(O)OR_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{1}$
 1 、 $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR$
 $4R_5$ 、 $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ 、および $(CR_8R_8$

40

50

)_q S(O)₂NR₄R₅からなる群から選択されるか；または、2つのR₁基が一緒になって、O-(CH₂)_sOまたは5～6員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく（ここで、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリック基は置換されていてもよい）；

R₄およびR₅は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロサイクリック、およびヘテロサイクリックC₁₋₄アルキルからなる群から選択されるか；または、R₄およびR₅が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素および硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5～7員環を形成し；

R₆およびR₇は、独立して、水素、C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、アリール、アルキルアリール、およびアルキルC₁₋₄ヘテロアルキルからなる群から選択されるか；または、R₆およびR₇が、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される付加的ヘテロ原子を含有していてもよい5～7員環を形成し（ここで、該環は置換されていてもよい）；

Yは、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ハロ置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルコキシ、ハロ置換C₁₋₁₀アルコキシ、アジド、(CR₈R₈)_qS(O)_tR_a、(CR₈R₈)_qOR_a、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₄アルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、アリールオキシ、アリールC₁₋₄アルキルオキシ、アリールC₂₋₁₀アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールC₁₋₄アルキルオキシ、ヘテロアリールC₂₋₁₀アルケニル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックC₁₋₄アルキル、ヘテロサイクリックC₂₋₁₀アルケニル、(CR₈R₈)_qNR₄R₅、C₂₋₁₀アルケニルC(O)NR₄R₅、(CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅、(CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀、S(O)₃R₈、(CR₈R₈)_qC(O)R₁₁、C₂₋₁₀アルケニルC(O)R₁₁、(CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁、C₂₋₁₀アルケニルC(O)OR₁₁、(CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁、(CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁、(CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃、(CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅、(CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅、および(CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁からなる群から選択されるか；または、2つのY基が一緒になってO-(CH₂)_s-Oまたは5～6員の飽和もしくは不飽和環を形成してもよく（ここで、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックアルキル基は置換されていてもよい）；

R₈は水素またはC₁₋₄アルキルであり；

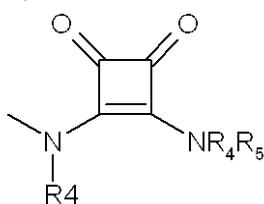
R₉は水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R₁₀はC₁₋₁₀アルキルC(O)₂R₈であり；

R₁₁は、水素、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいヘテロサイクリック、および置換されていてもよいヘテロサイクリックC₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

R₁₃は、C₁₋₄アルキル、アリール、アリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロサイクリック、ヘテロサイクリックC₁₋₄アルキル、および

【化4】



からなる群から選択され；

XはC=Oである]

10

20

30

40

50

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0007】

式(I)および(II)で示される例示的化合物としては、以下の化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない：

N-(2-ヒドロキシル-3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-プロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

N-[2-ヒドロキシ-3-(N'',N''-ジメチル)-アミノスルホニル-4-クロロフェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-N'',N''-ジメチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-プロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-N''-メチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2-プロモフェニル)尿素；

N-(2-ヒドロキシ-3-N''-メチルアミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

N-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-[N''-(2-メトキシエチル)アミノスルホニル]フェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素；

1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素；

1-(2-プロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-尿素；

1-(2-プロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-プロピル-フェニル)-尿素；

1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-ブチル)-フェニル]-尿素；

1-(2-プロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-イソブチル-フェニル)-尿素；

1-(3-プロモ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-(2-プロモ-フェニル)-尿素；

1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メタンスルフィニル-フェニル)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素；

{6-クロロ-3-[3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ウレイド]-2-ヒドロキシ-フェニル}-メタンスルホンアミド；

3-[3-(2-プロモ-フェニル)-ウレイド]-6-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンズアミド；

6-クロロ-3-[3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ウレイド]-2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンズアミド；

1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(1-モルホリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素；

6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-フェニルアミノ-シクロブタ-1-エニルアミノ)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド；

3-(3,4-ジオキソ-2-フェニルアミノ-シクロブタ-1-エニルアミノ)-2-ヒドロキシ-ベンゾニトリル；

3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-4-フェニルアミノ-シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン；

4-(3,4-ジオキソ-2-フェニルアミノ-シクロブタ-1-エニルアミノ)-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル；および

3-(2-ヒドロキシ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-4-フェニルアミノ-シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン。

10

20

30

40

50

【0008】

本発明における好ましい化合物は、2時間またはそれ以上、より好ましくは、5時間またはそれ以上、さらに好ましくは、10時間またはそれ以上の半減期を有する。本発明の好ましい化合物は、1またはそれ以下、より好ましくは、0.8またはそれ以下、さらに好ましくは、0.6またはそれ以下のクリアランス値 Cl_{int} を示す。本発明の好ましい化合物はフェノール基の酸性度を維持し、8.5またはそれ以下の pK_a 、より好ましくは、8.0またはそれ以下の pK_a 、さらに好ましくは、7.0またはそれ以下の pK_a を示す。

【実験結果】

【0009】

Temellini の知見とは対照的に、本発明は、フェノールに対してオルト位へのスルホンアミドまたはスルホキシドの導入がフェノールの抱合率を減少させ、故に、インビボでの化合物の半減期を増大させたことを開示する。他の官能基は、フェノールのグルクロン酸抱合を阻止するのにあまり有効ではなかった。例えば、フェノールに対してオルト位にスルホンアミドまたはスルホン含有する一連の IL-8 阻害物質は、対応するアミド、スルホキシド、およびアルキル置換化合物と比較して、肝臓ミクロソーム中で UDPGA (ウリジン二リン酸グルクロン酸) と一緒にインキュベートした場合にクリアランスを減少させることが見出された (表1および2を参照)。

【0010】

これらの実験の標準的な手順は以下のとおりである：約 37 °C の熱ブロック中にて最終容量 1.0 mL でインキュベーションを行った。各インキュベーションは約 0.5 mg/mL のミクロソームタンパク質および 0.5 μ M の化合物を含んでいた。該インキュベーションは 50 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) を用いて行われ、37 °C で 5 分間プレインキュベートした後、補助因子 (UDPGA、4 mM) の添加によって開始された。3 分ごとにアリコートを取り出し、適当な内部標準を含有している 2 つの容量の ACN/EtOH/酢酸 (80:20:1) でクエンチした。試料は、LC/MS 法によって親化合物の定量分析を行うまで冷凍貯蔵した (約 -70 °C)。適当な指数関数的減衰方程式に当て嵌めた相対濃度対時間プロファイルから各化合物の消失率を決定した。標準的な換算係数を用いて Cl_{int} (mL/分/g 肝臓) を算出した。

【0011】

表1のデータは、フェノールに対してオルト位にスルホンアミドまたはスルホン含有するジフェニル尿素 (エントリー 1~9) が、フェノールに対してオルト位にアルキル基を含有する化合物 (エントリー 10~13、および 16)、ハライドを含有する化合物 (エントリー 14)、スルホキシドを含有する化合物 (エントリー 15)、またはアミドを含有する化合物 (エントリー 17~19) よりも著しく低いクリアランス (< 0.6 mL/分/g) を有することを示している。表2は、化合物のスクアラミド類についての同様のデータを示している。

【0012】

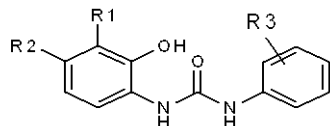
【表1】

10

20

30

表 1. ラットおよびヒトの肝臓ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合の結果



エントリー	R 1	R 2	R 3	C 1 _{int} (mL/分/g 肝臓) ラット	C 1 _{int} (mL/分/g 肝臓) ヒト
1	SO ₂ NH ₂	Cl	2-Br	< 0.6	< 0.6
2	SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	0.64	< 0.6
3	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2,3-Cl	< 0.6	< 0.6
4	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2-Br	< 0.6	< 0.6
5	SO ₂ NHMe	Cl	2,3-Cl	< 0.6	< 0.6
6	SO ₂ NHMe	Cl	2-Br	< 0.6	< 0.6
7	SO ₂ NH(CH ₂ CH ₂ OMe)	Cl	2,3-Cl	< 0.6	< 0.6
8	SO ₂ CH ₃	Cl	2,3-Cl	< 0.6	< 0.6
9	SO ₂ CH ₃	CN	2-Br	< 0.6	< 0.6
10	プロピル	CN	2-Br	-	11.3
11	C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.8
12	C(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.4
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN	2-Br	-	7.6
14	Br	CN	2-Br	27	3.7
15	SOCH ₃	Cl	2,3-Cl	2.6	4.1
16	CH ₂ SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	1.3	11
17	CONH ₂	Cl	2-Br	5.2	15.4
18	CONHPh	Cl	2,3-Cl	9.3	11
19		Cl	2,3-Cl	24	21

10

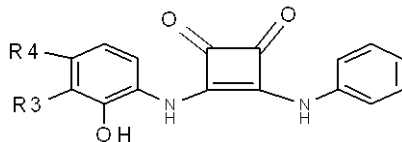
20

30

【 0 0 1 3 】

【 表 2 】

表 2. ラットおよびヒトの肝臓ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合の結果



エントリー	R 3	R 4	C 1 _{int} (mL/分/g 肝臓) ラット	C 1 _{int} (mL/分/g 肝臓) ヒト
1	SO ₂ NH ₂	Cl	< 0.6	< 0.6
2	CN	H	0.71	0.74
3	F	H	1.2	1.6
4	H	CN	5.1	2.8
5	H	NO ₂	6.7	> 5.0

40

【 0 0 1 4 】

フェノールに対してオルト位にスルホンアミドを有する化合物はまた、フェノールに対してオルト位に別の官能基を有する化合物と比較して、半減期を増大させ、かつ、インビボ

50

でのクリアランスを減少させることを示した(表3)。

【0015】

表3における化合物のインビボ半減期($T_{1/2}$)を測定する方法

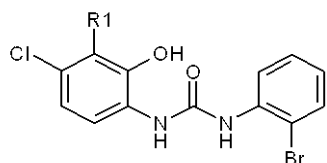
試験は2つの異なる試験日に交叉設計を用いて行った。3匹の雄性スプレーグ-ドーリーラットに、試験の少なくとも3日前に、(大腿静脈を介して)大静脈中に、および大腿動脈中にカテーテルを外科的に移植した。試験1日目に、(食餌した)動物に60分の静脈点滴として化合物を投与した(4.0 mL/kg)。投薬溶液は、10%PEG 400および等張性生理食塩水(pH = 3.0 ~ 3.5)中にて調製し、1.4% DMSOを含有していた。試験2日目に、(絶食した)動物に経口胃管栄養法により化合物を投与した(16.0 mL/kg)。投薬溶液は、10.0%PEG 400および水(pH = 3.5 ~ 4.0)中にて調製し、1.6% DMSOを含有していた。投与前および化合物の投与後の様々な時点で血液試料を回収した。HPLC/MS/MS法(LLQ = 10 ng/mL)により化合物の血漿濃度を定量化した。血漿濃度対時間データの薬物動態学的分析のために非区画分析法を用いた。

10

【0016】

【表3】

表3. ラットにおけるインビボ半減期およびクリアランス



20

エントリー	R 1	$T_{1/2}$ (時)	Cl (mL/分/kg)
1	SO ₂ NH ₂	10.6	4.6
2	CONH ₂	ND ^a	> 40
3	CONHP h	0.19	65
4	S(O)Me	ND ^a	72
5	CH ₂ SO ₂ NH ₂	0.09	26

ND^a:最後の排出相が画定されず、パラメーターを測定できなかった。

30

【0017】

化合物のpK_aを決定する方法

以下の方法を用いて化合物のpK_aを測定した。化合物(10% DMSO溶液中20 μM)をリン酸緩衝液に加えた。次いで、UV(280 nm)プレートリーダーを用いて化合物の濃度を測定した。次いで、直線回帰分析法を用いて、下記方程式:

$$pH = pK_a + \log((A_{max} - A) / (A - A_{min}))$$

(式中、

AはUV吸光度であり;

A_{max}は最大吸光度であり;

A_{min}は最小吸光度である)

によって、測定したpK_a値を決定した。

40

【製造方法】

【0018】

式(I)で示される化合物は複数の合成法を用いて得ることができ、それらのいくつかを下記スキームにて例示する。これらのスキームにてもたらされる合成法は、本明細書に概略記載した反応に適合するように適当に保護されている任意の置換基を用いて反応する種々の異なるR基を有する式(I)で示される化合物の生成に適用可能である。次いで、こ

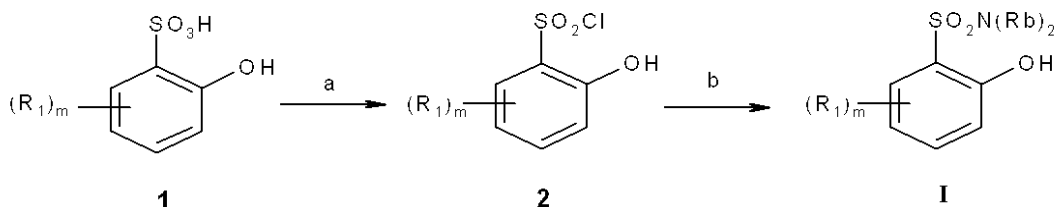
50

これらの場合、次なる脱保護により、一般的に開示した性質を有する化合物が得られる。一旦、尿素核が確立されると、当該技術分野でよく知られている官能基相互変換のための標準的な技術を用いることにより、これらの式で示されるさらなる化合物を製造することができる。

【0019】

【化5】

スキーム1



10

a) POCl_3 、トルエン、還流；b) $\text{HN}(\text{R}_b)_2$ 、TEA、 CH_2Cl_2

【0020】

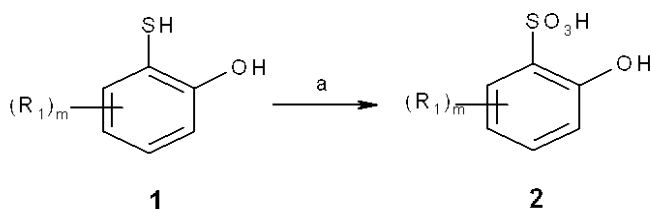
式(I)で示される所望の化合物は、スキーム1に概略記載したように市販のスルホン酸1から得ることができる。還流トルエン中のオキシ塩化リンのような当該技術分野でよく知られている方法を用いて、当該スルホン酸1をスルフリルクロリド2に転換することができる。トリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下にて塩化メチレンのような適当な有機溶媒中の所望のアミンのような当該技術分野にてよく知られている標準的な技法を用いて、スルフリルクロリド2を所望のアミン($\text{HN}(\text{R}_b)_2$)とカップリングさせてスルホンアミド(I)を得ることができる。

20

【0021】

【化6】

スキーム2



30

a) mCPBAまたは NaIO_4 ； CH_2Cl_2

【0022】

所望のスルホン酸1が商業的に入手できない場合には、スキーム2に概略記載するように市販のチオールから製造することができる。塩化メチレンのような適当な有機溶媒中、メタ-クロロ安息香酸(mCPBA)または過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO_4)のような当該技術分野でよく知られている酸化条件を用いて、チオール1からスルホン酸2を製造することができる。

40

【0023】

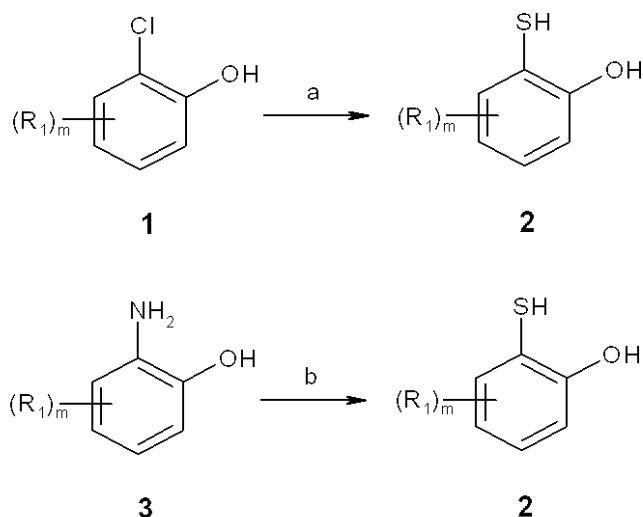
所望のスルホン酸またはチオールが商業的に入手できない場合には、他の方法により所望の置換フェノールスルホンアミド(I)を製造することができる。フェノールスルホンアミド(I)のチオール前駆体は、スキーム3に概略記載するように求核置換反応によって得ることができる(Zh. Organ. XIMII 1978, 14, 120(1), 187-192 および J. Med.Chem. 1989, 32, 2396)。

【0024】

50

【化7】

スキーム3



a) S_2H または S_2Cl_2 ; Zn ; HCl ;

b) i) NaNO_2 ; ii) キサントゲン酸カリウム

10

20

【0025】

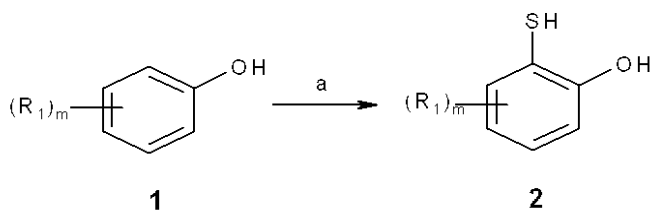
スキーム3における所望のチオール2は、スキーム3に概略記載したように市販のオルトクロロフェノール1またはオルトアミノフェノール3から得ることができる。該オルトクロロフェノールを亜鉛および塩酸の存在下にて硫化水素またはジクロロスルフィドと反応させて所望のチオール2を得ることができる。オルトアミノフェノール3を、アジド中間体(示していない)を介してチオール2に変えることができる。該アジドは、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中の硝酸ナトリウム(NaNO_3)のような当該技術分野においてよく知られている条件を用いてアニリン3から得ることができる。該アジドは、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中のキサントゲン酸カリウムを用いてチオール2に変えることができる。

30

【0026】

【化8】

スキーム4



a) RSH 、 Ag_2O

40

【0027】

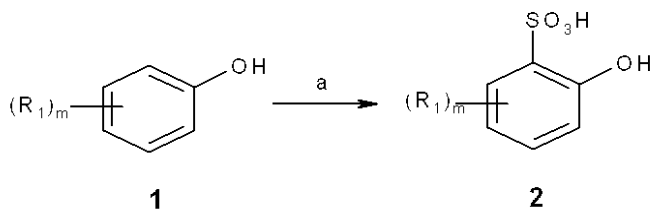
スキーム4は、求核芳香族置換化学(J. Heterocyclic Chem. 1981, 18(6), 1161-1164)を用いて市販の置換フェノール1から出発して所望のチオール2を製造するための別の方法を概略記載する。かくして、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中、酸化銀(Ag_2O)の存在下にてフェノール1を所望のチオール(RSH)と反応させることによってチオール基を導入することができる。

【0028】

【化9】

50

スキーム 5



1) $ClSO_3H$ または H_2SO_4 または SO_3

10

【0029】

スキーム 5 に概略記載したような求電子芳香族置換化学 (Acta. Chem. Scand. 1979, B33 (4), 261-264 および J. Med. Chem. 1981, 24(9), 1063-1067) により市販のフェノール 1 から所望のスルホン酸 2 を得ることができる。当該技術分野でよく知られている標準的な反応条件下にて該フェノール 1 をクロロスルホン酸、硫酸または三酸化硫黄のいずれかと反応させてスルホン酸フェノール 2 を得ることができる。

【0030】

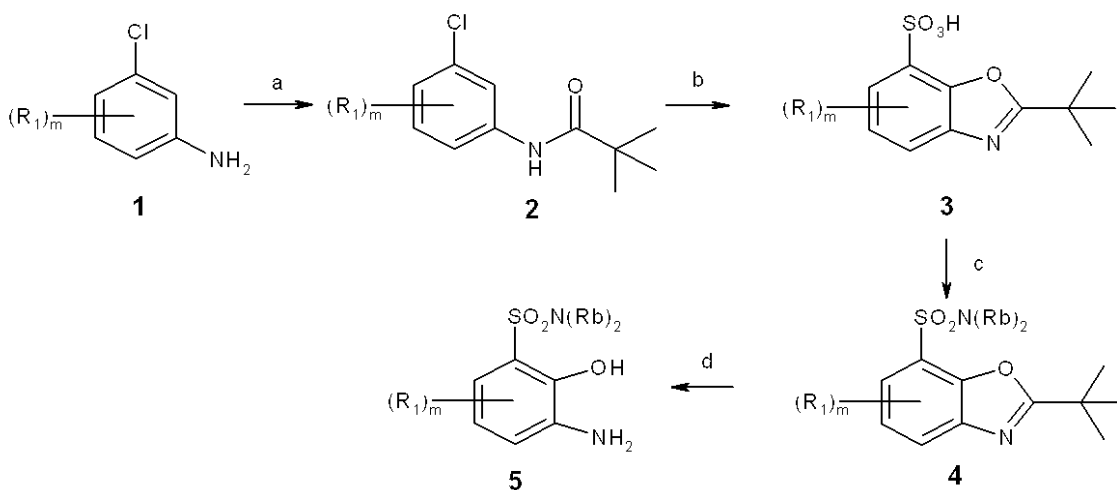
式 (I I) で示される化合物は以下に概略記載したように製造することができる。

【0031】

【化10】

20

スキーム 6



a) $PivCl$, TEA; b) i. $BuLi$ (2当量)、THF、 $-40^\circ C$; ii. SO_3 ; c) i. $(COCl)_2$ 、DMF (触媒)、ii. $HN(Rb)_2$ 、TEA; d) H_2SO_4 、 H_2O

30

40

【0032】

所望のフェノールアニリン 5 が商業的に入手できない場合、スキーム 2 に概略記載したように製造することができる。塩化メチレンのような適当な有機溶媒中の塩化ピバロイルおよびトリethylアミンのような当該技術分野でよく知られている標準的な条件を用いて、市販の 3-クロロアニリン 1 をアミド 2 に変えることができる。 $-20 \sim -40$ の低い反応温度下にて THF のような適当な有機溶媒中、過剰量の、ブチルリチウムのような強塩基を用い、次いで、該反応を三酸化硫黄ガスでクエンチすることによって、アミド 2 をベンゾオキサゾール 3 に変えることができる。スルホン酸 3 を、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中の塩化オキサリルのような当該技術分野でよく知られている標準的な条件を用いて塩化スルホニル中間体を得て、スルホンアミド 4 に変えることができる。塩化ス

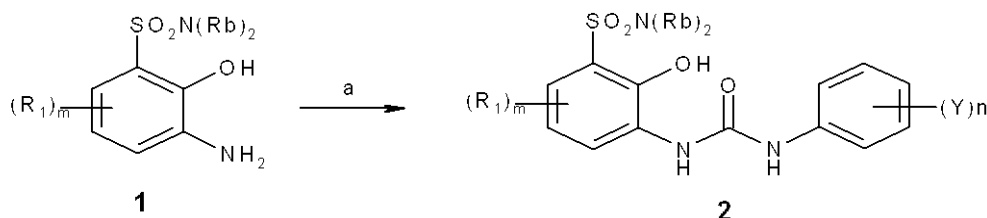
50

ルホニル中間体を塩化メチレンのような適当な有機溶媒中のトリエチルアミンのような適当なアミン塩基の存在下にてアミン $\text{HN}(\text{R}_b)_2$ と反応させることによって、当該技術分野にてよく知られている標準的な条件を用いてスルホンアミド 4 に変えることができる。水中の硫酸のような当該技術分野においてよく知られている標準的な加水分解条件を用い、90 に加熱することによって、ベンゾオキサゾール 4 から所望のフェノールアニリン 5 を得ることができる。

【0033】

【化11】

スキーム 7



a) $(\text{Y})_n\text{PhN}=\text{C}=\text{O}$ 、DMF

10

【0034】

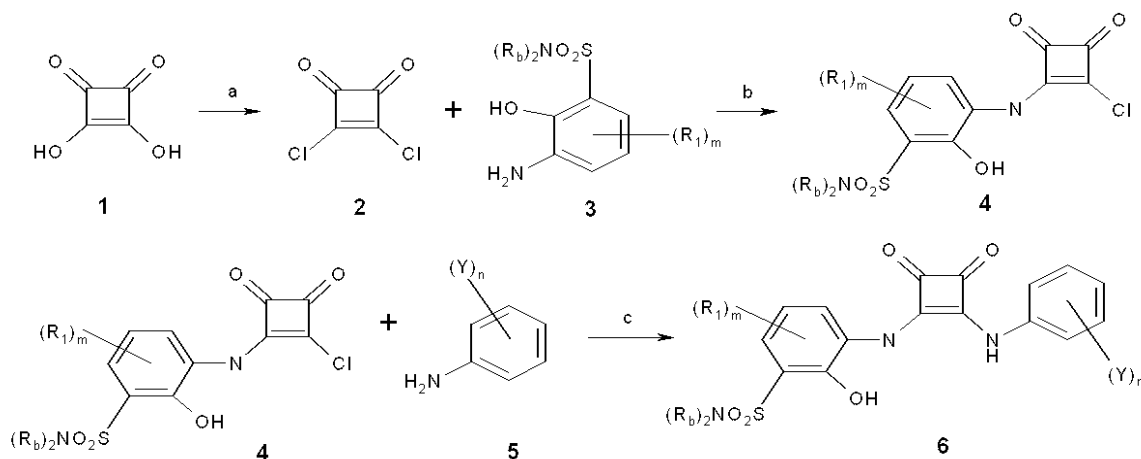
スキーム 7 に概略記載するようにジメチルホルムアミド (DMF) のような適当な有機溶媒中にてアニリン 1 を所望のイソシアナートと縮合することによって所望のジフェニル尿素 2 を得ることができる。所望のイソシアナートが商業的に入手できない場合、該イソシアナートは、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中のトリホスゲンまたはトリエチルアミンのような当該技術分野でよく知られている条件を用いてアニリンからインサイチュにて製造することができる。

20

【0035】

【化12】

スキーム 8



a) $(\text{COC}1)_2$ 、45°C ; b) THF ; c) DMSO、室温または 45°C

30

40

【0036】

スキーム 8 に概略記載したように構造式 6 で示される所望の化合物を製造することができる。塩化メチレン中の塩化オキサリルおよび触媒量の DMF のような当該技術分野でよく知られている標準的な塩素化方法を用い、45 に加熱することによりスクエア酸 1 からジクロロスクエア酸 2 を製造することができる。THF のような有機溶媒中にてジクロロ

50

スクエア酸 2 を所望のフェノールアニリン 3 と反応させてモノクロロスクエア酸 4 を得る。室温にてまたは 45 に加熱して DMSO のような有機溶媒中にてモノクロロスクエア酸 4 を所望のアニリン 5 と反応させて式 6 で示される目的化合物を得る。

【実施例】

【0037】

ここで、単に例示的であり、本発明の範囲を限定するものではない以下の実施例を引用して本発明を記載する。全ての温度は摂氏で示し、全ての溶媒は最も高い入手可能な純度であり、全ての反応は、他に示さない限り、アルゴン雰囲気中、無水条件下にて行われる。

【0038】

実施例において、全ての温度は摂氏 () である。マススペクトルは、他に示さない限り、高速原子衝撃法を用いて VG Z a b 質量分析計にて行った。¹H-NMR (以下、「NMR」と記す) スペクトルは、Bruker AM 250 または Am 400 分光計を用いて 250 MHz で記録した。示される多重度は、s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項であり、br は幅広いシグナルを示す。Sat. は飽和溶液を示し、eq は主反応体に対する試薬のモル当量の割合を示す。

【0039】

実施例 1

N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素ナトリウム塩、および N-(2-ブromoフェニル)-N'-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)尿素の製造

【0040】

2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド

酢酸、水およびジクロロメタンの混合液 (3/1/4、v/v/v) 200 ミリリットル (以下、「mL」と記す) 中に 2,6-ジクロロベンゼンチオール (10.0 グラム (以下、「g」と記す)、55.8 ミリモル (以下、「mmol」と記す))、N-クロロスクシンイミド (37.28 g、279 mmol) および酢酸カリウム (2.29 g、27.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 で攪拌し、次いで、室温に一夜加温した。次いで、該混合物をジクロロメタン 200 mL で希釈し、水 (100 mL × 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して所望の生成物を得た (11 g、80%)。¹H NMR (CDCl₃): 7.57 (d, 2H)、7.47 (t, 1H)。

【0041】

2,6-ジクロロベンゼンスルホンアミド

2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (10.50 g、42.77 mmol) のピリジン 100 mL 中溶液を、無水アンモニアガスを該溶液中に通気させながらピリジン 100 mL に滴下した。0 で 4 時間後、該混合物を 6 N HCl 水溶液で pH > 1 に酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。次いで、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して所望の生成物を得た (8.69 g、90%)。EI-MS (m/z) 225.0、227.1 (M⁻)。

【0042】

2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

2,6-ジクロロベンゼンスルホンアミド (7.8 g、34.5 mmol) の 0 の濃硫酸 30 mL 中溶液中に、硝酸 (1.74 mL、41.4 mmol) を滴下した。該混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで、水 200 mL を添加して沈殿物を得た。得られた混合物を濾過した。白色固体を回収し、水洗し、真空乾燥させて、所望の生成物を得た (7.17 g、76%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.25 (s, 2H)、8.20 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)。

【0043】

2-アセチル-6-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.04 g、7.5 mmol)、酢酸カリウム (2.21 g、22.5 mmol) および 18-クラウン-6 (5.95 g、

10

20

30

40

50

22.5 mmol) のジメチルスルホキシド 50 mL 中溶液を 45 に 7 日間加熱した。該混合物を 1 N HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン/酢酸 (50/49/1、v/v/v) で溶離して、所望の生成物を得た (1.67 g、76%)。EI-MS (m/z) 293.1、295.1 (M⁺)。

【0044】

6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
2-アセチル-6-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.72 g、5.83 mmol)、クロロトリメチルシラン (2 mL) および発煙硫酸 (0.5 mL) のメタノール中溶液を 20 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した。次いで、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して所望の生成物を得た (1.0 g、68%)。EI-MS (m/z) 251.1、253.2 (M⁺)。

【0045】

3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド
6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.1 g、4.36 mmol) の酢酸エチル中溶液に 10% Pd/C (500 mg) を添加した。該混合物をアルゴンでフラッシュし、次いで、バルーン圧の水素雰囲気下にて室温で 4 時間撹拌した。該混合物をセライトにより濾過し、該セライトをメタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させて、所望の生成物を得た (0.9 g、93%)。EI-MS (m/z) 221.1、223.1 (M⁺)。

【0046】

N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素
3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (0.88 g、3.9 mmol) および 2,3-ジクロロフェニルイソシアナート (0.62 mL、4.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 5 mL 中溶液を室温で 20 時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して、粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン (30/70~50/50、v/v) で溶離し、次いで、ジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶することにより精製して、所望の生成物を得た (1.18 g、74%)。融点 241~242。

【0047】

N-(2-プロモフェニル)-N'-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)尿素
3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (65 mg、0.29 mmol) および 2,3-ジクロロフェニルイソシアナート (45 μL、0.36 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 2 mL 中溶液を室温で 20 時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン (30/70~40/60、v/v) で溶離することにより精製して、所望の生成物を得た (50 mg、41%)。EI-MS (m/z) 418.2、420.2、422.2 (M⁺)。

【0048】

N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素ナトリウム塩
N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-アミノスルホニルフェニル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素 (1.47 g、5.9 mmol) のアセトン 150 mL 中溶液に NaOH 水溶液 2.46 mL (1.45 M) を添加した。該混合物を室温で 16 時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残留物をアセトンおよびジクロロメタンから再結晶して、所望の生成物を得た (1.41 g、91%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.27 (s, 2H)、8.01 (m, 3H)、7.77 (d, 1H)、7.26 (m, 2H)、6.05 (d, 1H)

【0049】

実施例3および4

N-[4-クロロ-3-(N'',N''-ジメチルアミノスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素およびN-(2-プロモフェニル)-N'-[4-クロロ-3-(N'',N''-ジメチルアミノスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]尿素的製造

【0050】

N,N-ジメチル-6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド2-アセチル-6-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(300mg、1.02mmol)および水素化ナトリウム(122mg、3.06mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド10mL中混合物にヨードメタン(0.64mL、1.02mmol)を添加した。該混合物を室温で20時間攪拌した。得られた混合物を1N HCl水溶液で酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。溶媒を濃縮して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン/酢酸(50/49/1、v/v/v)で溶離して、所望の生成物を得た(140mg、49%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.05(d, 1H)、7.03(d, 1H)、2.87(s, 6H)。

【0051】

N,N-ジメチル-3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドN,N-ジメチル-6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(140mg、0.50mmol)の酢酸エチル中溶液に10%Pd/C(50mg)を添加した。該混合物を水素でフラッシュし、次いで、バルーン圧の水素雰囲気下にて室温で1.5時間攪拌した。該混合物をセライトで濾過し、該セライトをメタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させて、所望の生成物を得た(100mg、80%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 6.87(d, 1H)、6.80(d, 1H)、2.82(s, 6H)。

【0052】

N-[4-クロロ-3-(N'',N''-ジメチルアミノスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素
N,N-ジメチル-3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(80mg、0.32mmol)および2,3-ジクロロフェニルイソシアナート(50μL、0.38mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド2mL中溶液を室温で20時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン(20/80、v/v)で溶離し、次いで、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶することにより精製して、所望の生成物を得た(63mg、45%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 10.51(s, 1H)、9.34(s, 1H)、9.27(s, 1H)、8.29(d, 1H)、7.32(m, 2H)、7.16(d, 1H)、2.87(s, 6H)。

【0053】

N-(2-プロモフェニル)-N'-[4-クロロ-3-(N'',N''-ジメチルアミノスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]尿素
N,N-ジメチル-3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(80mg、0.32mmol)および2-プロモフェニルイソシアナート(47μL、0.38mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド2mL中溶液を室温で20時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/ヘキサン(20/80、v/v)で溶離し、次いで、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶することにより精製して、所望の生成物を得た(88mg、62%)。EI-MS(m/z)446.2、448.3、450.3(M⁺)。

【0054】

実施例5および6

N-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(N''-メチルアミノスルホニル)フェニル]-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素およびN-(2-プロモフェニル)-N'-[4-クロロ

- 2 - ヒドロキシ - 3 - (N'' - メチルアミノスルホニル)フェニル]尿素の製造

【0055】

N - メチル - 2 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド
2 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (300 mg、1.02 mmol) および水素化ナトリウム (53 mg、1.32 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド 10 mL 中混合物にヨードメタン (70 μ L、1.12 mmol) を添加した。該混合物を室温で 66 時間攪拌した。該混合物を 1 N HCl 水溶液で酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。該溶媒を濃縮して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル / ヘキサン / 酢酸 (50 / 49 / 1、v / v / v) で溶離して、所望の生成物を得た (185 mg、59%)。EI - MS (m / z) 307.3、309.3 (M⁺)。 10

【0056】

N - メチル - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド
N - メチル - 2 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (170 mg、0.55 mmol)、クロロトリメチルシラン 0.5 mL および発煙硫酸 3 滴のエタノール中溶液を 20 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した。次いで、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、所望の生成物を得た (160 mg、> 100%)。EI - MS (m / z) 265.2、267.2 (M⁺)。

【0057】

N - メチル - 3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 20
N - メチル - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (140 mg、0.53 mmol) の酢酸エチル中溶液に 10% Pd / C (60 mg) を添加した。該混合物をアルゴンでフラッシュし、次いで、バルーン圧の水素雰囲気下にて室温で 1.5 時間攪拌した。該混合物をセライトで濾過し、該セライトをメタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させて、所望の生成物を得た (160 mg、> 100%)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 7.95 (bs, 1H)、6.85 (d, 1H)、6.79 (d, 1H)、2.48 (d, 3H)。

【0058】

N - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (N'' - メチルアミノスルホニル)フェニル] - N' - (2, 3 - ジクロロフェニル)尿素 30
N - メチル - 3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (70 mg、0.29 mmol) および 2, 3 - ジクロロフェニルイソシアナート (57 μ L、0.44 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド 2 mL 中溶液を室温で 66 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して、粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル / ヘキサン (30 / 70、v / v) で溶離して、所望の生成物を得た (60 mg、49%、三工程)。EI - MS (m / z) 422.3、424.3、426.3 (M⁺)。

【0059】

N' - (2 - プロモフェニル) - N' - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (N'' - メチルアミノスルホニル)フェニル]尿素 40
N - メチル - 3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (70 mg、0.29 mmol) および 2 - プロモフェニルイソシアナート (55 μ L、0.44 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド 2 mL 中溶液を室温で 66 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗して粗製物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して酢酸エチル / ヘキサン (30 / 70、v / v) で溶離することにより精製して、所望の生成物を得た (85 mg、67%、三工程)。EI - MS (m / z) 432.2、434.2、436.3 (M⁺)。

【0060】

実施例 5 および 6 に示した方法と類似の方法を用いて、以下のさらなる化合物を製造した：

【0061】

実施例7

N - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - [N'' - (2 - メトキシエチル)スルホニル]フェニル] - N' - (2, 3 - ジクロロフェニル)尿素

実施例5および6に概略記載した方法を行ってN - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - [N'' - (2 - メトキシエチル)スルホニル]フェニル] - N' - (2, 3 - ジクロロフェニル)尿素を得た；元素分析理論値：C 41.00%、H 3.44%、N 8.96%、測定値：C 40.77%、H 3.28%、N 8.83%。

【0062】

実施例8

1 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 尿素

実施例5および6に概略記載した方法を用いて、1 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 尿素を製造した。LCMS (m/z) 411 (M⁺)。 10

【0063】

実施例9

1 - (2 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 尿素

実施例5および6に概略記載した方法を用いて、1 - (2 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - 尿素を製造した。LCMS 412 (m/z) (M⁺)。 20

【0064】

実施例10

アルキル置換フェノール尿素の標準的な合成方法 1 - (2 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - プロピル - フェニル) - 尿素の合成

【0065】

2 - アリルオキシ - 4 - シアノニトロベンゼン

2 - ニトロ - 5 - シアノフェノール (1.03 g, 6.29 mmol) の乾燥DMF (10 mL) 中溶液に炭酸セシウム (2.19 g, 6.71 mmol) を添加し、該反応をAr下にて25 で16時間攪拌した。該反応をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和溶液で洗淨し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して標記化合物を得た (1.21 g, 95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H, J = 8.07 Hz)、7.37 (s, 1H)、7.35 (d, 1H, J = 7.97 Hz)、6.04 (m, 1H)、5.51 (dd, 1H, J = 17.11 Hz、1.20 Hz)、5.41 (dd, 1H, J = 9.42 Hz、1.16 Hz)、4.74 (d, 2H, J = 6.58 Hz)。 30

【0066】

2 - アリルオキシ - 4 - シアノアニリン

アニリン (9.60 mmol) のエタノール (100 mL) 中溶液にSnCl₂ (28.85 mmol) を添加した。該反応を70 で4時間攪拌した。該反応混合物を氷中に注ぎ、炭酸水素ナトリウムでpHを7に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (2% MeOH / CH₂Cl₂) に付して、2 - アリルオキシ - 4 - シアノニトロベンゼンを得た (96%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H, J = 8.05 Hz)、6.98 (s, 1H)、6.68 (d, 1H, J = 8.12 Hz)、6.05 (m, 1H)、5.40 (m, 2H)、4.59 (d, 2H, J = 6.13 Hz)、4.31 (bs, 2H)；EI-MS m/z 175 (M + H)⁺。 40

【0067】

4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - プロペン)アニリン

ジメチルアニリン (15 mL) に2 - アリルオキシ - 4 - シアノアニリン (1.49 g、 50

8.55 mmol) を溶解した。該溶液を Ar 下にて 175 °C で 3 時間加熱した。該溶液を冷却し、次いで、シリカゲル上にて直接精製して (70% ヘキサン / 30% EtOAc)、標記化合物を得た (1.33 g、89%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H, J = 8.10 Hz)、6.62 (d, 1H, J = 8.19 Hz)、6.01 (m, 1H)、5.28 (m, 3H)、4.24 (bs, 2H)、3.63 (d, 2H, J = 6.08 Hz); EI-MS m/z 173 (M-H)⁺。

【0068】

4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-プロピルアニリン

4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(2-プロペン)アニリン (0.60 g、3.44 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 中溶液を Ar でフラッシュした。10% Pd/C (0.25 g) を添加し、該混合物を H₂ でフラッシュし、次いで、水素 (バルーン圧) 下にて 25 °C で 14 時間撹拌した。該反応をセライトで濾過し、濃縮して、標記化合物を得た (0.579 g、95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.11 (d, 1H, J = 8.30 Hz)、6.59 (d, 1H, J = 8.35 Hz)、2.77 (t, 2H, J = 7.64 Hz)、1.66 (m, 2H)、1.04 (t, 2H, J = 7.44 Hz); EI-MS m/z 174.8 (M-H)⁺。

【0069】

1-(2-プロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-プロピル-フェニル)-尿素

4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-プロピルアニリン (52.4 mg、0.297 mmol) の DMF (0.40 mL) 中溶液を 2-プロモフェニルイソシアナート (0.297 mmol) で 25 °C で 14 時間処理した。生成物を塩化メチレンで希釈し、ヘキサンで沈殿させることにより精製した。濾過して標記化合物を得た (72 mg、65%)、融点 174 ~ 175 °C。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、8.06 (d, 1H, J = 8.55 Hz)、7.90 (d, 1H, J = 6.89 Hz)、7.63 (d, 1H, J = 7.97 Hz)、7.36 (t, 1H, J = 8.36 Hz)、7.27 (d, 1H, J = 8.53 Hz)、7.35 (t, 1H, J = 7.92 Hz)、2.81 (t, 2H, J = 7.41 Hz)、1.58 (q, 2H, J = 7.53 Hz)、0.95 (t, 3H, J = 7.26 Hz); EI-MS m/z 372 (M-H)⁺。分析 (C₁₇H₁₆BrN₃O₂ / 1H₂O) C, H, N: 理論値, 52.06、4.63、10.71; 測定値, 51.71、4.35、10.37。

【0070】

実施例 11

1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-プロピル)-フェニル]-尿素

実施例 10 に概略記載した標準的な手順を行って 1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-ブチル)-フェニル]-尿素を得た。LCMS (m/z) 389 (M⁺)。

【0071】

実施例 12

1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-ブチル)-フェニル]-尿素

実施例 10 に概略記載した標準的な手順を行って 1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-(1-メチル-ブチル)-フェニル]-尿素を得た。LCMS (m/z) 403 (M⁺)。

【0072】

実施例 13

1-(2-プロモ-フェニル)-3-(4-シアノ-2-ヒドロキシ-3-イソブチル-フェニル)-尿素

実施例 10 に概略記載した標準的な手順を行って 1-(2-プロモ-フェニル)-3-[4

-シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - ブチル) - フェニル] - 尿素を得た。LCMS (m/z) 389 (M⁺)。

【0073】

実施例 14

1 - (3 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (2 - ブロモ - フェニル) - 尿素

実施例 5 および 6 に概略記載した手順を用いて、1 - (3 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (2 - ブロモ - フェニル) - 尿素を製造した。LCMS (m/z) 413 (M⁺)。

【0074】

実施例 15

1 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルフィニル - フェニル) - 3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - 尿素

実施例 5 および 6 に概略記載した手順を用いて、1 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルフィニル - フェニル) - 3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - 尿素を製造した。LCMS 395 (m/z) (M⁺)。

【0075】

実施例 16

{6 - クロロ - 3 - [3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - ウレイド] - 2 - ヒドロキシ - フェニル} - メタンスルホンアミド

実施例 5 および 6 に概略記載した手順を用いて、{6 - クロロ - 3 - [3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - ウレイド] - 2 - ヒドロキシ - フェニル} - メタンスルホンアミドを製造した。LCMS (m/z) 426 (M⁺)。

【0076】

実施例 17

3 - [3 - (2 - ブロモ - フェニル) - ウレイド] - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアミド

実施例 18 に概略記載した標準的な手順を行って 3 - [3 - (2 - ブロモ - フェニル) - ウレイド] - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアミドを得た。LCMS (m/z) 385 (M⁺)。

【0077】

実施例 18

3 - アミドフェノールの合成の標準的な手順 6 - クロロ - 3 - [3 - (2,3 - ジクロロ - フェニル) - ウレイド] - 2 - ヒドロキシ - N - フェニル - ベンズアミドの合成

【0078】

2,6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - N - フェニル - ベンズアミド :

2,6 - ジクロロ - 3 - ニトロ安息香酸 (499 mg, 2.11 mmol) の 0 の塩化メチレン (8 ml) 中溶液に塩化オキサリル (0.32 ml, 3.67 mmol) および DMF 1 滴を添加した。発泡が止むまで該反応を攪拌し、次いで、室温に加温し、濃縮した。粗製反応混合物を DMF (5 ml) に溶解し、0 に冷却した。トリエチルアミン (0.32 ml, 2.30 mmol) を添加し、次いで、アニリン (0.21 ml, 2.30 mmol) を添加した。該反応を室温に加温し、14 時間攪拌した。該反応を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上にてフラッシュクロマトグラフィー (70% ヘキサン / 30% EtOAc) に付して、標記化合物を得た (406 mg, 62%)。¹H NMR (DMSO - d₆) δ 10.91 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.0), 7.80 (d, 1H, J = 8.0), 7.79 (d, 2H, J = 8.0), 7.41 (t, 2H), 7.28 (t, 1H); EI - MS m/z 309 (M + H)⁺。

【0079】

6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - N - フェニルベンズアミド :

10

20

30

40

50

2,6-ジクロロ-3-ニトロ-N-フェニル-ベンズアミド(950 mg、3.05 mmol)のDMSO(20 ml)中溶液にKOAc(892 mg、9.09 mmol)および18-クラウン-6(2.42 g、9.15 mmol)を添加した。該反応を101で23時間攪拌した。室温に冷却した後、10% NaOHを添加し、該反応を1時間攪拌し、6N HClでpH1に酸性化した。該反応を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上にてフラッシュクロマトグラフィー(70%ヘキサン/30% EtOAc/0.1% HOAc)に付して、標記化合物を得た(392 mg、44%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.13(bs, 1H)、10.68(bs, 1H)、8.10(d, 1H, J = 8.5)、7.71(d, 2H, J = 8.5)、7.36(t, 2H)、7.25(d, 2H, J = 8.4)、7.12(t, 1H); EI-MS m/z 291(M+H)⁺。

10

【0080】

3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド:

6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロ-N-フェニルベンズアミドを用いて実施例10に概略記載した手順を行って、標記化合物を得た(94 mg、86%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.35(bs, 1H)、7.74(d, 2H, J = 8.5)、7.31(t, 2H)、7.06(t, 1H)、6.73(d, 1H, J = 8.5)、6.66(d, 2H, J = 8.5); EI-MS m/z 263(M+H)⁺。

【0081】

6-クロロ-3-[3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ウレイド]-2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンズアミド

3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド(91.0 mg、0.346 mmol)のDMF(1.5 ml)中溶液を2,3-ジクロロフェニルイソシアナート(0.046 ml、0.348 mmol)で室温にて14時間処理した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、塩化メチレンおよびヘキサンを用いて再結晶することにより精製した。濾過して標記化合物を得た(63.2 mg、42%)、融点244~245。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.53(bs, 1H)、10.00(s, 1H)、9.25(s, 1H)、9.14(s, 1H)、8.11(d, 1H, J = 7.4 Hz)、7.95(d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.75(d, 2H, J = 7.87 Hz)、7.32(m, 4H)、7.11(t, 1H)、7.00(d, 1H, J = 8.75); EI-MS m/z 448(M+H)⁺。分析(C₂₀H₁₄N₃O₃Cl₃) C, H, N: 理論値, 53.30、3.13、9.32; 測定値, 52.94、2.85、9.11。

30

【0082】

実施例19

1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(1-モルホリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素

実施例18に概略記載した標準的な手順を行って、1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(1-モルホリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-尿素を得た。LCMS(m/z) 445(M⁺)。

40

【0083】

実施例20

6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-フェニルアミノ-シクロブタ-1-エニルアミノ)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

ジアニリノスクエア酸の合成のための標準的な手順は以下のとおりである。3-アニリノ-4-エトキシ-1,2-シクロブタ-3-エンジオン(0.11 g、0.5 mmol)のトルエン(1 ml)中溶液に3-アミノ-6-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド(0.11 g、0.5 mmol)を添加し、該反応混合物を110で加熱した。24時間後、該反応を濃縮し、粗製残留物をアセトン/ヘキサンからの滴定により精製して、黄褐色の固体として6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-フェニルアミノ-シク

50

ロブタ - 1 - エニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホンアミド 40 mg (20%) を得た。LCMS (m/z) 394 (M⁺)。

【0084】

実施例 2 1

3 - (3, 4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル

実施例 2 0 に概略記載した標準的な手順を行って、黄褐色の固体として 3 - (3, 4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルを得た。LCMS (m/z) 306 (M⁺)。

【0085】

実施例 2 2

3 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン

実施例 2 0 に概略記載した標準的な手順を行って、黄褐色の固体として 3 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンを得た。LCMS (m/z) 299 (M⁺)。

【0086】

実施例 2 3

4 - (3, 4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル

実施例 2 0 に概略記載した標準的な手順を行って、黄褐色の固体として 4 - (3, 4 - ジオキソ - 2 - フェニルアミノ - シクロブタ - 1 - エニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリルを得た。LCMS (m/z) 306 (M⁺)。

【0087】

実施例 2 4

3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン

実施例 2 0 に概略記載した標準的な手順を行って、黄褐色の固体として 3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - 4 - フェニルアミノ - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンを得た。LCMS (m/z) 326 (M⁺)。

【0088】

本明細書にて引用した、特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

10

20

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/079122 A2

- (51) International Patent Classification: C07C
- (21) International Application Number: PCT/US02/10038
- (22) International Filing Date: 27 March 2002 (27.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/280,411 30 March 2001 (30.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): **PALOVICH, Michael, R.** [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **WIDDOWSON, Katherine, L.** [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) Agent: **VENETIANER, Stephen**; UW2220, 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 10406 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/079122 A2

(54) Title: METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS

(57) Abstract: Methods of synthesizing phenol-containing compounds are disclosed.

WO 02/079122

PCT/US02/10038

METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS**FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Phenols are often found to be important pharmacophores for a number of target receptors, such as interleukin-8, opioid, dopamine, serotonin, COX1, COX2, adrenergic, and estrogen receptors. They are also found in a number of enzyme inhibitors such as betalactamases and topoisomerases. However the utility of drugs containing phenols is often limited by the short half-lives of these compounds due to conjugative metabolism via glucuronidation and/or sulfation of the phenol (see Mulder,G.J. and Meerman, J.H. Conjugative Reactions in drug Transformation edited by A. Aito (Amsterdam: Elsevier-North Holland), pp 389-397, 1978 also see Silverman,R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, p 327-333, 1992). For example morphine, which contains a phenol, has a short half-life and high first pass clearance which limits it to intravenous administration. The major metabolite of phenol containing drugs such as morphine, acetaminophen and albuterol is glucuronidation or sulfation of the phenol (PDR).

There have been some studies comparing the rates of glucuronidation and sulfation in vivo and in vitro of various substituted phenols (E. Holmes *Xenobiotica*, 1995, 25(12), 1269-1281 and A. Timellini *Xenobiotica*, 1991, 21(2), 171-177). However, these studies do not specifically mention either sulfonamides or sulfones, nor do they explain why such functional groups would be so effective at blocking glucuronidation. Data presented in the paper written by A. Temellini on the structural activity relationship of human liver sulfotransferase and glucuronidase suggests that extremely bulky substituents ortho to the phenol such as t-butyl appear to inhibit glucuronidation but an electron-withdrawing group such as nitro seems to increase glucuronidation rates. This would suggest that bulky alkyl substituents such as t-butyl would be effective in decreasing glucuronidation rates, but sulfonamides or sulfones would not be as effective since these groups are more electron withdrawing.

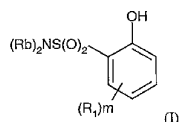
SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol.

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Compounds of Formula (I) useful in the present invention are represented by the structure:



5 wherein:

R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C₁₋₅alkyl, aryl, aryl C₁₋₄alkyl, aryl C₂₋₄alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C₁₋₅alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heteroaryl C₂₋₄alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, and a heterocyclic C₂₋₄alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to

10 three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, amino, mono or di-C₁₋₄alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_4C(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in

15 addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;

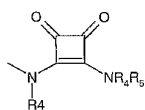
R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₀alkyl, halosubstituted C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₁₋₁₀alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀alkoxy, azide, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_q S(O)_tR_4$, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄

20 alkyl, aryl, aryl C₁₋₄alkyl, aryl C₂₋₁₀alkenyl, aryloxy, aryl C₁₋₄alkyloxy, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C₂₋₁₀alkenyl, heteroaryl C₁₋₄alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₁₋₄alkyloxy, heterocyclic C₂₋₁₀alkenyl, $NR_4C(O)NR_4R_5$, $NR_4C(S)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_5$, C₂₋₁₀alkenyl $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_5$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_q C(O)R_{11}$, C₂₋₁₀

25 alkenyl $C(O)R_{11}$, C₂₋₁₀alkenyl $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q NR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q NHS(O)_2R_{13}$, $(CR_8R_8)_q S(O)_2NR_4R_5$, and

WO 02/079122

PCT/US02/10038



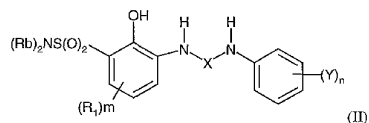
- or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₆O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
- 5 R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional
- 10 heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
- 15 R₈ is selected from the group consisting of alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, COOR₈, and a heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
R₈ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- 20 R₉ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic, and optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- 25 R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
m is an integer having a value of 0 to 4;
m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;

WO 02/079122

PCT/US02/10038

q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 s is an integer having a value of 1 to 3; and
 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2.

5 Preferred compounds of the present invention are of the formula (II):



wherein:

- R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C1-5alkyl, aryl, arylC1-4alkyl, aryl C2-4alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C1-5 alkyl, heteroaryl, heteroarylC1-4alkyl, heteroarylC2-4 alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C1-4alkyl, and a heterocyclic C2-4alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C1-4 alkyl, C1-4 alkyl, amino, mono or di-C1-4 alkyl substituted amine, OR_a , C(O) R_a , $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, C(O) NR_6R_7 , C(O)OH, C(O) OR_a , $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$, or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- 10 R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, arylC1-4alkyl, heteroaryl, heteroaryl C1-4alkyl, heterocyclic, $COOR_a$, and a heterocyclic C1-4alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- m is an integer having a value of 0 to 3;
- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
- 15 n is an integer having a value of 0 to 5;
- q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
- t is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
- s is an integer having a value of 1 to 3;

WO 02/079122

PCT/US02/10038

R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₀ alkyl, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, S(O)_qR₄, (CR₈R₈)_q S(O)_qR₄, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₁₋₄alkyloxy, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, and (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₅O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;

R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;

R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;

Y is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, (CR₈R₈)_q S(O)_qR_a, (CR₈R₈)_q OR_a, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, CR₈R₈)_q NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, and (CR₈R₈)_q

WO 02/079122

PCT/US02/10038

$\text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$; or two Y moieties together may form $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}$ or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;

R_8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

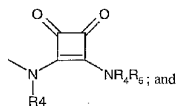
5 R_9 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl;

R_{10} is C_{1-10} alkyl $\text{C}(\text{O})_2\text{R}_8$;

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C_{1-4} alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C_{1-4} alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C_{1-4} alkyl, optionally substituted heterocyclic, and

10 optionally substituted heterocyclic C_{1-4} alkyl;

R_{13} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heterocyclic, or heterocyclic C_{1-4} alkyl; and



X is $\text{C}=\text{O}$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Illustrative compounds of Formula (I) and (II) include, but are not limited to:

N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;

N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

N-[2-Hydroxy-3-(N",N"-dimethyl)-aminosulfonyl-4-chlorophenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

20 N-(2-Hydroxy-3-N",N"-dimethylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;

N-(2-Hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;

N-(2-Hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N",N"-methoxyethyl)aminosulfonyl]phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

25 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea;

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea;

1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea;

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl)-urea;

30 1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea;

WO 02/079122

PCT/US02/10038

- 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 {6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamide;
 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide;
 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide;
- 5 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide;
 3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile;
- 10 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione;
 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile; and
 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione.

- Preferred compounds in the present invention have a half life of 2 hours or above, more preferably 5 hours or above, even more preferably 10 hours or above. Preferred compounds of the present invention exhibit a clearance value Cl_{int} of one or below, more preferably 0.8 or below, even more preferably 0.6 or below. Preferred compounds of the present invention maintain the acidity of the phenol moiety, exhibiting a pKa of 8.5 or below, more preferably a pKa of 8.0 or below, even more preferably 7.0 or below.
- 15

20 **EXPERIMENTAL RESULTS**

- In contrast to the findings of Ternellini, the present invention discloses that the introduction of a sulfonamide or sulfoxide group ortho to the phenol reduced the rate of conjugation of the phenol and hence increased the half-life of the compounds in vivo. Other functional groups were less effective in blocking glucuronidation of the phenol. For example, a series of IL-8 inhibitors containing a sulfonamide or sulfone ortho to the phenol were found to have reduced clearance when incubated with UDPGA (Uridinium diphosphate glucuronic acid) in liver microsomes as compared to the corresponding amides, sulfoxides, and alkyl substituted compounds (see Tables 1 and 2).
- 25

- The standard procedure for these experiments is as follows: incubations were performed in a final volume of 1.0 mL in a heated block at approximately 37°C. Each incubation contained approximately 0.5 mg/mL microsomal protein and 0.5 uM of the compound. The incubations were conducted with 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) and, following a 5 min preincubation at 37°C, were initiated by the addition of cofactor (UDPGA, 4 mM). Aliquots were removed every three minutes and were quenched with two volumes of ACN/EtOH/Acetic acid (80:20:1) containing an appropriate internal standard.
- 30
- 35

WO 02/079122

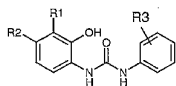
PCT/US02/10038

Samples were store frozen (*ca.*-70°C) until analysis for the quantitation of the parent compound by LC/MS methods. The rate of disappearance of each compound was determined from relative concentration versus time profiles fitted to appropriate exponential decay equations. CL_{int} (mL/min/g liver) was calculated using standard scaling factors.

5 The data in Table 1 shows that diphenylureas containing a sulfonamide or sulfone ortho to the phenol (entries 1-9) have markedly lower clearance (<0.6 mL/min/g) than compounds containing an alkyl group (entries 10-13, and 16), a halide (entry 14), a sulfoxide (entry 15), or an amide (entries 17-19) ortho to the phenol. Table 2 shows similar data for the squaramide series of compounds.

10

Table 1. Glucuronidation results in rat and human hepatic microsomes.



Entry	R1	R2	R3	CL_{int} (mL/min/g liver) rat	CL_{int} (mL/min/g liver) human
1	SO ₂ NH ₂	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
2	SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	0.64	<0.6
3	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
4	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
5	SO ₂ NHMe	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
6	SO ₂ NHMe	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
7	SO ₂ NH(CH ₂ CH ₂ OMe)	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
8	SO ₂ CH ₃	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
9	SO ₂ CH ₃	CN	2-Br	<0.6	<0.6
10	propyl	CN	2-Br	-	11.3
11	C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.8
12	C(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.4

WO 02/079122

PCT/US02/10038


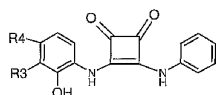
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN	2-Br	-	7.6
14	Br	CN	2-Br	27	3.7
15	SOCH ₃	Cl	2,3-Cl	2.6	4.1
16	CH ₂ SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	1.3	11
17	CONH ₂	Cl	2-Br	5.2	15.4
18	CONHPh	Cl	2,3-Cl	9.3	11
19		Cl	2,3-Cl	24	21

Table 2. Glucuronidation results in rat and human hepatic microsomes.



Entry	R3	R4	Cl _{int} (mL/min/g liver) rat	CL _{int} (mL/min/g liver) human
1	SO ₂ NH ₂	Cl	<0.6	<0.6
2	CN	H	0.71	0.74
3	F	H	12	16
4	H	CN	5.1	28
5	H	NO ₂	6.7	>50

5

Compounds with a sulfonamide ortho to the phenol also showed increased half-life and reduced clearance *in vivo* as compared to compounds having another function group ortho to the phenol (Table 3)

10 Method for determining the *in vivo* half-life (T_{1/2}) of compounds in table 3.

The study was conducted using a crossover design on two separate study days.

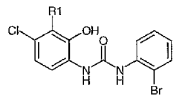
Three male Sprague-Dawley rats received surgically implanted catheters in the vena cava (via the femoral vein), and in the femoral artery at least three days prior to the study. On study day one, the animals (fed) received the compound as a 60 min iv infusion (4.0

15 mL/kg). The dose solution was prepared in 10% PEG 400 and isotonic saline (pH = 3.0 -

WO 02/079122

PCT/US02/10038

- 3.5) and contained 1.4% DMSO. On study day two, the animals (fasted) received the compound by oral gavage (16.0 mL/kg). The dose solution was prepared in 10.0% PEG 400 and water (pH = 3.5 - 4.0) and contained 1.6% DMSO. Blood samples were collected prior to dosing and at various times following administration of compounds. Plasma concentrations of the compounds were quantified by an HPLC/MS/MS method (LLQ = 10 ng/mL). Noncompartmental analysis was used for pharmacokinetic analysis of plasma concentration versus time data.

Table 3. *In vivo* half-life and clearance in the rat.

10

Entry	R ₁	T _{1/2} (hrs)	Cl (mL/min/kg)
1	SO ₂ NH ₂	10.6	4.6
2	CONH ₂	Nd ^a	>40
3	CONHPh	0.19	65
4	S(O)Me	Nd ^a	72
5	CH ₂ SO ₂ NH ₂	0.09	26

ND^a: The terminal elimination phase was poorly defined, parameter could not be measured.

Method for determining the pK_a of a compound.

- 15 The pK_a of a compound was measured using the following method. The compound (20μM in a 10% DMSO solution) was added to a phosphate buffer solution. The concentrations of compound were then measured using a UV (280 nm) plate reader. Linear regression analysis was then used to determine the pK_a value as measured by the following equation:

$$20 \text{ pH} = \text{pK}_a + \log((A_{\text{max}} - A)/(A - A_{\text{min}}))$$

where A is the UV absorbance

A_{max} is the maximum of abs

A_{min} is the minimum of abs.

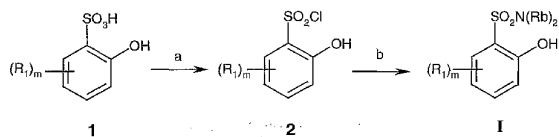
WO 02/079122

PCT/US02/10038

METHODS OF PREPARATION

The compounds of Formulas (I) may be obtained by applying synthetic procedures, some of which are illustrated in the Schemes below. The synthesis provided for in these Schemes is applicable for the producing compounds of Formulas (I) having a variety of different R groups which are reacted, employing optional substituents which are suitably protected, to achieve compatibility with the reactions outlined herein. Subsequent deprotection, in those cases, then affords compounds of the nature generally disclosed. Once the urea nucleus has been established, further compounds of these formulas may be prepared by applying standard techniques for functional group interconversion, well known in the art.

Scheme 1

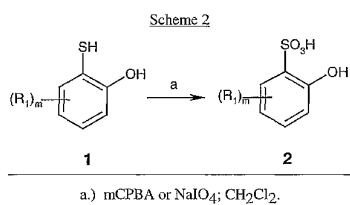


a.) POCl_3 , toluene, reflux; b.) $\text{HN}(\text{Rb})_2$, TEA, CH_2Cl_2 .

The desired compounds of formula (I) can be obtained from commercially available sulfonic acids 1 as outlined in scheme 1. The sulfonic acid 1 can be converted to the sulfonyl chloride 2 using methods well known in the art such as phosphorous oxychloride in refluxing toluene. The sulfonyl chloride 2 can be coupled with the desired amine ($\text{HN}(\text{Rb})_2$) to give the sulfonamide (I) using standard techniques well known in the art such as the desired amine in a suitable organic solvent such as methylene chloride in the presence of an amine base such as triethylamine.

WO 02/079122

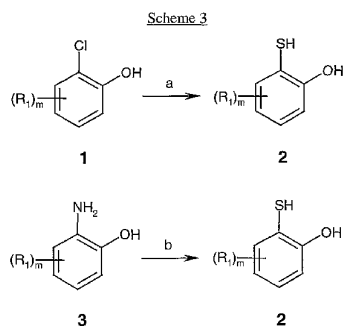
PCT/US02/10038



5 If the desired sulfonic acid 1 is not commercially available, it can be prepared from a commercially available thiol as outlined in scheme 2. The sulfonic acid 2 can be prepared from the thiol 1 using oxidizing conditions well known in the art such as meta-chlorobenzoic acid (mCPBA) or sodium periodate (NaIO₄) in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10 If neither the desired sulfonic acid or thiol are commercially available, the desired substituted phenol sulfonamide (I) can be prepared by other methods. The thiol precursor to phenol sulfonamide (I) can be obtained by a nucleophilic displacement reaction as outlined in scheme 3 (Zh. Organ. Khim. 1978, 14, 120(1), 187-192 and J. Med. Chem. 1989, 32, 2396).

15



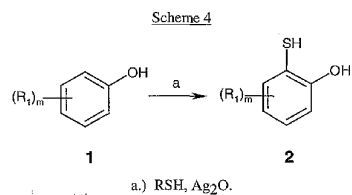
a.) S₂H or S₂Cl₂; Zn; HCl; b.) i.) NaNO₂; ii.) potassium xanthate.

WO 02/079122

PCT/US02/10038

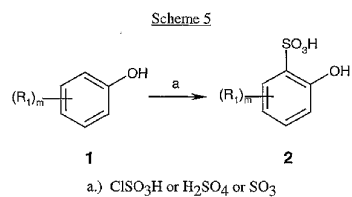
The desired thiol 2 in scheme 3 can be obtained from a commercially available ortho chloro phenol 1 or ortho amino phenol 3 as outlined in scheme 3. The ortho chloro phenol can be reacted with hydrogen sulfide or dichlorosulfide in the presence of zinc and hydrochloric acid to give the desired thiol 2. The ortho amino phenol 3 can be converted to the thiol 2 via the intermediate azide (not shown). The azide can be obtained from the aniline 3 using conditions well known in the art such as sodium nitrate (NaNO_3) in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The azide can be converted to the thiol 2 using potassium xanthate in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10



Scheme 4 outlines another method for preparing the desired thiol 2 starting from a commercially available substituted phenol 1 using nucleophilic aromatic substitution chemistry (J. Heterocyclic Chem. 1981, 18(6), 1161-1164). Thus, the thiol group can be introduced by reacting a phenol 1 with the desired thiol (RSH) in the presence of silver oxide (Ag_2O) in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

15



20

The desired sulfonic acid 2 can also be obtained from a commercially available phenol 1 via electrophilic aromatic substitution chemistry as outlined in scheme 5 (Acta. Chem. Scand. 1979, B33(4), 261-264 and J. Med. Chem. 1981, 24(9), 1063-1067). The phenol 1 can be reacted with either chloro sulfonic acid, sulfuric acid or sulfur trioxide under standard reaction conditions well known in the art to give the sulfonic acid phenol 2.

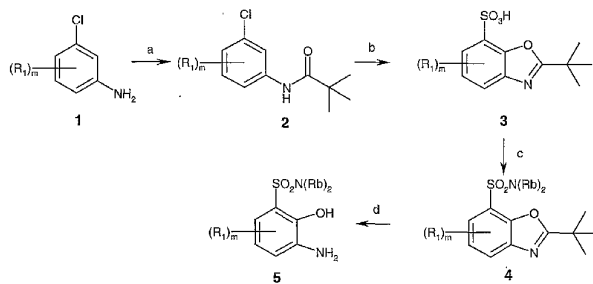
25

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Compounds of formula (II) can be prepared as outlined below.

Scheme 6

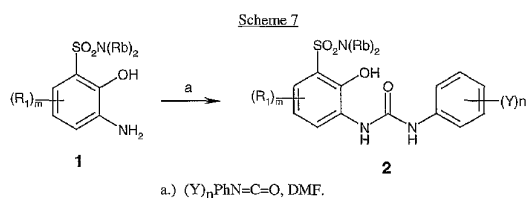


- 5 a.) PivCl, TEA; b.) i. BuLi (2eq), THF, -40°C; ii. SO₃; c.) i. (COCl)₂, DMF (cat.), ii. HN(R_b)₂, TEA; d.) H₂SO₄, H₂O.

- If the desired phenolaniline 5 is not commercially available, it can be prepared as outlined in Scheme 2. Commercially available 3-chloroaniline 1 can be converted to the amide 2 using standard conditions well known in the art such as pivaloyl chloride and triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The amide 2 can be converted to the benzoxazole 3 using an excess amount of a strong base such as butyllithium in a suitable organic solvent such as THF under reduced reaction temperatures between -20 and -40°C followed by quenching the reaction with sulfur trioxide gas. The sulfonic acid 3 can be converted to the sulfonamide 4 using standard conditions well known in the art such as oxalylchloride in a suitable organic solvent such as methylene chloride to give the intermediate sulfonyl chloride. The sulfonyl chloride intermediate can be transformed to the sulfonamide 4 using standard conditions well known in the art by reacting it with the amine HN(R_b)₂ in the presence of a suitable amine base such as triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The desired phenolaniline 5 can be obtained from the benzoxazole 4 using standard hydrolysis conditions well known in the art such as sulfuric acid in water and heating at 90°C.

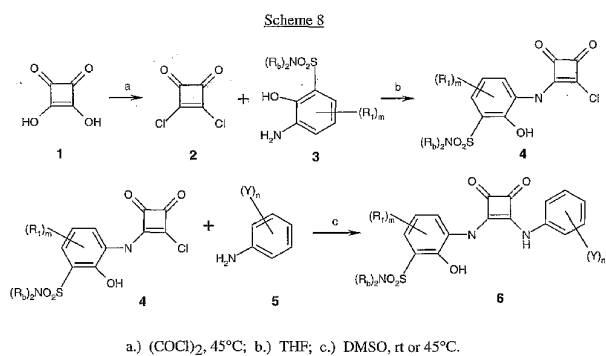
WO 02/079122

PCT/US02/10038



5 The desired diphenyl ureas 2 can be obtained by condensing the aniline 1 with the desired isocyanate in a suitable organic solvent such as dimethylformamide (DMF) as outlined in scheme 7. If the desired isocyanate is not commercially available, the isocyanate can be prepared in situ from the aniline using conditions well known in the art such as triphosgene and triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10



15

The desired compounds of structure 6 can be prepared as outlined in Scheme 8. Dichlorosquarate 2 can be prepared from squaric acid 1 using standard chlorination methods well known in the art such as oxalyl chloride and catalytic amounts of DMF in methylene chloride and heating at 45°C. Reacting dichlorosquarate 2 with the desired phenolamine 3 in an organic solvent such as THF gives the mono-chlorosquarate 4. Reacting mono-

20

WO 02/079122

PCT/US02/10038

chlorosulfate 4 with the desired aniline 5 in an organic solvent such as DMSO at room temperature or heating at 45°C gives the target compound of formula 6.

EXAMPLES

5 The invention will now be described by reference to the following examples, which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. All temperatures are given in degrees centigrade, all solvents are highest available purity and all reactions run under anhydrous conditions in an argon atmosphere unless otherwise indicated.

10 In the Examples, all temperatures are in degrees Centigrade (°C). Mass spectra were performed upon a VG Zab mass spectrometer using fast atom bombardment, unless otherwise indicated. ¹H-NMR (hereinafter "NMR") spectra were recorded at 250 MHz using a Bruker AM 250 or Am 400 spectrometer. Multiplicities indicated are: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet and br indicates a broad signal. Sat. indicates a saturated solution, eq indicates the proportion of a molar equivalent of reagent relative to the principal reactant.

Example 1

15 **Preparation of N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea sodium salt, and N-(2-bromophenyl)-N'-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) urea**

2,6-Dichlorobenzene sulfonyl chloride

20 Into a mixture of 200 milliliters (hereinafter "mL") of acetic acid, water and dichloromethane (3/1/4, v/v/v), 2,6-dichlorobenzene thiol (10.0 grams (hereinafter "g"), 55.8 millimoles (hereinafter "mmol"), N-chlorosuccinimide (37.28 g, 279 mmol) and potassium acetate (2.29 g, 27.9 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 0°C, then warmed to room temperature overnight. The mixture was then diluted with 200 mL of dichloromethane, and washed with water (100 mL x 3). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the desired product (11 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H), 7.47 (t, 1H).

2,6-Dichlorobenzene sulfonamide

35 A solution of 2,6-dichlorobenzene sulfonyl chloride (10.50 g, 42.77 mmol) in 100 mL of pyridine was added dropwise to 100 mL of pyridine while anhydrous ammonia gas was bubbled through the solution. After 4 hours at 0°C, the mixture was acidified to pH >1

WO 02/079122

PCT/US02/10038

with 6N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (8.69 g, 90%). EI-MS (m/z): 225.0, 227.1 (M).

5 2,6-Dichloro-3-nitrobenzenesulfonamide

Into a solution of 2,6-dichlorobenzenesulfonamide (7.8 g, 34.5 mmol) in 30 mL of concentrated sulfuric acid at 0°, nitric acid (1.74 mL, 41.4 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours, then 200 mL of water was added to produce a precipitate. The resulting mixture was filtered. The white solid was collected, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired product (7.17 g, 76%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8.25 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

10 2-Acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide

A solution of 2,6-dichloro-3-nitrobenzenesulfonamide (2.04 g, 7.5 mmol), potassium acetate (2.21 g, 22.5 mmol) and 18-crown-6 (5.95 g, 22.5 mmol) in 50 mL of dimethyl sulfoxide was heated to 45°C for 7 days. The mixture was acidified with 1N aq. HCl, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to give the crude material. Column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v) gave the desired product (1.67 g, 76%). EI-MS (m/z) 293.1, 295.1 (M)

20

6-Chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide

A solution of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (1.72 g, 5.83 mmol), chlorotrimethylsilane (2 mL) and fuming sulfuric acid (0.5 mL) in methanol was heated to reflux for 20 hours. The solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (1.0 g, 68%). EI-MS (m/z) 251.1, 253.2 (M).

25

3-Amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide

To a solution of 6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (1.1 g, 4.36 mmol) in ethyl acetate, was added 10% Pd/C (500 mg). The mixture was flushed with argon, and then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 4 hours at room temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (0.9g, 93%). EI-MS (m/z) 221.1, 223.1 (M).

30

WO 02/079122

PCT/US02/10038

N-(4-Chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea

A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (0.88 g, 3.9 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (0.62 mL, 4.6 mmol) in 5 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70 to 50/50, v/v), followed by recrystallization from dichloromethane and hexane, gave the desired product (1.18 g, 74%). mp 241-242°C.

10 **N-(2-Bromophenyl)-N'-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) urea**

A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (65 mg, 0.29 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (45 μ L, 0.36 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70 to 40/60, v/v), gave the desired product (50 mg, 41%). EI-MS (m/z) 418.2, 420.2, 422.2 (M⁺).

N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea sodium salt

To a solution of N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea (1.47 g, 59 mmol) in 150 mL of acetone was added 2.46 mL of aq. NaOH solution (1.45 M). The mixture was stirred for 16 hours at room temperature and the solvent was evaporated. The residue was recrystallized from acetone and dichloromethane to give the desired product (1.41 g, 91%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 2H), 8.01 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.05 (d, 1H)

25

Examples 3 & 4

Preparation of N-[4-chloro-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea and N-(2-bromophenyl)-N'-(4-chloro-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl) urea

30 **N,N-dimethyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide**

To a mixture of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (300 mg, 1.02 mmol) and sodium hydride (122 mg, 3.06 mmol) in 10 mL of N,N-dimethylformamide, was added iodomethane (0.64 mL, 10.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The resulting mixture was acidified with 1N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The solvent was concentrated to give the crude material. Column chromatography

35

WO 02/079122

PCT/US02/10038

on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v), gave the desired product (140 mg, 49%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).

N,N-Dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide.

5 To a solution of N,N-dimethyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (140 mg, 0.50 mmol) in ethyl acetate, was added 10% Pd/C (50 mg). The mixture was flushed with hydrogen, then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 1.5 hours at room temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (100 mg, 80%). ¹H NMR
10 (DMSO-d₆): δ 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.82 (s, 6H).

N-[4-Chloro-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea.

15 A solution of N,N-dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (80 mg, 0.32 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (50 μL, 0.38 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (20/80, v/v), followed by
20 recrystallization from ethyl acetate and hexane, gave the desired product (63 mg, 45%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.51 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).

N-(2-Bromophenyl)-N'-[4-chloro-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl] urea.

25 A solution of N,N-dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (80 mg, 0.32 mmol) and 2-bromophenylisocyanate (47 μL, 0.38 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (20/80, v/v), followed by
30 recrystallization from ethyl acetate and hexane, gave the desired product (88 mg, 62%). EI-MS (m/z) 446.2, 448.3, 450.3 (M).

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Examples 5 & 6Preparation of N-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea and N-(2-bromophenyl)-N'-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl] urea

5 N-Methyl-2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide.

To a mixture of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (300 mg, 1.02 mmol) and sodium hydride (53 mg, 1.32 mmol) in 10 mL of N,N-dimethylformamide, iodomethane (70 μ L, 1.12 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was acidified with 1N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The solvent

10 was concentrated to give the crude material. Column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v), gave the desired product (185 mg, 59%). EI-MS (m/z) 307.3, 309.3 (M).

15 N-Methyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide.

A solution of N-methyl-2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (170 mg, 0.55 mmol), 0.5 mL of chlorotrimethylsilane and 3 drops of fuming sulfuric acid in ethanol was heated to reflux for 20 hours. The solvent was evaporated. The residue was diluted with

20 ethyl acetate and washed with water. The organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (160 mg, >100%). EI-MS (m/z) 265.2, 267.2 (M).

20 N-Methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide.

To a solution of N-methyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (140 mg, 0.53 mmol) in ethyl acetate, was added 10% Pd/C (60 mg). The mixture was flushed with argon, then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 1.5 hours at room

25 temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (160 mg, >100%). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.95 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 2.48 (d, 3H).

30 N-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea

A solution of N-methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (70 mg, 0.29 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (57 μ L, 0.44 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70, v/v), gave the

35 desired product (60 mg, 49%, three steps). EI-MS (m/z) 422.3, 424.3, 426.3 (M).

WO 02/079122

PCT/US02/10038

N¹-(2-bromophenyl)-N²-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N^m-methylaminosulfonyl)phenyl] urea

- 5 A solution of N-methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (70 mg, 0.29 mmol) and 2-bromophenylisocyanate (55 μ L, 0.44 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70, v/v), gave the desired product (85 mg, 67%, three steps). EI-MS (m/z) 432.2, 434.2, 436.3 (M⁺).

- 10 Using analogous methods to those indicated in examples 5 and 6 the following additional compounds were prepared:

Example 7

N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N^m-(2-methoxyethyl)sulfonyl]phenyl]-N²-(2,3-dichlorophenyl)

- 15 **urea**

The procedure outlined in examples 5 and 6 was followed to give N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N^m-(2-methoxyethyl)sulfonyl]phenyl]-N²-(2,3-dichlorophenyl) urea; Element Analysis Theory: C 41.00%, H 3.44%, N 8.96%, Found: C 40.77%, H 3.28%, N 8.83%.

- 20

Example 8

1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea was prepared. LCMS (m/z) 411 (M⁺).

- 25

Example 9

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea was prepared. LCMS 412 (m/z) (M⁺).

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Example 10**Standard procedure for the synthesis of alkyl-substituted phenolic ureas Synthesis of
1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea**

5 2-allyloxy-4-cyanonitrobenzene.

To a solution of 2-nitro-5-cyanophenol(1.03g, 6.29 mmol) in dry DMF (10mL) was added cesium carbonate(2.19g, 6.71mmol), and the reaction was stirred at 25 °C for 16h under Ar. The reaction was diluted with EtOAc, washed with satd NaHCO₃, dried MgSO₄, and concentrated to give the title compound(1.21 g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.88 (d, 1H,

10 J = 8.07 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.97 Hz) 6.04 (m, 1H), 5.51 (dd, 1H, J=17.11 Hz, 1.20 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 9.42 Hz, 1.16 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 6.58 Hz).

2-allyloxy-4-cyanoaniline.

To a solution of aniline (9.60 mmol) in ethanol (100 mL) was added SnCl₂ (28.85 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 4 h. The reaction mixture was poured into ice, pH was adjusted to 7 with sodium bicarbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. Flash chromatography

(2% MeOH/CH₂Cl₂) afforded 2-allyloxy-4-cyanonitrobenzene (96%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.12 (d, 1H, J = 8.05 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.40 (m,

20 2H), 4.59 (d, 2H, J = 6.13 Hz), 4.31 (bs, 2H); EI-MS *m/z* 175(M+H)⁺.

4-cyano-2-hydroxy-3-(2-propene)aniline

2-allyloxy-4-cyanoaniline(1.49 g, 8.55 mmol) was dissolved in dimethylaniline(15 mL).

The solution was heated under Ar at 175 °C for 3 h. The solution was cooled and then purified directly on silica gel (70% Hexane/30%EtOAc) to give the title compound(1.33 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.12 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.19 Hz) 6.01 (m,

1H), 5.28 (m, 3H) 4.24 (bs, 2H) 3.63 (d, 2H, J = 6.08 Hz); EI-MS *m/z* 173(M-H)⁻.

4-cyano-2-hydroxy-3-propylaniline.

30 A solution of 4-cyano-2-hydroxy-3-(2-propene)aniline(0.60 g, 3.44 mmol) in ethyl acetate(25 mL) was flushed with Ar. 10% Pd/C(0.25 g) was added, the mixture was flushed with H₂, and then allowed to stir under hydrogen (balloon pressure) at 25 °C for 14 h. The

WO 02/079122

PCT/US02/10038

reaction was filtered through celite and concentrated to give the title compound (0.579 g, 95%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 8.35$ Hz), 2.77 (t, 2H, $J = 7.64$ Hz), 1.66 (m, 2H), 1.04 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz); EI-MS m/z 174.8(M-H).

5 **1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea.**

A solution of 4-cyano-2-hydroxy-3-propylaniline (52.4 mg, 0.297 mmol) in DMF (0.40 mL) was treated with 2-bromophenyl isocyanate (0.297 mmol) for 14 h at 25 °C. The product was purified by dilution with methylene chloride and precipitation with hexanes.

Filtering afforded the title compound (72 mg, 65%), mp 174-175 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$)

10 δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 6.89$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 7.97$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 8.36$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 8.53$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 7.92$ Hz), 2.81 (t, 2H, $J = 7.41$ Hz), 1.58 (q, 2H, $J = 7.53$ Hz), 0.95 (t, 3H, $J = 7.26$ Hz); EI-MS m/z 372(M-H). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$) C,H,N: calcd, 52.06, 4.63, 10.71; found, 51.71, 4.35, 10.37.

15

Example 11

1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-propyl)-phenyl]-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

20

Example 12

1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea. LCMS (m/z) 403 (M^+).

25

Example 13

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl)-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

30

Example 14

1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea was prepared. LCMS (m/z) 413 (M^+).

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Example 15**1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea was prepared. LCMS 395 (m/z) (M⁺).

5

Example 16**{6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamide**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, {6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methane sulfonamide was prepared. LCMS (m/z) 426 (M⁺).

10

Example 17**3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide**

The standard procedure outlined in example 18 was followed to give 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide. LCMS (m/z) 385 (M⁺).

15

Example 18**Standard procedure for the synthesis of 3-amido phenols. Synthesis of 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide**

2,6-dichloro-3-nitro-N-phenyl-benzamide:

20

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitrobenzoic acid (499 mg, 2.11 mmol) in methylene chloride (8 ml) at 0 °C was added oxalyl chloride (0.32 ml, 3.67 mmol) and a drop of DMF. The reaction was stirred until bubbling ceased and then was warmed to room temperature and concentrated. The crude reaction mixture was taken up in DMF (5 ml) and chilled to 0 °C. Triethylamine (0.32 ml, 2.30 mmol) was added followed by aniline (0.21 ml, 2.30 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 14 h. The reaction was diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (70% Hexane/30% EtOAc) on silica gel gave the title compound (406 mg, 62%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.91 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H, J=8.0) 7.80 (d, 1H, J=8.0) 7.79 (d, 2H, J=8.0) 7.41 (t, 2H) 7.28 (t, 1H); EI-MS m/z 309(M+H)⁺.

25

30

6-chloro-2-hydroxy-3-nitro-N-phenylbenzamide:

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitro-N-phenyl-benzamide (950 mg, 3.05 mmol) in DMSO (20 ml) was added KOAc (892 mg, 9.09 mmol) and 18-Crown-6 (2.42 g, 9.15

WO 02/079122

PCT/US02/10038

- mmol). The reaction was stirred at 101°C for 23 h. After cooling to room temperature, 10% NaOH was added and the reaction was allowed to stir for 1 h and acidified to pH 1 with 6 N HCl. The reaction was diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (70% Hexane/30% EtOAc/0.1% HOAc) on silica gel gave the title compound (392 mg, 44%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.13 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.5), 7.71 (d, 2H, J=8.5), 7.36 (t, 2H) 7.25 (d, 2H, J=8.4), 7.12 (t, 1H); EI-MS *m/z* 291(M+H)⁺.
- 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-*N*-phenylbenzamide:
- 10 The procedure outline in example 10 was followed using 6-chloro-2-hydroxy-3-nitro-*N*-phenylbenzamide to afford the title compound (94 mg, 86%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.35 (bs, 1H), 7.74 (d, 2H, J=8.5), 7.31 (t, 2H), 7.06 (t, 1H) 6.73 (d, 1H, J=8.5), 6.66 (d, 2H, J=8.5); EI-MS *m/z* 263(M+H)⁺.
- 15 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-*N*-phenyl-benzamide.
A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-*N*-phenylbenzamide (91.0 mg, 0.346 mmol) in DMF (1.5 ml) was treated with 2,3-dichlorophenyl isocyanate (0.046 ml, 0.348 mmol) for 14 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated.
- 20 The product was purified by recrystallization using methylene chloride and hexane. Filtering afforded the title compound (63.2 mg, 42 %), mp 244-245 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (bs, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J=7.87 Hz), 7.32 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (d, 1H, J=8.75); EI-MS *m/z* 448 (M+H)⁺. Anal. (C₂₀H₁₄N₃O₃Cl₃) C, H, N: calcd, 53.30, 3.13, 9.32; found, 52.94, 2.85, 9.11.

Example 19**1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea**

- The standard procedure outlined in example 18 was followed to give 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea. LCMS (*m/z*) 445 (M⁺).
- 30

WO 02/079122

PCT/US02/10038

Example 20**6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide**

- 5 The following is the standard procedure for the synthesis of dianilino squarates. To a solution of 3-anilino-4-ethoxy-1,2-cyclobut-3-enedione (0.11g, 0.5 mmol) in toluene (1 mL) was added 3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-benzenesulfonamide (0.11g, 0.5 mmol) and the reaction mixture heated at 110°C. After 24 hrs, the reaction was concentrated and the crude residue purified by titration from acetone/hexanes to give 40 mg (20%) of 6-Chloro-3-
- 10 (3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide as a tan solid. LCMS (*m/z*) 394 (*M*⁺).

Example 21**3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile**

- 15 The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile as a tan solid. LCMS (*m/z*) 306 (*M*⁺).

Example 22

- 20 **3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione**

The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione as a tan solid. LCMS (*m/z*) 299 (*M*⁺).

Example 23**4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile**

- 25 The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile as a tan solid. LCMS (*m/z*) 306 (*M*⁺).

Example 24**3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione**

- 35 The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione as a tan solid. LCMS (*m/z*) 326 (*M*⁺).

WO 02/079122

PCT/US02/10038

All publications, including but not limited to patents and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference as though fully set forth.

WO 02/079122

PCT/US02/10038

What is claimed is:

1. A method of increasing the metabolic stability and/or half life of a phenol-containing compound by placing a sulfone or sulfonamide substituent ortho to the phenol.
2. A method according to claim 1 wherein the sulfone or sulfonamide moiety has a structure $(R_b)_2NS(O)_2$ wherein:

R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C₁₋₅alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl, aryl C₂₋₄alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C₁₋₅alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄alkyl, heteroarylC₂₋₄alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, and a heterocyclic C₂₋₄alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, amino, mono or di-C₁₋₄alkyl substituted amine, OR_a , C(O) R_a , $NR_aC(O)OR_a$, OC(O) NR_6R_7 , hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, C(O) NR_6R_7 , C(O)OH, C(O) OR_a , $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$, or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO₂, which substituents can be optionally unsaturated;

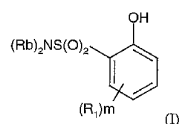
R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, COOR_a, and a heterocyclic C₁₋₄alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;

m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2; and

R_6 and R_7 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄heteroalkyl; R_6 and R_7 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted.
3. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound is represented by formula (I):

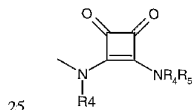
WO 02/079122

PCT/US02/10038



wherein:

- R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C_{1-5} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, aryl C_{2-4} alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C_{1-5} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl C_{2-4} alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, and a heterocyclic C_{2-4} alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, amino, mono or di- C_{1-4} alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_{1-10} alkyl, halosubstituted C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{1-10} alkoxy, halosubstituted C_{1-10} alkoxy, azide, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_q S(O)_tR_4$, hydroxy, hydroxy substituted C_{1-4} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, aryl C_{2-10} alkenyl, aryloxy, aryl C_{1-4} alkyloxy, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C_{2-10} alkenyl, heteroaryl C_{1-4} alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, heterocyclic C_{1-4} alkyloxy, heterocyclic C_{2-10} alkenyl, $NR_4C(O)NR_4R_5$, $NR_4C(S)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_5$, C_{2-10} alkenyl $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_q C(O)R_{11}$, C_{2-10} alkenyl $C(O)R_{11}$, C_{2-10} alkenyl $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q NR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q NHS(O)_2R_{13}$, $(CR_8R_8)_q S(O)_2NR_4R_5$, and



WO 02/079122

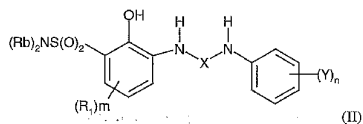
PCT/US02/10038

- or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₅O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
- R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
- R₈ is selected from the group consisting of alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, COOR₈, and a heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- R₈ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₉ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
- R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic, and optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- m is an integer having a value of 0 to 4;
- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
- q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
- s is an integer having a value of 1 to 3; and
- t is 0, or an integer having a value of 1 or 2.

WO 02/079122

PCT/US02/10038

4. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a half life of 2 hours or above.
5. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a clearance value Cl_{int} of one or below.
6. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a pKa of 8.5 or below.
- 10 7. A method according to claim 2 wherein the compound has a structure according to (III):



wherein:

- 15 R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C_{1-5} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, aryl C_{2-4} alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C_{1-5} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl- C_{2-4} alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, and a heterocyclic C_{2-4} alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro,
- 20 halosubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, amino, mono or di- C_{1-4} alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and
- 25 SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, heterocyclic, $COOR_a$, and a heterocyclic C_{1-4} alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- m is an integer having a value of 0 to 3;

WO 02/079122

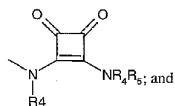
PCT/US02/10038

- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 n is an integer having a value of 0 to 5;
 q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
- 5 s is an integer having a value of 1 to 3;
 R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₀ alkyl, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₁₋₄alkyloxy, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, and (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅; or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₈O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
- 25 R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
- 30 Y is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, (CR₈R₈)_q S(O)_tR_a, (CR₈R₈)_q OR_a, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋

WO 02/079122

PCT/US02/10038

- 4 alkyl, aryloxy, arylC₁₋₄ alkoxy, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₁₋₄ alkoxy, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclicC₂₋₁₀ alkenyl, (CR₈R₈)qNR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)qC(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₂R₈, (CR₈R₈)qC(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenylC(O)R₁₁, (CR₈R₈)qC(O)OR₁₁,
- 5 C₂₋₁₀alkenylC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)qNHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)qS(O)₂NR₄R₅, (CR₈R₈)qC(NR₄)NR₄R₅, and (CR₈R₈)qNR₄C(NR₅)R₁₁; or two Y moieties together may form O-(CH₂)₅-O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;
- 10 R₈ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
R₉ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted
- 15 heteroaryl, optionally substituted heteroarylC₁₋₄alkyl, optionally substituted heterocyclic, and optionally substituted heterocyclicC₁₋₄alkyl;
R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄alkyl, heterocyclic, heterocyclicC₁₋₄alkyl, and



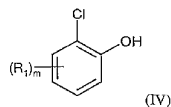
- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A method according to claim 7 wherein the compound is selected from the group consisting of:
- N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
- 25 N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;
- N-[2-Hydroxy-3-(N'',N''-dimethyl)-aminosulfonyl-4-chlorophenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;
- N-(2-Hydroxy-3-N'',N''-dimethylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
- N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
- 30 N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

WO 02/079122

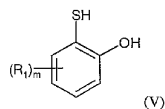
PCT/US02/10038

- N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N^m-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]phenyl]-Nⁿ-(2,3-dichlorophenyl) urea;
 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea;
 5 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl)-urea;
 1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea;
 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 10 {6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamide;
 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide;
 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide;
 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-
 urea;
 15 6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-
 benzenesulfonamide;
 3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile;
 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione;
 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile; and
 20 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione.
9. A method of synthesizing a phenol-containing compound according to claim 3 comprising the steps of converting an aryl chloride according to formula (IV)



25

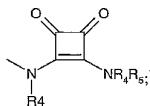
to a thiol according to formula (V):



WO 02/079122

PCT/US02/10038

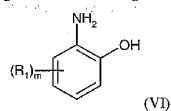
- wherein R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, C(O)NR₄R₅, C(O)OH, C(O)OR_a, NR₄C(O)NR₄R₅, NR₄C(S)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅, and



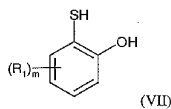
and

- 10 m is an integer from 1 to 4.

10. A method of synthesizing a phenol-containing compound according to claim 3 comprising the step of converting an aniline according to formula (VI)



- 15 to a thiol according to formula (VII)

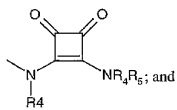


- wherein R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, C(O)NR₄R₅, C(O)OH, C(O)OR_a, NR₄C(O)NR₄R₅, NR₄C(S)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁,

WO 02/079122

PCT/US02/10038

$(\text{CR}_8\text{R}_8)_q \text{C}(\text{NR}_4)\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q \text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q \text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{13}$,
 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q \text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$, and



m is an integer from 1 to 4.

5

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/079122 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/17, 31/275, C07C 255/60, 273/18, 275/34
- (21) International Application Number: PCT/US02/10038
- (22) International Filing Date: 27 March 2002 (27.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/280,411 30 March 2001 (30.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **PALOVICH, Michael, R.** [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **WIDDOWSON, Katherine, L.** [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) Agent: **VENETIANER, Stephen**; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 10406 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
28 November 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/079122 A3

(54) Title: METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS

(57) Abstract: This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol. Methods of synthesizing phenol-containing compounds are also disclosed.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/10088
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/17, 31/276; C07C 255/60, 273/18, 275/34 US CL : 514/522, 597; 568/412; 569/49 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) U.S. : 514/522, 597; 568/412; 569/49 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 practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35442 A1 (JIN et al.) 22 June 2000, see entire document.	1-8
Y		1-10
Y	MARCH, Jerry. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. New York: McGraw-Hill Book Company. 1968, pages 500, 501 and 512.	9, 10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 AUGUST 2002		Date of mailing of the international search report 03 OCT 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20451 Facsimile No. (703) 505-2230		Authorized officer <i>Doretha Lawrence For</i> PETER G. OSULLIVAN Telephone No. (703) 505-1255

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
C 0 7 C 317/42 C 0 7 C 317/42

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 マイケル・アール・パロピッチ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426、カレッジビル、カレッジビル・ロード1250番

(72)発明者 キャサリン・エル・ウィドーソン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロー
ド709番

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB20 AC52 AC57 BJ20 BJ50 BM30 BM71 BM72
BM73 BN30 BR70 BU26 BU42 BU46 BV71 BV74 QN30 TA01
TA02 TB02 TB04 TC32