

(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2008-515777

(P2008-515777A)

(43) 公表日 平成20年5月15日 (2008.5.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 327/30 (2006.01)	C O 7 C 327/30 C S P	4 C O 3 3
A61K 31/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/21	4 C O 3 7
A61K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	4 C O 5 5
C07D 213/80 (2006.01)	C O 7 D 213/80	4 C O 5 6
C07D 307/68 (2006.01)	C O 7 D 307/68	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く		

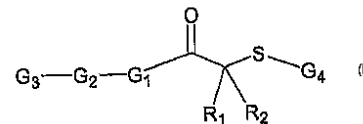
(21) 出願番号	特願2007-527796 (P2007-527796)	(71) 出願人	505375355
(86) (22) 出願日	平成17年6月9日 (2005.6.9)		カリブシス・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月8日 (2007.2.8)		アメリカ合衆国カリフォルニア州92121, サンディエゴ, ウォータリッジ・サークル 10420
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/020770	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W02005/120515		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成17年12月22日 (2005.12.22)	(74) 代理人	100084146
(31) 優先権主張番号	PCT/US2004/018502		弁理士 山崎 宏
(32) 優先日	平成16年6月10日 (2004.6.10)	(74) 代理人	100106518
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松谷 道子
(31) 優先権主張番号	10/865,743	(74) 代理人	100127638
(32) 優先日	平成16年6月10日 (2004.6.10)		弁理士 志賀 美苗
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100138911
(31) 優先権主張番号	60/635,019		弁理士 櫻井 陽子
(32) 優先日	平成16年12月9日 (2004.12.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患治療用のヒストンデアセチラーゼ阻害剤としての新規スルホンアミド

(57) 【要約】

構造式 (I) を有する化合物、またはその製薬的に許容される塩、アミド、エステル、またはプロドラッグを開示する。癌、自己免疫疾患、組織損傷、中枢神経系障害、神経変性障害、繊維症、骨疾患、ポリグルタミン・リピート疾患、貧血、サラセミア、炎症状態、心血管系状態、および血管形成が病因となる疾患を含むが、それに限定されない病状を本発明の化合物を使用して治療する方法と組成を開示する。また、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 活性の調節方法も開示する。

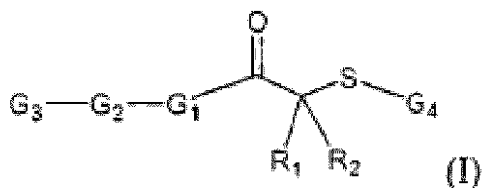


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I

【化 1】



10

(式中、 G_1 は任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリールであり、もしくは G_1 および R_3 は共に任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、そのいずれも任意で置換されてよく、

G_2 は構造式 (II) を有する N スルホンアミド部分、構造式 (III) を有する S スルホンアミド部分、もしくは $-NR_3C(O)-$ または $-C(O)NR_3-$ 形態のアミドであり、

【化 2】



20

G_3 は任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリール、または任意に置換されたアルキルであり、ここでアルキルは好ましくは $C_2 \sim C_7$ であり、 R_1 および R_2 は水素、低アルキル、ハロゲンおよびパーハロアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるか、または R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

R_3 および R_4 は水素、任意に置換された低アルキル、任意に置換されたアリールおよび任意に置換されたアルカリルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるか、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素であるか、もしくは R_3 および R_4 は共に任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

30

G_4 は、任意に置換されたアシル(ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてチオエステルを形成する)、任意に置換されたアルキルチオール(ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてジスルフィドを形成する)、および $-P(O)(OR_5)_2$ または $-P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアート形成する) から成る群より選ばれ、

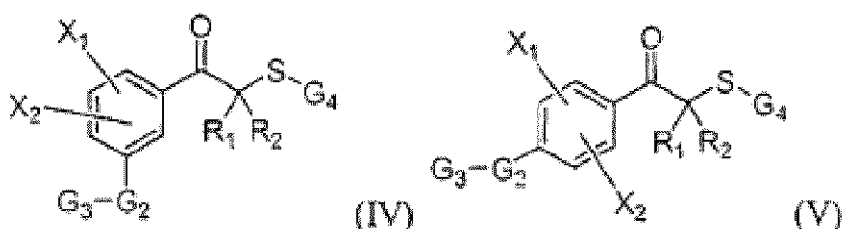
各 R_5 は水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択される) を有する化合物、またはその製薬的に許容される塩、アミド、エステル、もしくはプロドラッグ。

40

【請求項 2】

G_1 は、構造 (IV) または (V)

【化 3】



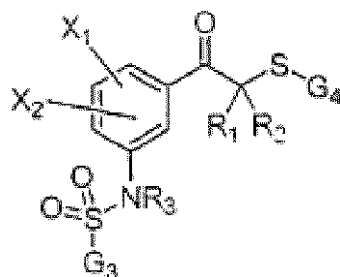
50

(式中、 X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低アルキル、任意に置換された低アルコキシから成る群よりそれぞれ独立して選択される)を有する任意に置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

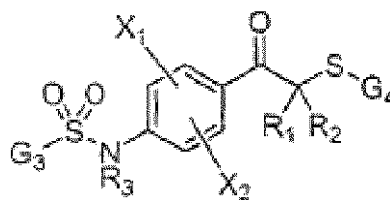
【請求項 3】

G_2 は、構造 (VI) または (VII)

【化 4】



(VI)



(VII)

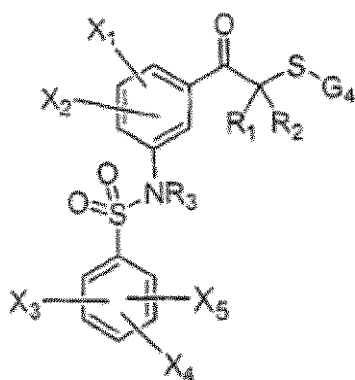
10

(式中、 R_3 は、 X_1 または X_2 と組み合わされて任意に置換された二環式ヘテロ環またはヘテロアリールを形成していてもよい)を有する N スルホンアミド部分である、請求項 2 に記載の化合物。

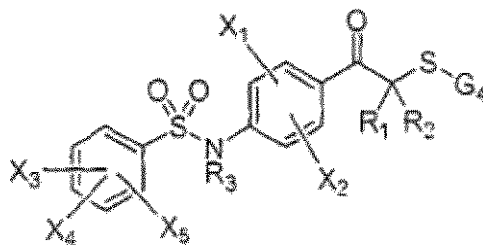
【請求項 4】

G_3 は、構造 (VIII) または (IX)

【化 5】



(VIII)



(IX)

20

30

(式中、 X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリールオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシルアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキ

40

50

シ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選ばれる)の任意に置換されたフェニルを含む、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項5】

G4は式 - C(O)R_E の任意に置換されたアシルであり、ここでR_Eは任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R₁およびR₂はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、またはR₁およびR₂は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁およびX₂は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

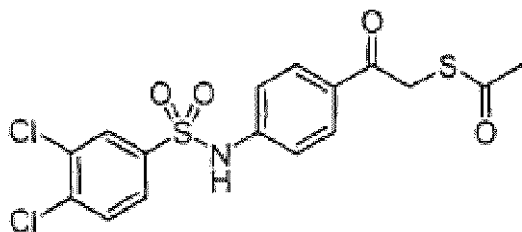
R₃は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項5に記載の化合物。

20

【請求項7】

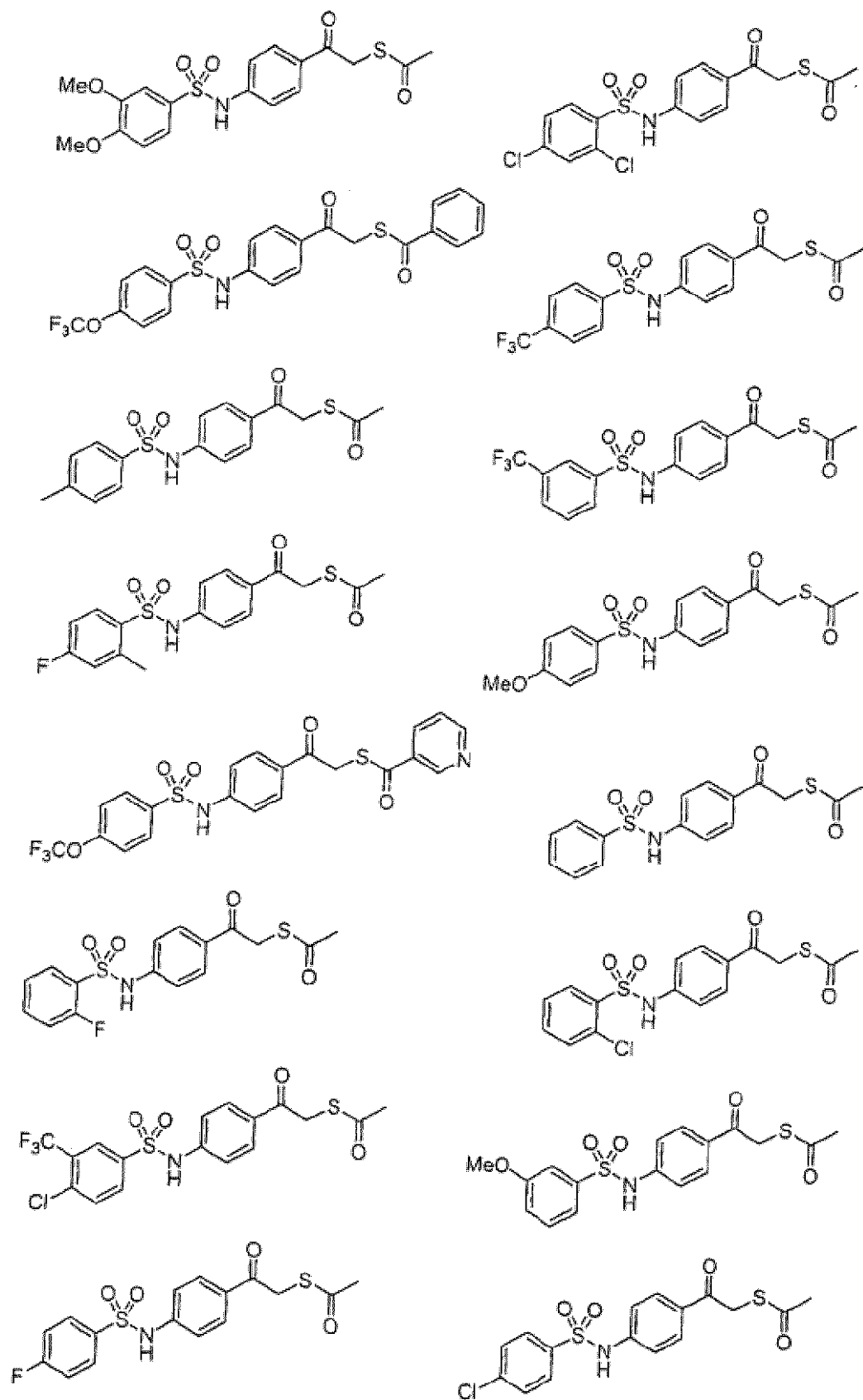
前記化合物は、

【化6】

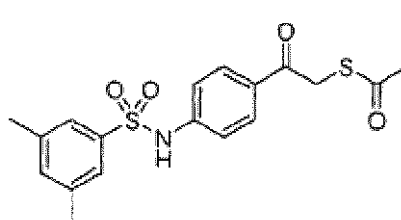
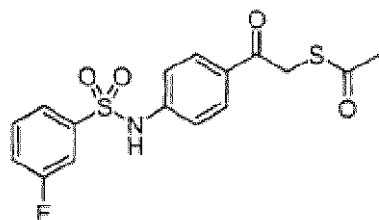
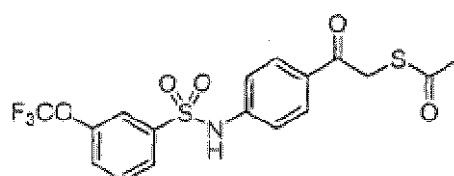
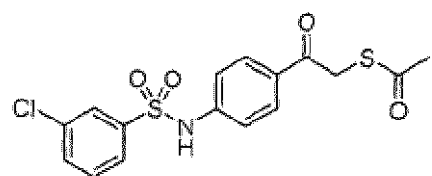


30

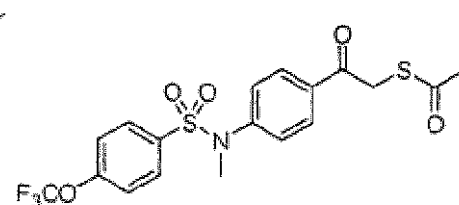
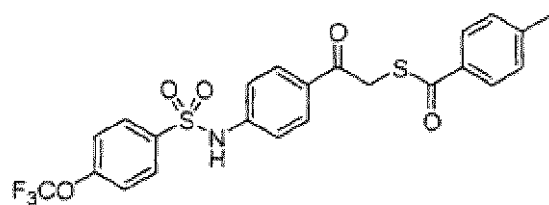
【化 7】



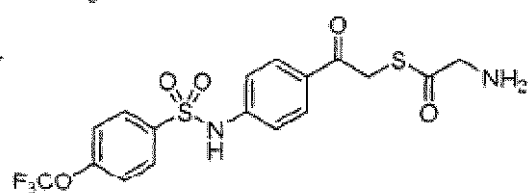
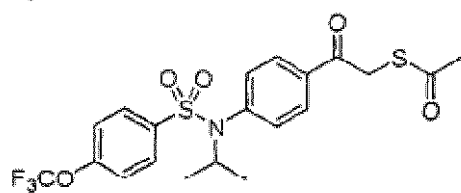
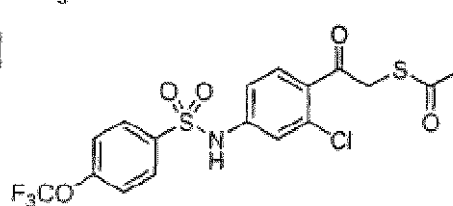
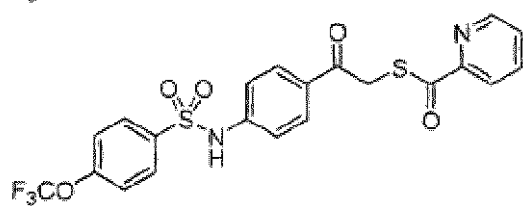
【化 8】



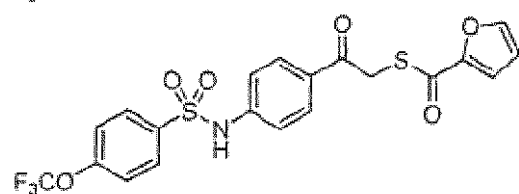
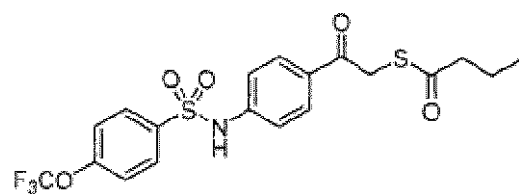
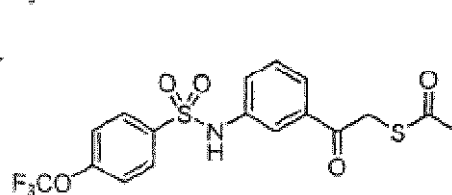
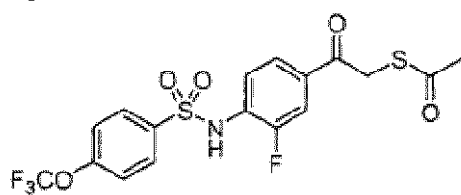
10



20

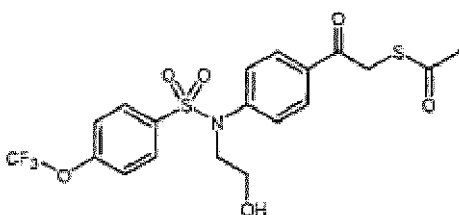
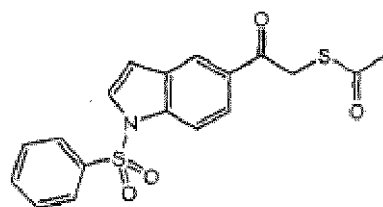
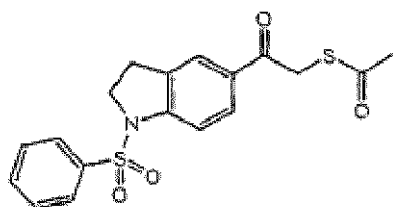
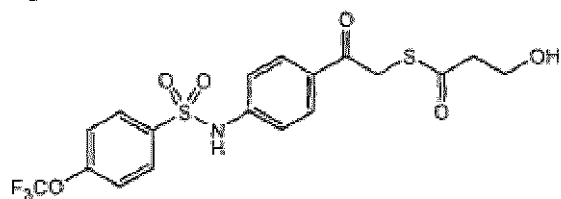
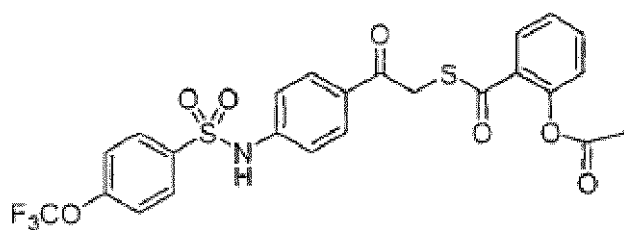
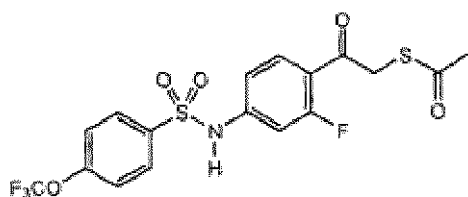
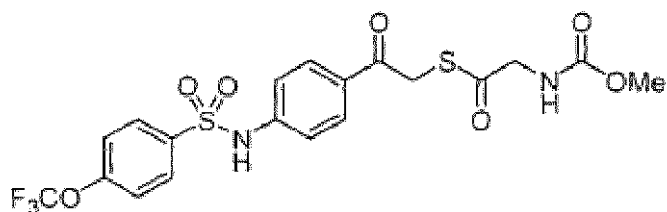


30



40

【化 9】



10

20

30

から成る群から選択された構造を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

G₃ は X₃、X₄、X₅ によって任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロ芳香族を含み、ここで X₃、X₄ および X₅ は、水素、パーハロアリアルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリアル N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリアルカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキ

40

50

シ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる、請求項 3 に記載の化合物。

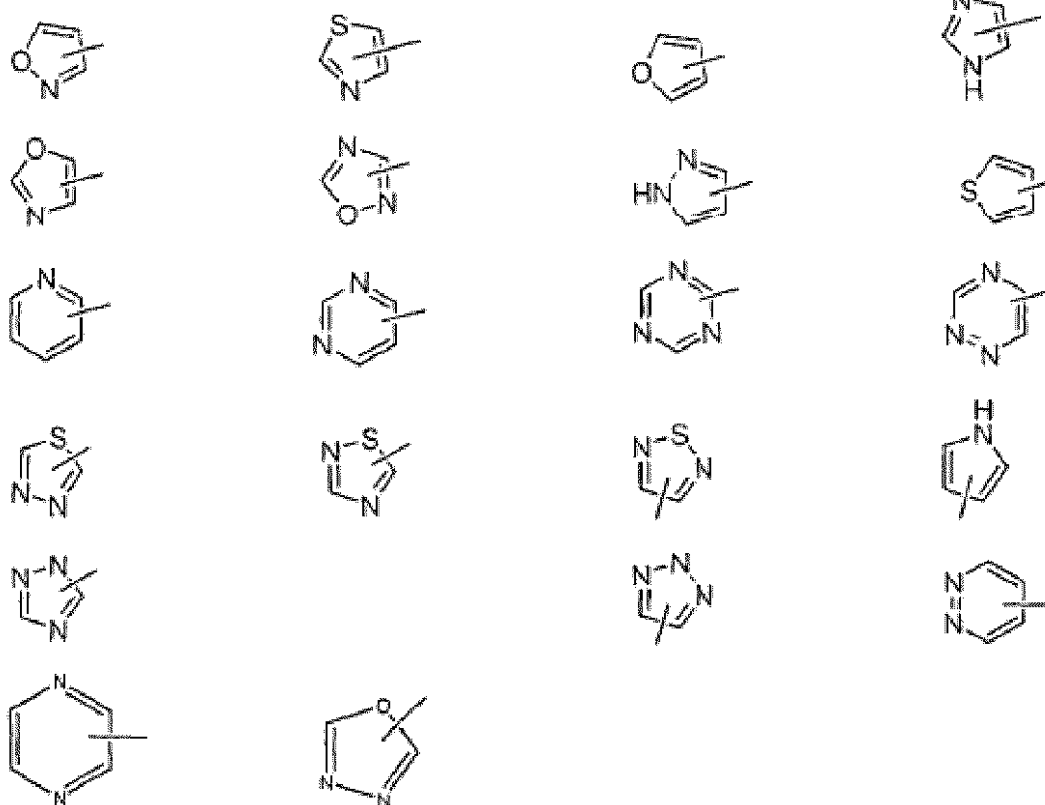
10

20

【請求項 9】

G₃ は、

【化 10】



30

40

から成る群より選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

G₄ は、式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、

50

R₁ および R₂ はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁ および X₂ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

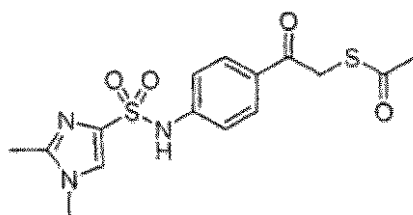
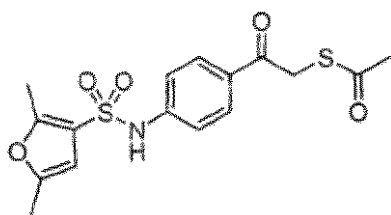
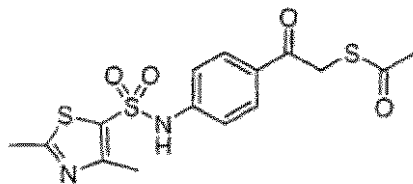
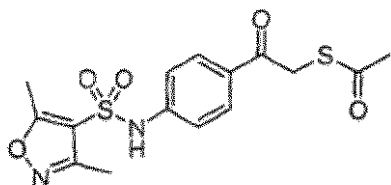
R₃ は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

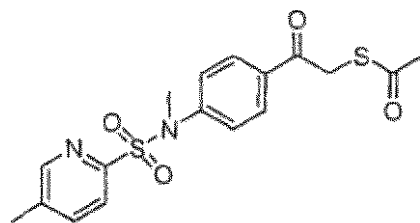
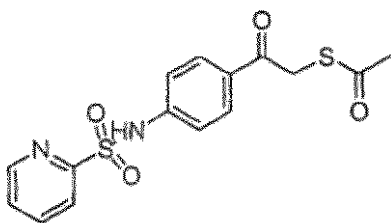
前記化合物は、

【化 11】

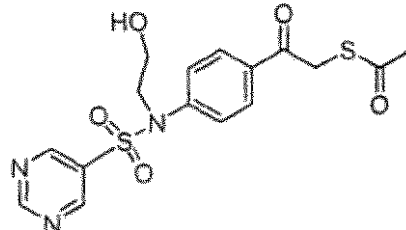
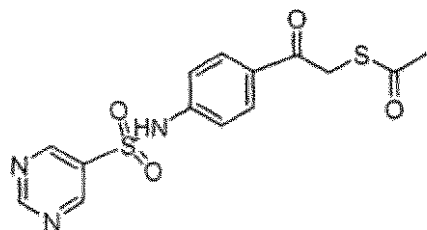
10



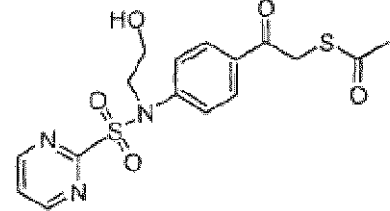
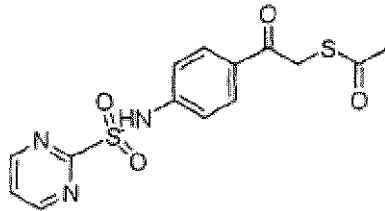
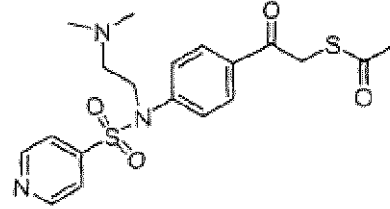
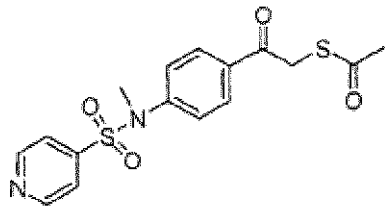
20



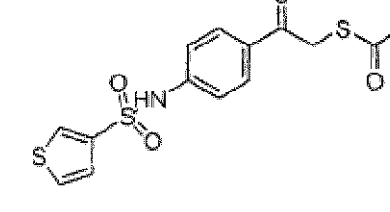
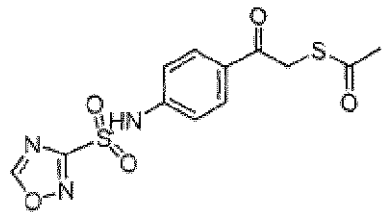
30



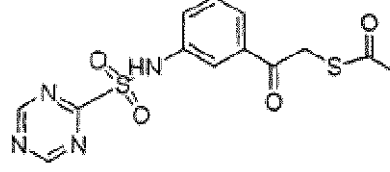
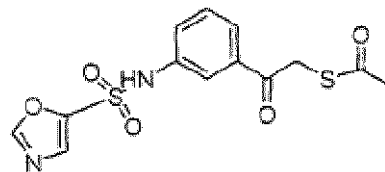
【化 1 2】



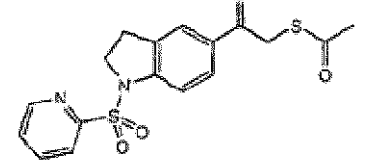
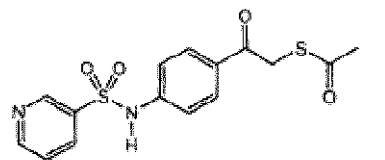
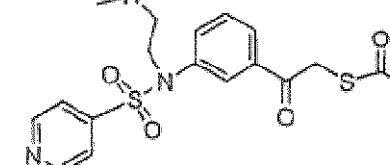
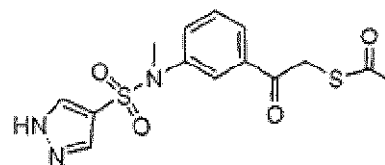
10



20



30



から成る群より選択される構造を有する、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

40

G₃ は任意に置換されたアルキルを含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

G₄ は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R₁ および R₂ はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁ および X₂ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R₃ は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構

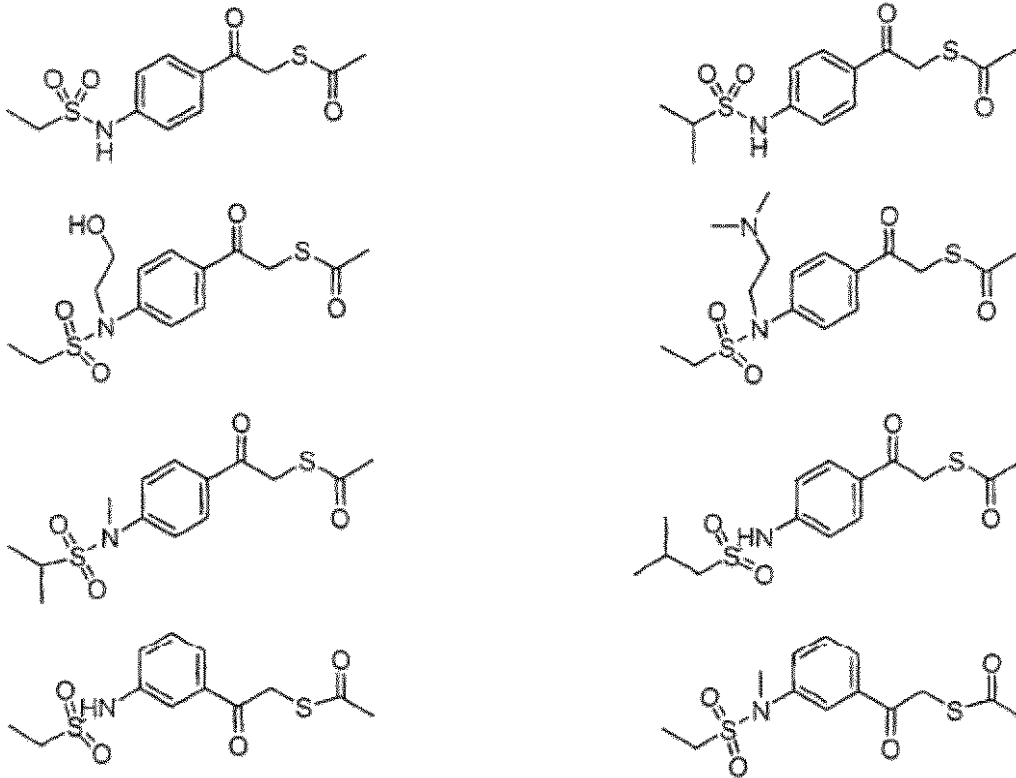
50

造要素を含む群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記化合物は、

【化 1 3】



10

20

から成る群より選択される構造を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

G 2 は、構造 (X) または (X I)

【化 1 4】



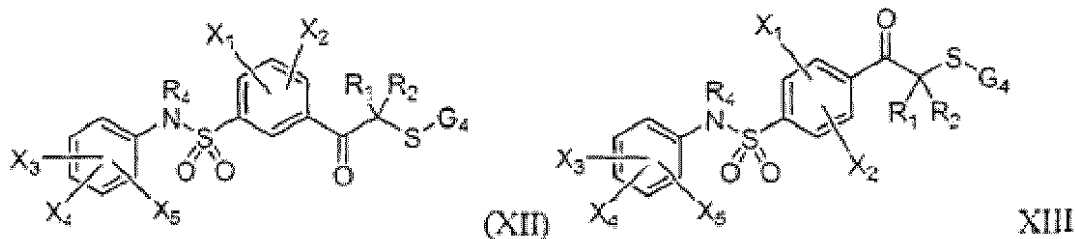
30

を有する S スルホンアミド部分である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

G 3 は構造 (X I I) または (X I I I)

【化 1 5】



40

(式中、X 3、X 4 および X 5 は、水素、パーハロアリアルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリアル N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイ

50

ル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリアルチオ、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、アリアルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリアルアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリアルアミドカルボイルアミド、アリアルアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリアル、アルキルアミノアリアル、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる)の任意に置換されたフェニルを含む、請求項 17 に記載の化合物。

10

20

30

【請求項 19】

G 4 は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R₁ および R₂ はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁ および X₂ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 18 に記載の化合物。

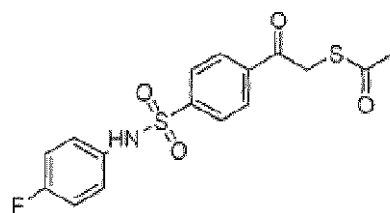
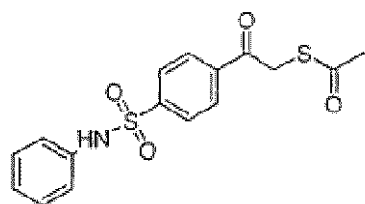
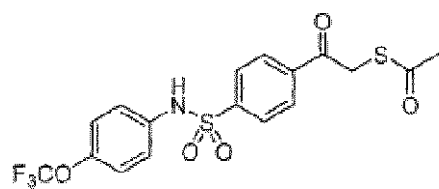
【請求項 20】

R₄ は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 19 に記載の化合物。

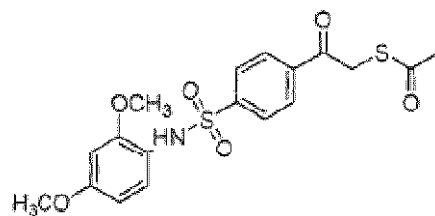
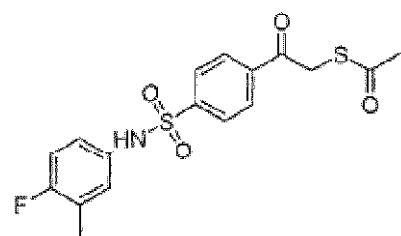
【請求項 21】

前記化合物は、

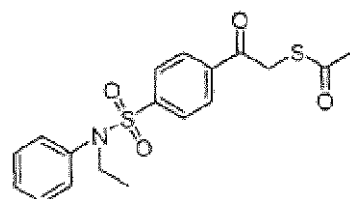
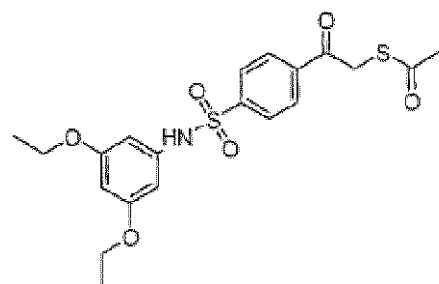
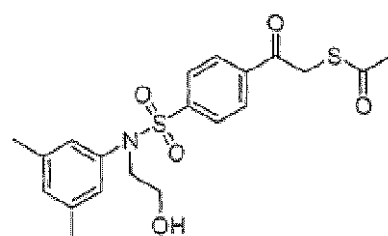
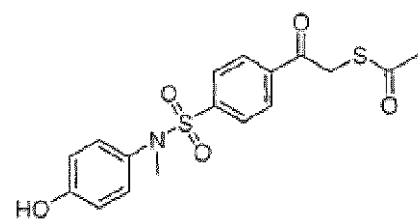
【化 16】



10

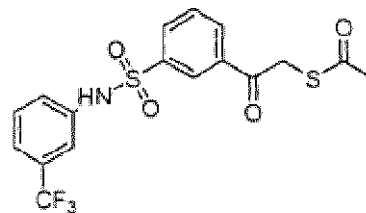
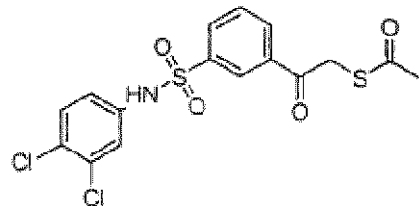
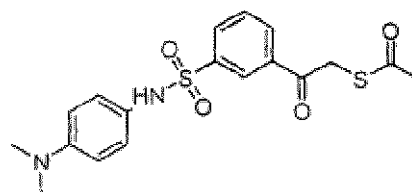
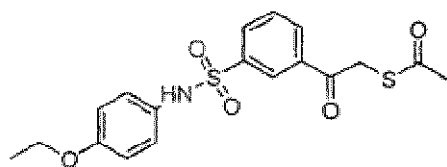


20

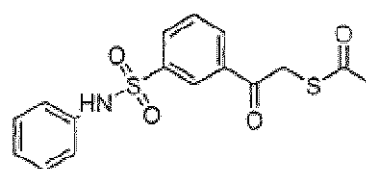
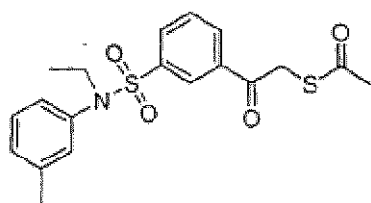


30

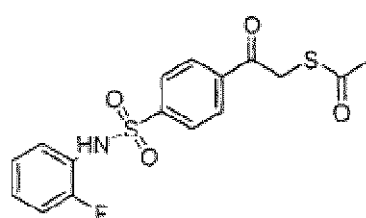
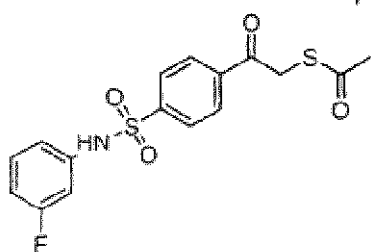
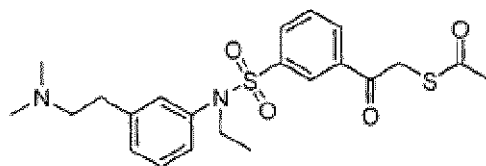
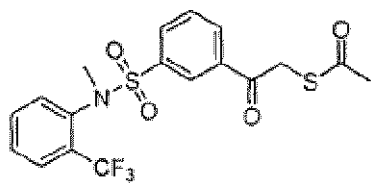
【化 17】



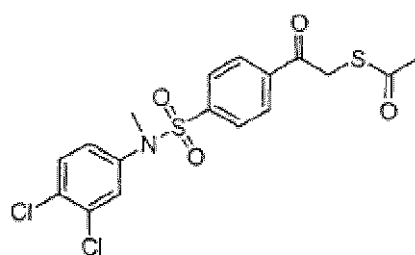
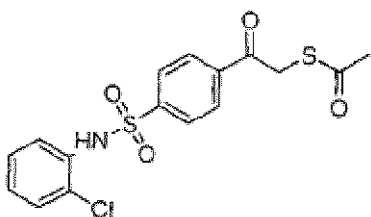
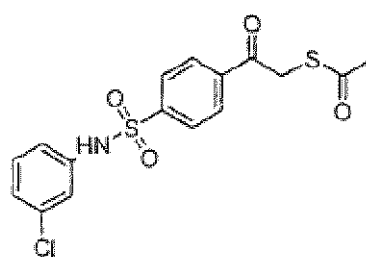
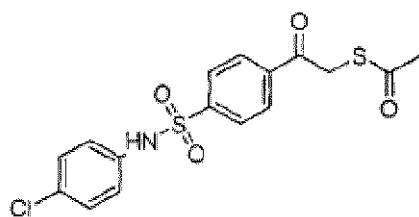
10



20

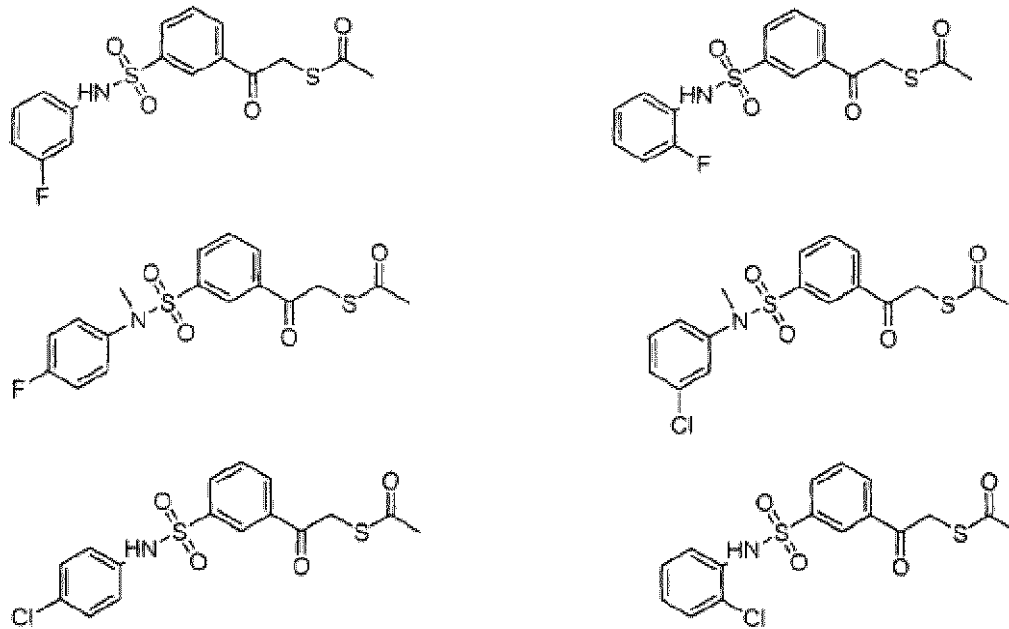


30



40

【化 1 8】



10

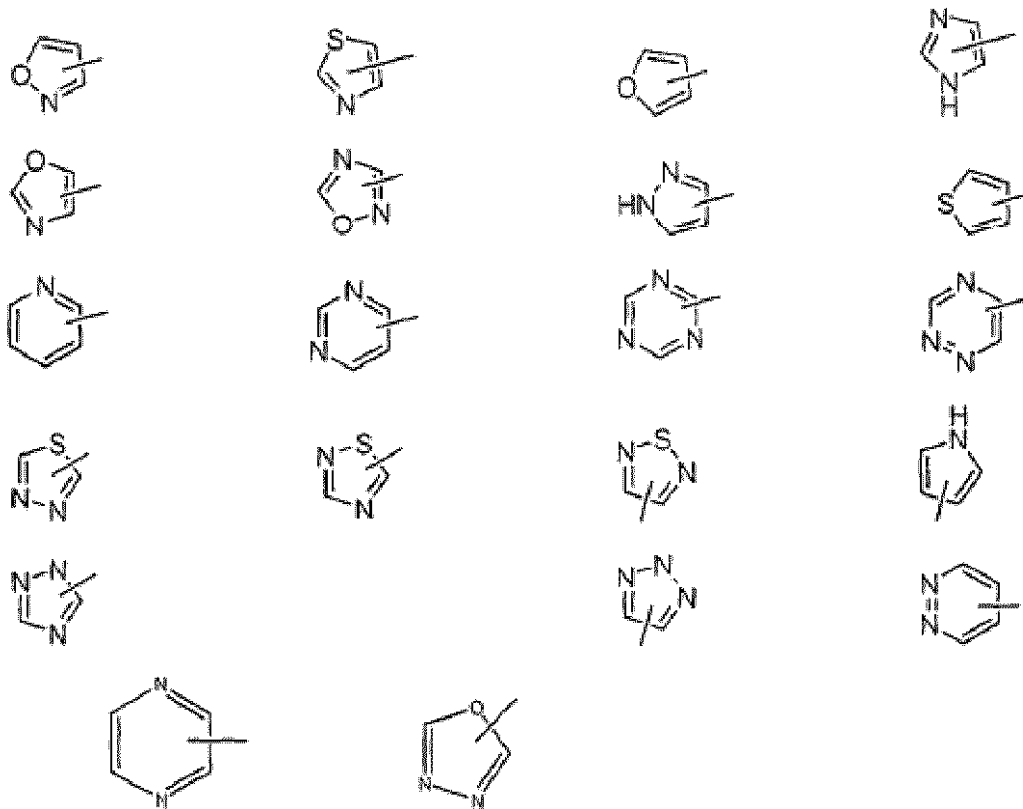
から成る群より選択される構造を有する、請求項 20 に記載の化合物。

20

【請求項 22】

G_3 は、 X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロ芳香族

【化 1 9】



ル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリアルチオ、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、アリアルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリアルアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリアルアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリアル、アルキルアミノアリアル、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる)を含む、請求項 17 に記載の化合物。

10

20

【請求項 23】

G4 は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R1 および R2 はそれぞれ独立して水素、低アルキルであり、または R1 および R2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X1 および X2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 22 に記載の化合物。

30

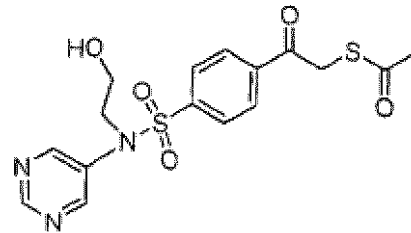
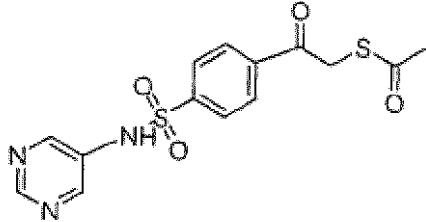
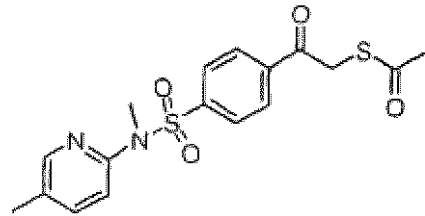
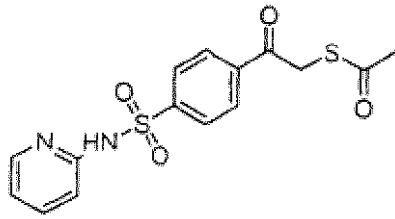
【請求項 24】

R4 は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 23 に記載の化合物。

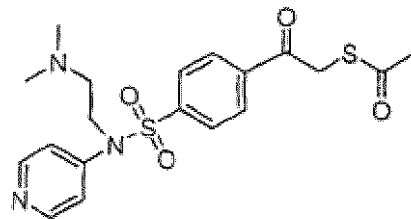
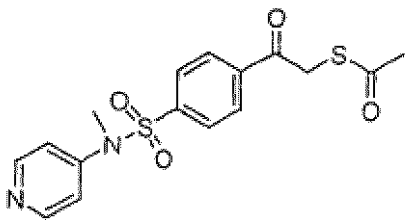
【請求項 25】

前記化合物は、

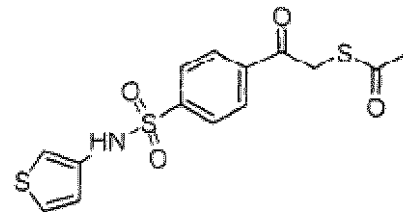
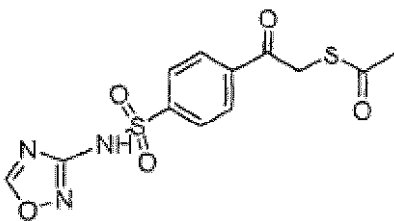
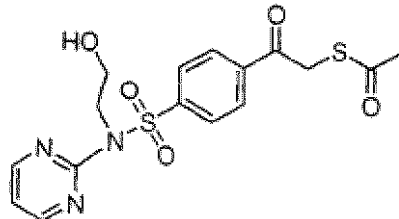
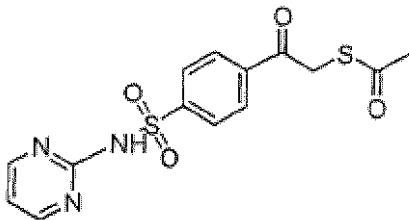
【化 2 0】



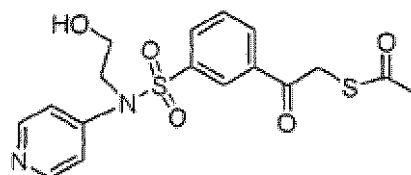
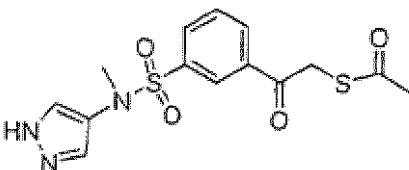
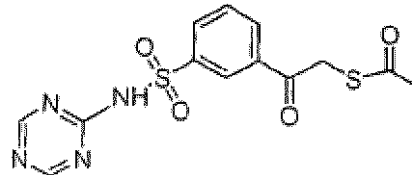
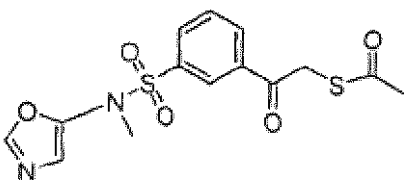
10



20



30



40

から成る群より選択される構造を有する、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

G₃ は任意に置換されたアルキルを含む、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

G₄ は式 -C(O)R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R

50

1 および R 2 はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R 1 および R 2 は共に任意に置換されたシクロアルキルとを形成し、X 1 および X 2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

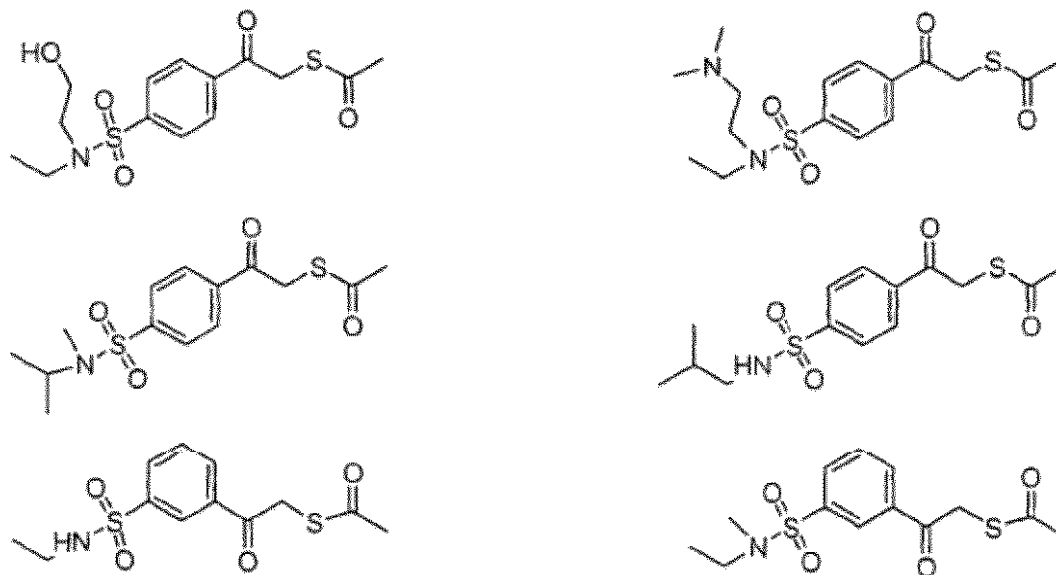
【請求項 2 8】

R 4 は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記化合物は、

【化 2 1】



10

20

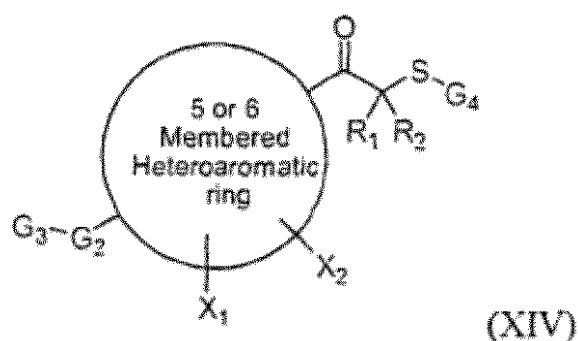
から成る群より選択される構造を有する、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

G₁ は構造 (X I V)

30

【化 2 2】



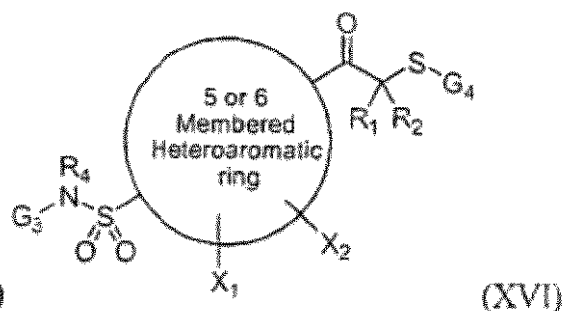
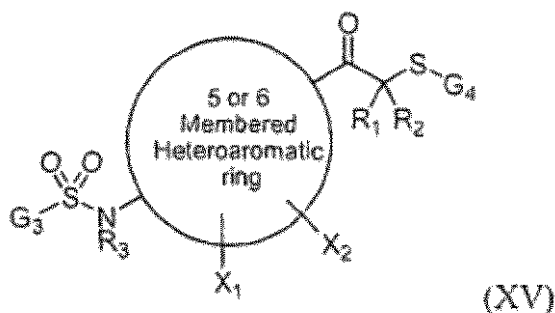
40

(式中、X₁ および X₂ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低アルキル、任意に置換された低アルコキシから成る群よりそれぞれ独立して選択される) の X₁、X₂ によって任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロ芳香族を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

G₂ は、構造 (X V) の N スルホンアミド部分または構造 (X V I) の S スルホンアミド部分を有するスルホンアミドである、請求項 3 0 に記載の化合物。

【化 2 3】

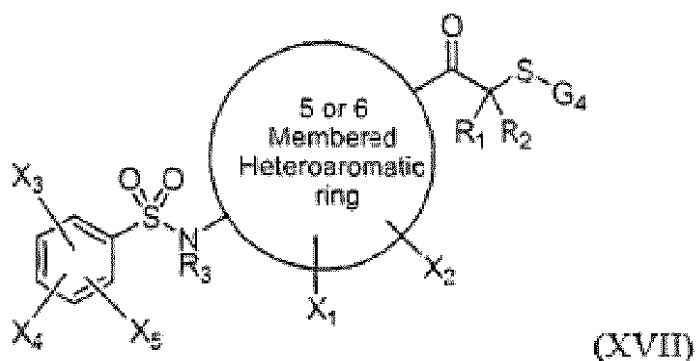


10

【請求項 3 2】

G 3 は、構造 (X V I I)

【化 2 4】



20

(式中、 X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリールオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルコキシ、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、ア

30

40

50

ルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる)の任意に置換されたフェニルを含む、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

G 4 は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R 1 および R 2 はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R 1 および R 2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X 1 および X 2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

10

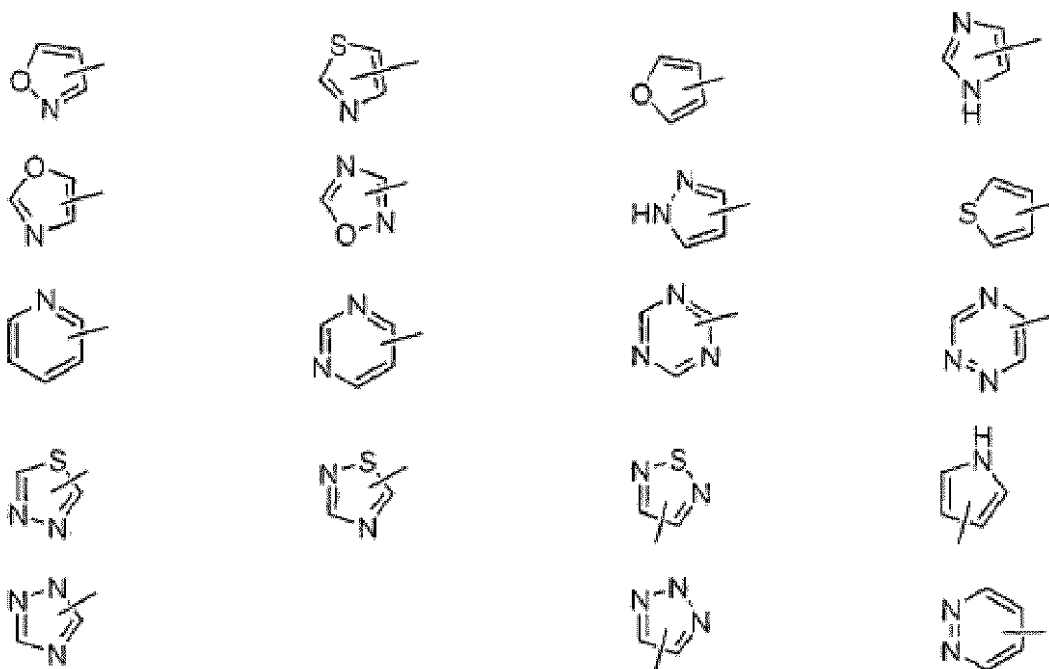
【請求項 3 4】

R 3 は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

G₁ は、

【化 2 5】



20

30

【化 2 6】



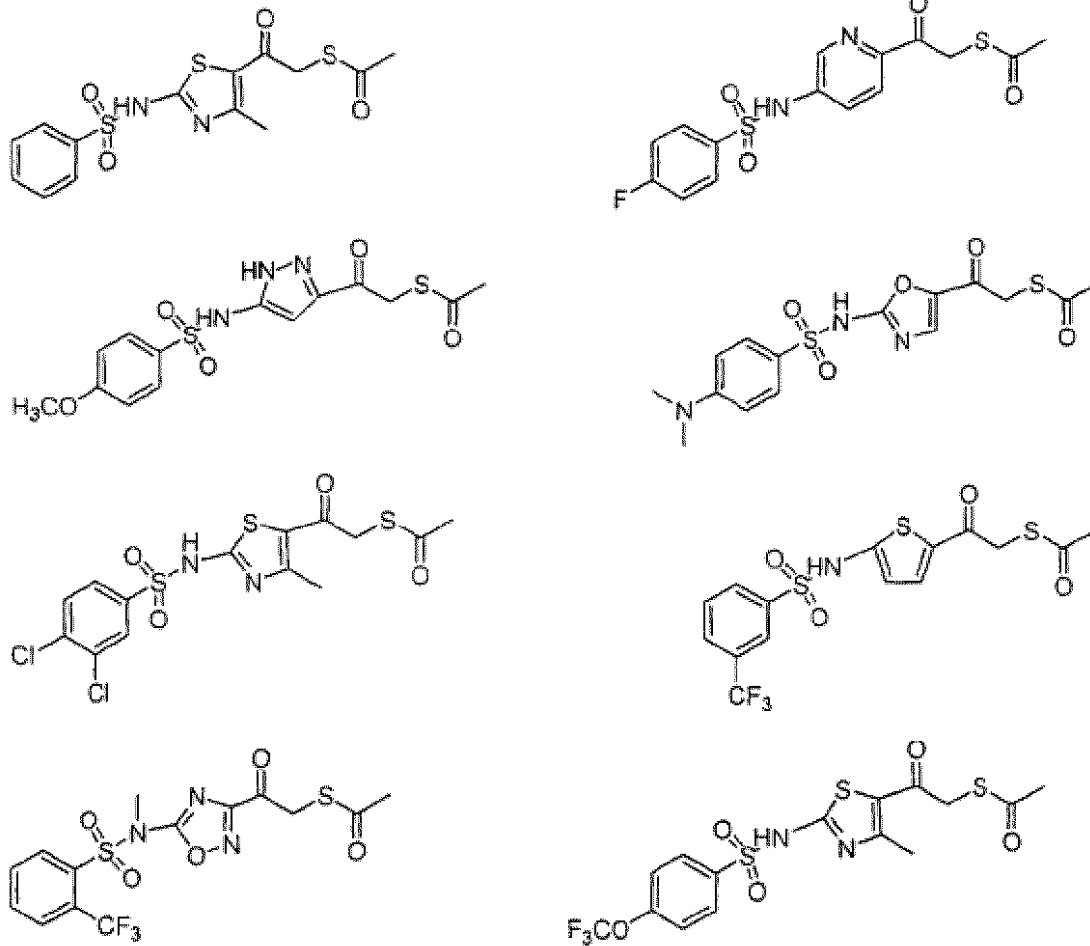
40

から成る群より選択される、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

前記化合物は、

【化 2 7】



10

20

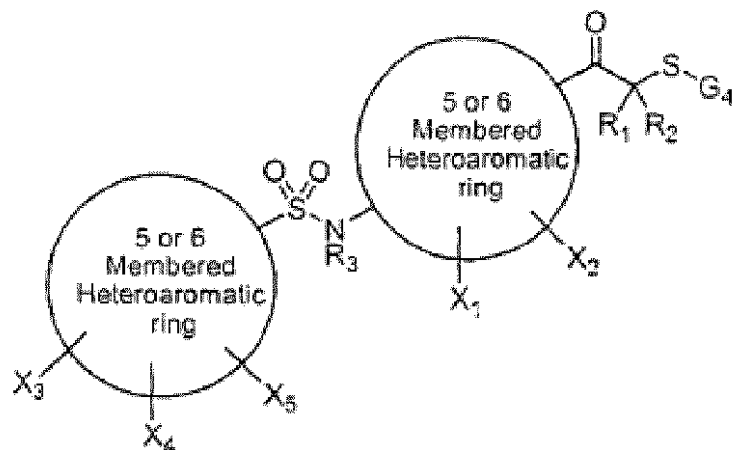
から成る群より選択される構造を有する、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

G₃ は、構造 (X V I I I)

【化 2 8】

30



(XVIII)

40

(式中、X₃、X₄およびX₅は、水素、パーハロアリアルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、

50

ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリアルチオ、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、アリアルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリアルアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリアルアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリアル、アルキルアミノアリアル、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる)の X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された5または6員環ヘテロ芳香族を含む、請求項31に記載の化合物。

10

20

30

【請求項38】

G4は式-C(O)R_Eの任意に置換されたアシルであり、ここでR_Eは任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R1およびR2はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、またはR1およびR2は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X1およびX2は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項37に記載の化合物。

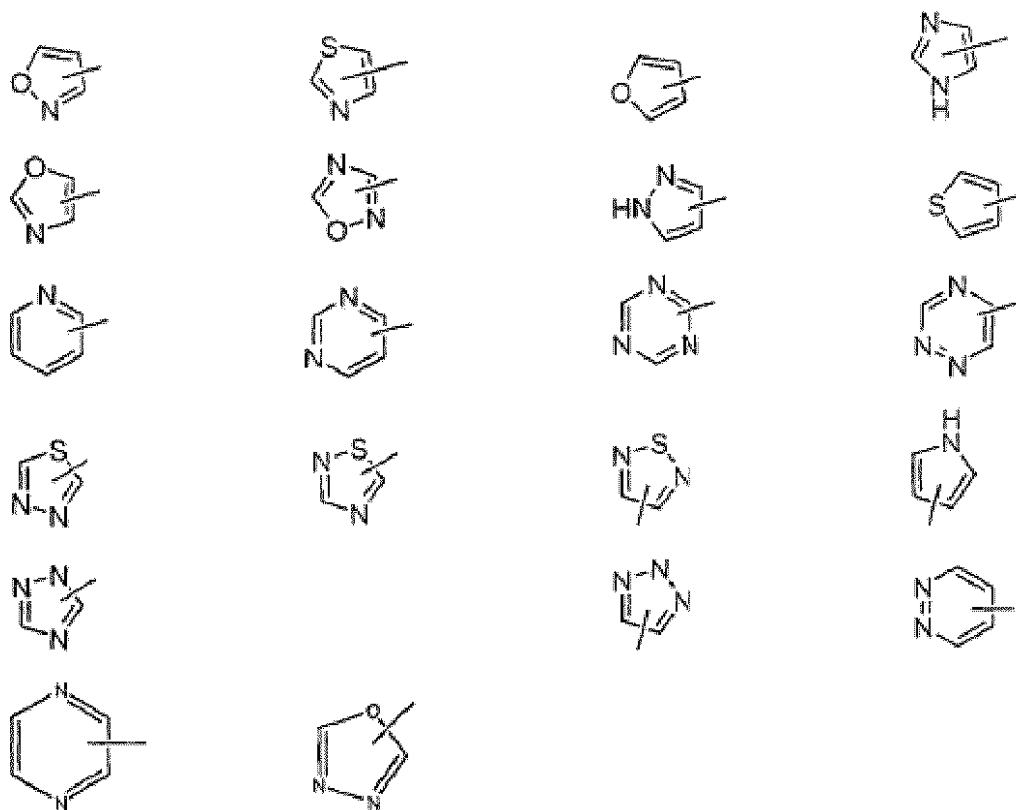
【請求項39】

R3は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

G₁およびG₃は、

【化 2 9】



10

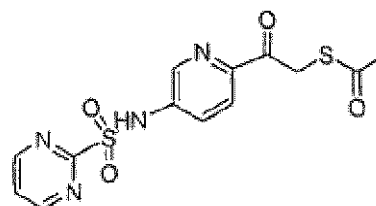
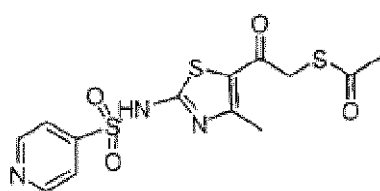
20

から成る群よりそれぞれ独立して選択される、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

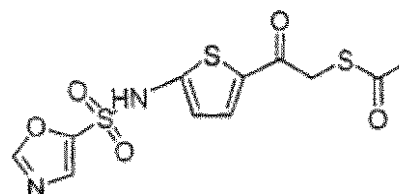
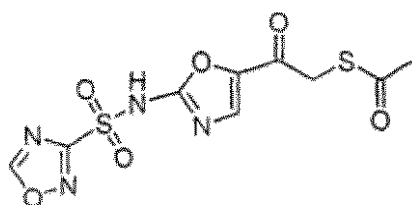
前記化合物は、

【化 3 0】



30

【化 3 1】



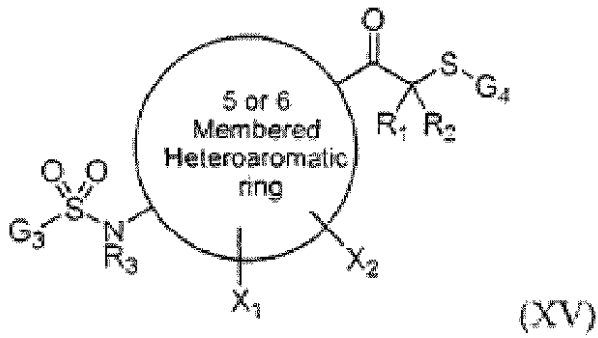
40

から成る群より選択された構造を有する、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

G 3 が任意に置換されたアルキルを含む構造 (X V)

【化 3 2】



10

を有する、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

G 4 は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R₁ および R₂ はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁ および X₂ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 4 2 に記載の化合物。

20

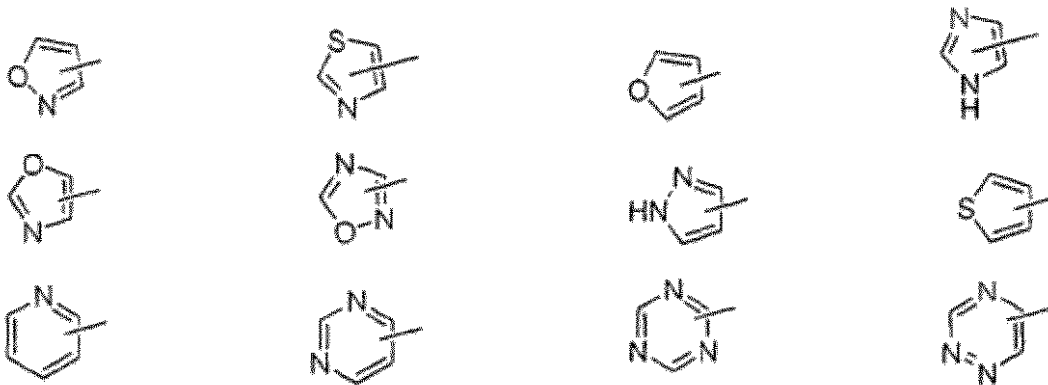
【請求項 4 4】

R₃ は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

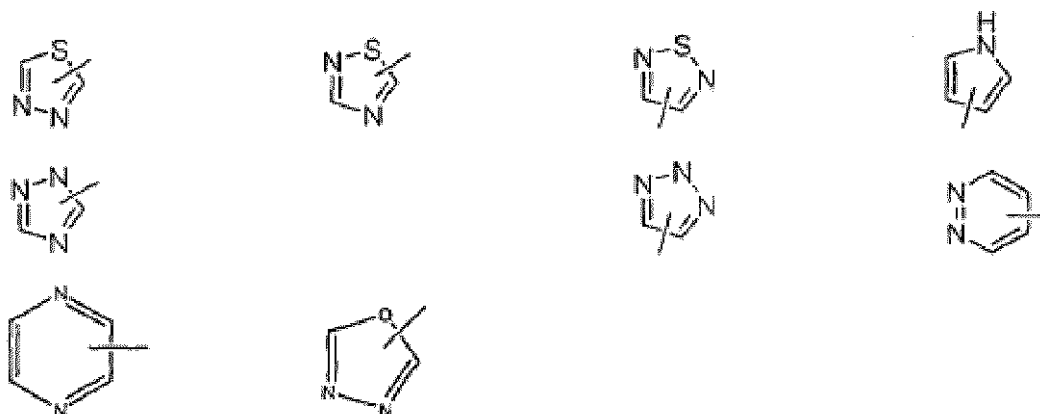
G₁ は、

【化 3 3】



30

【化 3 4】



40

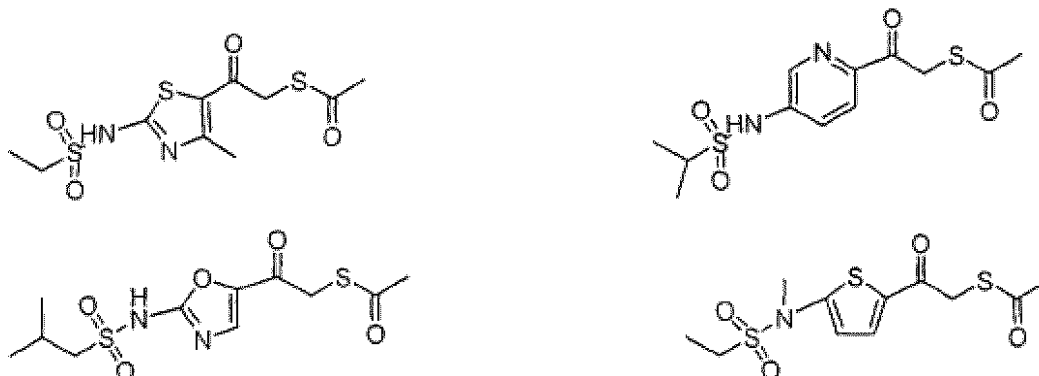
50

から成る群より選択される、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

前記化合物は、

【化 3 5】



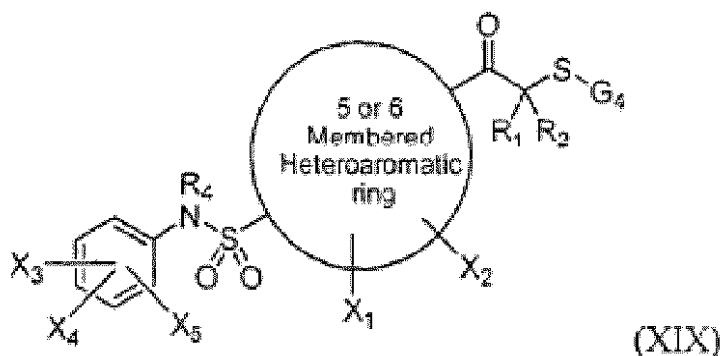
10

から成る群より選択される構造を有する、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

G 3 は、構造 (X I X)

【化 3 6】



20

(式中、X₃、X₄およびX₅は、水素、パーハロアリールオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルコキシ、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロ

30

40

50

アラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選ばれる)の任意に置換されたフェニルを含む、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 48】

G4 は式 -C(O)R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R1 および R2 はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R1 および R2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X1 および X2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 47 に記載の化合物。

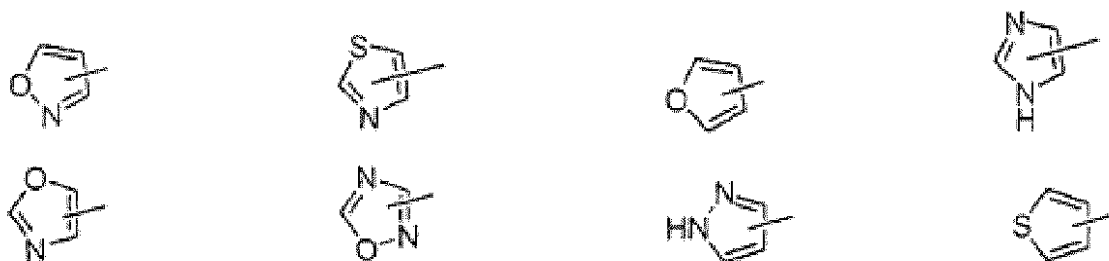
【請求項 49】

R4 は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 48 に記載の化合物。

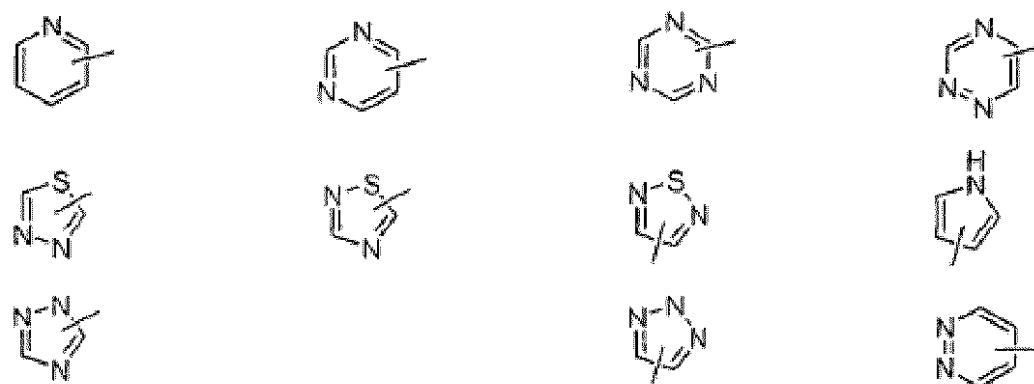
【請求項 50】

G₁ は、

【化 37】



【化 38】



から成る群より選択される、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

前記化合物は、

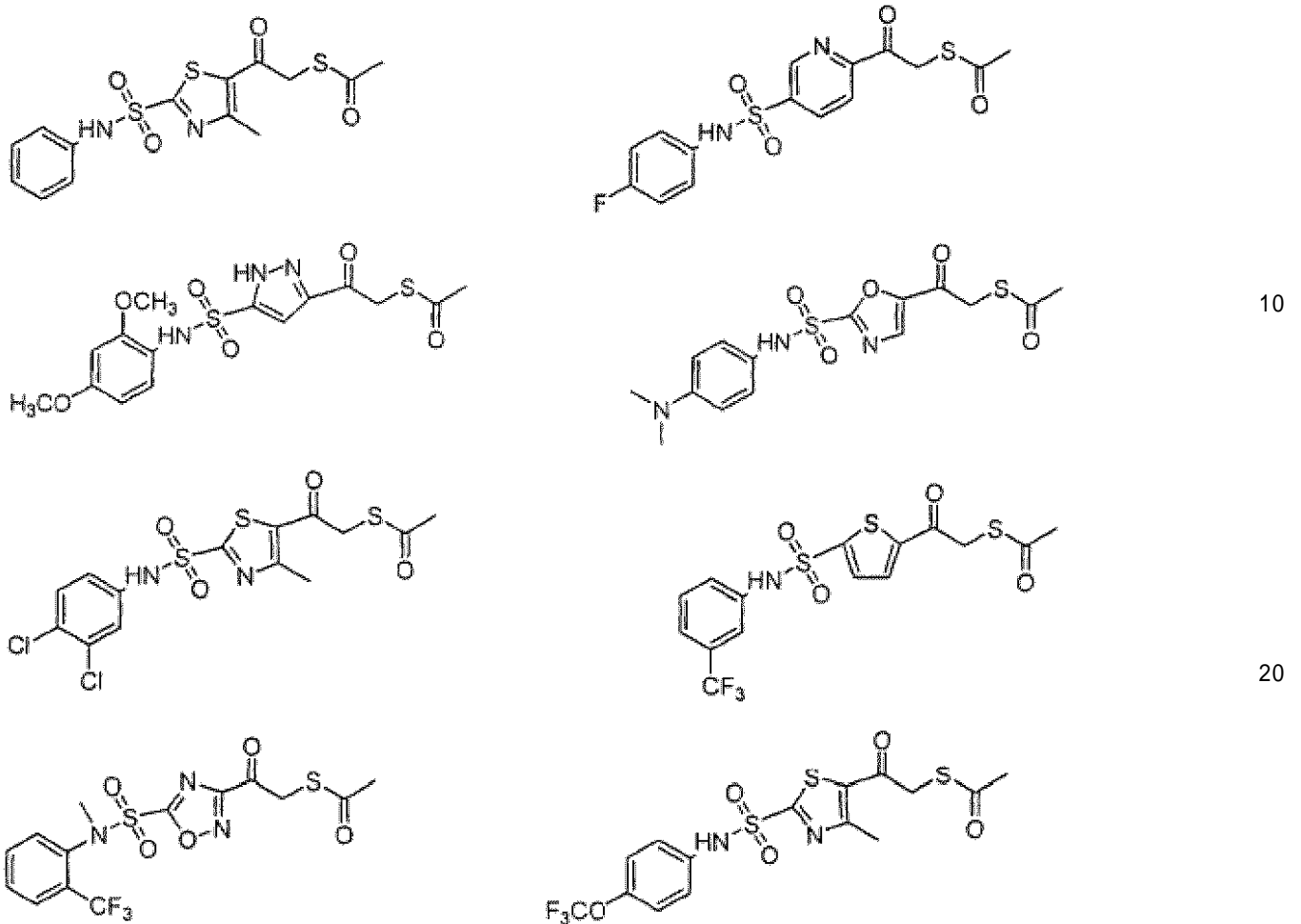
10

20

30

40

【化 3 9】



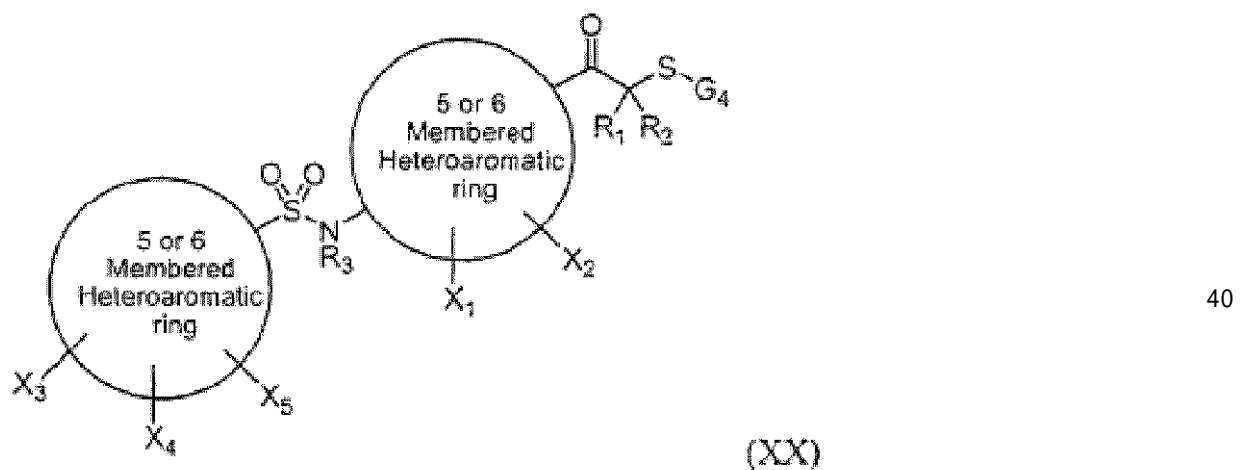
から成る群より選択される構造を有する、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

G₃ は、構造 (X X)

30

【化 4 0】



(式中、X₃、X₄およびX₅は、水素、パーハロアリールオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキ

50

ルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる)の X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された5または6員環ヘテロ芳香族を含む、請求項32に記載の化合物。

10

20

【請求項53】

G4は式-C(O)R_Eの任意に置換されたアシルであり、ここでR_Eは任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R1およびR2はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、またはR1およびR2は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X1およびX2は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項52に記載の化合物。

30

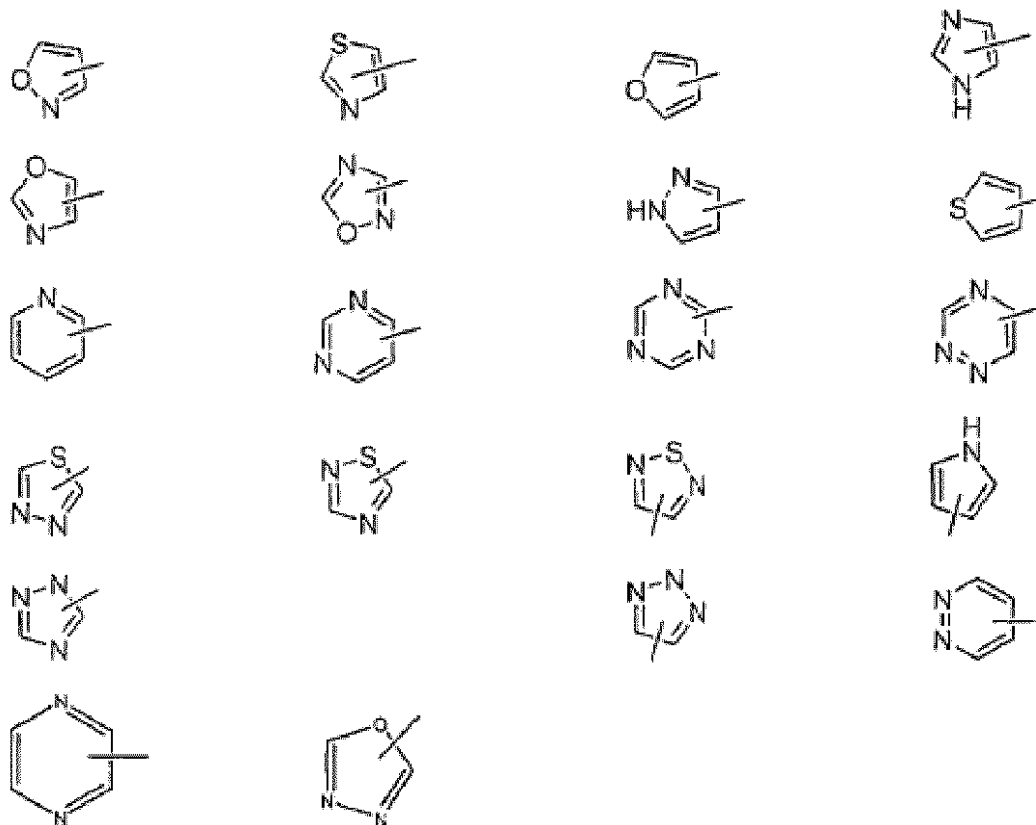
【請求項54】

R4は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項53に記載の化合物。

【請求項55】

G₁およびG₃は、

【化 4 1】



10

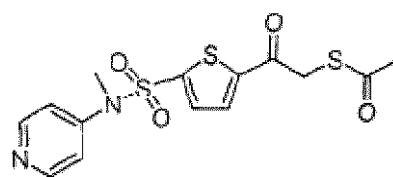
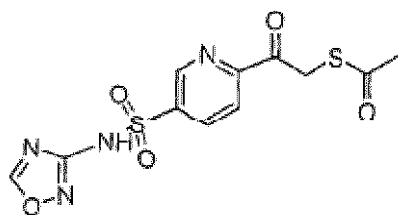
20

から成る群よりそれぞれ独立して選択される、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

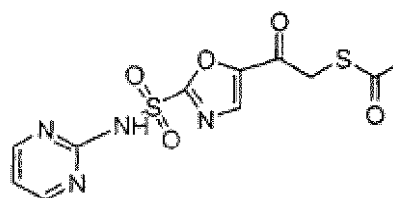
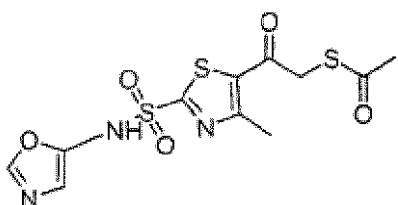
前記化合物は、

【化 4 2】



30

【化 4 3】



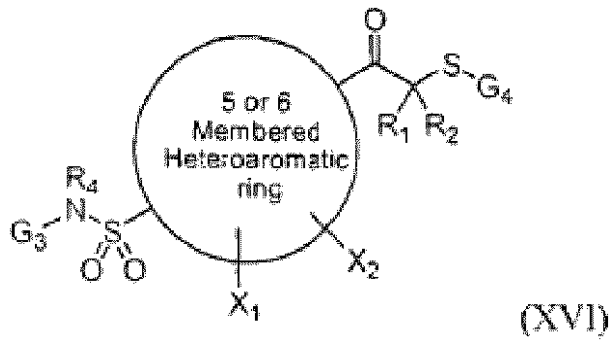
40

から成る群より選択される構造を有する、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

G₃ は、任意に置換されたアルキルを含む構造 (X V I)

【化 4 4】



10

を有する、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

G 4 は式 - C (O) R_E の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は任意の製薬的に許容される酸、または硫黄と共にホスホロチオ酸を形成するホスホリル部分であり、R₁ および R₂ はそれぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、X₁ および X₂ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

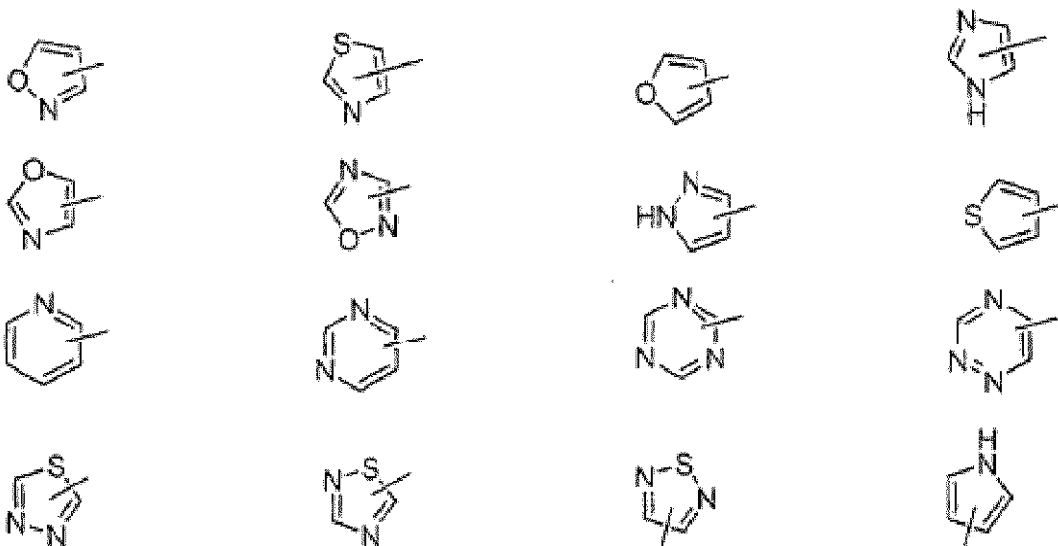
R₄ は水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度をもたらすとして既知の構造要素を含む群から選択される、請求項 5 8 に記載の化合物。

20

【請求項 6 0】

G₁ は、

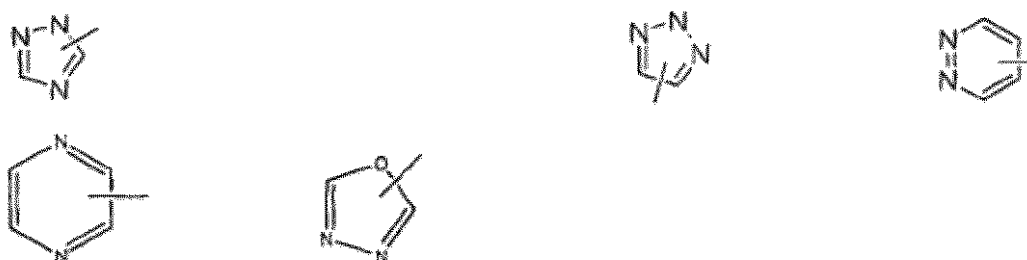
【化 4 5】



30

40

【化 4 6】



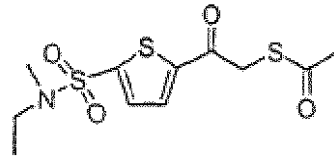
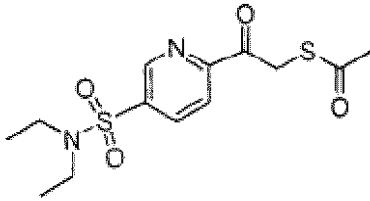
50

から成る群より選択される、請求項 59 に記載の化合物。

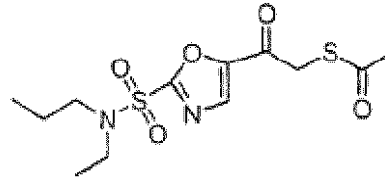
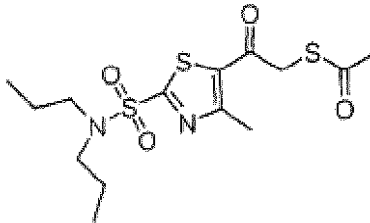
【請求項 61】

前記化合物は、

【化 47】



10

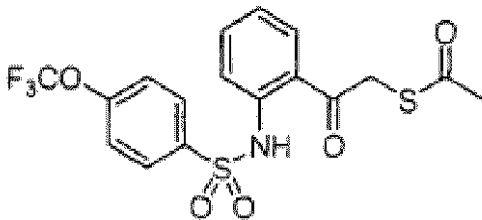


から成る群より選択される構造を有する、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

前記化合物は、

【化 48】



20

から成る構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 63】

R3 は水溶解度をもたらすとして既知の構造要素である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 64】

R3 は N-ピペラジニルエチルである、請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 65】

R3 は N-モルホリニルエチルである、請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 66】

R3 は 1,3-ジヒドロキシ-2-N-プロパノイルである、請求項 63 に記載の化合物

。

【請求項 67】

R4 は水溶解度をもたらすとして既知の構造要素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 68】

R4 は N-ピペラジニルエチルである、請求項 67 に記載の化合物。

40

【請求項 69】

R4 は N-モルホリニルエチルである、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 70】

R4 は 1,3-ジヒドロキシ-2-N-プロパノイルである、請求項 67 に記載の化合物

。

【請求項 71】

少なくとも 1 つの担体、希釈剤、または賦形剤との混合物中に請求項 1 の化合物を含む、薬剤組成物。

【請求項 72】

50

前記化合物または製薬的に許容される塩、アミド、エステル、またはそれらのプロドラッグは、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）の触媒活性を抑制することができる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

それを必要としている患者において、請求項 1 に記載の化合物を前記患者に投与することにより、H D A C 関連疾患を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

〔関連出願〕

本用途は、以下の用途に優先する：米国特許出願番号：6 0 / 6 3 5、0 1 9、2 0 0 4 年 1 2 月 9 日提出；米国特許出願番号：1 0 / 8 6 5、7 4 3、2 0 0 4 年 6 月 1 0 日提出、および P C T / U S 2 0 0 4 / 0 1 8 5 0 2、2 0 0 4 年 6 月 1 0 日提出は、参照することにより本書に完全に組み込まれる。

10

【0 0 0 2】

〔技術分野〕

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）の抑制剤としてのカルボニル化合物を対象とする。これら化合物は、癌、自己免疫疾患、組織損傷、中枢神経系障害、神経変性障害、繊維症、骨疾患、ポリグルタミン・リピート疾患、貧血、サラセミア、炎症状態、心血管系状態、および血管形成が病因となる疾患を含む病状の治療に有用である。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

ヒストンタンパク質は、D N A を普通にリピートされるクロマチン構造のヌクレオソームに構成する。ヒストンのアセチル化状態はクロマチン構造を変換し、それは、言い換えるなら遺伝子発現に関連する。二種類の酵素はヒストンのアセチル化であるヒストンアセチルトランスフェラーゼ（H A T s）およびヒストンデアセチラーゼ（H D A C s）に影響を与えることができる。多くの H D A C 阻害剤が位置付けられてきた。しかし、癌治療に有効な候補は今日まで発見されていない。従って、効果的な抗腫瘍活性を有す H D A C 阻害剤の発見が、この技術に必要とされている。

30

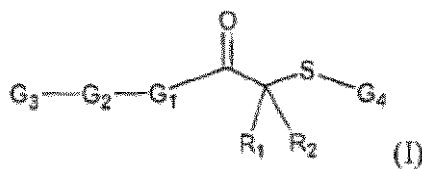
【発明の開示】

【0 0 0 4】

〔発明の概要〕

開示されているカルボニル化合物は、ここに記載された構造式（I）または関連式を有するものであり、

【化 1】



40

ここに記載された関連式は、製薬的に許容される塩、エステル、またはプロドラッグを含み、G 1 は任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリールであり、G 2 は構造式（I I）を有す N スルホンアミド部分または構造式（I I I）を有する S スルホンアミド部分であり、

【化 2】



G₃ は任意に置換されたフェニル、または任意に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリアル、または任意に置換されたアルキルであり、R₁ および R₂ は水素、低アルキル、ハロゲンおよびパーハロアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるか、または R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、R₃ および R₄ は水素、任意に置換された低アルキル、任意に置換されたアリアルおよび任意に置換されたアルカリルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるか、または水溶解度をもたらす構造要素、例えば、N-ピペラジニルエチル、N-モルホリニルエチル、1,3-ジヒドロキシ-2-N-プロパノイル等であり、G₄ は、任意に置換されたアシル（ここで G₄ は硫黄と組み合わせられてチオエステルを形成する）、任意に置換されたチオール（ここで G₄ は硫黄と組み合わせられてジスルフィドを形成する）、および -P(O)(OR₅)₂ または -P(O)(OH)₂（ここで G₄ は硫黄と組み合わせられてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアート形成する）から成る群より選ばれ、各 R₅ は水素、アルキル、アリアルおよびアリールアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択される。

10

20

【0005】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）の触媒活性を抑制することができる、構造式（I）または関連式を有す化合物から成る薬剤組成を提供するものである。

【0006】

本発明はまた、癌、自己免疫疾患、組織損傷、中枢神経系障害、神経変性障害、繊維症、骨疾患、ポリグルタミン・リピート疾患、貧血、サラセミア、炎症状態、心血管系状態、および血管形成が病因となる疾患を含むが、それに限定されない病状を持つ哺乳類を、本発明の化合物を使って治療する方法と組成を提供するものである。

【0007】

本発明はさらに、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）の触媒活性と細胞機能を抑制する方法を提供するものである。

30

【0008】

[好ましい態様の詳細な説明]

用語の定義

「製薬的に許容される塩」という表現は、これが投与される臓器に著しい刺激を与えず、生物活性および化合物の特性を無効にしない化合物の製剤を示すものである。薬剤塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸および同等の無機酸で本発明の化合物を反応させることによって得られる。薬剤塩はまた、アンモニウム塩等の塩を形成する塩基、ナトリウムまたはカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウムまたはマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン等の有機塩基塩、およびアルギニン、リシン、および同等のアミノ酸塩等で本発明の化合物を反応させることによって得ることができる。

40

【0009】

「生理学的に許容される」または「生理学的に適合する」という表現は、本発明の開示された分子実施形態の賦形剤、生成物、または加水分解生成物を示すものである。一例として、保護チオールプロドラッグの実施例は、保護チオールの加水分解時に酸を放出することもある。生理学的に許容される賦形剤および酸は、生物活性および化合物の特性を無効にしないものであり、非毒性である。「生理学的に許容される」または「生理学的に適合する」は、同一の広がりを持つ表現でもある。

50

【0010】

「エステル」という用語は、式 $(R)^n COOR'$ との化学的部分を示すものであり、ここでRとR'は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環の炭素によって結合される）およびヘテロ脂環式（環の炭素によって結合される）から成る群より独立して選択され、nは0または1である。本発明の化合物上のアミン、ヒドロキシ、またはカルボキシル側鎖はどれもエステル化できる。このようなエステルを得るために利用する手順と特定基は当技術分野に精通する者に知られており、また、ここに参照することにより本書に完全に組み込まれる参考源、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」にも記載されている。

10

【0010】 「アミド」とは、式 $(R)^n C(O)NHR'$ または $(R)^n NHC(O)R'$ の化学的部分であり、ここでRとR'は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環の炭素によって結合される）およびヘテロ脂環式（環の炭素によって結合される）から成る群より独立して選択され、nは0または1である。アミドは、本発明の分子に付着しプロドラッグを形成するアミノ酸またはペプチド分子でもある。

【0011】

本発明の化合物上のアミン、ヒドロキシ、またはカルボキシル側鎖はどれもエステル化またはアミド化できる。このような結果を得るために利用する手順と特定基は当技術分野に精通する者に知られており、また、ここに参照することにより本書に完全に組み込まれる参考源、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」等に記載されている。

20

【0012】

「プロドラッグ」とは、生体内で親薬物に変換される物質を示すものである。プロドラッグがよく利用される理由は、ある状況において、親薬物よりも簡単に投与できるからである。例えば、親薬物では不可能でも、これらは経口投与が可能である。また、プロドラッグは親薬物よりも優れた溶解性をもちうる。これに限定されない一例としてのプロドラッグは、水溶解性が移動性に有害となる細胞膜全体への伝送を促進し、水溶解性が有益となる細胞内に入ると、活性物体であるカルボン酸に代謝的に加水分解されるエステル（「プロドラッグ」）として投与される本発明の化合物が挙げられる。他のプロドラッグの例は、活性部分を露呈するためにペプチドが代謝される酸基に結合した短ペプチド（ポリアミノ酸）である。プロドラッグの例をさらに挙げるなら、保護チオール化合物である。加水分解性保護基を含むチオールは、使用に先立って、または同時に保護SH基を明らかにすることができる。以下に示すように、チオエステルの $C(O)R_E$ 部分は、チオールと製薬的に許容される酸 $HO-C(O)R_E$ を算出するために加水分解することもできる。

30

【化3】



40

【0013】

「チオール保護基」という用語は、使用に先立って、または同時に保護SH基を明らかにすることができる、加水分解性保護基を含むチオールを示すものである。好適なチオール保護基は、活性チオール部分と共に製薬的に許容される酸を放つチオールエステルを含むが、これに限定されない。このような製薬的に許容される酸は、一般的に非毒性であり、活性チオール部分の生物活性を無効にしないものである。製薬的に許容される酸の例として：N、N ジエチルグリシン；4 エチルピペラジノ酢酸；エチル2 メトキシ 2

50

フェニル酢酸；N、N ジメチルグリシン；（ニトロフェノクシスルホニル）安息香酸；酢酸；マレイン酸；フマル酸；安息香酸；酒石酸；自然アミノ酸（グルタミン塩酸、アスパラギン塩酸、プロリン等の環状アミノ酸）；D アミノ酸；酪酸；パルミチン酸、ステアリン酸、オレアートなどの脂肪酸；ピペコリン酸；ホスホン酸；ホスホン酸；ピバル酸（トリメチル酢酸）；コハク酸；桂皮酸；アントラニル酸；サリチル酸；乳酸；およびピルビン酸を含むが、それに限定されない

【0014】

ここで使われるように、「アルキル」という用語は、脂肪族炭化水素基を示すものである。アルキル部分は「飽和アルキル」でもよく、これはアルケンまたはアルキン部分を一切含まないという意味である。アルキル部分は、「不飽和アルキル」でもよく、これはアルケンまたはアルキン部分を一つ以上含むという意味である。「アルケン」部分は、二つ以上の炭素原子と一つ以上の炭素炭素二重結合から成る群を示すものであり、「アルキン」部分は、二つ以上の炭素原子と一つ以上の炭素炭素三重結合から成る群を示すものである。アルキル部分は、飽和不飽和共に、分岐、直鎖、または環状でもよい。

【0015】

アルキル基は1から20の炭素原子を有す（ここに表される場合の「1から20」等の数値域は、一定の域の各整数を表す；例、「1から20炭素元素」はアルキル基の構成が1炭素原子、2炭素原子、3炭素原子、などから20炭素原子までを含むことを意味するが、この定義は数値域の記号表示のない「アルキル基」の発生も含んでいる。またアルキル基は、1から10の炭素原子を有す中級アルキル基でもよい。またアルキル基は、1から4の炭素原子を有す低級アルキル基でも可能である。本発明の化合物のアルキル基は、「C₁-C₅アルキル基」の記号表示でも、同等の記号表示でもよい。ほんの一例として、「C₁-C₄アルキル基」は、アルキル基鎖に一から四つの炭素原子があることを示し、例えば、アルキル基鎖がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n ブチル、イソブチル、s ブチル、およびt ブチルから成る群より選択される。

【0016】

アルキル基は、置換または非置換でもよい。置換された場合、水素以外のどの基も置換物質基になりうる。置換された場合、置換物質基は、アルキル基、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリルオキシ、O、S、メルカプト、アルキルチオ、アリルチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O カルバミル、N カルバミル、O チオカルバミル、N チオカルバミル、C アミド、N アミド、S スルホンアミド、N スルホンアミド、C カルボキシ、O カルボキシ、イソシアナート、チオシアン酸塩、イソチオシアン酸塩、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、およびモノ およびジ 置換アミノ基を含むアミノ、およびその保護誘導体の群からそれぞれ独立して選ばれる一つ以上の基であるが、これらに限定されない。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および同等の物を含むが、決してこれに限定されるものではない。各置換物質基はさらに置換されてもよい。

【0017】

特に他の表示がない限り、基が「任意に置換された」として表現されている場合は、その基が、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリルオキシ、シクロアルキル、アリール、炭素環式シクロアルキル、炭素環式アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、O、S、メルカプト、アルキルチオ、アリルチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O カルバミル、N カルバミル、O チオカルバミル、N チオカルバミル、C アミド、N アミド、S スルホンアミド、N スルホンアミド、C カルボキシ、O カルボキシ、イソシアナート、チオシアン酸塩、イソチオシアン酸塩、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、およびモノ およびジ 置換アミノ基を含むアミノ、およびその保護誘導体の一群から選ばれる一つ以上の置換物質基で置換されることを意味

10

20

30

40

50

するが、それらに限定されない。上述された置換物質基の保護誘導体を形成する保護基は、当技術分野に精通する者に知られており、また、前記参考源 *Green and Wuts* (グリーンとワッツ) にも記載されている。各任意に置換された物質基は、さらに任意に置換されてもよい。任意に置換された基は非置換であってもよい。

【0018】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。好適なハロ基は、フルオロ、クロロおよびプロモである。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」という表現は、一つまたはそれ以上のハロ基またはその組み合わせによって置換される、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造を含む。「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、ハロアルキル基およびハロアルコキシ基をそれぞれ含み、ここでのハロはフッ素である。

10

【0019】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、および「ヘテロアリール」等の表現における「ヘテロ」は、一つまたはそれ以上の骨格原子が炭素以外の原子から選択されている基を表し、その例は、酸素、窒素、硫黄、リンまたはその組み合わせである。

【0020】

環状アルキル部分は、一つまたはそれ以上の共有結合した環構造を含む。環状アルキル部分は、単一環(モノ環式)または二つ以上の環(多環式または多重環式)を持つことができる。多環式基は、環が隣接する骨格原子を共有する溶解多環式基と、環が連結しているが別々である連結環状基を含む。溶解多環式基では、環が隣接する炭素原子を共有するか、またはNなどの非炭素原子を共有する。連結多環式基は化学結合またはリンカーで結合してもよい。多環式基は、飽和アルキル基リンカー、またはアルキレン(例、メチレン、エチレン、またはプロピレン)またはアルキニレンリンカーなどの不飽和アルキル基リンカーを含むが、それに限定されない任意に置換されたアルキル基部分で連結できる。

20

【0021】

「炭素環式」という表現は、一つまたはそれ以上の共有結合した環状構造を含む化合物を表すものであり、ここで環の骨格を形成する原子は全て炭素原子である。

【0022】

「複素環式」という表現は、一つまたはそれ以上の共有結合した環状構造を含む化合物を表すものであり、ここでは一つ以上の環骨格が炭素以外の原子を一つ以上含む。一般的に複素環式基は、一つから四つのヘテロ原子を含むことができ、それぞれO、SおよびNから選択され、ここで各環は環中に4から10の原子を有す。一般的に、複素環式環は二つの隣接するOまたはS原子を含まない。4員複素環状基の一例は、アゼチニル(アゼチジンから派生)である。5員複素環状基の一例は、チアゾリルである。6員複素環状基の一例はピリジルであり、10員複素環状基の一例はキノリニルである。

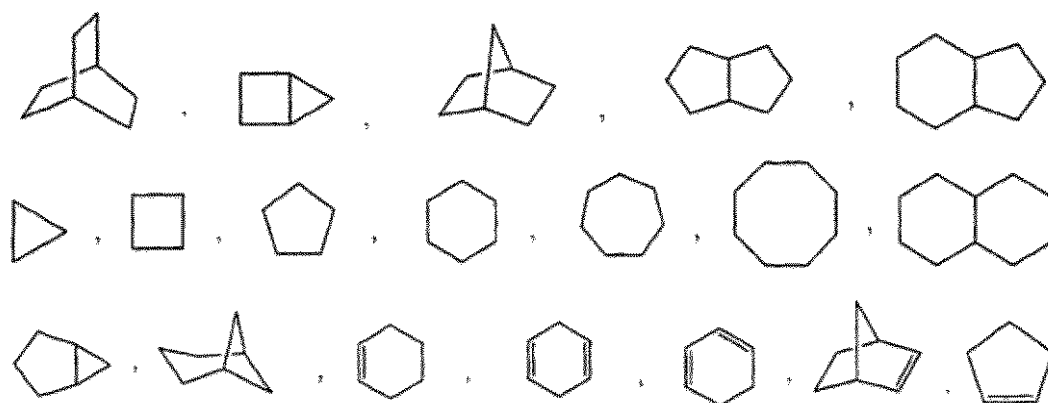
30

【0023】

「シクロアルキル」は、脂肪族環状アルキル部分を表し、ここでの環は完全飽和、または部分的に不飽和、または完全に不飽和であり、仮に不飽和であれば、環内の電子の共役は芳香性を発生しない。「シクロアルキル」は、モノ環式または多環式基を表す。シクロアルキル基は、他の環状アルキル部分に溶解または連結されてもよい。シクロアルキル基は任意に置換されてもよい。好適なシクロアルキル基は、三つから十二の環の原子を有す基を含み、5から10の環の原子ならさらに好適である。「炭素環式シクロアルキル」は、炭素および水素のみを含むモノ環状または多環式シクロアルキル基を表す。「ヘテロシクロアルキル」は、一つ以上の環骨格が一つ以上の炭素以外の原子を含む、モノ環状または多環式シクロアルキル基を表す。炭素環式シクロアルキル基の実例は次の部分を含む。

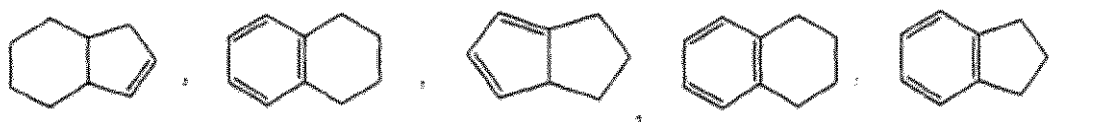
40

【化 4】



10

【化 5】



および同等のもの。

【0024】

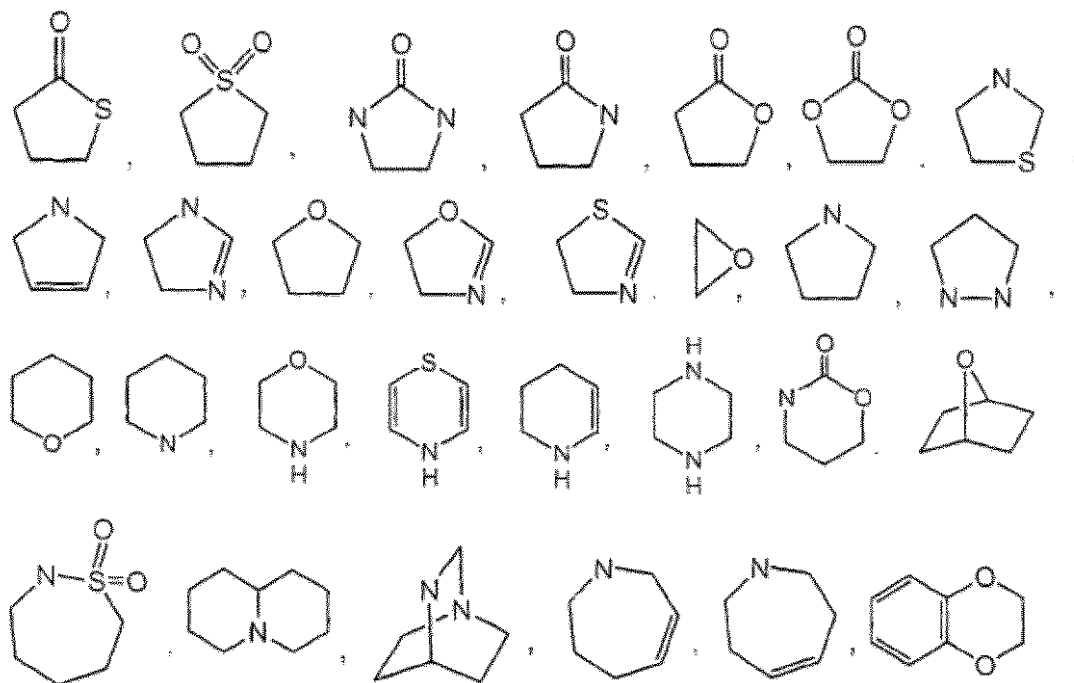
ヘテロシクロアルキル基は、窒素、酸素および硫黄から選択された一つ以上のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を表すものである。ヘテロシクロアルキル基は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基群内の一つ以上で溶解してもよい。ヘテロシクロアルキル基は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基群内の一つ以上で連結してもよい。ヘテロシクロアルキル（N 芳香族複素環式基以外）の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モノホリノ、チオモノホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1、2、3、6 テトラヒドロピリジニル、2 ピロリニル、3 ピロリニル、インドリニル、2 H ピラニル、4 H

20

30

ロシクロアルキル基の実例は以下を含む。

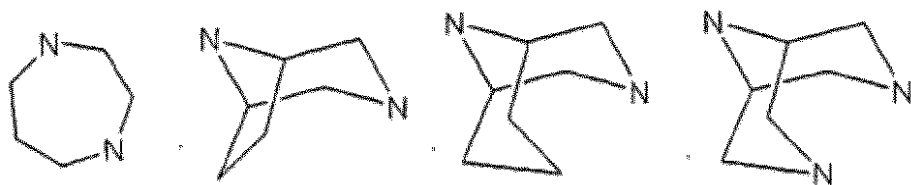
【化 6】



10

20

【化 7】



30

および同等のもの。

【 0 0 2 5 】

「アリール」または「芳香族」という表現は、共役電子系を有す環を一つ以上有す基を表すものである。アリール基は、炭素環式アリール基またはヘテロアリール基でもよい。「炭素環式アリール」という表現は、全環骨格原子が炭素である基（例、フェニル）を表すものである。「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という表現は、窒素、酸素および硫黄から選択された一つ以上の環のヘテロ原子を含むアリール（芳香族）基を表すものである。アリール基は、任意に置換されてもよい。アリール基は、モノ環式または多環式でもよい。多環式アリール基は、溶解または連結してもよい。多環式アリール基は、アリール基またはシクロアルキル基に溶解または連結してもよい。

【 0 0 2 6 】

ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、イミダゾイル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾイル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、プサラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフタリジニル、およびフロピリジニルを含む。多環式ヘテロアリール基は、その基の構造次第で、炭素環骨格原子または環骨格ヘテロ原子、特にNによって付着することができる。例えば、ピロールから生成される基は、ピロール-1-yl (N-付着) またはピロ

40

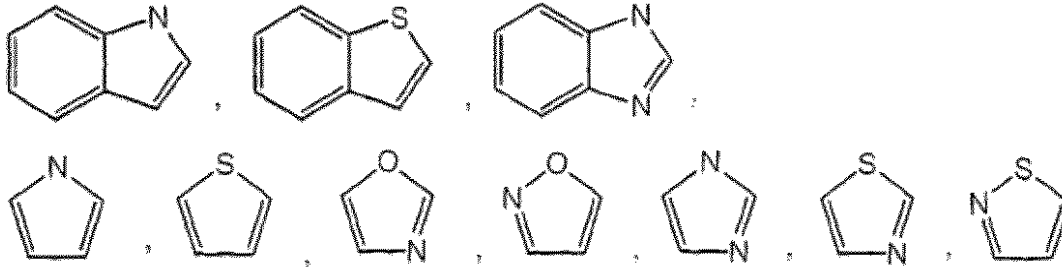
50

ール 3 y 1 (C 付着)でもよい。さらに、イミダゾールから生成される基は、イミダゾール 1 y 1 またはイミダゾール 3 y 1 (共にN 付着)またはイミダゾール 2 y 1、イミダゾール 4 y 1 またはイミダゾール 5 y 1 (全てC 付着)。多環式ヘテロアリール基は、ベンゾ縮合環系、およびピロリジン 2 1 等の一つまたは二つのオキソ (=O) 部分で置換された環系を含む。

【0027】

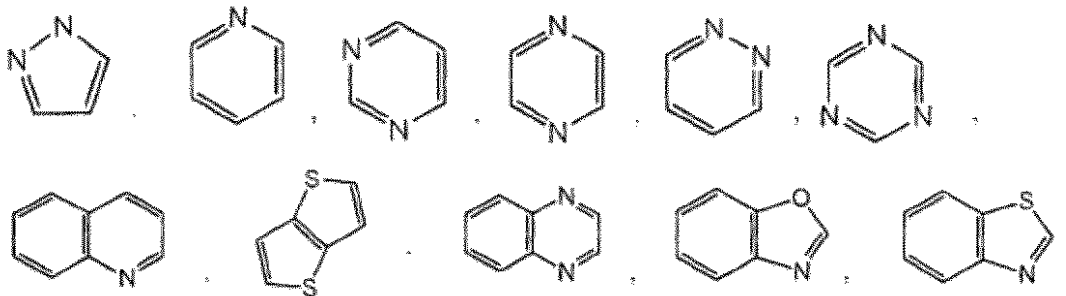
ヘテロアリール基の実例は以下の部分を含む。

【化8】



10

【化9】



20

および同等のもの。

【0028】

数字記号表示がなく単独で表現される置換物質「R」は、任意に置換されたアルケニルまたはアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール(環の炭素によって結合)および任意に置換されたヘテロシクロアルキル(環の炭素によって結合)を含む任意に置換されたアルキルから成る群より選択される置換物質を表すものである。

30

【0029】

「Oカルボキシ」基は、 $RC(=O)O$ を示すものであり、Rはここに定義されているものである。

【0030】

「Cカルボキシ」基は、 $C(=O)OR$ 基を示すものであり、Rはここに定義されているものである。

【0031】

「アシル」基は、 $C(=O)R$ 基を示すものである。

40

【0032】

「アセチル」基は、 $C(=O)CH_3$ 基を示すものである。

【0033】

「トリハロメタンスルホニル」基は、 $X_3CS(=O)_2$ 基を示すものであり、ここでのXはハロゲンである。

【0034】

「シアノ」基は、 CN 基を示すものである。

【0035】

「イソシアナート」基は、 NCO 基を示すものである。

50

【0036】

「チオシアン酸塩」基は、 CNS 基を示すものである。

【0037】

「イソチオシアン酸塩」基は、 NCS 基を示すものである。

【0038】

「スルフィニル」基は、 $\text{S}(=\text{O})$ R 基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0039】

「 S スルホンアミド」基は、 $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}$ 、基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

10

【0040】

「 N スルホンアミド」基は、 $\text{RS}(=\text{O})_2 \text{NH}$ 基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0041】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、 $\text{X}_3 \text{CS}(=\text{O})_2 \text{NR}$ 基を示すものであり、 X および R はここに定義されているものである。

【0042】

「 O カルバミル」基は、 $\text{OC}(=\text{O}) \text{NR}$ 、基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0043】

「 N カルバミル」基は、 $\text{ROC}(=\text{O}) \text{NH}$ を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

20

【0044】

「 O チオカルバミル」基は、 $\text{OC}(=\text{S}) \text{NR}$ 、基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0045】

「 N チオカルバミル」基は、 $\text{ROC}(=\text{S}) \text{NH}$ を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0046】

「 C アミド」基は、 $\text{C}(=\text{O}) \text{NR}_2$ 基を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

30

【0047】

「 N アミド」基は、 $\text{RC}(=\text{O}) \text{NH}$ を示すものであり、 R はここに定義されているものである。

【0048】

部分的にハロゲン化したアルキルという表現は、水素およびハロゲン置換物質の両方を有すアルキル基を示すものである。

【0049】

「パーハロアルキル」という表現は、全水素原子がハロゲン原子に代替されたアルキル基を示すものである。

40

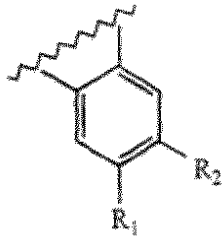
【0050】

「低ペルフルオロアルコキシ」という表現は、全水素原子がハロゲン原子に代替されたラジカル $\text{O}(\text{CX}_2)_n \text{CX}_3$ を示すものであり、 X はどのハロゲンでもよいが好適なのは F または Cl 、および n は $1 - 5$ である。

【0051】

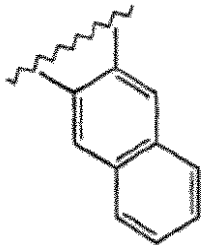
二つの置換物質が、二つの環の炭素と共に、付着している環に取り出される場合、以下の構造を意味し、

【化 10】



この例の代表的な構造は以下の様なものである。

【化 11】



【0052】

上記の例において、R1およびR2は、六員芳香族環から、二つの環の炭素と共に、それが付着している所から取り出される。

溶解性は、熱力学パラメーターであり、薬剤の生体内利用性を測定する重要な役割を持つものである。薬剤が経口で有効であるためには、胃腸液に溶解しなければならず、溶解の率と範囲は、本質的な水溶性（中性種溶解性）によって決定される（Dressman、J.；Amindio、G.L.、；Reppas、C.；Shah、V.P. Pharm. Res.、1998、15、11）。薬剤発見や開発環境において、溶解性と浸透を推定する実験的および計算的なアプローチはすでに説明されている（Lipinski C.A. et al. 1997 Adv. DRUG Deliv. Rev. 23、3 25）Adv. DRUG Deliv. Rev. 23、3 25）。従来の分析法では、溶解性を固形と平衡にある溶液における物質の濃度として定義する。この方法では、化合物が緩衝液内で広範囲に揺るがされ、微小孔細胞膜によってろ過され、そして、ろ液に溶解した化合物の濃度が測定される。このアプローチによって、熱力学的溶解性が評価される。発見に対しては、化合物DMSO溶液を水性緩衝液に添加する動力学的溶解性を測定することが有益である。幾つもの溶解性の高処理能アプローチが記述されており、例えば、比濁法（Bevan、C. and Lloyd、R.S. Anal. Chem. 2007 2、1781 1787）、ネフェロ法（Avdeef、A.（2001）溶解性プロフィールの高処理能測定。薬剤研究における薬動学的最適化；生物学的、物理化学的、および計算方法（Testa、B. et al.、eds）、pp. 305 326、VerlaG Helvetica Chimica Acta and）。複数pHレベル（pH 1 8）での溶解性の測定は、多くの薬剤候補がイオン性基を含むため、単一pHよりも有益である。溶解性 pHプロフィールは、胃腸器官のpH勾配を提供する。

化合物の溶解性を正確に把握することは、製剤の調合と販売に必要であるだけでなく、新しい科学系統を評価し、合成最適化の動因にフィードバックを提供するものでもある。化合物の構造系列は、様々な化学部分を添加しながら溶解性を改善する目的で合成される。不溶解分子物体に水溶解度を与える構造要素は、N ピペラジニルエチル、N モルホリニルエチル、1、3 ジヒドロキシ 2 N プロパノイル部分を含むが、それに限定されるものではない。分子の溶解性を改善する合成アプローチに一般的に組み込まれる可溶化基は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペラジニル、N メチル N イソプロピルアミノ、モノホリノ、ピロリジノ部分等のアミン官能基、またはエタノールアミンまたはグリセロールに見られる、脂肪族アルコール官能基を含む基を含む。

本発明の幾つかの実施例において、本発明の化合物に水溶解度を与える構造要素が組み込まれている。このような構造要素は、化合物の合成的に利用できる領域に、好適に付着するものである。幾つかの実施例における、このような構造要素は、化合物のアミンまたはアミドまたはスルホンアミド部分内の合成的に利用できるN原子に付着または組み込まれるものである。幾つかの実施例における、可溶化基はN原子に付着または組み込まれるものであり、またジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペラジニル、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、モノホリノ、ピロリジノ部分、またはエタノールアミンまたはグリセロールに見られる、脂肪族アルコール官能基等から成る群より選択される。

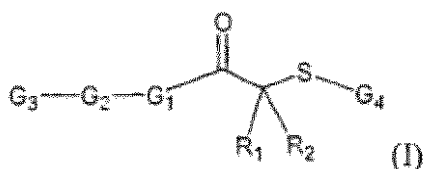
【0053】

本発明の化合物

10

本発明が提供する化合物は、構造式 (I)

【化12】



を有する化合物、またはその製薬的に許容される塩、アミド、エステル、またはプロドラッグであり、ここで G_1 は任意に置換されたフェニル、または任意に置換された5または6員ヘテロアリール、また G_1 と R_3 は任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成したもので、 G_2 は構造 (II) を有すN-スルホンアミド部分であり、構造 (III) を有すS-スルホンアミド部分、または $NR_3C(O)$ または $C(O)NR_3$ 構造のアミドであり、

20

【化13】

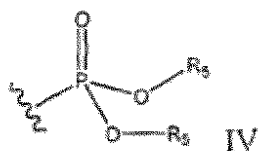


30

G_3 は任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された5または6員ヘテロアリールまたは任意に置換されたアルキルであり、 R_1 および R_2 は水素、低アルキル、ハロゲンおよびパーハロアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるものであり、または R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、 R_3 および R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、任意に置換されたアリール、および任意に置換されたアルカリル、またはN-ピペラジニルエチル、N-モルホリニルエチルを含むがそれ限定されない水溶解度を与える構造要素、または1,3-ジヒドロキシ-2-N-プロパノイルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるものであり、または R_3 および R_4 は共に任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、そして G_4 は、任意に置換されたアシル（ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてチオエステルを形成する）、任意に置換されたアルキルチオール（ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてジスルフィドを形成する）、および構造 (IV)

40

【化14】

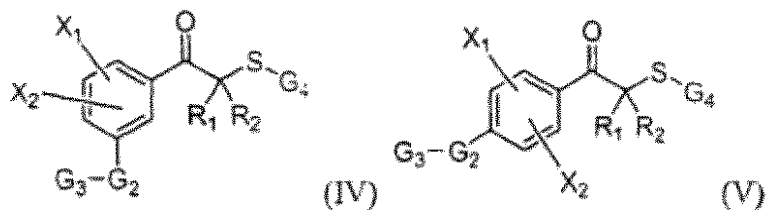


（ここで G_4 は、硫黄と組み合わせられてホスホロチオアート・ジエステルまたはホスホロチオアート形成する）から成る群より選ばれる。

50

前述の構造 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、

【化 15】



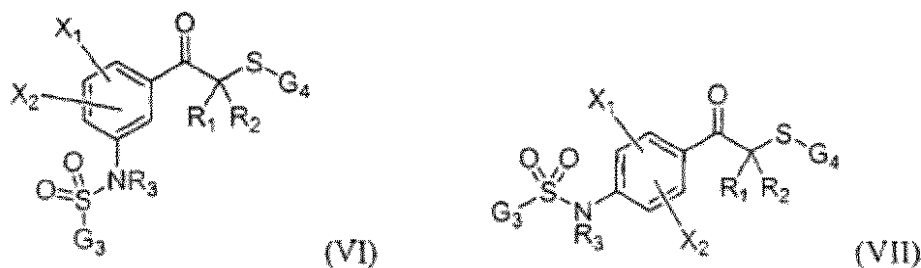
式中 X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低アルキル、任意に置換された低アルコキシから成る群よりそれぞれ独立して選択されるものである。

10

【0054】

幾つかの実施例における構造式 (I) を有する化合物において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は、構造 (VI) または (VII) を有する N-スルホンアミド部分であり、

【化 16】

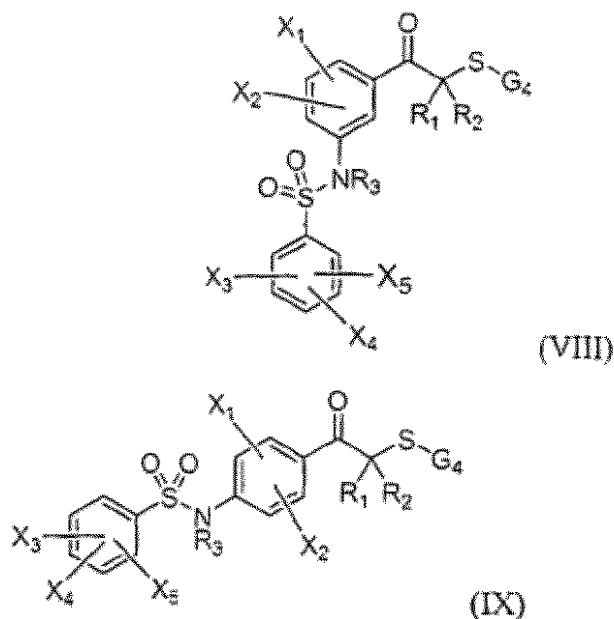


20

【0055】

幾つかの実施例における構造式 (I) を有する化合物において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (VI) または (VII) を有する N-スルホンアミド部分であり、そして G_3 は構造 (VIII) または (IX) の任意に置換されたフェニルで構成され、

【化 17】



40

式中、 X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N-アリアル-N-アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、

50

ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキル基カルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択されるものである。

10

20

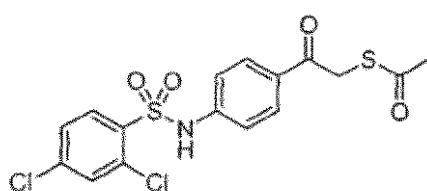
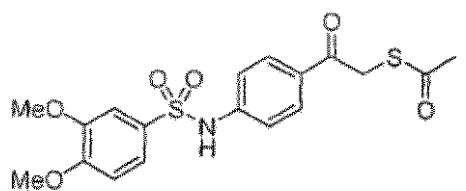
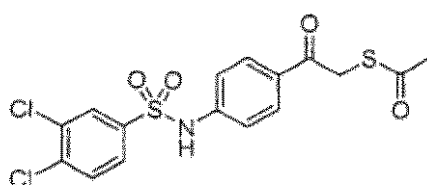
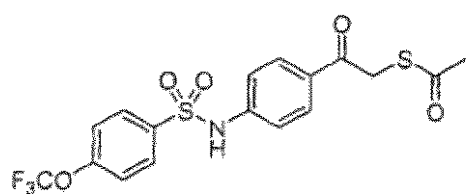
30

40

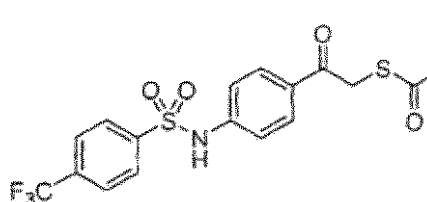
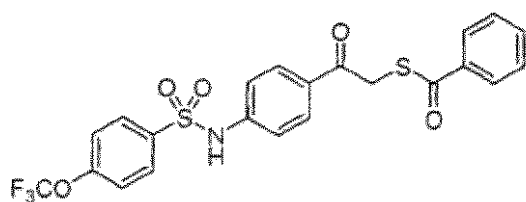
【 0 0 5 6 】

幾つかの実施例における構造式 (I) を有する化合物において、 G_1 は構造 (I V) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (V I) または (V I I) を有する N スルホンアミド部分であり、そして G_3 は構造 (V I I I) または (I X) の任意に置換されたフェニルで構成され、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてジスルフィドを形成する)、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアートを形成する) であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R_1 および R_2 は任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_3 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。個々の実施例として、以下を含む。

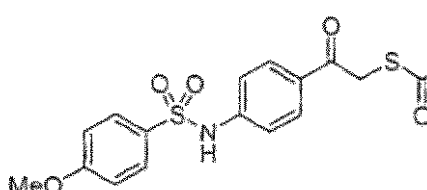
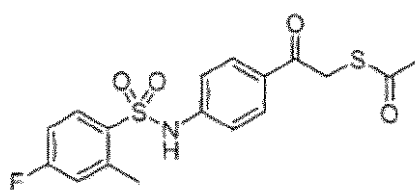
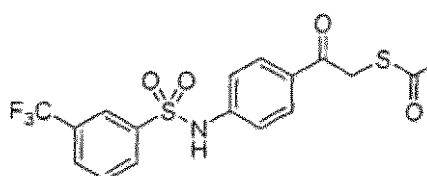
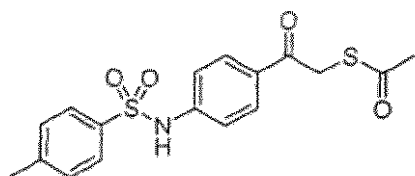
【化 18】



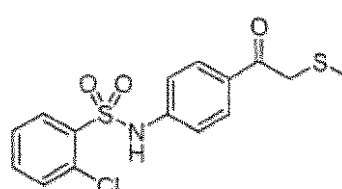
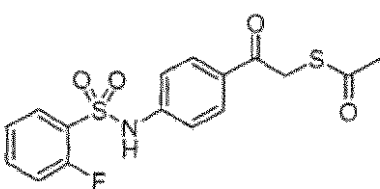
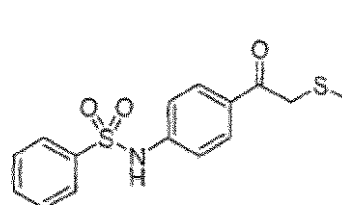
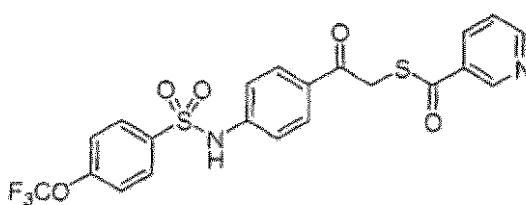
10



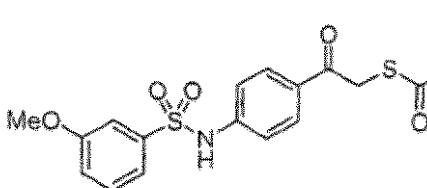
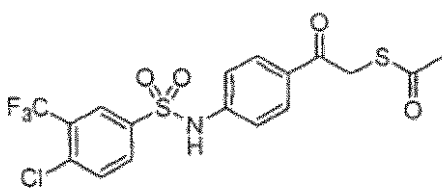
20



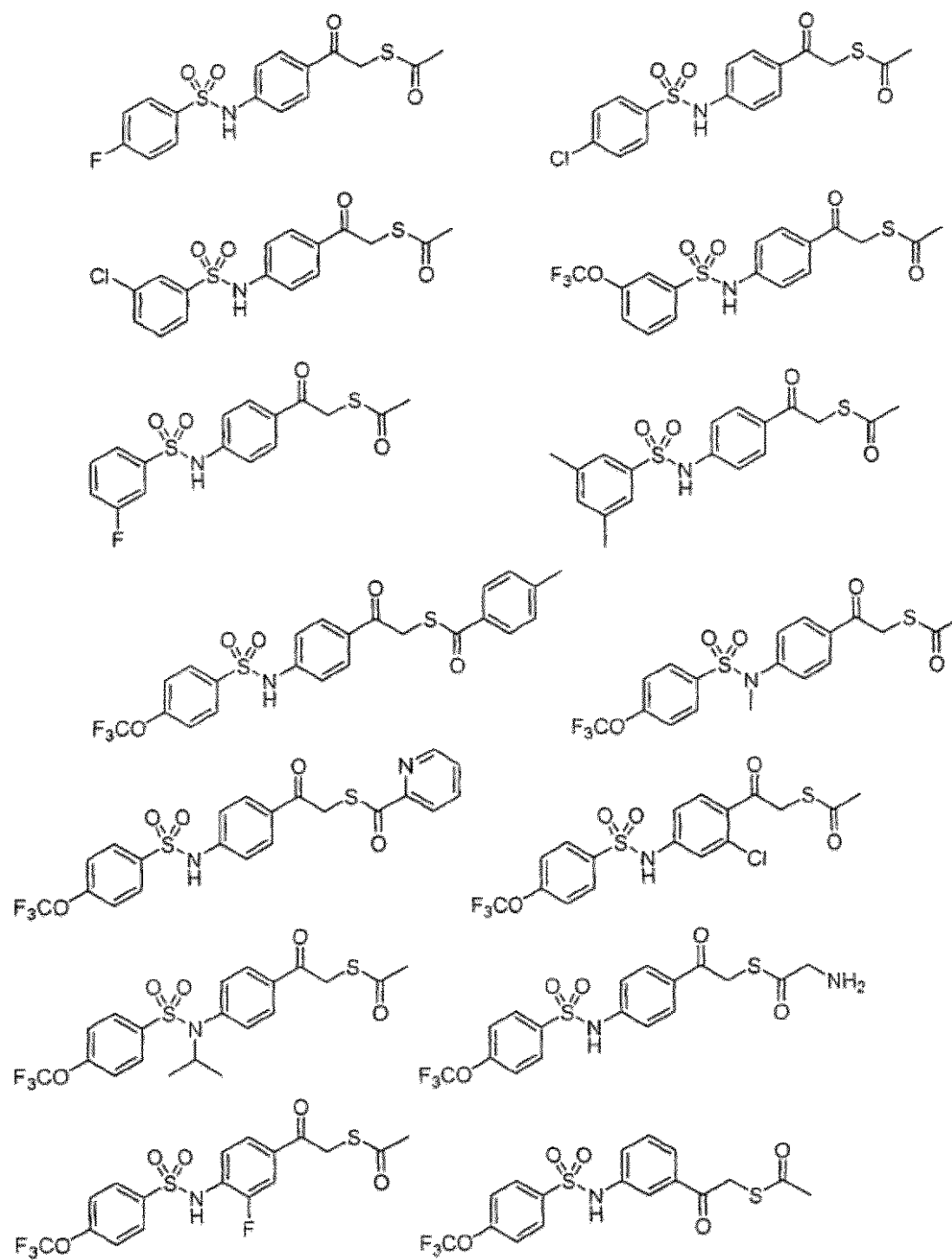
30



40



【化 19】



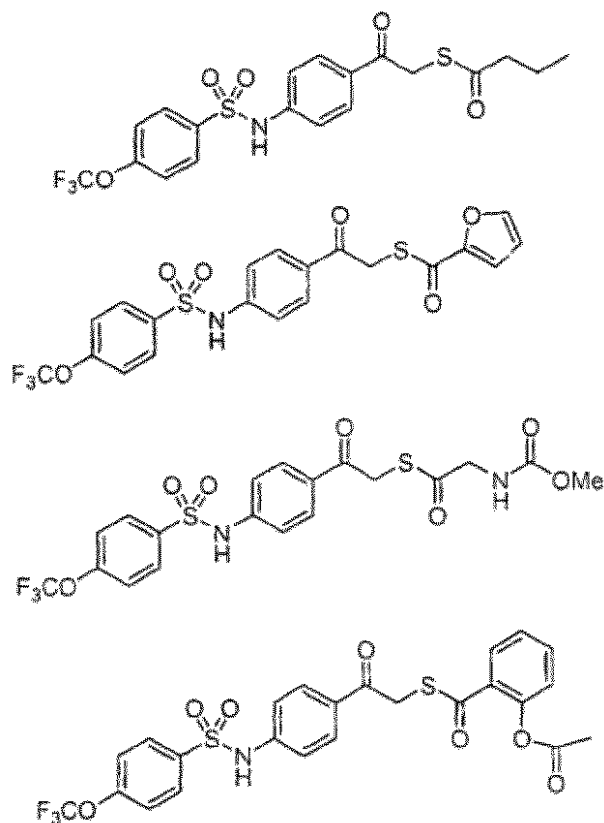
10

20

30

40

【化 2 0】



10

20

【0057】

構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (VI) または (VII) を有する N-スルホンアミド部分であり、そして G_3 は X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族で構成され、ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N-アリール N-アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N-アルキルカルボキサミド、N-ハロアルキルカルボキサミド、N-シクロアルキルカルボキサミド、N-アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、

30

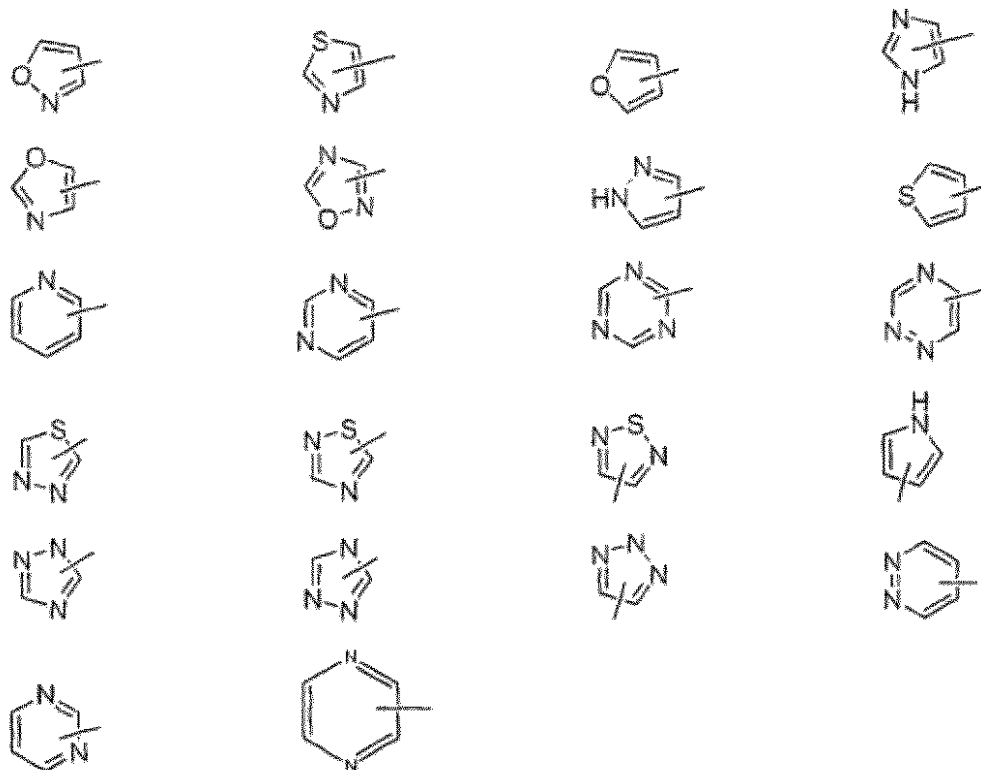
40

50

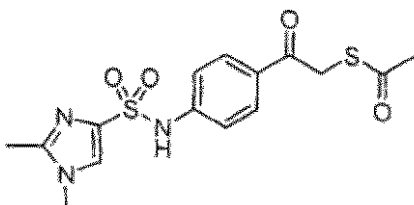
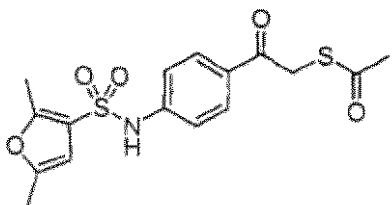
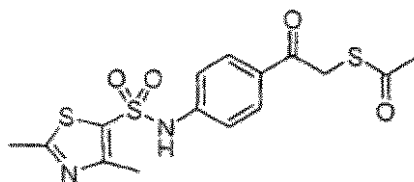
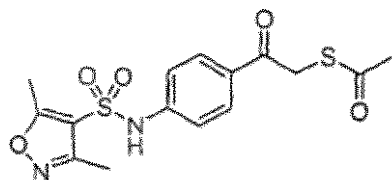
アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選ばれる。個々の実施例では、 G_3 は次の内どれを選んでもよい。

【化 2 1】

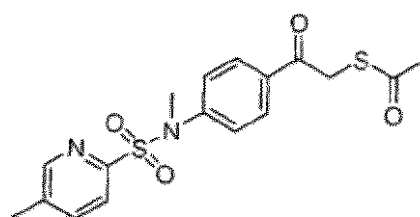
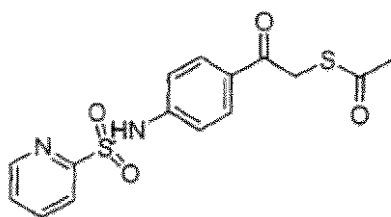
10



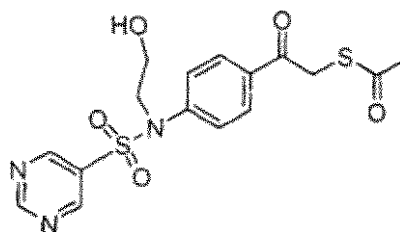
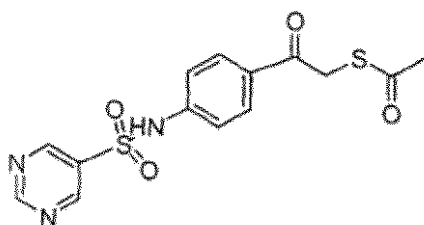
【化 2 2】



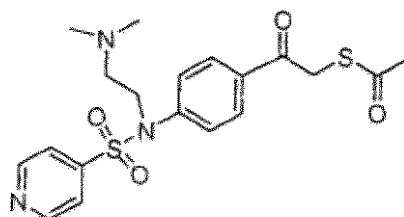
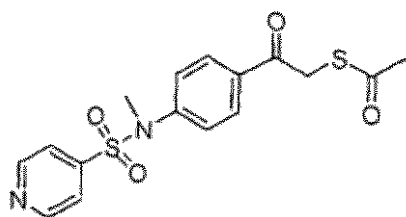
10



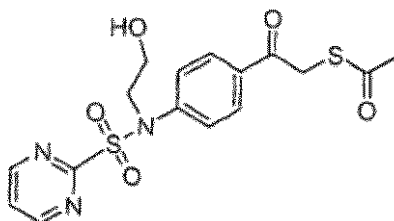
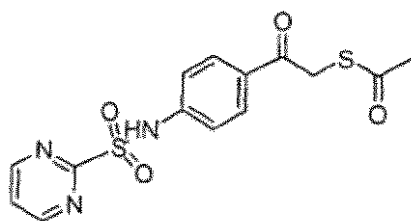
20



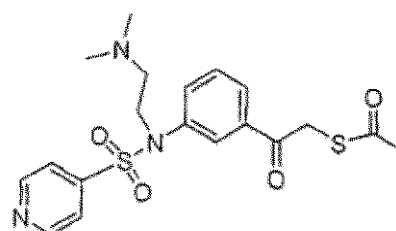
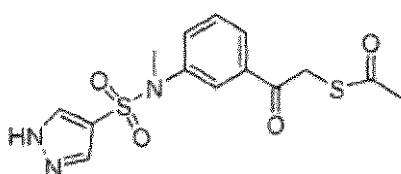
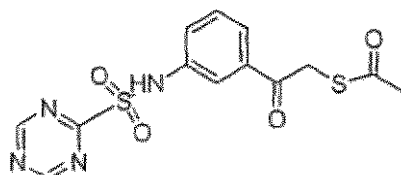
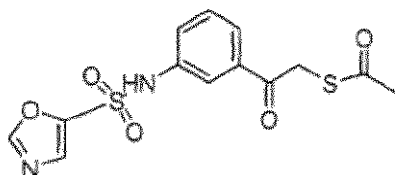
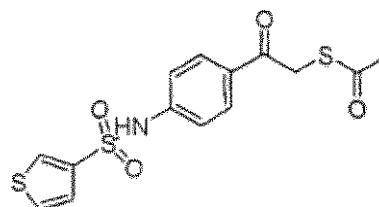
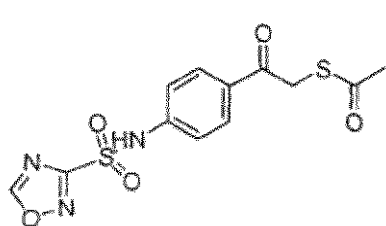
30



40



【化 2 3】



10

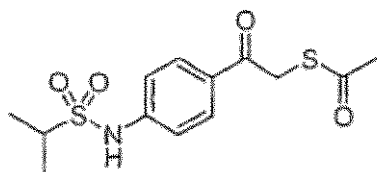
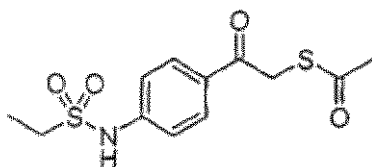
20

【0059】

構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (VI) または (VII) を有する N-スルホンアミド部分であり、そして G_3 は任意に置換されたアルキルである。さらなる実施例では、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は製薬的に許容される酸、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_3 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。個々の実施例として、以下を含む。

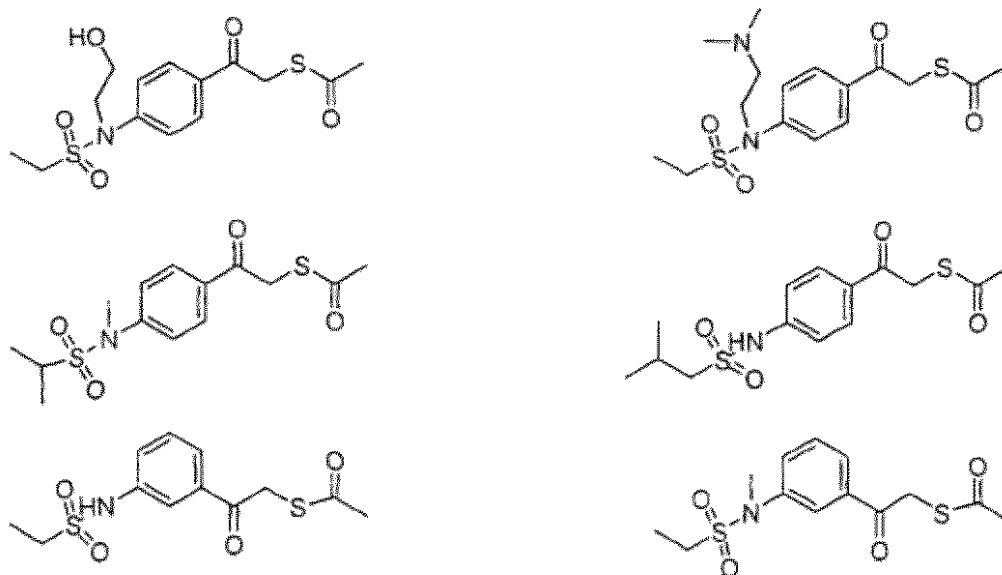
30

【化 2 4】



40

【化 2 5】



10

【 0 0 6 0】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は、以下に示す様に構造 (X) または (XI) を有する S スルホンアミド部分である。

20

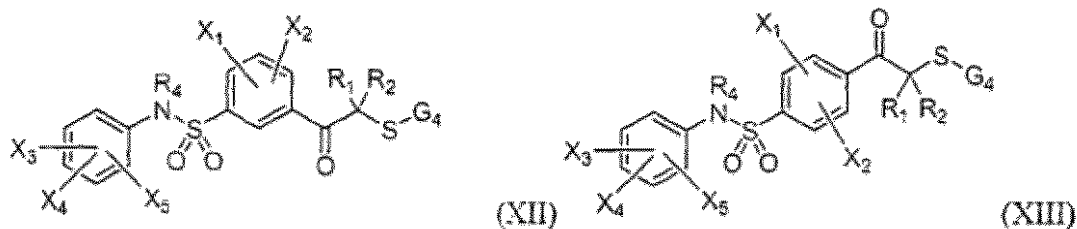
【化 2 6】



30

さらなる実施例では、 G_3 は構造 (XII) または (XIII) の任意に置換されたフェニルであり

【化 2 7】



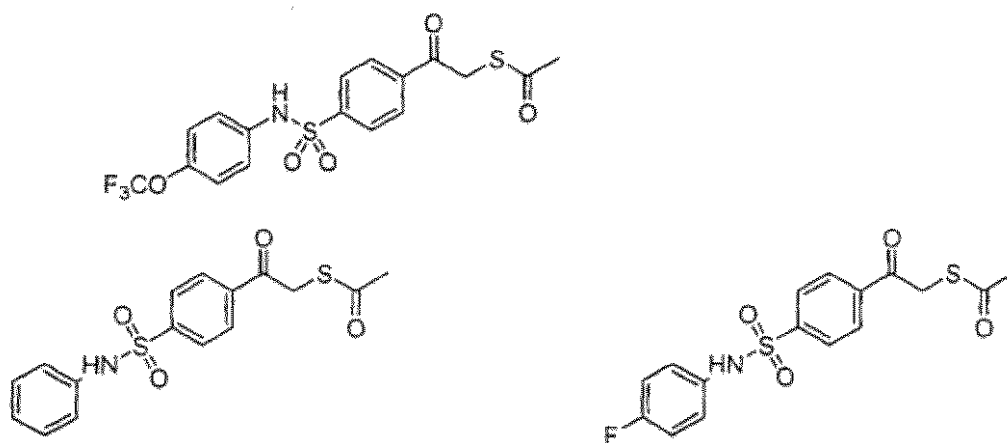
40

ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、 N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、 N アルキルカルボキサミド、 N ハロアルキルカルボキサミド、 N シクロアルキルカルボキサミド、 N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、

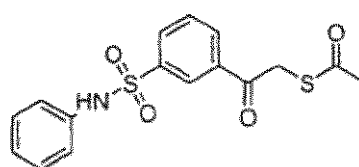
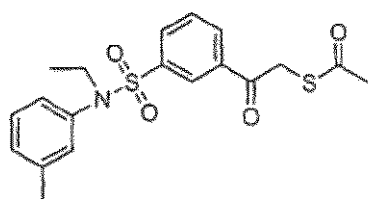
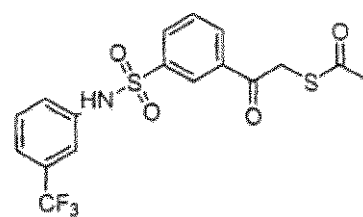
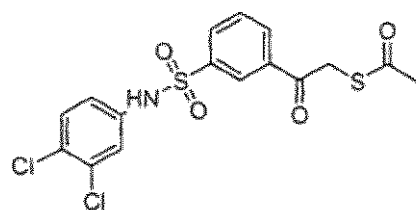
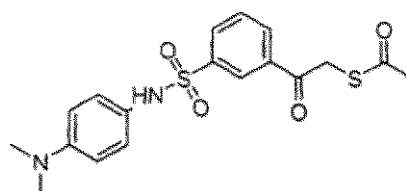
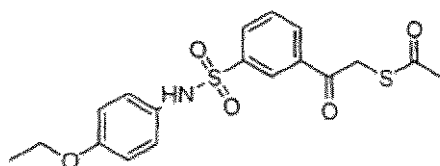
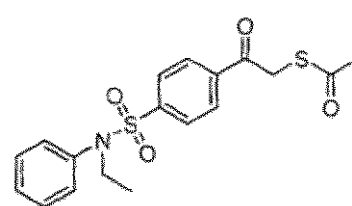
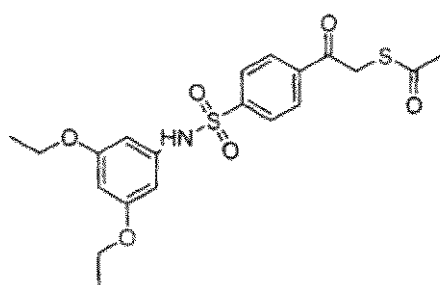
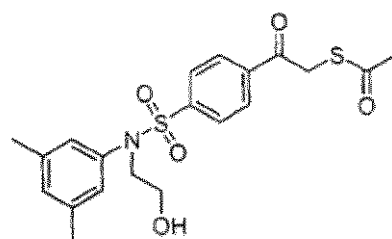
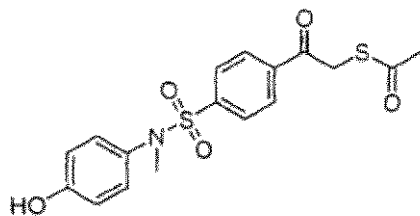
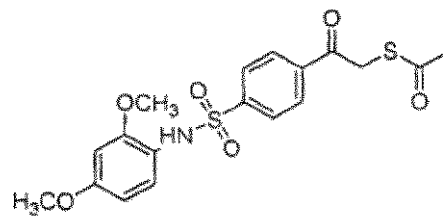
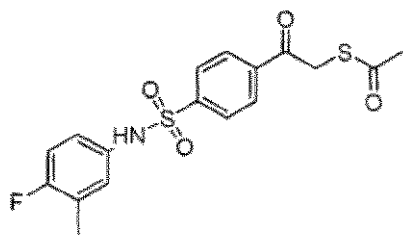
50

アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。さらなる実施例では、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は製薬的に許容される酸であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。個々の実施例として、以下を含む。

【化 28】



【化 29】



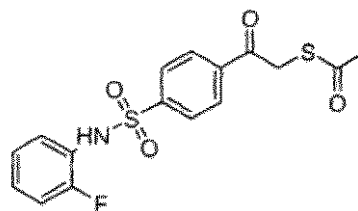
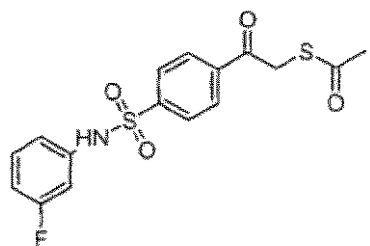
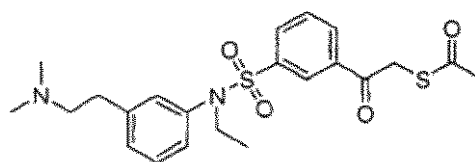
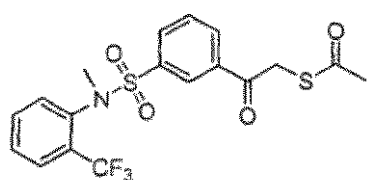
10

20

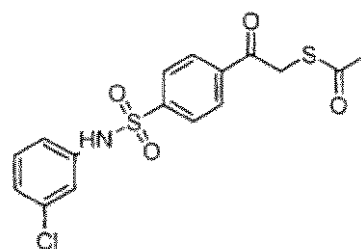
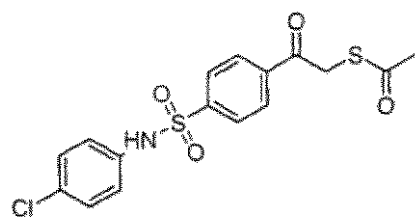
30

40

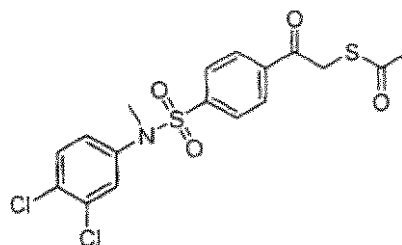
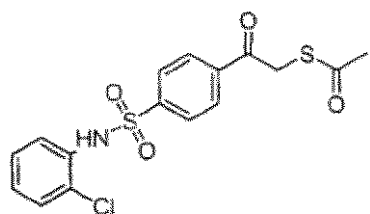
【化 3 0】



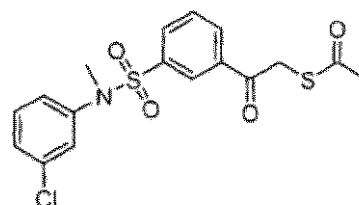
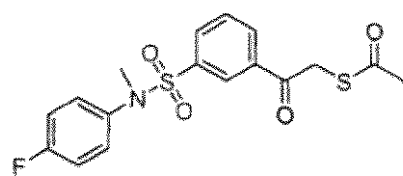
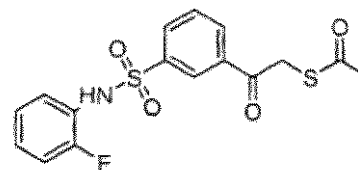
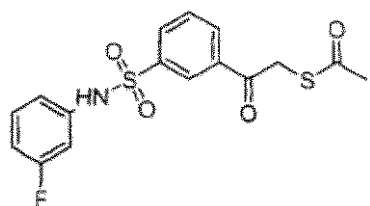
10



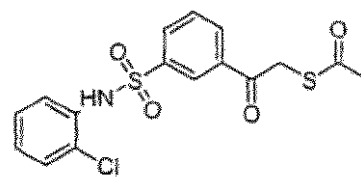
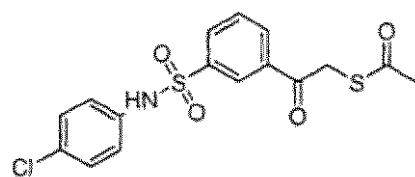
20



30



40

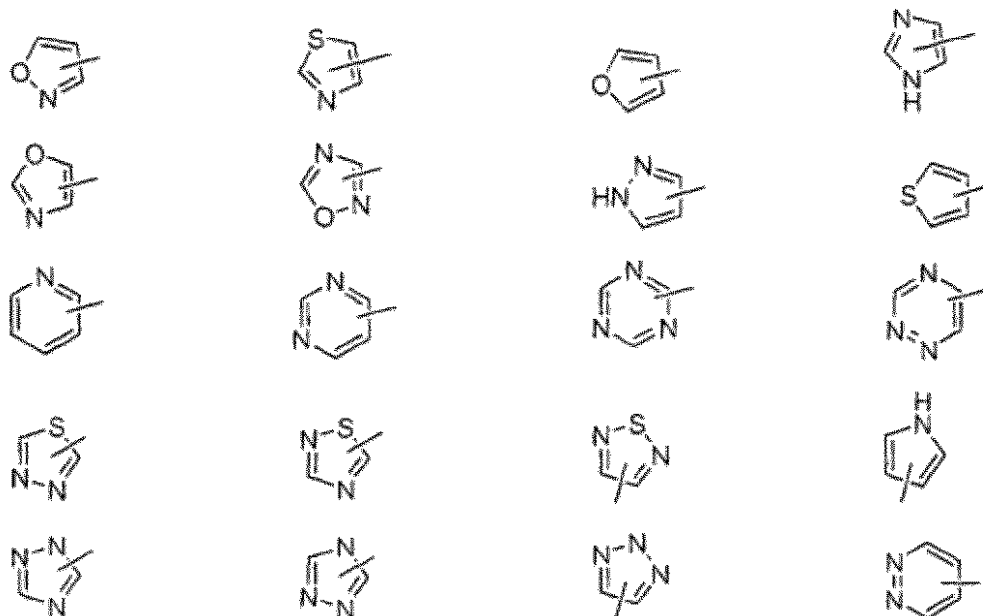


【0061】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (X) または (XI) を有する S スルホンアミド部分であり、 G_3 は、以下に示す様に X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族でもよい。

50

【化 3 1】



10

20

30

40

ここで X 3、X 4 および X 5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアリール、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。

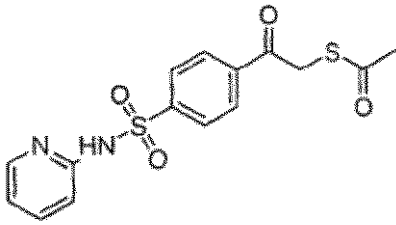
【0062】

前節に記載の構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、G₁ は構造 (I V) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、G₂ は、構造 (X) または (X I) を有する S スルホンアミド部分であり、G₃ は、前節に記載のとおり X₃、X

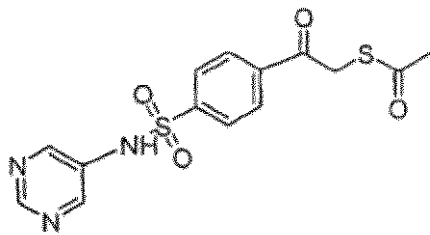
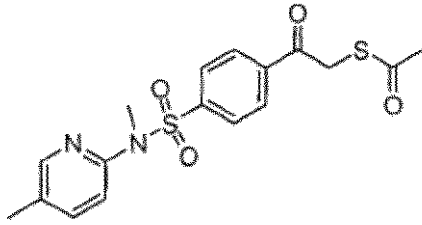
50

4、 X_5 によって任意に置換された5または6員ヘテロ芳香族でもよく、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシルであり、ここで R_E は製薬的に許容される酸であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。個々の実施例として、以下を含む。

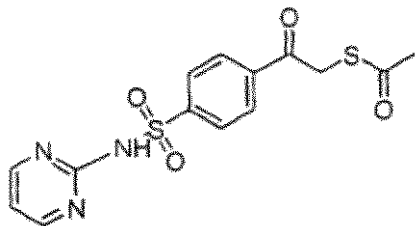
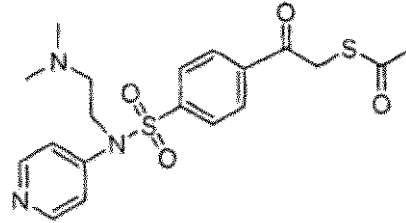
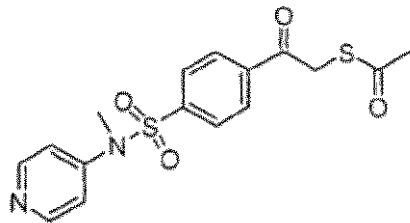
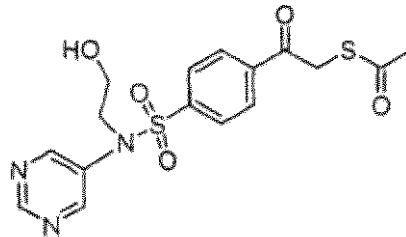
【化32】



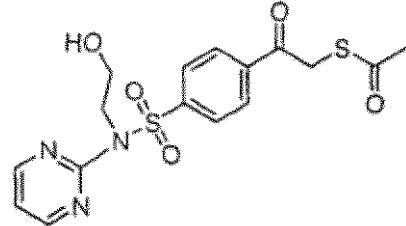
10



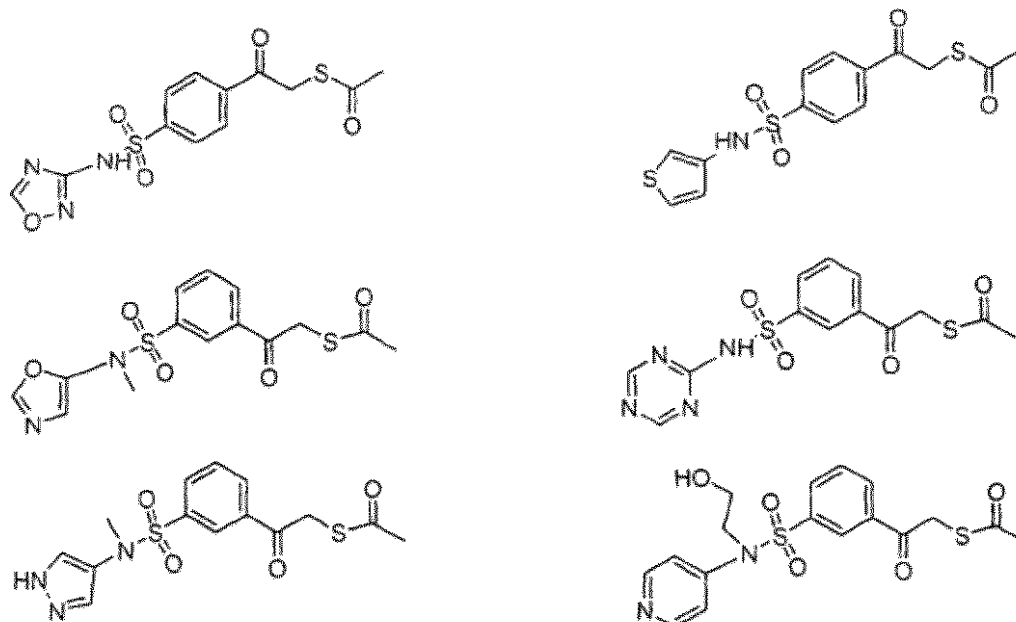
20



30



【化 3 3】



10

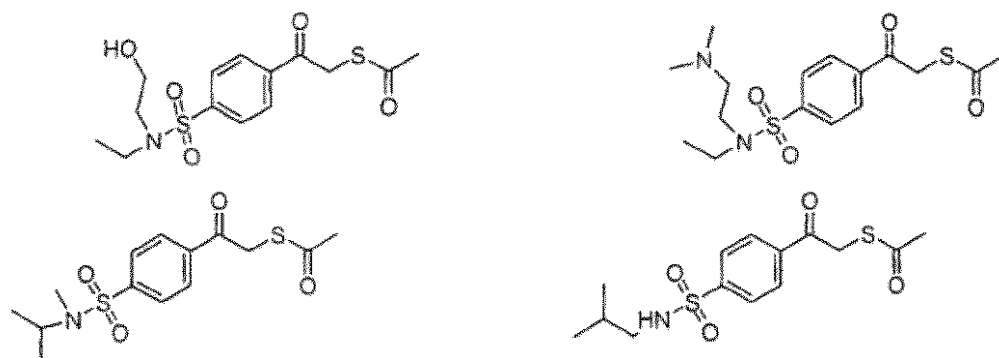
【0063】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (IV) または (V) を有する任意に置換されたフェニルであり、 G_2 は構造 (X) または (XI) を有する S スルホンアミド部分である。 G_3 は任意に置換されたアルキルでもよい。さらなる実施例では、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてチオエステルを形成する)、任意に置換されたチオール (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてジスルフィドを形成する)、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアート形成する) であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。個々の実施例として、以下を含む。

20

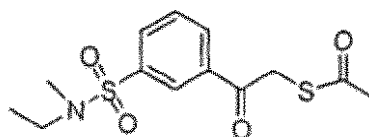
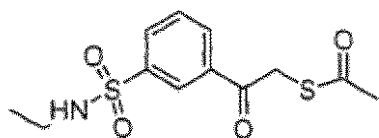
30

【化 3 4】



40

【化 3 5】

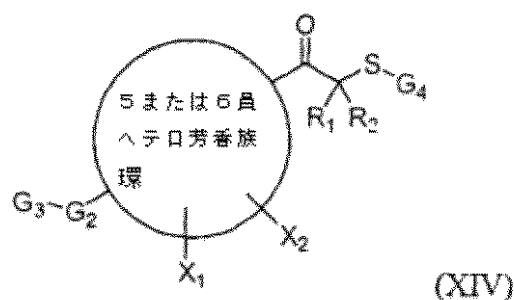


【0064】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、

10

【化 3 6】



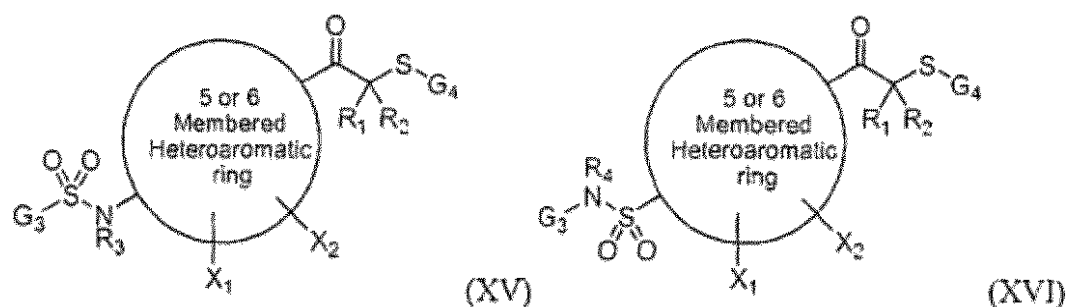
20

ここで X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低アルキル、任意に置換された低アルコキシからそれぞれ独立的に選択される。

【0065】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) の N-スルホンアミド部分を有するスルホンアミドまたは構造 (XVI) の S-スルホンアミド部分であり、

【化 3 7】



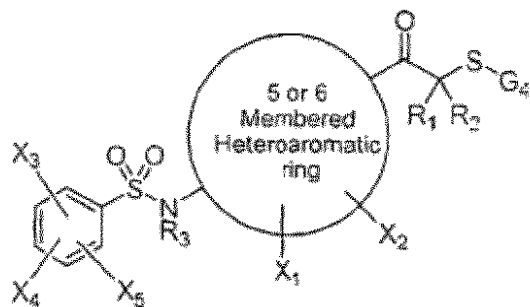
30

【0066】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) の N-スルホンアミド部分を有するスルホンアミドまたは S-スルホンアミド (XVI) であり、そして G_3 は構造 (XVII) の任意に置換されたフェニルであり、

40

【化 3 8】



(XVII)

10

ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、 N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、 N アルキルカルボキサミド、 N ハロアルキルカルボキサミド、 N シクロアルキルカルボキサミド、 N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。

20

30

40

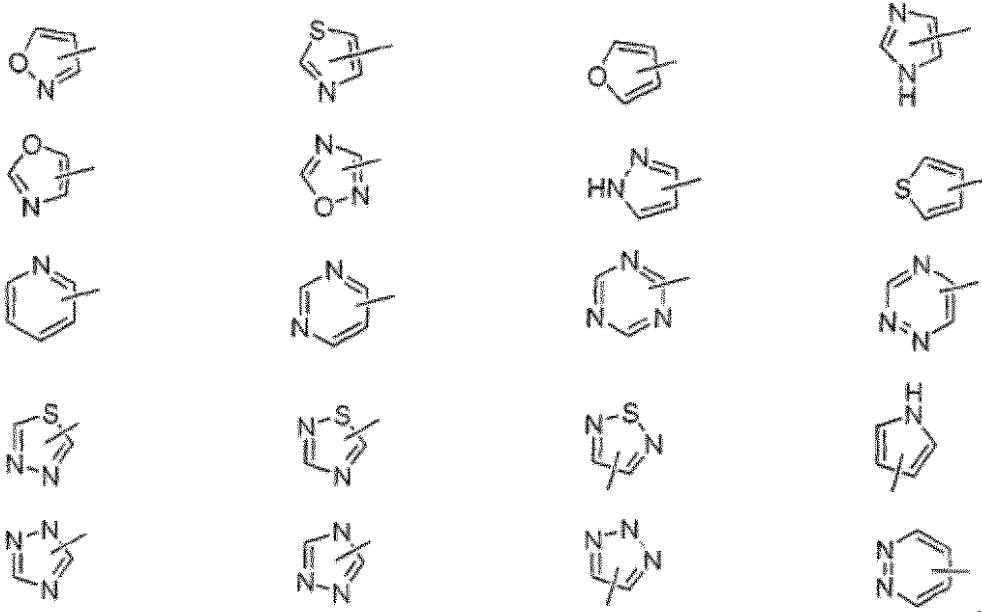
【0067】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) の N スルホンアミド部分を有するスルホンアミドまたは S スルホンアミド (XVI) であり、そして G_3 は構造 (XVII) の任意に置換されたフェニルであり、ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、前節の記載の様に選択され、 G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール (ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてジスルフィドを形成する)、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアート形成する) であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に

50

任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_3 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。これらの実施例では、 G_1 は次の中のどれでもよい：

【化 3 9】



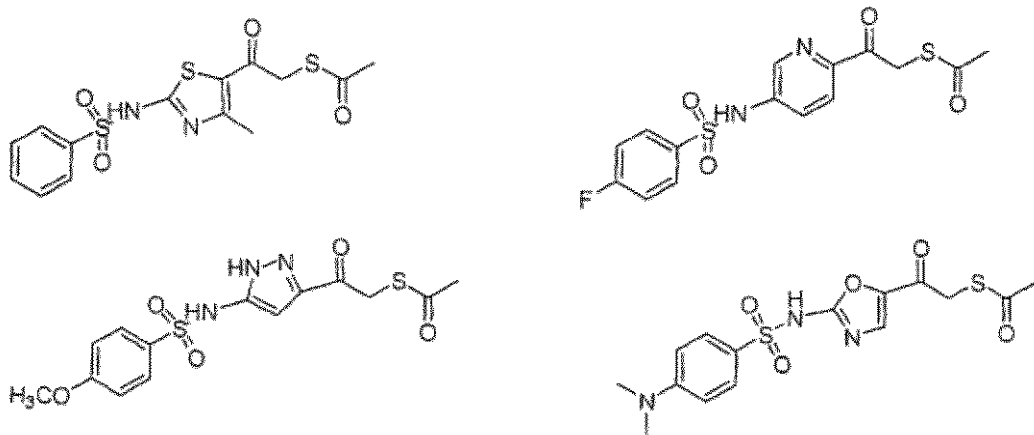
10

20

【 0 0 6 8 】

個々の実施例は以下を含む。

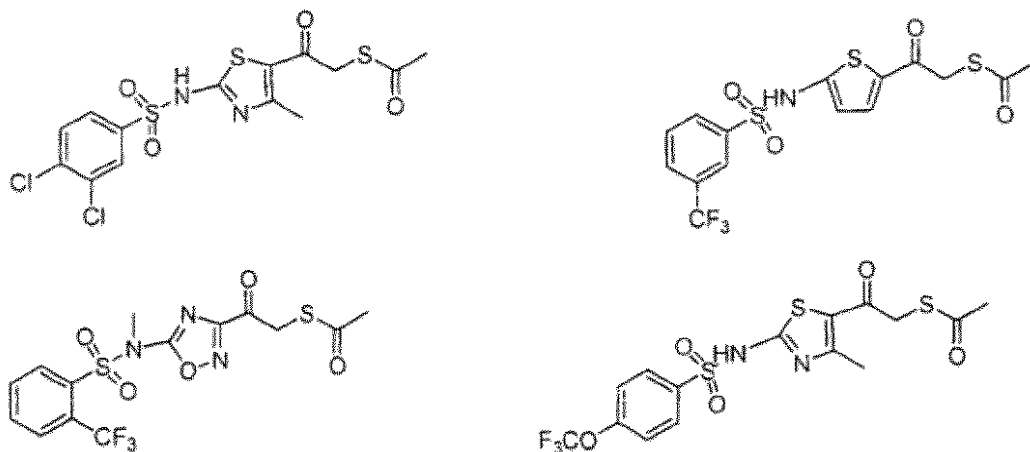
【化 4 0】



30

40

【化 4 1】



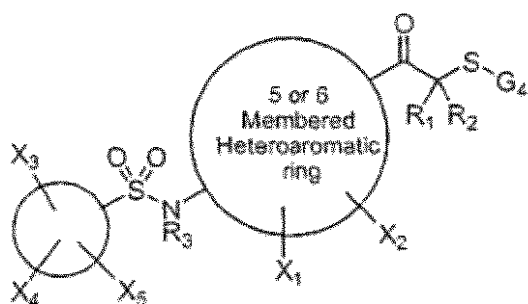
10

【0069】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) を有するスルホンアミド部分または S スルホンアミド (XVI) であり、そして G_3 は構造 (XVII) の X_3 、 X_4 、 X_5 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、

20

【化 4 2】



(XVIII)

30

ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテ

40

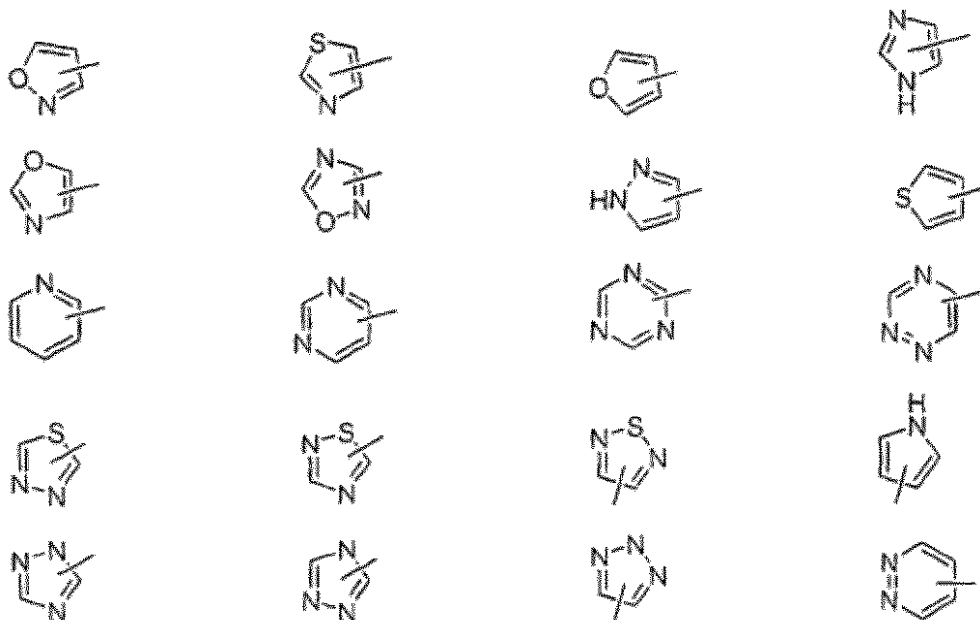
50

10

20

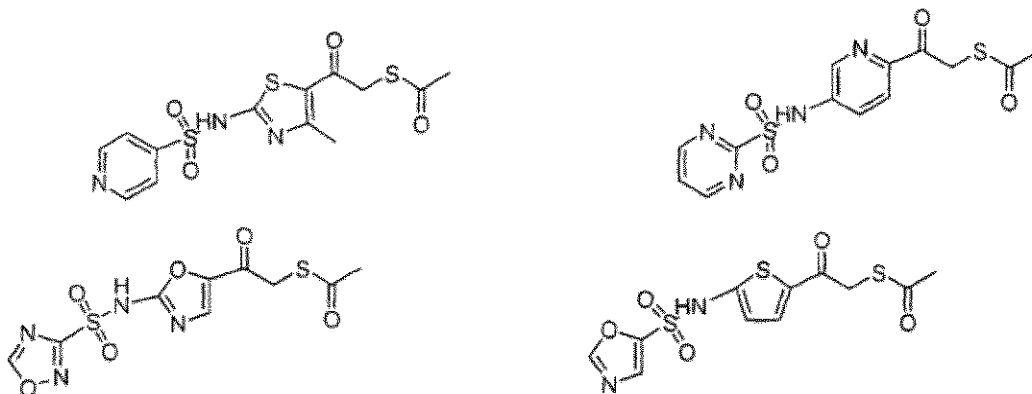
30

40



個々の実施例は以下を含む。

【化 4 4】



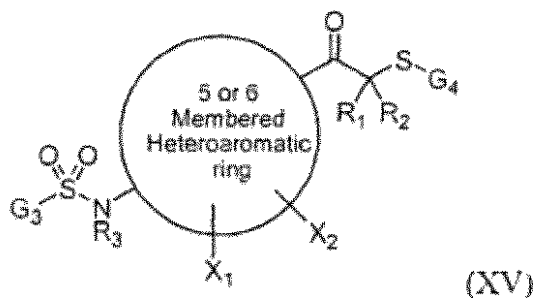
10

【0072】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) を有する N スルホンアミド部分であり、ここで G_3 は任意に置換されたアルキルを構成する。

【化 4 5】

20



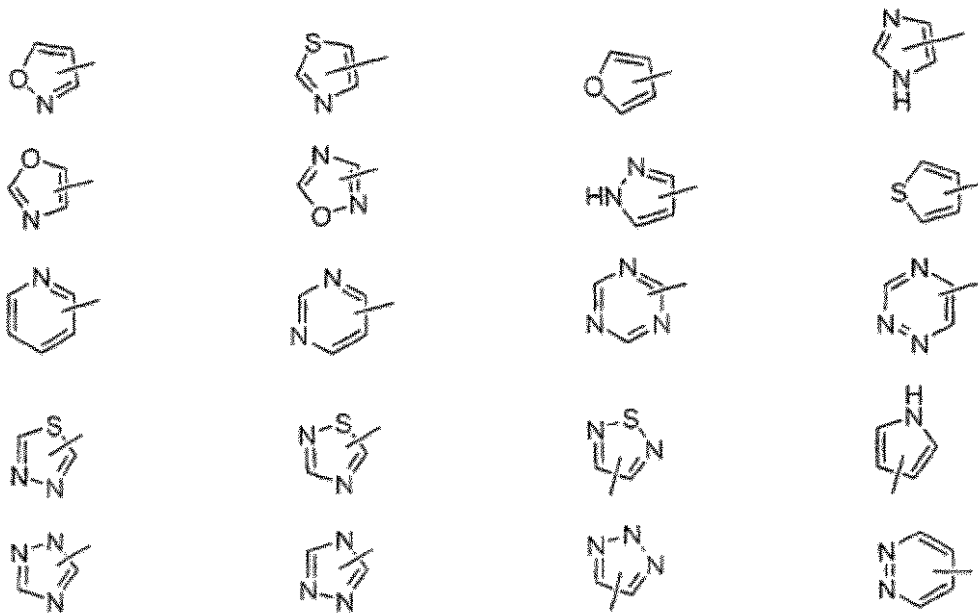
【0073】

30

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) を有する N スルホンアミド部分であり、 G_3 は任意に置換されたアルキルを構成し、そして G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてジスルフィドを形成する)、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアート形成する) であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_3 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。これらの実施例では、 G_1 は次の中で選べる。

40

【化 4 6】



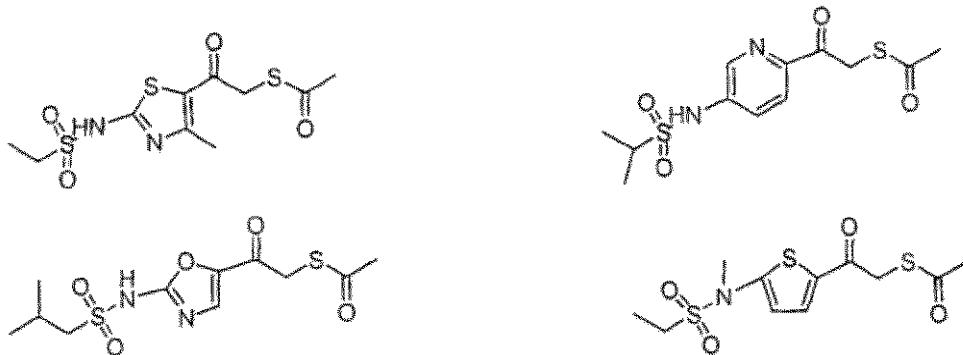
10

【0074】

個々の実施例は以下を含む。

20

【化 4 7】

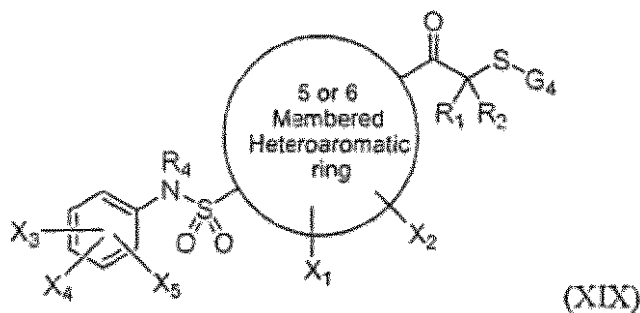


30

【0075】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造 (XV) を有する N-スルホンアミド部分または S-スルホンアミド (XVI) であり、そして G_3 は構造 (XIX) の任意に置換されたフェニルであり、

【化 4 8】



40

ここで X_3 、 X_4 および X_5 は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N-アリール-N-アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、アルコシカルボニルアルケニルオキシ、アラルカノイルアルコキシ、アラルケノイル

50

、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアラルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルキルアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリアルチオ、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、アリアルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アリアルアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリアルアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アラルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリアル、アルキルアミノアリアル、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。

10

20

30

40

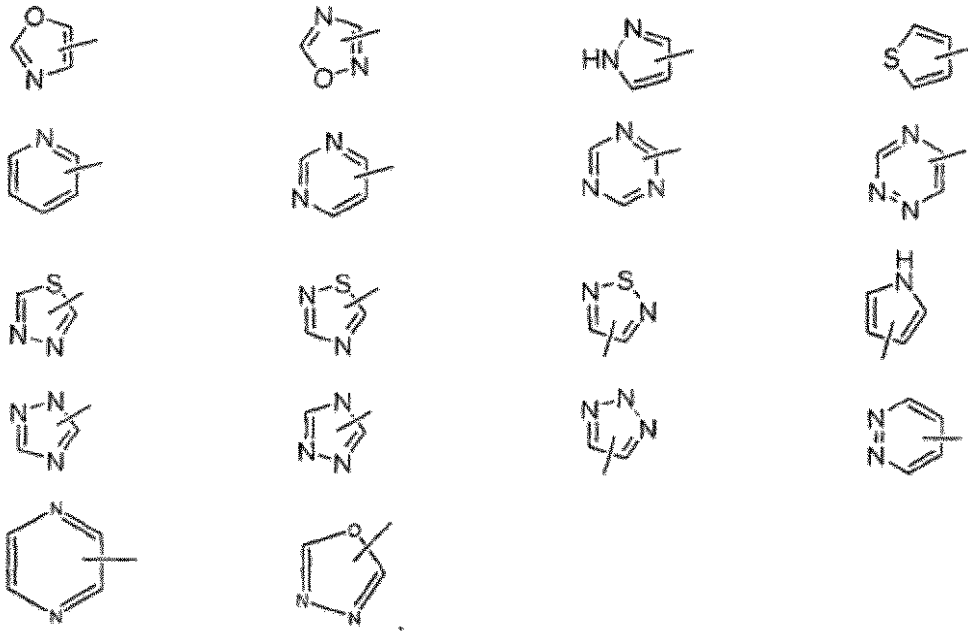
【0076】

上記構造式(I)を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造(XIV)の X_1 、 X_2 によって任意に置換された5または6員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は構造(XV)を有するN スルホンアミド部分またはS スルホンアミド(XVI)であり、 G_3 は、前節の記載の様に構造(XIX)の任意に置換されたフェニルであり、そして G_4 は式 $C(O)R_E$ の任意に置換されたアシル(ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール(ここで G_4 は硫黄と組み合わされてジスルフィドを形成する)、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ (ここで G_4 は硫黄と組み合わされてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアートを形成する)であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。これらの実施例では、 G_1 は次の中から選べる。

【化49】



【化 5 0】



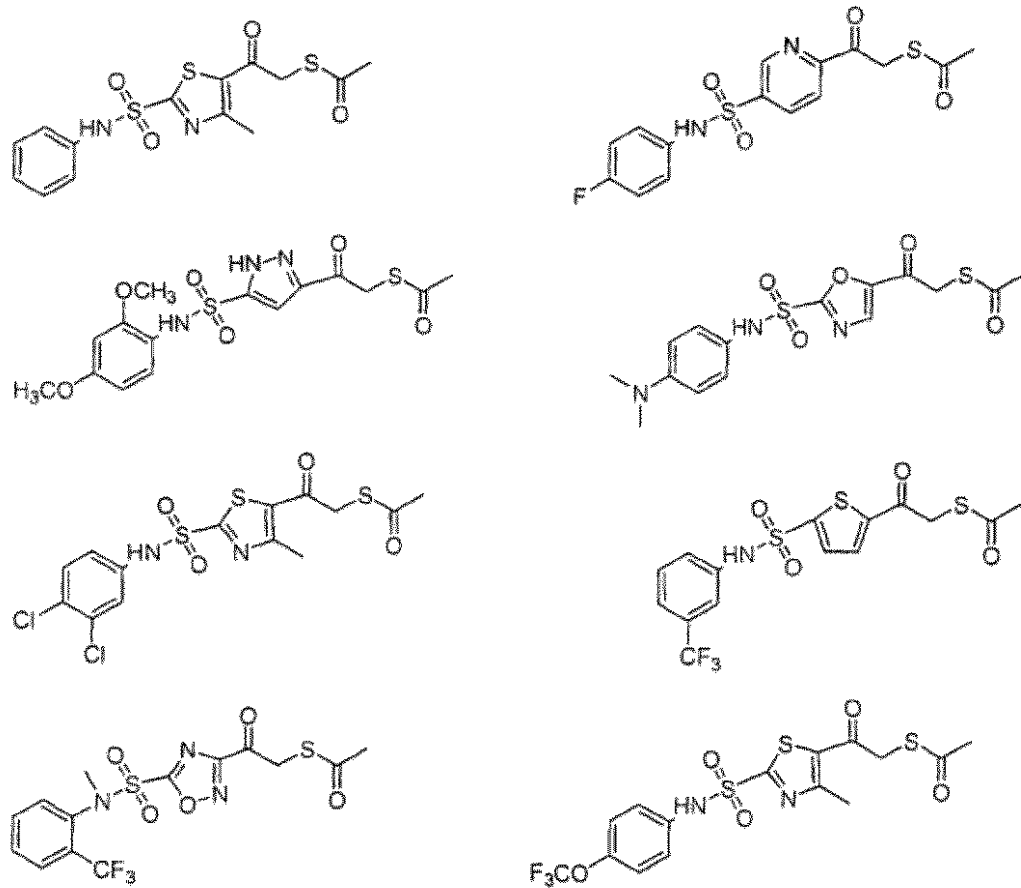
10

【 0 0 7 7】

個々の実施例は以下を含む。

20

【化 5 1】



30

40

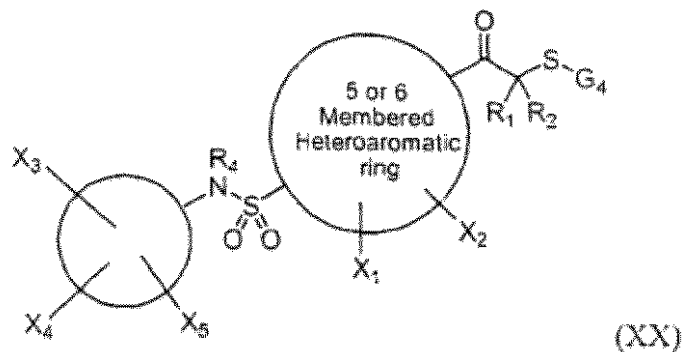
【 0 0 7 8】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は S スル

50

ホンアミド (XVI) であり、そして G₃ は構造 (XVII) の任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、G₃ は構造 (XX) の X₃、X₄、X₅ によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族でもよい。

【化 5 2】



ここで X₃、X₄ および X₅ は、水素、パーハロアリルオキシ、アルカノイルアルキル、N アリール N アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アララルカノイルアルコキシ、アラルケノイル、N アルキルカルボキサミド、N ハロアルキルカルボキサミド、N シクロアルキルカルボキサミド、N アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、ヘテロアララルキルチオ、ヘテロアラルコキシル、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アララルキルアリール、アララルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロシクリル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリールアミノ、アララルキルアミノ、アリルチオ、アリルチオアルキル、アルキルスルホニル、ヘテロアリルチオ、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アララルカノイル、ヘテロアララルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル基、ヒドロキシハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリルオキシ、アラルコキシル、飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリルオキシ、ヘテロアリルオキシアルキル、ヘテロアララルキル、アリールアルケニル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボイルアミド、アリールアミドカルボイルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアミド、カルボキサミドアルキル、シアノシクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシカルボニル、アララルキルチオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリール、アルキルアミノアリール、アシルアミノ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、またはアミノチオカルボニルアミノアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。

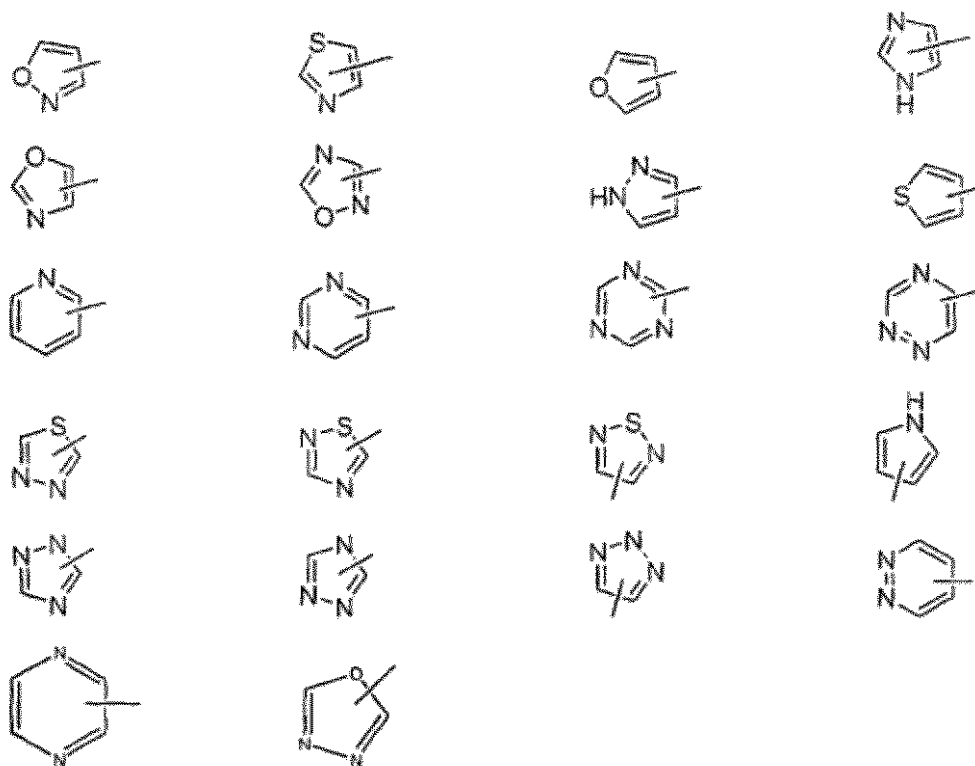
【0079】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、G₁ は構造 (XIV) の X₁、X₂ によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、G₂ は S スルホンアミド (XVI) であり、そして G₃ は構造 (XVII) の任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、G₃ は構造 (XX) の X₃、X₄、X₅ によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族でもよく、そして G₄ は式 C(O)R_E の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキ

ルチオール（ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてジスルフィドを形成する）、および $P(O)(OR_5)_2$ または $P(O)(OH)_2$ （ここで G_4 は硫黄と組み合わせられてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアートを形成する）であり、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X_1 および X_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。 R_4 は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。さらなる実施例では、 G_1 および G_3 は次の中からそれぞれ独立して選択できる。

【化 5 3】

10



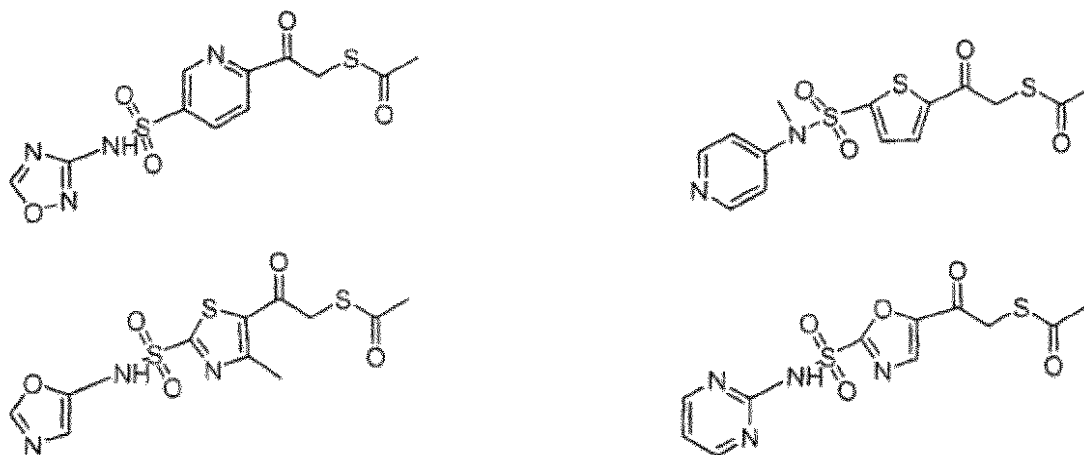
20

30

【0080】

個々の実施例は以下を含む。

【化 5 4】



40

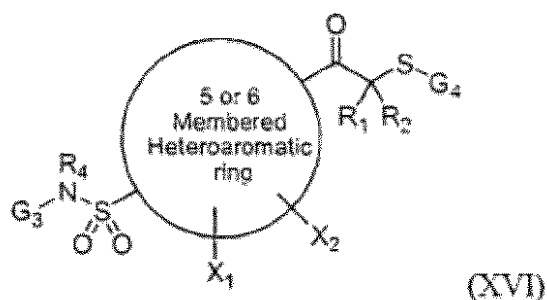
【0081】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、 G_1 は構造 (XIV) の X_1 、 X_2 によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、 G_2 は S スル

50

ホンアミド (XVI) であり、そして G₃ は任意に置換されたアルキルである。

【化 55】



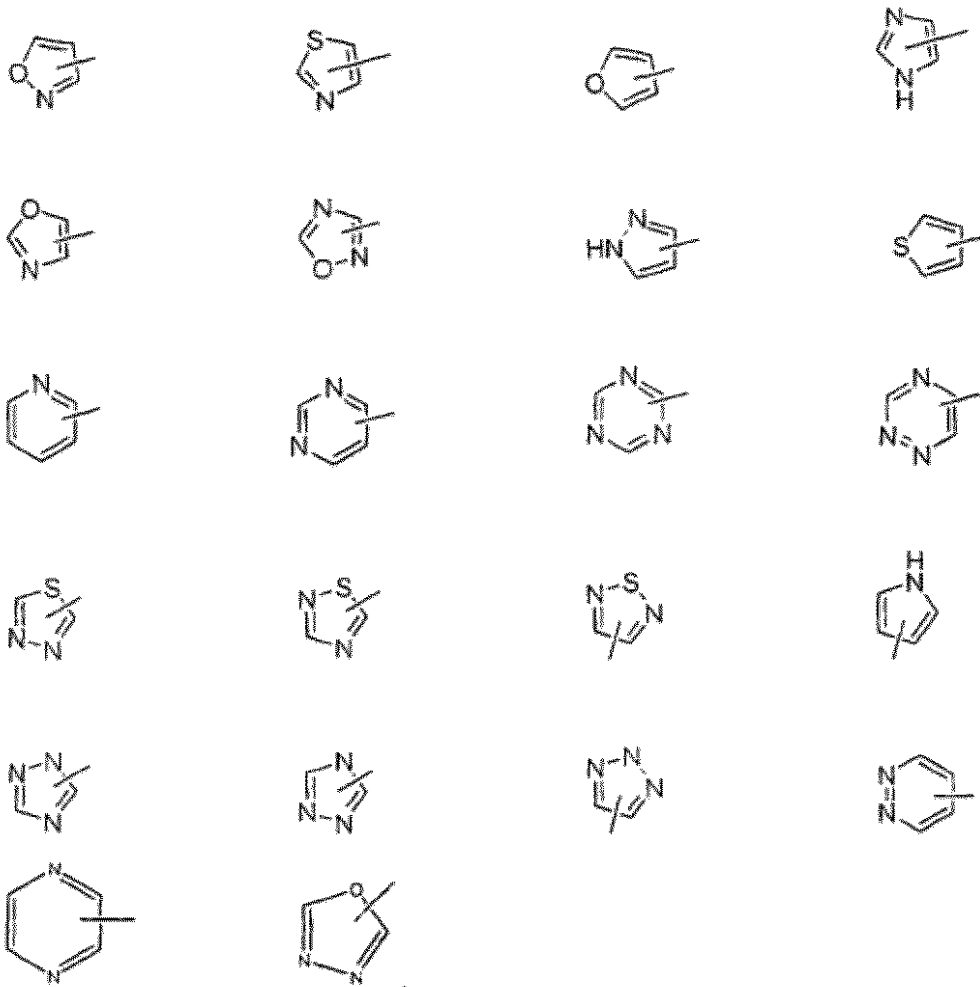
10

【0082】

上記構造式 (I) を有する化合物の幾つかの実施例において、G₁ は構造 (XIV) の X₁、X₂ によって任意に置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族であり、G₂ は S スルホンアミド (XVI) であり、G₃ は任意に置換されたアルキルであり、そして G₄ は式 C(O)R_E の任意に置換されたアシル (ここで R_E は製薬的に許容される酸である)、任意に置換されたアルキルチオール (ここで G₄ は硫黄と組み合わされてジスルフィドを形成する)、および P(O)(OR₅)₂ または P(O)(OH)₂ (ここで G₄ は硫黄と組み合わされてホスホロチオアートジエステルまたはホスホロチオアートを形成する) であり、R₁ および R₂ は、それぞれ独立して水素、低アルキルであるか、または、R₁ および R₂ は共に任意に置換されたシクロアルキルを形成し、そして X₁ および X₂ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低アルキル、低パーハロアルキル、低アルコキシおよび低パーハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される。R₄ は、水素、任意に置換された低アルキル、または水溶解度を与える構造要素でもよい。さらなる実施例では、G₁ は次の中から選べる。

20

【化 5 6】



10

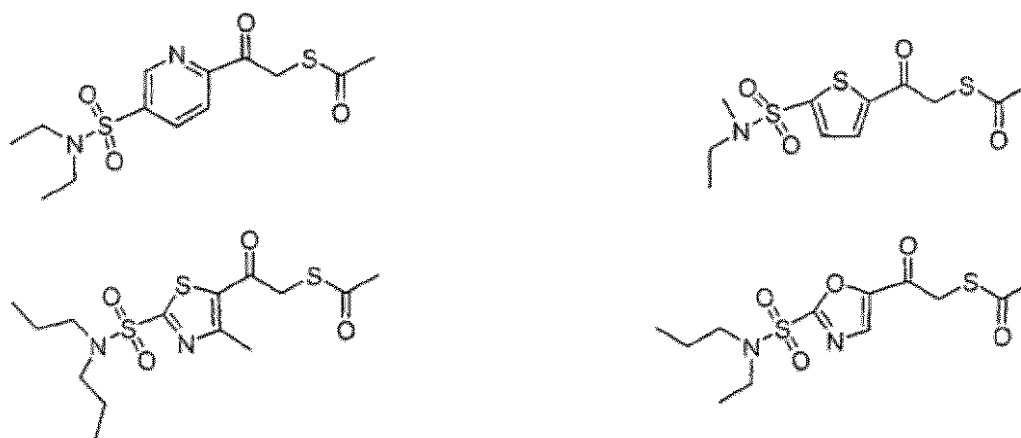
20

【 0 0 8 3 】

個々の実施例は以下を含む。

30

【化 5 7】

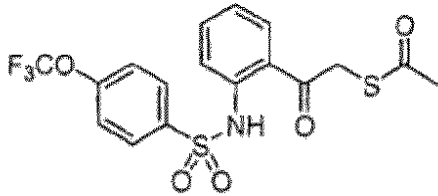


40

【 0 0 8 4 】

構造式 (I) を有する化合物の実施形態の一例は、以下から成る構造を有する。

【化 5 8】



【 0 0 8 5 】

もう一つの側面から、本発明は例で説明された化合物から選択された化合物、またはその製薬的に許容される塩、エステル、アミド、またはそのプロドラッグに関するものである。

10

【 0 0 8 6 】

本発明の模範的な化合物および製薬的に許容されるエステルまたはそのプロドラッグは、式 (I) の化合物のジスルフィドダイマー、メルカプタン、およびチオエステルを含むが、それに限定されない。

【 0 0 8 7 】

もう一つの側面から、本発明は例で説明された化合物から選択された化合物、またはその製薬的に許容される塩、エステル、アミド、またはそのプロドラッグに関するものである。

本発明の模範的な化合物およびその製薬的に許容されるエステルまたはそのプロドラッグは、式 (I) の化合物のジスルフィドダイマー、メルカプタン、およびチオエステルを含むが、それに限定されない。

20

【 0 0 8 8 】

発明の化合物の用法

一つの側面に従って、本発明は、各化合物がヒストンデアセチラーゼ (H D A C) の触媒活性を抑制することができる、式 (I) の化合物を提供するものである。もう一つの側面では、本発明はヒストンデアセチラーゼ (H D A C) の触媒活性を抑制することができる、式 (I) の化合物を構成する薬剤組成を提供するものである。

【 0 0 8 9 】

もう一つの側面に従って、本発明は H D A C の細胞機能を抑制することができる、式 (I) の化合物を提供するものである。もう一つの側面では、本発明はヒストンデアセチラーゼ (H D A C) の細胞機能を抑制することができる、構造式 (I) の化合物を構成する薬剤組成を提供するものである。

30

【 0 0 9 0 】

発明のさらに別の側面に従って、本発明は、ある種の病気または病状を治療する方法と組成を提供するものである。方法と組成は、癌、自己免疫疾患、組織損傷、中枢神経系障害、神経変性障害、繊維症、骨疾患、および血管形成が病因となる疾患を含むが、それに限定されない病気または病状を、本発明の化合物を使って治療するために提供されるものである。

【 0 0 9 1 】

一つの側面に従って、発明の方法と組成は癌の治療のために用いられる。幾つかの実施例において、癌という用語は、結腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌および前立腺癌、腫瘍浸潤、腫瘍増殖、腫瘍移転、および口腔および咽頭癌 (唇、舌、口、咽頭)、食道、胃、小腸、大腸、直腸、肝臓および胆汁道、副脾、喉頭、骨、結合組織、皮膚、子宮頸、子宮内膜体、精巣、膀胱、腎臓および他の尿路組織、眼、脳および中枢神経、甲状腺および内分泌線などの疾患を表し、またそれらから選択されたものであるが、これに限定されるものではない。癌という用語はまた、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫および白血病 (慢性リンパ球性白血球) を含む悪性造血、およびリンパ球性、顆粒球性および単球性を含むリンパ腫も包含する。発明の方法と組成を用いて治療できる付加的種類の癌は、副腎癌、血管肉腫、星状細胞種、聴神経腫、未分化星状細胞種、基底細胞癌、プラストグリオ

40

50

ーマ (Blastoglioma)、軟骨肉腫、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、皮膚黒色腫、嚢胞線癌、内皮肉腫、胎生期癌、上衣細胞腫、ユーイング腫瘍、上皮癌、繊維肉腫、胃癌、尿生殖路癌、多形性膠芽腫、頭部および頸部癌、血管芽細胞腫、肝細胞癌、肝臓癌、カポジ肉腫、大細胞癌、喉頭の癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、リンパ系の癌、リンパ腫、リンパ血管肉腫、リンパ管内皮肉腫、延髄甲状腺癌腫、髄芽腫、髄膜腫胸膜中皮腫、骨髓腫、粘液肉腫神経芽腫、神経線維肉腫、乏突起膠腫、骨原性肉腫、上皮卵巢癌、乳頭癌、乳頭線癌、副甲状腺腫瘍、褐色細胞腫、松果体腫、形質細胞腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、脂線癌、セミノーマ、皮膚癌、メラノーマ、小細胞肺癌、扁平上皮癌、汗腺癌、滑液腫瘍、甲状腺癌、ブドウ膜メラノーマ、およびウィルムス腫瘍を含むが、これに限定されるものではない。

10

【 0 0 9 2 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、脳癌、骨癌、白血病、リンパ腫、基底細胞癌、腺癌などの上皮細胞由来の新生組織形成 (上皮癌)、唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、および胃癌などの消化管癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、副脾癌、卵巢癌、頸部癌、肺癌、乳癌、および扁平上皮細胞および基底細胞癌などの皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌、および、体全体の上皮細胞に影響するその他の既知癌を含むが、これに限定されない新生組織形成を阻止するために用いられる。新生組織形成は、消化管癌、肝臓癌、膀胱癌、副脾癌、卵巢癌、前立腺癌、頸部癌、肺癌、乳癌、および扁平上皮細胞、基底細胞癌などの皮膚癌から選択できる。

20

【 0 0 9 3 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は以下を含むが、これに限定されない自己免疫疾患を治療するために用いられる、神経系を標的とする自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、重症筋無力症、およびギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウなどの膜炎自己免疫ニューロパシー、胃腸系を標的とする自己免疫疾患、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎、血液を標的とする自己免疫疾患、例えば、自己免疫溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫血小板減少症、内分泌腺を標的とする自己免疫疾患、例えば、1型または免疫介在性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫卵巢炎および睾丸炎、副腎の自己免疫疾患、血管を標的とする自己免疫疾患、例えば、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、ベーチェット病などの血管炎、筋骨格系を含む多臓器を標的とする自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、シェーグレン症候群、皮膚を標的とする自己免疫疾患、例えば、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、または頭部白斑。

30

【 0 0 9 4 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、組織障害の性質を持つ病状の治療に用いられ、それら病状は、血管疾患、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、1型糖尿病、重症筋無力症を含む神経筋接合部病、多発性硬化症を含む白質疾患、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏性、負傷後の腫脹、心筋虚血、および同等を含むが、これに限定されるものではない。

40

【 0 0 9 5 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は放射線療法に伴って発生する線維症の治療に用いられる。

【 0 0 9 6 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、家族性大腸腺腫症 (F A P) を含めた腺腫性ポリープを持つ対象者の治療に用いられる。追加として、本化合物および方法は、F A P になる危険性がある患者に対する、ポリープ形成予防にも用いることができる。

【 0 0 9 7 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は鎌状赤血球貧血を含むが、これに限定されない、貧血症またはサラセミアの治療に用いられる。

50

【 0 0 9 8 】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は心血管系病状、例えば、心臓肥大および心不全の治療に用いられる。

【0099】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は関節リウマチ（RA）、炎症性大腸炎（IBD）、潰瘍性大腸炎および乾癬を含むが、それに限定されない炎症状態に関連する病気の治療に用いられる。

【0100】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、パーキンソン病、アルツハイマー病、アルツハイマー型認知症、脳卒中がもたらす中枢神経損傷、虚血および外傷を含むが、それに限定されない一定の中枢神経疾患の治療に用いられる。

10

【0101】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、ハンチントン舞蹈病、脊髄小脳失調1（SCA1）、マチャドジョセフ病（MJD）/脊髄小脳失調3（SCA3）、ケネディー病/脊髄および延髄性筋萎縮（SBMA）および室頂核脳幹淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）を含むが、それに限定されない神経的またはポリグルタミンリピート疾患の治療に用いられる。

【0102】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、低酸素、低血糖症、てんかん、そして中枢神経（CNS）の外傷（脊髄および頭部外傷）では、高圧酸素てんかんおよび毒性、初老期認知症などの認知症、およびAIDS関連認知症、悪液質、シデナム舞蹈病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、コルサコフ症、脳血管障害に関連する悪性、睡眠障害、統合失調症、うつ病、うつ病またはその他の月経前症候群（PMS）、不安神経症および敗血症ショックに関連する症状など、HDAC抑制が有益となる疾患における神経変性または神経壊死を含んだ、神経変性障害の治療に用いられる。

20

【0103】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、破骨細胞および軟骨細胞に関連する骨疾患を含む骨病の治療に用いられる。HDACの活性が破骨細胞形成および軟骨細胞分化のプロセスを規制するため、HDACの阻害剤は破骨細胞および軟骨細胞に関連する全ての骨疾患の治療に有益であることが知られているが、この理論によって限定されることを希望することはない。

30

【0104】

もう一つの側面に従って、発明の方法と組成は、眼疾患および緑内障、網膜神経節変性、眼球虚血、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼球羞明、および眼組織の急性損傷に伴う炎症と痛みなどの血管形成が病因となるその他の病気の治療に用いられる。

【0105】

発明の方法と組成は、人間および非人間対象の治療に用いられる。発明の方法と組成は、コンパニオン・アニマル、珍しい動物、および哺乳類、家畜、げっ歯動物やその他の獣医用途にも適している。幾つかの実施例においては、発明の方法と組成は馬、犬、及び猫の治療に用いられる。

【0106】

ここで用いられる用語、「治療」または「治療する」または「治療法」は、（1）病気の進行速度を低下させ、または、癌の場合には腫瘍サイズを縮小させる、（2）一定の範囲で病気の進行を抑制し、癌の場合には腫瘍移転または腫瘍増殖の一定範囲での減速、好適には停止を意味する、および/または、（3）ことを意味する。従って、ここで用いられる「治療的に効果的な量」という表現は、治療を提供する、または、治療効果をもたらすために投与される、化合物の量を意味する。

40

【0107】

発明のある側面に従って、本発明の化合物は抗腫瘍化合物としての働きをし、そして/または腫瘍の増殖抑制、例えば、腫瘍増殖抑制化合物である。「化合物」という用語を修飾する「抗腫瘍」と「腫瘍増殖抑制」という表現、および「化合物」および/ま

50

たは「腫瘍」という用語を修飾する「抑制」と「減少」は、対象化合物の存在が少なくとも腫瘍の増殖速度の低下と相関性を持つことを意味する。さらに好適には、「抗腫瘍」、「腫瘍 増殖 抑制」、「抑制」および「減少」という表現は、対象化合物の存在と、少なくとも一時的な腫瘍増殖の停止との相関性を意味する。「抗腫瘍」、「腫瘍 増殖 抑制」、「抑制」および「減少」という表現はまた、発明の化合物（達）の存在と、少なくとも一時的な腫瘍質量の減少との相関性を意味する。発明の化合物の抗癌、または腫瘍抑制としての効果は、媒介物がその癌治療効果の原因していると理解されるが、発明の化合物は他のメカニズムを通して癌に影響を及ぼすこともありえる。

【0108】

「細胞機能」という用語は、細胞内でのHDACの機能を表す。「HDAC機能」という用語は、HDACの天然結合パートナーとの相互作用を表すと一般的に理解されており、特に触媒作用を表すと理解されている。HDACの「細胞機能」という用語は、細胞におけるHDACの触媒作用のみでなく、細胞機能に対するHDAC触媒作用の細胞効果も表すと一般的に理解されている。発明の文脈における「触媒作用」という用語は、HDACが基質からアセチルを取り除く速度を明示する。触媒作用は、例えば、時間の関数として生成物に変換した基質の量を測定することによって、測定することができる。基質の脱アセチル化は、HDACの活性部位で発生する。活性部位は、通常、基質がHDACに結合し、脱アセチル化される空洞である。

【0109】

ここで用いられる「基質」という用語は、HDACによって脱アセチル化された分子を表す。基質は、ペプチドが好適であり、タンパク質ならさらに好適である。ある実施例では、このタンパク質はヒストンであり、またある実施例では、このタンパク質はヒストン以外のものである。

【0110】

「抑制」という用語は、HDACの細胞機能の減少を表す。本発明の化合物が、多様な直接的または間接的な構造、特にHDACの触媒作用の直接的または間接的抑制によって、HDACの細胞機能を抑制することは理解されている。「活性化する」という用語は、HDACの細胞機能の増加を表すものである。

【0111】

「調節する」という用語は、HDACと天然結合パートナーの間で複合体が形成される確率の増加または減少によって、HDACの機能を変化させることを表す。モジュレータ（調節因子）は、このようなHDACと天然結合パートナーの間で複合体が形成される確率を増加させることもあり、または、HDACが受ける化合物の濃度次第ではHDACと天然結合パートナーの間で複合体が形成される確率を増加または減少させることもあり、または、HDACと天然結合パートナーの間で複合体が形成される確率を減少させることもある。モジュレータは、HDACの触媒作用を活性化することもあり、または、HDACが受ける化合物の濃度次第でHDACの触媒作用を活性化または抑制することもあり、または、HDACの触媒作用を抑制することもある。

【0112】

「複合体」という用語は、相互結合する二つ以上の分子の集合を表す。「天然結合パートナー」という用語は、細胞内でHDACに結合するポリペプチドを表す。HDACと天然結合パートナーとの間の相互作用の変化は、相互作用が形成される確率の増加または減少、または、HDAC / 天然結合パートナー複合体濃度の増加または減少として現れる。

【0113】

ここで用いられる「接触」という用語は、方法の細胞を泳がせる液体媒質で、発明の化合物を構成する溶液を混ぜ合わせることを表す。化合物を構成する溶液は、化合物の摂取または方法の細胞内に化合物を吸収させることを促進するジメチルスルホキシド（DMSO）などの他の構成要素を構成することもある。発明の化合物を構成する溶液は、ピペットベース機器またはシリンジベース機器などの配達装置を活用して、細胞を泳がせる液体媒質を添加してもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 4 】

「監視」という用語は、方法の細胞に化合物を添加し、その効果を観察することを表す。その効果は、細胞表現型の変化、細胞増殖、H D A C 触媒作用、基質タンパク質脱アセチル化度、遺伝子発現変化、またはH D A Cと天然結合パートナーとの間の相互作用の変化などで現わされる。

【 0 1 1 5 】

「効果」という用語は、細胞表現型または細胞増殖における変化または変化の不在を表現する。「効果」はまた、H D A Cの触媒作用における変化または変化の不在を表現する。「効果」はまた、H D A Cと天然結合パートナーとの間の相互作用における変化または変化の不在を表現する。

10

【 0 1 1 6 】

「細胞表現型」という用語は、細胞または組織の外観、または細胞または組織の機能を表す。細胞表現型の例は、細胞の大きさ（縮小または拡大）、細胞増殖（細胞数の増加または減少）、細胞分化（細胞形状における変化または変化の不在）、細胞存在、アポトーシス（細胞死）、または代謝性栄養素（例、グルコース摂取）の活用である。細胞表現型における変化または変化の不在は、当業者に知られる技術によって容易に測定できる。

【 0 1 1 7 】

本化合物は、H D A Cの細胞機能を調節するカルボニル化合物の識別に有益であり、次のステップで構成される。

20

1) 開示された化合物でH D A Cを表現する細胞の接触、および

2) 化合物または組成の効果を測定する。

選択的に、効果はH D A Cの触媒作用の抑制であるともいえる。さらに、ヒストンの高アセチル化測定の構成方法である。追加的に、効果は細胞表現型における変化、および/あるいは、効果は細胞増殖における変化である。

【 0 1 1 8 】

さらに開示された化合物は、H D A C活性によって仲介される症状の治療に使用される薬物の生産にも用いられる。

【 0 1 1 9 】

A. 薬剤組成

また本発明は、発明の化合物を構成する薬剤組成、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、またはここに説明されたそれらのプロドラッグ、そして製薬的に許容されるキャリア、希釈剤、または賦形剤、またはそれらの組み合わせに関するものである。

30

【 0 1 2 0 】

「薬剤組成」という用語は、キャリア、希釈剤または賦形剤などの、他の化学的構成要素と発明の化合物との混合物を表すものである。薬剤組成は、有機体への化合物の投与を促進する。当技術に複数存在する化合物の投与技術は、静脈注射、経口、エアロゾル、非経口、点眼、肺または局所投与を含むが、それに限定されるものではない。また薬剤組成は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、pトルエンスルホン酸、サリチル酸および同等などの無機酸または有機酸で化合物を反応させることによって得ることができる。

40

【 0 1 2 1 】

「キャリア」という用語は、比較的毒性のない化合物または媒介物を表す。このようなキャリアは、細胞または組織への化合物の取り込みを促進する。例えば、ヒト血清アルブミン（H S A）は、一般に活用されるキャリアであり、有機体の細胞や組織に多くの有機化合物の摂取を促進する。

【 0 1 2 2 】

「希釈剤」という用語は、投与に先立って、関心のある化合物の希薄に用いられる化合物を表すものである。希釈剤は、より安定した環境を提供するので、化合物の安定化にも利用される。緩衝液に溶解した塩（p H調整の提供）は、当技術において希釈剤として活用

50

される。一般的に用いられる緩衝溶液の一つとし、リン酸塩緩衝液が挙げられる。これは、血液系に在る天然の緩衝物である。緩衝塩は、低濃度で溶液のpHを調整することができるため、緩衝希釈剤が化合物の生物活性を変更することは殆どない。

【0123】

ここに記載された化合物は、本来、人間の患者に投与されるものであり、併用療法のように、他の活性成分との混合薬剤組成、または適したキャリアまたは賦形剤にも投与される。即時応用できる化合物の製剤および投与技術は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」第20版、2000年Alfonso Geimaro 氏編集に記載されている

【0124】

10

1) 投与経路

適した投与経路は、局所、経皮、経口、直腸、経粘膜、肺、点眼、腸内、非経口、筋肉内、皮下、静脈注射、髄内、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、または眼球内投与を含むが、それに限定されない、局部または全身投与経路を含む。ある実施例では、発明の化合物は局所的に、例えば、軟膏、パッチ、鼻腔用スプレー、または点眼/軟膏として投与される。またある実施例では、発明の化合物は、腸内、非経口、筋肉内、皮下、静脈注射、髄内、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、または眼球内注射によって投与される。

【0125】

あるいは、化合物を全身的でなく、例えば、臓器への直接注射を通して局部的に投与することもでき、蓄積または徐放性製剤が多く利用されている。さらに、標的薬物投与システムで薬剤を投与することもでき、その例として、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームがある。リポソームは臓器の標的となり、また選択的に吸収される。

20

【0126】

2) 組成/製剤

本発明の薬剤組成は、従来の混合、溶解、整粒、ドラジェー形成、ゲル状化、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスなどの、既に知られている手段を用いて製造することができる。

【0127】

本発明に従った用途の薬剤組成は、薬剤として利用できる製剤へと活性化合物のプロセスを促進する賦形剤および助剤を構成する、一つまたはそれ以上の製薬的に許容されるキャリアを使った従来のやり方で製剤してもよい。適切な製剤は、選択された投与経路によって大きく左右される。周知である技術、キャリアおよび賦形剤のいずれもが適切に用いることができ、また、例えば、上記のRemington's Pharmaceutical Sciencesに見られるように、当技術分野で理解されている。

30

【0128】

静脈注射用として、発明の薬剤は水溶液、好適にはハンクス液、リンガー溶液、または生理食塩水緩衝剤などの薬剤的に適合する緩衝剤で製剤される。経粘膜投与用には、通過する障壁に適した浸透剤が製剤に用いられる。このような浸透剤は、当技術分野では周知である。他の非経口注入用には、発明の薬剤は含水または非水溶液、好適には薬剤的に適合する緩衝剤または当技術分野で一般的に知られている緩衝剤または賦形剤で製剤される。このような賦形剤は、当技術分野では周知である。

40

【0129】

経口投与用として、化合物は、活性化合物と製薬的に許容される当技術分野で周知のキャリアまたは賦形剤を混合することによって、用意に調合できる。このようなキャリアは、治療を受ける患者が経口摂取するために発明の化合物を、タブレット、粉末、錠剤、ドラジェー、カプセル、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液などに調合されることを可能にするものである。経口用薬剤調合は、一つまたはそれ以上の固体賦形剤を一つまたはそれ以上の発明の化合物で混合することによって得ることができ、選択的に、得られた混合物を粉碎し、そして、好みによって適した助剤を添加した後、この顆粒の混合物を加工し、タブレットまたはドレジェー核を得ることができる。適した賦形剤

50

は、特に、乳糖、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充てん剤、セルロース調合液、例えば、トウモロコシでんぷん、小麦のでんぷん、米でんぷん、ジャガイモでんぷん、ジェラチン、トラガカント、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはその他、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはリン酸カルシウムである。好みによって、相互リンク・クロスカルメローセ、ポリビニル・ピロリドン、寒天、または有機酸または、アルギン酸ナトリウムなどのそれら塩などの崩壊剤を添加してもよい。

【0130】

ドラジェ核は適したコーティングで提供される。そのため、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適した有機溶媒または溶媒混合物を選択的に含有する濃縮糖溶液が用いられる。識別または活性化化合物投与量の違う組み合わせの特徴づけのために、染料または色素をタブレットまたはドラジェコーティングに添加してもよい。

10

【0131】

経口用薬剤の製剤は、ジェラチン製押し込み式カプセル、軟力、密閉のジェラチン製カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。押し込み式カプセルは、乳糖、でんぷんなどの結合剤、および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、および選択的に、安定剤などの充てん剤で、混合剤に活性成分を含めることができる。軟力カプセルでは、活性化化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの適した液体に溶解または懸濁してもよい。なお、安定剤を添加してもよい。経口用調合剤の全投与は、各投与に適した量で投与されるべきである。

20

【0132】

口腔または舌下投与用としては、組成を従来の方法で製剤されたタブレット、トローチ、またはゲルの形状にしてもよい。

【0133】

吸入投与用として、本発明に従った用途用の化合物は、適した推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適したガスを利用した加圧バックまたは噴霧器から、エアロゾルスプレーの形式で便利に送達される。加圧エアロゾルの場合は、計量装置の量は、定量を送達するバルブを設けることによって決定される。噴霧器または吸入器用の、例えば、ジェラチンなどのカプセルおよびカートリッジは、乳糖またはでんぷんなどの適した粉末ベースと化合物の粉末混合物を含めた製剤にしてもよい。

30

【0134】

化合物は、注入、例えば、ボーラス注入法または持続注入法による非経口投与用にも調合される。注入用の製剤は、計量装置、例えば、アンプルまたは複数投与容器の形態で提示され、防腐剤が添加される。組成は、懸濁液、油性または水性賦形剤の溶液または乳剤などの形態でもよく、また懸濁、安定および/または分散剤などの製剤用媒介物を含むこともある。

【0135】

非経口投与用の製剤調合は、水溶性形態の活性化化合物の水溶液を含む。さらに、活性化化合物の懸濁液は、適した油性注入懸濁液として調合できる。適した親油性溶媒または賦形剤は、胡麻油、またはオレイン酸エチルまたはトリグリセリド、またはリボソームなどの合成脂肪酸エステルなどの脂肪油を含む。水溶液注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加する物質を含めてもよい。選択的に、懸濁液はまた、高濃度溶液の製剤を促すために、適した安定剤または化合物の溶解度を増加する媒介物を含めてもよい。

40

【0136】

あるいは、活性成分は、適した賦形剤、例えば、無菌ピロゲンフリー水との構成のために、使用前に粉末形状にしてもよい。

50

【 0 1 3 7 】

また化合物は、座薬または停留かん腸、例えば、ココアバターまたは他のグリセリルなどの従来の座薬基剤を含む直腸用組成に製剤できる。

【 0 1 3 8 】

前述の製剤に追加して、化合物はデポー製剤として製剤してもよい。このような長期間活性する製剤は、注入（例えば、皮下または筋肉内）で投与するか、または筋肉内注入される。従って、例えば、化合物は、適した高分子または疎水性物質（例えば、適合する油の乳剤として）で、またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体、例えば、難溶性塩で製剤してもよい。

【 0 1 3 9 】

発明の疎水性化合物用の薬剂的キャリアは、ベンジルアルコール、無極性界面活性剤、水混和性有機高分子、および水相で構成される共溶媒系である。共溶媒系は、10%エタノール、10%ポリエチレングリコール300、10%ポリエチレングリコール40キャストオイル（PEG 40キャストオイル）と70%水溶液である。この共溶媒系は、疎水性化合物を容易に溶解し、またそれ自体が全身投与直後に低毒性を生成する。当然、共溶媒系の割合は、その溶解度および毒性特性を破壊することなく大幅に変化することができる。さらに、共溶媒構成要素の同一性は変化でき、例えば、他の低毒性無極性界面活性剤を、PEG 40キャストオイルの代わりに使ってもよく、ポリエチレングリコール300の留分の大きさを変化できる、他の生態適合高分子でポリエチレングリコールを交換してもよく、例、ポリビニルピロリドン、そして他の糖または多糖類を水溶液に含めてもよい。

【 0 1 4 0 】

あるいは、疎水性薬剂的化合物用の他の送達システムを用いてもよい。リボソームと乳剤は、疎水性薬品用の送達賦形剤またはキャリアの良く知られた例である。また、Nメチルピロリドンなどの一定の有機溶媒を用いてもよいが、一般により高い毒性をもたらす。加えて、治療剤を含む固体疎水性高分子の半透性マトリクスなどの持続放出製剤を用いて化合物を送達してもよい。多様な持続放出製剤が確立され、当技術者の間で良く知られるようになった。持続放出カプセルは、化学的性質に応じて、数週間から最高100日間以上化合物を放出することができる。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化の付加的方法が用いられる。

【 0 1 4 1 】

発明の化合物の多くは、薬剂的に適合する対イオンで塩として提供されてもよい。薬剂的に適合する塩は、塩化水素、硫黄、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、その他を含むが、それに限定されない多数の酸によって形成されてもよい。塩は、対応する遊離酸または基剤形式よりも、水溶液または他のプロトン溶媒に溶けやすい。

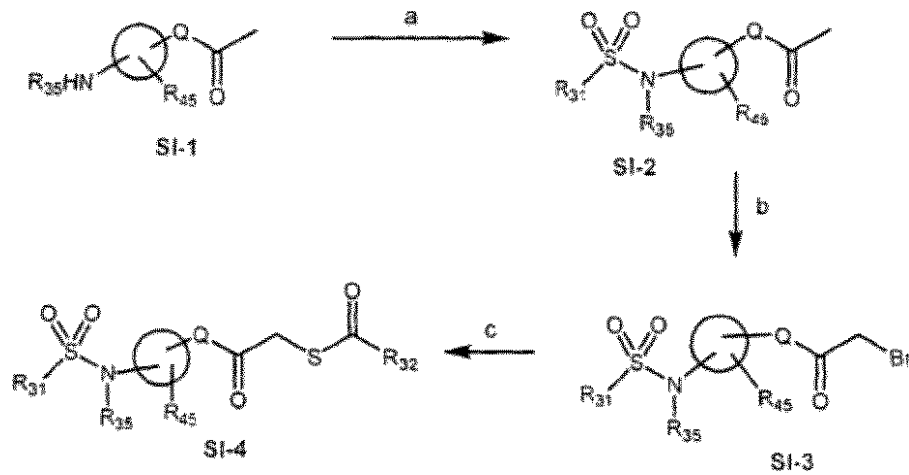
【 0 1 4 2 】

化合物を調合する一般的な合成法

本発明の分子実施例は、当業者に知られている標準的合成方法を用いて合成できる。本発明の化合物は、スキームI～IIIで説明される一般手法を用いて合成できる。

スルホンアミド（a）の一般手法：スキームI

【化 5 9】

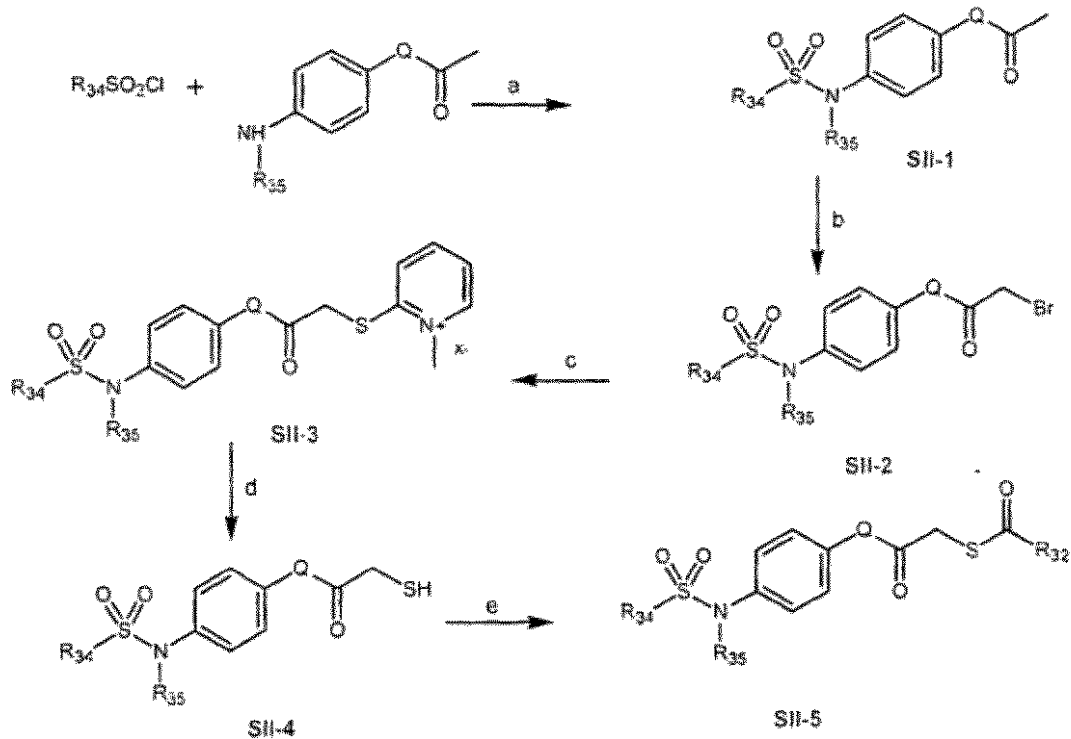


10

試薬：(a) $R_{31}SO_2Cl$ 、 Et_3N 、THF；(b) PTT、THF；(c) $KSCOR_{32}$ 、MeOH

スルホンアミド(b)の一般手法：スキーム I I

【化 6 0】



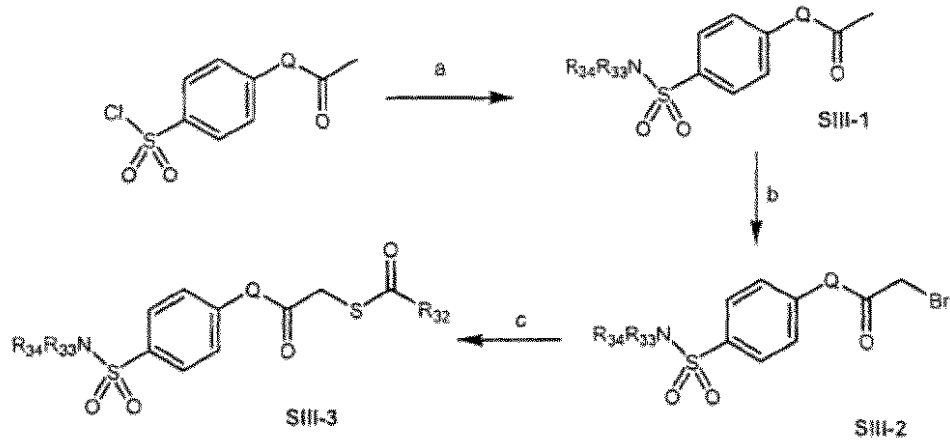
30

40

試薬：(a) ピリジン、THF；(b) PTT、THF；(c) N-メチル-2-チオピリドン、 $EtOH$ ；(d) $NaOH$ 、水；(e) 酸塩化物、ヒューニツヒ塩基、DCM

逆スルホンアミドの一般手法：スキーム I I I

【化 6 1】



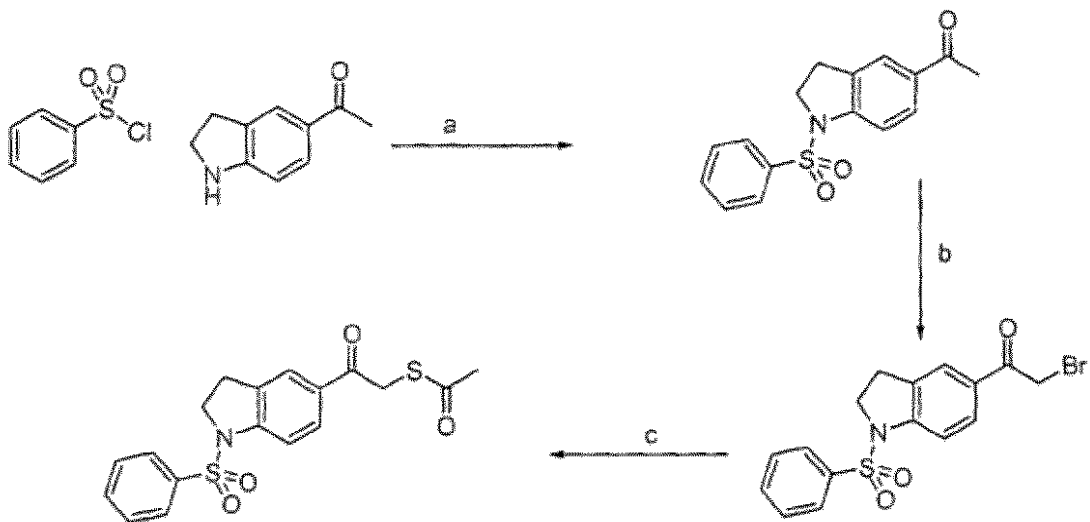
10

試薬：(a) アミン ($\text{R}_{34}\text{R}_{33}\text{N}$)、THF、pyr；(b) THF、PTT；(c) MeOH、 KSC(O)R_{32}

環縮合スルホンアミドの一般手法

スキーム I V

【化 6 2】



20

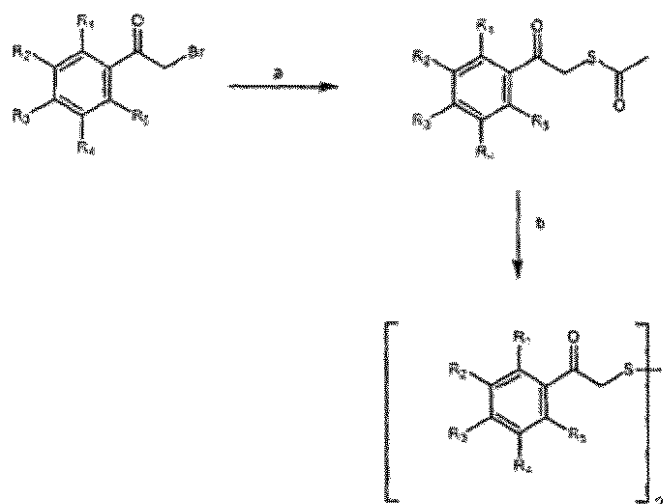
30

(a) ピリジン、THF；(b) PTT、THF；(c) KSC(O)CH_3 、MeOH

スキーム V は、本発明実施例のジスルフィドの一般手法の実例である。

スキーム V

【化 6 3】

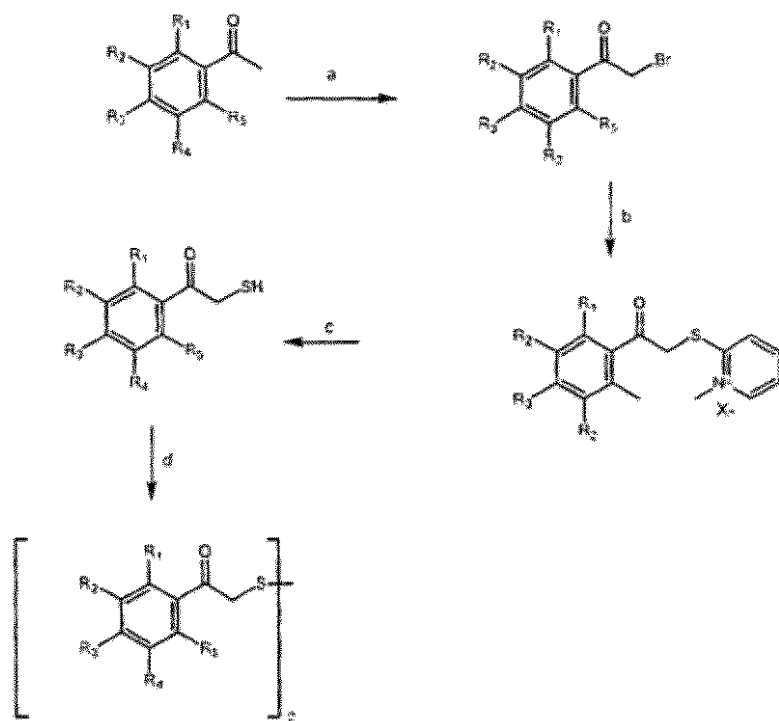


試薬: (a) KSC (O) CH₃, MeOH; (b) NaOH, MeOH

スキーム V I は、本発明の実施例のチオール（メルカプタン）およびジスルフィドの合成の一般スキームの代替を表現する。

スキーム VI

【化 6 4】



Reagents: (a) PTT, THF; (b) N-methyl 2-thiopyridone, EtOH;
(c) NaOH, water; (d) NaOH, water.

【 实施例 】

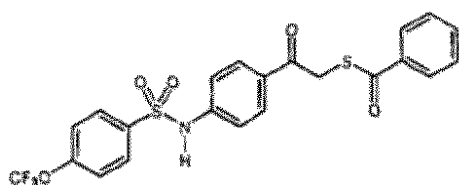
【 0 1 4 3 】

下記の例は、限定するものではなく、単に発明の多様な側面を代表するものである。

【 0 1 4 4 】

实施例 1

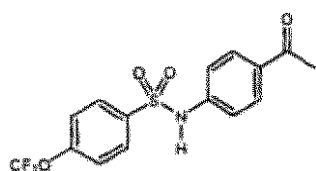
【化 6 5】



チオ安息酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル：化合物チオ安息酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、スキーム I に従って合成された。

ステップ 1

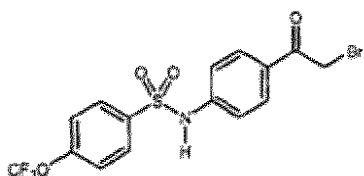
【化 6 6】



N (4 アセチル フェニル) 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド (S I 2) : 4 ' アミノアセトフェノン (0 . 3 7 5 g 、 2 . 7 8 m m o l) を T H F (5 m l) に溶解した後、ピリジン (0 . 6 7 4 m l 、 8 . 3 4 m m o l) を添加すると、黄色の溶液となる。ここで 4 トリフルオロメトキシベンゼンスルホン塩化物 (0 . 8 7 1 g 、 3 . 3 4 m m o l) を攪拌しながら滴下する。攪拌 2 時間後に、T H F およびピリジンを取り除く。所望のスルホンアミド (0 . 8 4 8 g 、 2 . 3 6 m m o l 、 8 5 %) が、エチル酢酸およびヘキサンから再結晶される。¹ H N M R : (4 0 0 M H z 、 C D C 1 3) 7 . 8 9 (m 、 4 H) 、 7 . 2 9 (d 、 1 H) 、 7 . 1 6 (d 、 2 H) 、 6 . 8 8 (s 、 1 H) 、 2 . 5 5 (s 、 3 H) . L C M S (E S +) : 3 6 0 [M H] ⁺ m / e .

ステップ 2

【化 6 7】



N [4 (2 ブロモ アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド (S I 3) : ステップ 1 からのケトン (0 . 3 2 g 、 0 . 8 6 8 M m o l) を T H F (9 m l) に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (P T T) (0 . 3 6 8 g 、 0 . 8 6 8 m m o l) を添加すると、オレンジ色の溶液を残す固体が直ちに白色の固体を堆積し始める。1 . 5 時間攪拌すると無色の混合物になり、ここに水 (5 m l) を加える。ここで T H F が蒸発し、得られた水性混合溶媒をエチル酢酸で抽出する。Na₂SO₄ 上での乾燥と蒸発によって、次のステップに適した白色の結晶性固体 (L C M S による 9 0 % 所望のモノ 臭素化物質、5 % 出発物質、5 % 二臭素化) が残される。L C M S (E S) : 4 3 6 、 4 3 8 m / e .

ステップ 3

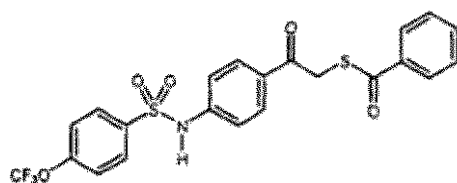
10

20

30

40

【化 6 8】



チオ安息酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホ
ニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : ブロモケトン (S I 3) (0 . 3
g、0 . 6 8 m m o l) を無水 T H F (5 m l) に溶解し、チオ安息酸 (1 0 4 m g、0
. 7 5 m m o l) と、その直後に炭酸カリウム (1 0 4 m g、0 . 7 5 m m o l) を添加
される。反応物を 2 時間攪拌する。T H F が蒸発し残留物を D C M に取り上げ、ろ過する
。D C M の蒸発後、生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製する (7 : 3 E t
O A c : ヘキサン) 。溶媒を取り除くことによって、白色の固体 5 7 m g の生成物 (0 .
1 1 m m o l s、1 6 %) が得られる。¹ H N M R : (4 0 0 M H z、D M S O) : 8
. 0 0 (t、3 H)、7 . 9 8 (d、2 H)、7 . 6 1 (t、2 H)、7 . 5 0 (t、2
H)、7 . 3 2 (d、2 H)、7 . 2 2 d、2 H)、4 . 5 2 (s、2 H) ; L C M S
(E S +) : 4 9 6 [M H] ⁺ m / e。

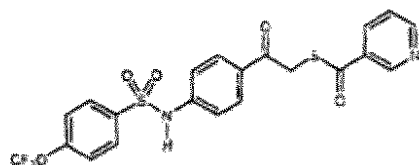
10

20

【 0 1 4 5】

実施例 2

【化 6 9】



チオニコチン酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスル
ホニルアミノ) フェニル] エチル } ステル : 例 2 は、例 1 で説明された手法に従っ
て合成された。

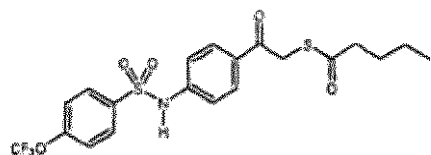
30

¹ H N M R : (4 0 0 M H z、C D C I ₃) : 9 . 1 1 (s、1 H)、8 . 8 6 (d、
1 H)、8 . 3 0 (d、1 H)、8 . 0 0 (d、2 H)、7 . 9 8 (d、2 H)、7 . 4
4 (t、1 H)、7 . 3 3 d、2 H)、7 . 2 8 (d、2 H)、4 . 6 0 (s、2 H) ;
L C M S (E S +) : 4 9 8 m / e。

【 0 1 4 6】

実施例 3

【化 7 0】



40

ペンタンチオ酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスル
ホニルアミノ) フェニル] チル } エステル : チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4
(4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エス
テル (S I 4) (0 . 5 g、1 . 1 5 m m o l) を無水 D M F (5 m l) に溶解する。
リチウム水酸化物 (2 8 m g、1 . 1 5 m m o l) を添加し、溶液が均一になるまで超音
波で分散し、9 0 で 4 時間加熱する。溶液を室温まで冷まし、バレリル塩化物 (1 5 0

50

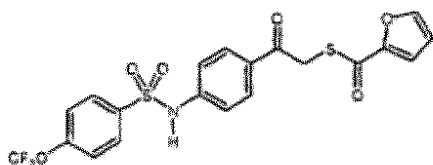
mg、1.27 mmol)を添加し、その混合物を1.6時間攪拌する。溶液は、各20 mlの水とEtOAcに分離される。有機層を水に続いて塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させる。溶液をここでろ過し、溶媒を剥ぎ取り、生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製する(100%DCM)。溶媒が蒸発すると透明油107 mg (0.22 mmol、19%)の生成物が得られる。¹H NMR: (400 Hz、DMSO): 8.07 (d、2H)、7.60 (d、2H)、7.40 (d、2H)、7.25 (d、2H)、2.40 (s、2H)、2.10 (t、2H)、1.42 (t、2H)、1.11 (t、2H)、0.90 (t、3H); LC MS (ES+): 476 [M]⁺ m/e.

【0147】

実施例 4

10

【化71】

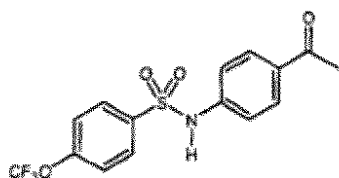


フラン 2 カルボチオ酸 S {2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル} エステル: 化合物フラン 2 カルボチオ酸 S {2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル} エステルは、スキーム I I に従って合成された。

20

ステップ 1

【化72】



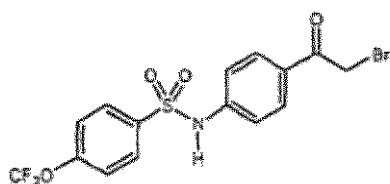
30

N (4 アセチル フェニル) 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド (SII 1): 4' アミノアセトフェノン (0.375 g、2.78 mmol)をTHF (5 ml)に溶解した後、ピリジン (0.674 ml、8.34 mmol)を添加すると、黄色の溶液となる。ここで4 トリフルオロメトキシベンゼンスルホン塩化物 (0.871 g、3.34 mmol)を攪拌しながら滴下する。THFおよびピリジンを取り除いた後、所望のスルホンアミド (0.848 g、2.36 mmol、85%)を、エチル酢酸およびヘキサンから再結晶する。¹H NMR: (400 MHz、CDCl₃) 7.89 (m、4H)、7.29 (d、1H)、7.16 (d、2H)、6.88 (s、1H)、2.55 (s、3H). LC MS (ES+): 360 [MH]⁺ m/e.

40

ステップ 2

【化73】



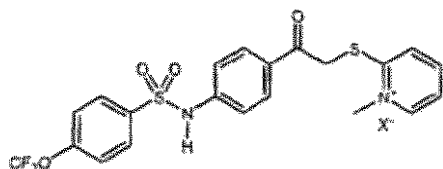
N [4 (2 ブロモ アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド (SII 2): ステップ 1からのケトン (0.32 g、0.868 mmol)をTHF (9 ml)に溶解し、固体のフェニルトリメチルアンモニウムトリプロ

50

ミド (PTT) (0.368 g、0.868 mmol) を添加すると、オレンジ色の溶液となるが直ちに白色の固体を堆積し始める。これを1.5時間攪拌すると無色の混合物になり、ここに水 (5 ml) を加える。ここでTHFが蒸発し、得られた水性混合溶媒をエチル酢酸で抽出する。Na₂SO₄上での乾燥と蒸発によって、次のステップに適した白色の結晶性固体 (LC MSで90%所望のモノ 臭素化物質、5%出発物質、5%二臭素化) が残る。LC MS (ES⁻) : 36、438 m/e.

ステップ 3

【化 7 4】



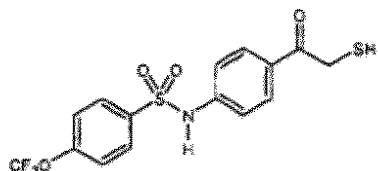
10

メチル 2 { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシベンゼン スルホニルアミノ) フェニル 1 エチルスルホニル] } ピリジニウムブロミド (SII 3) : ステップ 2 のプロモケトン (0.141 g 粗製物質、0.322 mmol) をエタノール (2 ml) に溶解した後、N-メチルチオピリドン (0.040 g、0.322 mmol) を固体で添加する。得られた黄色の溶液を、ここで一晩加熱還流する。揮発性の蒸発によって、次のステップに適した残留物 (NMRで75%、0.116 g、0.240 mmol) が得られるが、好みにより生成物はエタノールから再結晶してもよい。¹H NMR : (400 MHz、DMSO-d₆) 11.21 (s、1H)、8.90 (d、1H)、8.18 (t、1H)、8.03 (m、5H)、7.90 (t、1H)、7.80 (d、2H)、7.15 (d、2H)、5.33 (s、2H)、4.24 (s、3H)。LC MS (ES⁺) : 483 [M]⁺ m/e.

20

ステップ 4

【化 7 5】



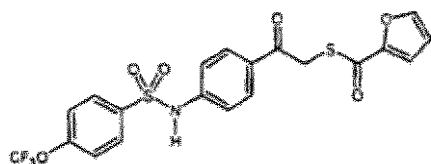
30

N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド (SII 4) : SII 3 (4.35 g、7.72 mmol) を水中 (1.7 l) に懸濁した後、2 M NaOH (7.25 ml) を加えた。固体 NaOH (1 g) をここで添加し、そして得た混合物を一夜加熱還流し、赤色の溶液を生成する。ここでこの溶液を1のpHに酸性化し、エチル酢酸で抽出する。Na₂SO₄上での乾燥と蒸発によって、赤色の油が得られる。精密検査の間、アルファ-メルカプトケトン、調合HPLC (0.582 g、0.75 mmol、10%) によって精製された対応ジスルフィドを、容易に酸化する。¹H NMR : (400 MHz、DMSO-d₆) 11.09 (bs、2H)、7.97 (d、4H)、7.85 (d、4H)、7.57 (d、4H)、7.22 (d、4H)、4.29 (s、4H)。LC MS (ES⁺) : 781 [M]⁺ m/e.

40

ステップ 5

【化 7 6】



50

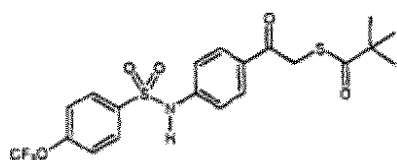
フラン 2 カルボチオ酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ
ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : チオール S I I 4 (0
. 5 G、1 . 3 3 m m o l) に 5 m l の脱気無水 D C M (5 m l) を入れ、2 フロイル
塩化物 (1 9 0 m g、1 . 4 6 m m o l) に続いて D I E A (0 . 1 9 g、1 . 4 6 m m
o l) を添加する。この反応物を 4 時間攪拌し、溶媒を蒸発させる。この生成物をまずフ
ラッシュ・クロマトグラフィー (4 : 6 E t O A c : ヘキサン) で精製し、そして E t O
A c から再結晶し、最後に D C M で粉末にし、白色固体の生成物 3 1 m g (0 . 0 6 4 m
m o l、5 %) を得る。¹ H N M R : (4 0 0 M H z、C D C 1 3) : 8 . 0 0 (d、
2 H)、7 . 9 4 (d、2 H)、7 . 6 4 (d、1 H)、7 . 3 5 (d、2 H)、7 . 2
9 (d、1 H)、7 . 2 2 (d、2 H)、6 . 6 0 (t、1 H)、4 . 5 0 (s、2 H)
; L C M S (E S +) : 4 8 6 [M H] ⁺ m / e。

10

【 0 1 4 8 】

実施例 5

【 化 7 7 】



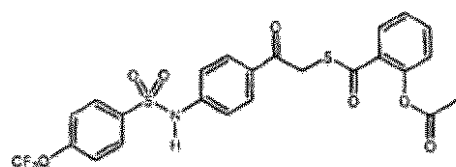
1 (4 D i エチルアミノ フェニル) 2 メルカプト エタノンは、例 4 の調合で
説明された手法に従って合成された。¹ H N M R : (4 0 0 M H z、C D C 1 3) : 7
. 9 6 (d、2 H)、7 . 9 3 (d、2 H)、7 . 3 5 (d、2 H)、7 . 2 1 (d、2
H)、4 . 2 7 (s、2 H) ; L C M S (E S +) : 4 7 6 [M H] ⁺ m / e。

20

【 0 1 4 9 】

実施例 6

【 化 7 8 】



30

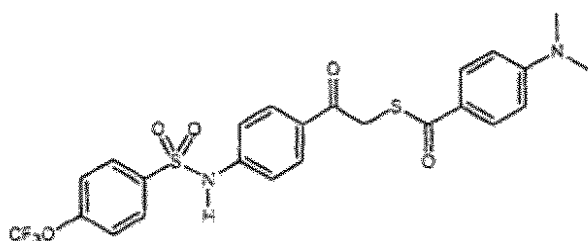
酢酸 2 { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルア
ミノ) フェニル] エチル s u l f a n y l カルボニル } フェニル エステルは、例 4
の調合で説明された手法に従って合成された。¹ H N M R : (4 0 0 M H z、C D C 1
3) : 7 . 9 9 (d、2 H)、7 . 9 5 (d、2 H)、7 . 6 0 (t、1 H)、7 . 3 0
(d、2 H)、7 . 1 2 (d、2 H)、7 . 0 9 (d、2 H)、4 . 4 7 (s、2 H)、
2 . 3 7 (s、3 H) ; L C M S (E S +) : 5 5 5 [M H] ⁺ m / e。

40

【 0 1 5 0 】

実施例 7

【 化 7 9 】



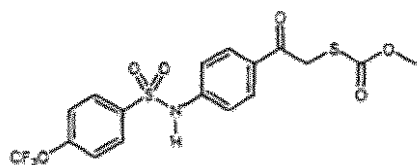
50

4 ジメチルアミノ チオ安息酸 S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 4 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO) : 11.10 (s、1 H)、8.01 (d、2 H)、7.99 (d、2 H)、7.78 (d、2 H)、7.60 d、2 H)、7.28 (d、2 H)、6.78 (d、2 H)、4.35 (s、2 H)、3.02 (s、6 H) ; LC MS (ES +) : 539 [MH]⁺ m / e。

【 0151 】

実施例 8

【 化 80 】



10

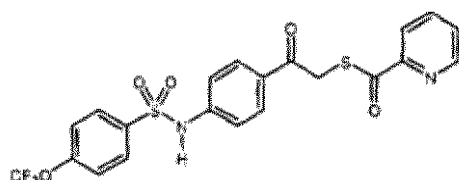
チオ炭酸 O メチルエステル S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 4 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR : (400 MHz、CDCl₃) : 7.96 (d、2 H)、7.92 (d、2 H)、7.38 (d、2 H)、7.21 (d、2 H)、4.37 (s、2 H)、3.83 (s、3 H) ; LC MS (ES +) : 448 [MH]⁺ m / e。

20

【 0152 】

実施例 9

【 化 81 】



30

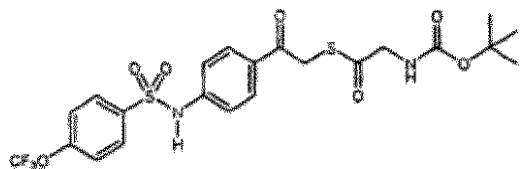
ピリジン 2 カルボチオ酸 S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : ピコリン酸 (0.25 g、2.04 mmol) を無水脱気 DCM (5 ml) に溶解し、HATU (775 mg、2.04 mmol)、次いで DIEA (0.53 g、4.1 mmol) を添加する。この混合物を 20 分攪拌し、N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド S I I 4 (0.725 g、1.85 mmol) を 5 ml の無水脱気 DCM に添加し、この混合物を 16 時間攪拌する。反応物をろ過し、溶媒を蒸発させる。生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (1 : 1 EtOAc : ヘキサン) で精製し、白色固体 125 mg (0.25 mmol、14%) の生成物を得る。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO) : 11.12 (s、1 H)、8.89 (d、1 H)、8.03 (t、1 H)、8.01 (d、2 H)、8.00 (d、2 H)、7.90 (d、1 H)、7.78 (t、1 H)、7.60 (d、2 H)、7.14 (d、2 H)、4.60 (s、2 H) ; LC MS (ES +) : 497 [MH]⁺ m / e。

40

【 0153 】

実施例 10

【化 8 2】



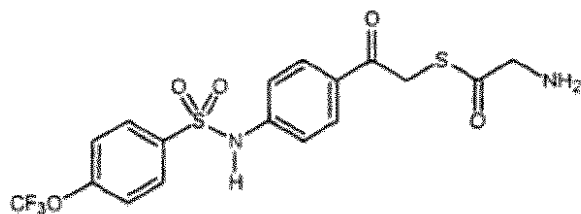
t - [t e r t] ブトキシカルボニルアミノ チオ酢酸 S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : 化合物 t - [t e r t] ブトキシカルボニルアミノ チオ酢酸 S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 9 の調合で説明された手法に従って合成された。¹ H N M R : (4 0 0 M H z 、 C D C 1 3) : 7 . 9 4 (d 、 2 H) 、 7 . 8 8 (d 、 2 H) 、 7 . 3 1 (d 、 2 H) 、 7 . 2 1 (d 、 2 H) 、 5 . 2 4 (b s 、 1 H) 、 4 . 3 6 (s 、 2 H) 、 4 . 1 4 (s 、 2 H) 、 1 . 4 8 (s 、 9 H) ; L C M S (E S) : 4 4 8 [M H] B o c m / e (残留物は大きく、親イオンは観察されなかった)。

10

【 0 1 5 4 】

実施例 1 1

【化 8 3】



20

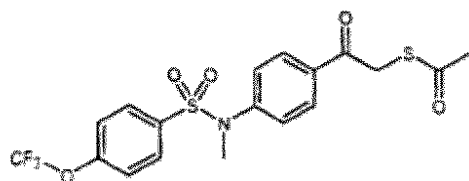
アミノ チオ酢酸 S { 2 オキソ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : 例 1 2 の N B o c チオエステル (1 1 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を無水 D C M (1 m l) に溶解し、T F A (1 m l) を添加する。この混合物を 1 0 分間攪拌し、揮発性を真空中で取り除く。f R o m E t O A c ヘキサンを再結晶することによって、オフホワイトの固体、7 0 m g の生成物 (0 . 1 5 m m o l 、 7 5 %) を得る。H N M R : (4 0 0 M H z 、 D M S O) : 1 1 . 0 8 (b s 、 1 H) 、 8 . 0 0 (d 、 2 H) 、 7 . 9 9 (d 、 2 H) 、 7 . 6 0 (d 、 2) 、 7 . 1 4 (d 、 2 H) 、 4 . 6 1 (s 、 2 H) 、 4 . 2 1 (s 、 2 H) ; L C M (E S +) : 4 4 9 [M H] + m / e 。

30

【 0 1 5 5 】

実施例 1 2

【化 8 4】



40

チオ酢酸 S (2 { 4 [メチル (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニル) アミノ] フェニル } 2 オキソ エチル) エステル : 化合物チオ酢酸 S (2 { 4 [メチル (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニル) アミノ] フェニル } 2 オキソ エチル) エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹ H N M R : (4 0 0 M H z 、 D M S O d 6) 8 8 . 0 0 (d 、 2 H) 、 7 . 6 3 (d

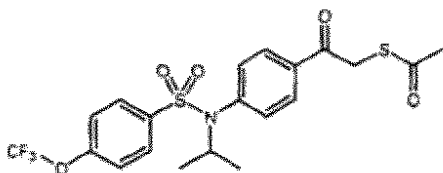
50

、2 H)、7.60 (d、2 H)、7.38 (d、2 H)、4.50 (s、2 H)、3.10 (s、3 H)、2.40 (s、3 H); LCMS (ES+): 448 [M]⁺ m/e。

【0156】

実施例 13

【化85】



10

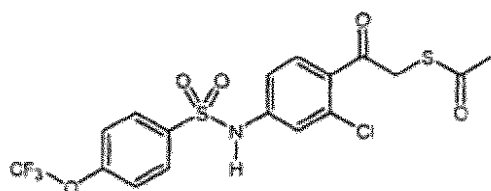
チオ酢酸 S { 2 { 4 [イソプロピル (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニル) アミノ] フェニル } 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2 { 4 [イソプロピル (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニル) アミノ] フェニル } 2 オキシ エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹HNMR: (400 MHz、DMSO-d₆) 8.8.02 (d、2 H)、7.90 (d、2 H)、7.60 (d、2 H)、7.22 (d、2 H)、4.56 (s、2 H)、4.43 (m、1 H)、2.40 (s、3 H)、1.00 (d、6 H); LCMS (ES+) : 476 [M]⁺ m/e。

20

【0157】

実施例 14

【化86】



30

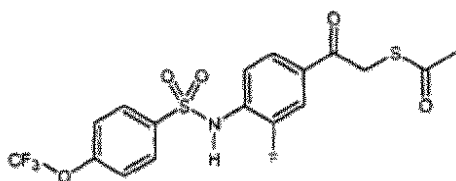
チオ酢酸 S { 2 [2 クロロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2 [2 クロロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹HNMR: (400 MHz、DMSO-d₆) 8.11.10 (s、1 H)、8.00 (d、2 H)、7.99 (d、1 H)、7.60 (s、1 H)、7.10 (d、1 H)、4.35 (s、2 H)、2.36 (s、3 H); LCMS (ES+) : 467 [M]⁺ m/e。

40

【0158】

実施例 15

【化87】



チオ酢酸 S { 2 [3 フルオロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2

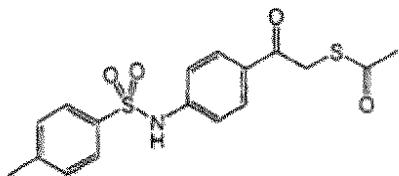
50

[3 フルオロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。HNMR : (400 MHz、DMSO d6) 8.10 (s、1 H)、7.98 (d、2 H)、7.81 (d、2 H)、7.60 (d、2 H)、7.49 (t、1 H)、4.42 (s、2 H)、2.39 (s、3 H) ; LCMS (ES+) : 452 [M]⁺ m / e。

【 0159 】

実施例 16

【 化 88 】



10

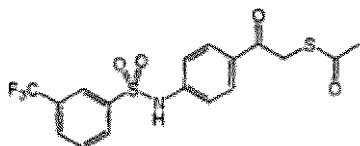
チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (トルエン 4 スルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : 化合物チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (トルエン 4 スルホニルアミノ) フェニル] エチルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 10.95 (s、1 H)、7.90 (d、2 H)、7.74 (d、2 H)、7.40 (d、2 H)、7.22 (d、2 H)、4.42 (s、2 H)、2.47 (s、3 H)、2.37 (s、3 H) ; LC MS (ES+) : 364 [MH]⁺ m / e。

20

【 0160 】

実施例 17

【 化 89 】



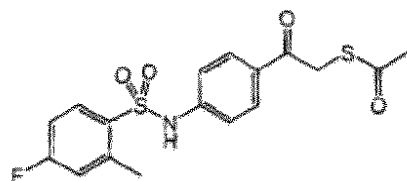
チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (3 トリフルオロメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル : 化合物チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (3 トリフルオロメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 11.12 (s、1 H)、8.10 (m、3 H)、7.88 (m、3 H)、7.26 (d、2 H)、4.43 (s、2 H)、2.37 (s、3 H) ; LC MS (ES+) : 418 [MH]⁺ m / e。

30

【 0161 】

実施例 18

【 化 90 】



40

チオ酢酸 S { 2 [4 (4 フルオロ 2 メチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル : 化合物チオ酢酸 S { 2 [4 (4 フルオロ 2 メチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 11.16 (s、1 H)、8.08 (t、1 H)、7.90 (d、2 H)、7.31

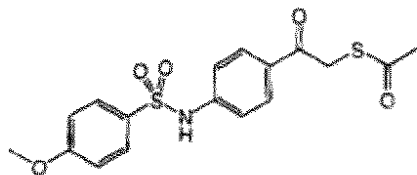
50

(m、2H)、7.19 (d、2H)、4.42 (s、2H)、2.62 (s、3H)、2.37 (s、3H); LC MS (ES+): 382 [MH]⁺ m/e。

【0162】

実施例 19

【化91】



10

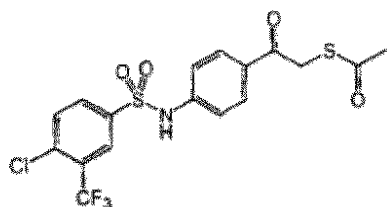
チオ酢酸 S { 2 [4 (4 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2 [4 (4 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシエチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO): 10.86 (s、1H)、7.90 (d、2H)、7.79 (d、2H)、7.23 (d、2H)、7.11 (d、2H)、4.42 (s、2H)、3.83 (s、3H)、2.37 (s、3H); LC MS (ES+): 380 [MH]⁺ m/e。

20

【0163】

実施例 20

【化92】



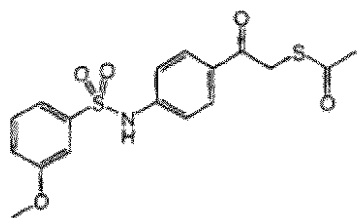
30

チオ酢酸 S { 2 [4 (4 クロロ 3 トリフルオロメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2 [4 (4 クロロ 3 トリフルオロメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシエチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO): 11.16 (s、1H)、8.20 (s、1H)、8.12 (t、1H)、7.98 (m、3H)、7.27 (d、2H)、4.44 (s、2H)、2.37 (s、3H); LC MS (ES+): 452 [MH]⁺ m/e。

【0164】

実施例 21

【化93】



40

チオ酢酸 S { 2 [4 (3 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル: 化合物チオ酢酸 S { 2 [4 (3 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシエチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO): 10.95 (s、1H)

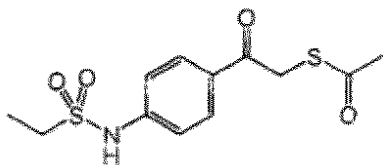
50

、7.92 (d、2H)、7.49 (t、1H)、7.41 (d、1H)、7.34 (s、1H)、7.24 (m、3H)、4.43 (s、2H)、3.80 (s、3H)、2.37 (s、3H) ; LC MS (ES+) : 380 [MH]⁺ m/e。

【0165】

実施例 2 2

【化 9 4】



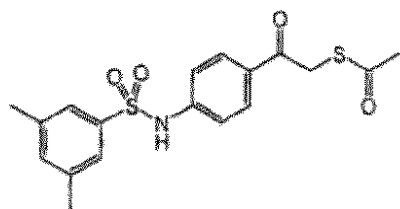
10

チオ酢酸 S [2 (4 エタンスルホニルアミノ フェニル) 2 オキシ エチル] エステル：化合物チオ酢酸 S [2 (4 エタンスルホニルアミノ フェニル) 2 オキシ エチル] エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 10.91 (s、1H)、8.00 (d、2H)、7.30 (d、2H)、4.47 (d、2H)、3.23 (q、2H)、2.39 (s、3H)、1.21 (t、3H) ; LC MS (ES+) : 302 [MH]⁺ m/e。

【0166】

実施例 2 3

【化 9 5】



20

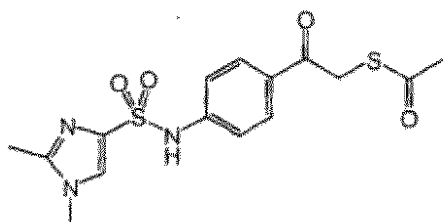
チオ酢酸 2 [4 (3、5 ジメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル エステル：化合物チオ酢酸 2 [4 (3、5 ジメチル ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 10.91 (s、1H)、7.91 (d、2H)、7.49 (s、2H)、7.24 (d、3H)、4.43 (s、2H)、2.37 (s、3H)、2.33 (s、6H) ; LC MS (ES+) : 378 [MH]⁺ m/e。

30

【0167】

実施例 2 4

【化 9 6】



40

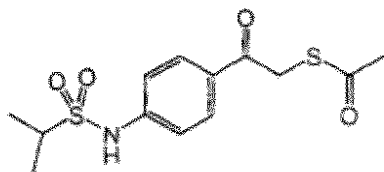
チオ酢酸 S {2 [4 (1、2 ジメチル 1H イミダゾール 4 スルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシエチル} エステル：化合物チオ酢酸 S {2 [4 (1、2 ジメチル 1H イミダゾール 4 スルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル} エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 10.92 (s、1H)、7.91 (d、2H)、7.27 (d、2H)、4.43 (s、2H)、3.57 (s、3H)、2.37 (s、3H)、2.26 (s、3H) ; LC MS (ES+) : 368 [MH]⁺ m/e。

50

【 0 1 6 8 】

実施例 2 5

【 化 9 7 】



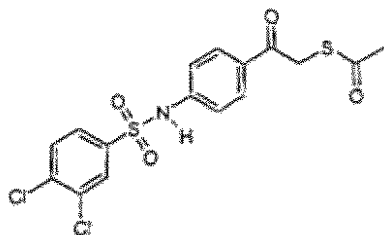
チオ酢酸 S { 2 オキソ 2 [4 (プロパン 2 スルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル：化合物チオ酢酸 S { 2 オキソ 2 [4 (プロパン 2 スルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 10.38 (s、1H)、8.00 (d、2H)、7.36 (d、2H)、4.47 (s、2H)、2.39 (s、3H)、1.25 (s、7H) ; LC MS (ES+) : 316 [MH]⁺ m/e。

10

【 0 1 6 9 】

実施例 2 6

【 化 9 8 】



20

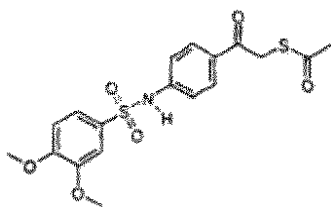
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3、4 Diクロロベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3、4 ジクロロベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7.99 (s、1H)、7.92 (d、2H)、7.68 (d、1H)、7.56 (d、1H)、4.34 (s、2H)、2.42 (s、MS : (418.6)

30

【 0 1 7 0 】

実施例 2 7

【 化 9 9 】



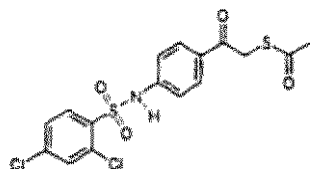
40

N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3、4 ビス トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3、4 ビス トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7.92 (d、2H)、7.51 (d、1H)、7.31 (s、1H)、7.21 (d、2H)、6.91 (d、1H)、4.38 (s、2H)、2.42 (s、3H) ; MS : (409.8)

【 0 1 7 1 】

実施例 2 8

【化 1 0 0】



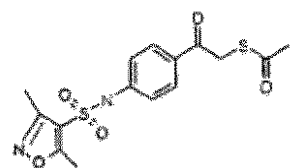
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2、4 ジクロロベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2、4 ジクロロベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 8 . 0 8 (d、1 H) 7 . 9 1 (d、2 H) 7 . 5 8 (s、1 H)、7 . 4 1 (d、1 H)、7 . 2 1 (d、2 H)、4 . 3 2 (s、2 H) 2 . 4 2 (s、3 H) ; MS : (4 1 8 . 6)

10

【 0 1 7 2】

実施例 2 9

【化 1 0 1】



20

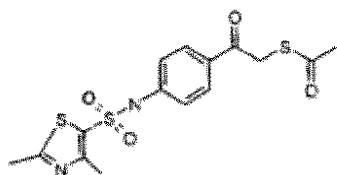
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 (3、5 ジメチルイソオキサゾール) スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 (3、5 ジメチルイソオキサゾール) スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 8 . 0 1 (d、2 H)、7 . 2 1 (d、2 H)、4 . 3 9 (s、2 H)、2 . 6 3 (s、3 H) 2 . 2 4 (s、3 H) 2 . 2 0 (s、3 H) ; MS : (3 6 8 . 4)

【 0 1 7 3】

実施例 3 0

【化 1 0 2】

30



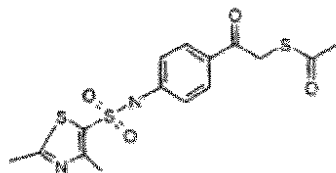
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 5 (2、4 ジメチル 1、3 チアゾール) スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 5 (2、4 ジメチル 1、3 チアゾール) スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 8 (d、2 H) 7 . 2 4 (d、2 H) 4 . 3 9 (s、2 H) 2 . 6 8 (s、3 H) 2 . 5 9 (s、3 H) 2 . 4 2 (s、3 H) MS : (3 8 4 . 4)

40

【 0 1 7 4】

実施例 3 1

【化 1 0 3】



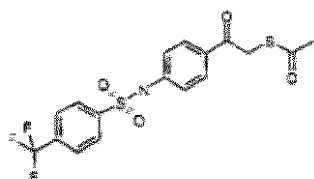
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 (2、5 ジメチルフラン) スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 (2、5 ジメチルフラン) スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 8 (d、2 H)、7 . 4 1 (s、1 H)、7 . 2 1 (d、2 H)、4 . 3 9 (s、2 H)、2 . 5 2 (s、3 H)、2 . 4 4 (s、3 H)、2 . 2 1 (s、3 H) ; MS : (3 6 8 . 6)

10

【 0 1 7 5】

実施例 3 2

【化 1 0 4】



20

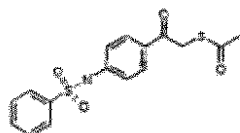
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメチルベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメチルベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 8 . 2 1 (d、2 H)、7 . 9 8 (d、2 H)、7 . 7 8 (d、2 H)、7 . 2 2 (d、2 H)、4 . 3 9 (s、2 H)、2 . 4 4 (s、3 H) ; MS : (4 1 8 . 5) ;

30

【 0 1 7 6】

実施例 3 3

【化 1 0 5】



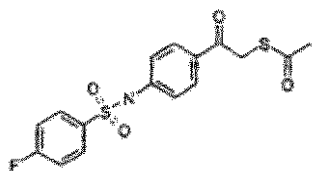
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 ベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 ベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 8 8 (d、3 H) 7 . 5 9 (d、2 H) 7 . 4 7 (d、2 H) 7 . 3 4 (d、2 H) 4 . 2 9 (s、2 H)、2 . 4 1 (s、3 H) ; MS : (3 4 8 . 6)

40

【 0 1 7 7】

実施例 3 4

【化 1 0 6】



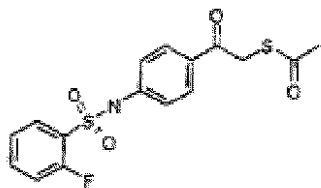
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 フルオロベンゼン スルホンアミド化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 フルオロベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 1 (d、2 H)、7 . 8 9 (d、2 H)、7 . 2 2 (d、2 H)、7 . 1 8 (d、2 H)、4 . 3 8 (s、(2 H)、2 . 4 2 (s、3 H)、MS : (3 6 7 . 6)

10

【 0 1 7 8】

実施例 3 5

【化 1 0 7】



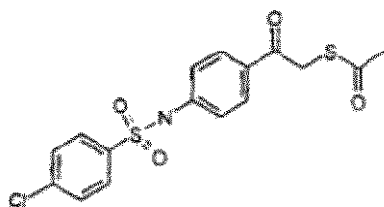
20

N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 フルオロベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 フルオロベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 8 (d、1 H)、7 . 8 9 (d、2 H)、7 . 6 1 (t、1 H)、7 . 2 4 (d、2 H)、7 . 2 2 (d、2 H)、4 . 3 7 (s、2 H)、2 . 4 1 (s、3 H)、MS : (3 6 7 . 6)

【 0 1 7 9】

実施例 3 6

【化 1 0 8】



30

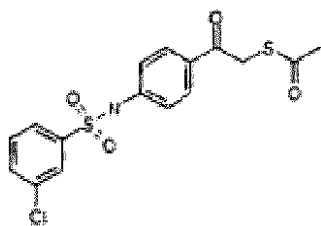
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 クロロベンゼン スルホンアミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 クロロベンゼン スルホンアミド は、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 8 5 (d、2 H)、7 . 7 8 (d、2 H)、7 . 6 0 (d、2 H)、7 . 4 0 (d、2 H)、4 . 2 8 (s、2 H)、2 . 4 1 (s、3 H)、MS : (3 8 4 . 1)

40

【 0 1 8 0】

実施例 3 7

【化 1 0 9】

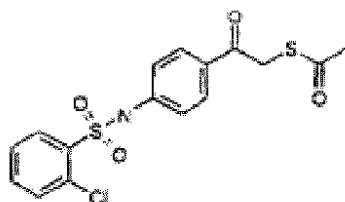


N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 クロロベンゼン スルホン
 アミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 クロロベン
 ゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NM
 R : (CDCl₃) 7 . 9 8 (d 、 2 H) 、 7 . 9 0 (s 、 1 H) 、 7 . 7 8 (d 、 1 H
) 、 7 . 6 0 (d 、 1 H) 、 7 . 4 6 (t 、 1 H) 、 7 . 2 1 (d 、 2 H) 、 4 . 3 8 (s
 、 2 H) 、 2 . 4 1 (s 、 3 H) ; MS : (3 8 4 . 1)

【 0 1 8 1 】

実施例 3 8

【化 1 1 0】

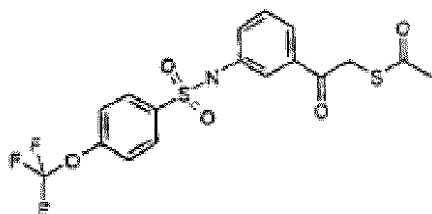


N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 クロロベンゼン スルホン
 アミド 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 2 クロロベン
 ゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NM
 R : (CDCl₃) 8 . 1 8 (d 、 1 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 7 . 5 8 (d 、 2 H
) 、 7 . 4 3 (d 、 2 H) 、 7 . 2 2 (d 、 2 H) 、 4 . 3 8 (s 、 2 H) 、 2 . 4 2 (s
 、 3 H) ; MS : (3 8 4 . 1)

【 0 1 8 2 】

実施例 3 9

【化 1 1 1】



N [3 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシベン
 ゼン スルホンアミド 化合物 N [3 (2 メルカプト アセチル) フェニル]
 4 トリフルオロメトキシベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に
 従って合成された。¹H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 7 . 8 2 (d
 、 1 H) 、 7 . 6 5 (s 、 1 H) 、 7 . 4 4 (d 、 2 H) 、 7 . 3 7 (d 、 1 H) 、 7 .
 2 4 (d 、 1 H) 、 4 . 3 9 (s 、 2 H) 、 2 . 4 3 (s 、 3 H) ; MS : (4 3 3 . 2
)

10

20

30

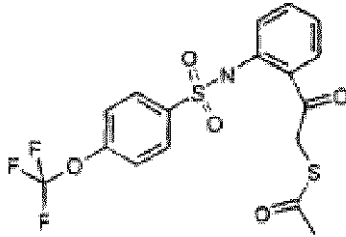
40

50

【 0 1 8 3 】

実施例 4 0

【 化 1 1 2 】



10

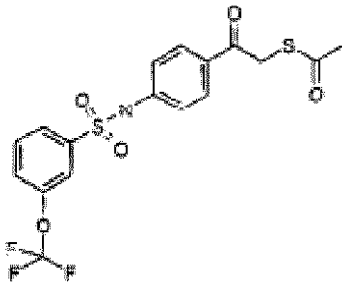
N [2 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシベンゼン スルホンアミド 化合物 N [2 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 4 トリフルオロメトキシベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 1 (d 、 2 H) 、 7 . 8 2 (d 、 1 H) 、 7 . 7 9 (t 、 1 H) 、 7 . 5 8 (dd 、 1 H) 、 7 . 2 4 (d 、 2 H) 、 7 . 1 9 (d 、 1 H) 、 4 . 3 9 (s 、 2 H) 、 2 . 4 2 (s 、 3 H) ; MS : (4 3 3 . 2)

【 0 1 8 4 】

実施例 4 1

【 化 1 1 3 】

20



30

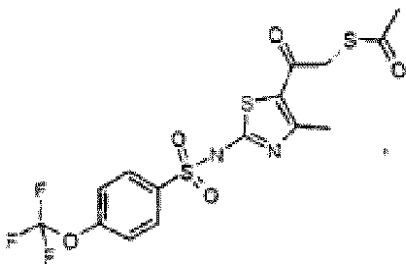
N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 トリフルオロメトキシベンゼン スルホンアミド The 化合物 N [4 (2 メルカプト アセチル) フェニル] 3 トリフルオロメトキシベンゼン スルホンアミドは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR : (CDCl₃) 7 . 9 6 (d 、 2 H) 、 7 . 8 1 (d 、 1 H) 、 7 . 7 2 (s 、 1 H) 、 7 . 5 9 (dd 、 1 H) 、 7 . 4 3 (d 、 1 H) 、 7 . 2 1 (d 、 2 H) 、 4 . 3 8 (s 、 2 H) 、 2 . 4 1 (s 、 3 H) ; MS : (4 3 3 . 2)

【 0 1 8 5 】

実施例 4 2

【 化 1 1 4 】

40



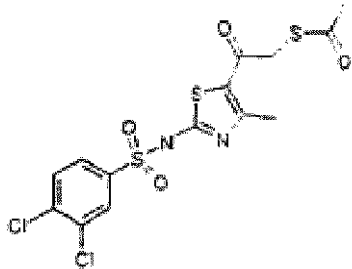
チオ酢酸 S { 2 [2 (3 、 4 ジ トリフルオロメトキシ ベンゼン スルホニル

50

アミノ) 4 メチル チアゾール 5 イル] 2 オキシ エチル} エステル 化合物チオ酢酸 S { 2 [2 (3、4 ジ トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) 4 メチル チアゾール 5 y l] 2 オキシ エチル} エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR: (CDCl₃) 8.01 (d、2H)、7.25 (d、2H)、2.60 (s、3H); MS: (454.8) 【0186】

実施例 4 3

【化 1 1 5】



10

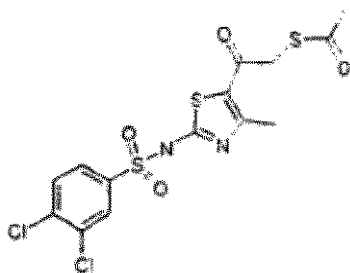
チオ酢酸 S { 2 [2 (3、4 ジ ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) 4 メチル チアゾール 5 y l] 2 オキシ エチル} エステル 化合物チオ酢酸 S { 2 [2 (3、4 ジ ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) 4 メチル チアゾール 5 イル] 2 オキシ エチル} エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR: (CDCl₃) 8.00 (s、1H)、7.79 (d、1H)、7.49 (d、1H)、4.02 (s、2H)、2.58 (s、3H)、2.41 (s、3H); MS: (439.6)

20

【0187】

実施例 4 5

【化 1 1 6】



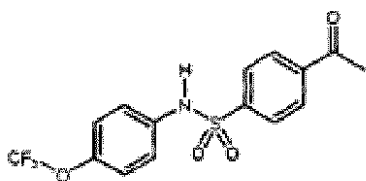
30

チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ フェニルスルファモイル) フェニル] エチル} エステル

ステップ 1

【化 1 1 7】

40



4 アセチル N (4 トリフルオロメトキシ フェニルスルファモイル) ベンゼンスルホンアミド: 4 トリフルオロメトキシアニリン (3.4 g、19.21 mmol)

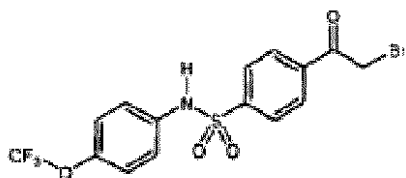
50

をTHF(25ml)に溶解した後、ピリジン(4.41ml、54.88mmol)を添加する。次に4-アセチル-ベンゼンスルホン塩化物(4.0g、18.29mmol)を固体として添加し、得られた浅黒い溶液を10分攪拌する。ここで揮発性を取り除き、得られた残留物をTHF内で懸濁する。過度Et₃Nをここで添加し、そしてこの混合物を数分攪拌した後、固体をろ過する。次に母液を蒸発させて固体にし、フラッシュ・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、所望の化合物である白色固体を生産する。(5.5g(15.31mmol、84%)。)

ステップ2

【化118】

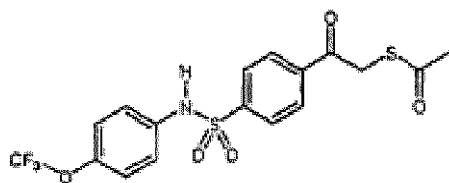
10



4-(2-ブロムアセチル)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド：プロモケトン中間体は、例44ステップ2の調合で説明された手法に従って合成された。

【化119】

20



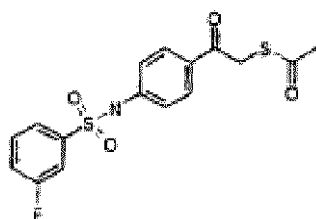
チオ酢酸S-{2-オキソ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファモイル)フェニル]エチル}エステル：所望の化合物は、例44ステップ3の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR：(400MHz、DMSO)：10.74(s、1H)、8.08(d、2H)、7.92(d、2H)、7.23(d、2H)、7.20(d、2H)、4.57(s、2H)、2.38(s、3H)；LC-MS(ES+)：360[MH]⁺m/e。

30

【0188】

実施例46

【化120】



40

N-[4-(2-メルカプトアセチル)フェニル]-3-フルオロベンゼンスルホンアミド：

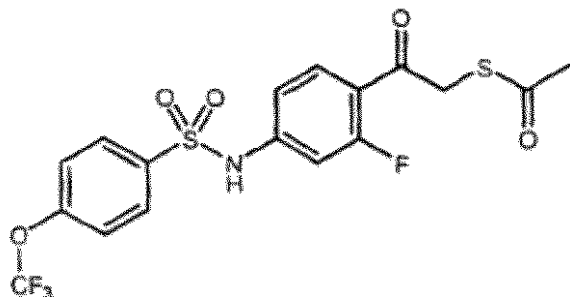
化合物N-[4-(2-メルカプトアセチル)フェニル]-3-フルオロベンゼンスルホンアミドは、例1の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR：(CDCl₃) 7.98(d、2H)、7.68(d、1H)、7.60(d、1H)、7.51(dd、1H)、7.22(d、2H)、4.38(s、2H)、2.41(s、3H)；LC-MS(ES+)：367.6[MH]⁺m/e

50

【 0 1 8 9 】

実施例 4 7

【 化 1 2 1 】



10

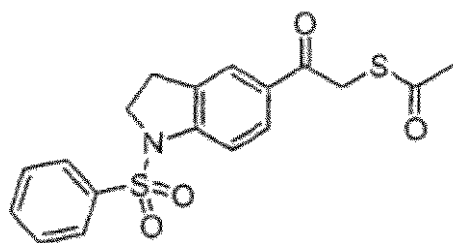
チオ酢酸 S { 2 [2 フルオロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステル化合物チオ酢酸 S { 2 [2 フルオロ 4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] 2 オキシ エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。
 ^1H NMR (DMSO) : 1 1 . 3 7 (b s 、 1 H) 、 8 . 0 2 (d d 、 2 H) 、 7 . 7 9 (t 、 1 H) 、 7 . 6 1 (d 、 2 H) 、 7 . 0 6 (m 、 2 H) 、 4 . 3 3 (d 、 2 H) 、 2 . 3 5 (s 、 3 H) . LC MS (ES +) : 4 5 2 [MH] $^{+}$ m / e .

20

【 0 1 9 0 】

実施例 4 8

【 化 1 2 2 】

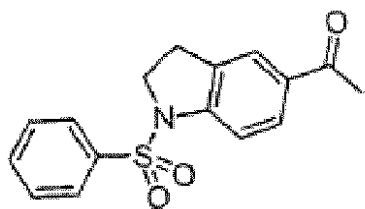


30

チオ酢酸 S [2 (1 ベンゼンスルホニル 2、3 ジヒドロ 1 H インドール 5 イル) 2 オキシ エチル] エステル 化合物チオ酢酸 S [2 (1 ベンゼンスルホニル 2、3 ジヒドロ 1 H インドール 5 イル) 2 オキシエチル] エステルは、スキーム I V に従って合成された。

ステップ 1

【 化 1 2 3 】



40

1 (1 ベンゼンスルホニル 2、3 ジヒドロ 1 H インドール 5 イル) エタノン

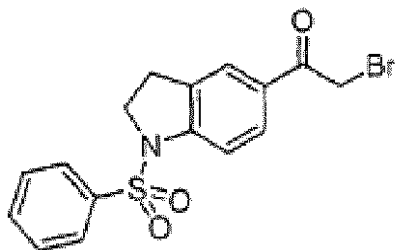
1 (2、3 ジヒドロ 1 H インドール 5 イル) エタノン (0 . 2 0 0 g 、 1 . 2 4 m m o l) を T H F (2 m l) に溶解した後、ピリジン (0 . 3 0 3 m l 、 3 . 7 5 m m o l) を添加し、黄色い溶液を残す。次にベンゼンスルホニル塩化物 (0 . 2 2 0

50

g、1.24 mmol)を攪拌しながら固体で添加する。反応混合物を40℃で5時間攪拌する。この混合物を冷やし、THFとピリジンを真空で除去する。所望のスルホンアミド(0.310 g、1.02 mmol、82%)をエチル酢酸とヘキサンから再結晶する。これはLC-MS(ES+): 302 [MH]⁺m/eを有した。

ステップ2

【化124】



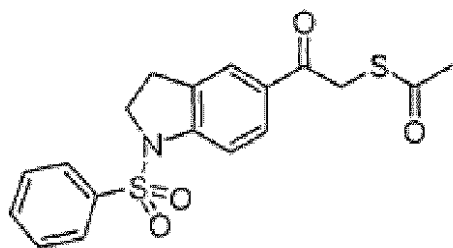
10

1 (1 ベンゼンスルホニル 2、3 ジヒドロ 1H インドール 5 イル) 2 ブロモ エタノン: ステップ1のケトン(0.310 g、1.02 mmol)をTHF(3 ml)に溶解し、固体のフェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド(PTT)(0.386 g、1.02 mmol)を添加すると、オレンジ色の溶液となるが、直ちに白色の固体を堆積し始める。1.5時間攪拌すると無色の混合物になり、ここに水(5 ml)を加える。ここでTHFが蒸発し、得られた水性混合溶媒をエチル酢酸で抽出する。Na₂SO₄上での乾燥と蒸発によって、次のステップに適した白色の結晶性固体(LC-MSによる85%所望のモノ 臭素化物質、5%出発物質、10%二臭素化)が残される。LC-MS(ES+): 381、379 m/e。

20

ステップ3

【化125】



30

チオ酢酸 S [2 (1 ベンゼンスルホニル 2、3 ジヒドロ 1H インドール 5 イル) 2 オキシ エチル] エステル ステップ2のモノ 臭素化スルホンアミド(0.194 g、0.509 mmol)をエタノール(2 ml)に溶解した後、カリウムチオ酢酸(0.0639 g、0.560 mmol)を固体で添加する。得られた黄色い溶液のLC-MSが、数分で反応の完成を見せる。揮発性の蒸発によって、ジクロロメタン(4 ml)内に抽出された黄褐色の残留物が残るが、その間チオ酢酸のジスルフィドは堆積し、ろ過される。ここで所望のチオエステルをジクロロメタン/ヘキサン(0.080 g、0.214 mmol、42%)から再結晶できる。LC-MS(ES+): 376 [MH]⁺m/e. @H NMR(DMSO): 7.87(d、3H)、7.78(s、1H)、7.7(m、1H)、7.57(m、3H)、4.41(s、2H)、3.99(t、2H)、3.06(t、2H)、2.34(s、3H)

40

【0191】

実施例49

チオ酢酸 S [2 (1 ベンゼンスルホニル 1H インドール 5 イル) 2 オキシ エチル] エステル 化合物チオ酢酸 S [2 (1 ベンゼンスルホニル 1H インドール 5 イル) 2 オキシ エチル] エステルは、例48の調合で説明された

50

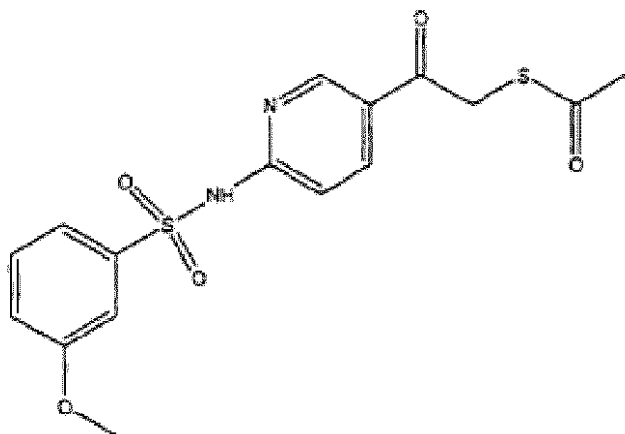
手法に従って合成された。

^1H NMR (CDCl₃) : 8.22 (d, 1H)、8.07 (m, 1H)、7.98 (m, 1H)、7.90 (m, 2H)、7.66 (d, 1H)、7.57 (m, 1H)、7.47 (m, 2H)、6.76 (m, 1H)、4.42 (s, 2H)、2.40 (s, 3H)。LC MS (ES+) : 374 [MH]⁺ m/e

【0192】

実施例 50

【化126】



10

20

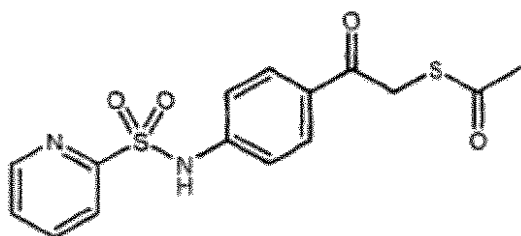
チオ酢酸 S {2 [6 (3 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン 3 イル] 2 オキシ エチル} エステル 化合物チオ酢酸 S {2 [6 (3 メトキシ ベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン 3 yl] 2 オキシ エチル} エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR : (CDCl₃) 8.91 (s, 1H)、8.21 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.44 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.09 (d, 1H)、4.21 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、2.41 (s, 3H) ppm。MS : (380.05)

30

【0193】

実施例 51

【化127】

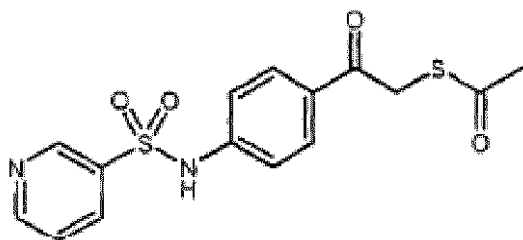


40

チオ酢酸 S {2 オキシ 2 [4 (ピリジン 2 スルホニルアミノ) フェニル] エチル} エステル 化合物チオ酢酸 S {2 オキシ 2 [4 (ピリジン 2 スルホニルアミノ) フェニル] エチル} エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。 ^1H NMR (DMSO) : 11.19 (bs, 1H)、8.71 (d, 1H)、8.10 (m, 2H)、7.89 (d, 2H)、7.67 (m, 1H)、7.28 (d, 2H)、4.41 (s, 2H)、2.36 (s, 3H)。LC MS (ES+) : 351 [MH]⁺ m/e。

【0194】

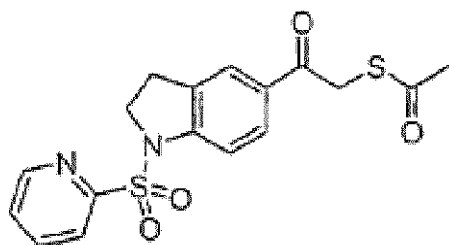
50

実施例 5 2【化 1 2 8】

10

チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (ピリジン 3 スルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステル 化合物チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [4 (ピリジン 3 スルホニルアミノ) フェニル] エチル } エステルは、例 1 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 11.16 (bs, 1H)、8.99 (d, 1H)、8.81 (dd, 1H)、8.23 (m, 1H)、7.92 (d, 2H)、7.64 (dd, 1H)、7.26 (d, 2H)、4.42 (s, 2H)、2.36 (s, 3H)。LC MS (ES+) : 351 [MH]⁺ m/e。

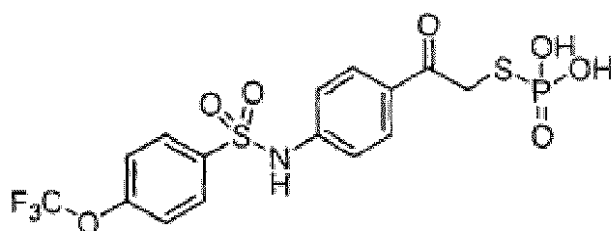
20

【0195】実施例 5 3【化 1 2 9】

30

チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [1 (ピリジン 2 スルホニル) 2、3 ジヒドロ 1H インドール 5 イル] エチル } エステル 化合物チオ酢酸 S { 2 オキシ 2 [1 (ピリジン 2 スルホニル) 2、3 ジヒドロ 1H インドール 5 yl] エチル } は、例 48 の調合で説明された手法に従って合成された。¹H NMR (DMSO) : 8.67 (m, 1H)、8.11 (m, 2H)、7.82 (m, 2H)、7.50 (m, 1H)、7.43 (d, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.23 (t, 2H)、3.15 (t, 2H)、2.36 (s, 3H)。LC MS (ES+) ; 377 [MH]⁺ m/e。

40

【0196】実施例 5 4【化 1 3 0】

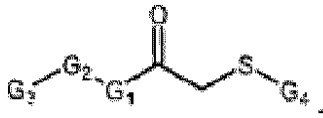
50

チオリン酸 S { 2 オキシ 2 [4 (4 トリフルオロメトキシ ベンゼンスルホ
ニルアミノ) フェニル] エチル } エステル

例 1 ステップ 2 の化合物 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 4 6 1 m m o l) をメチルアルコール (3
m l) に溶解した。Na₃SP O₃ (0 . 0 9 1 g 、 0 . 5 0 8 m m o l) を固体で添加
し、不均一な懸濁液を生成した。この懸濁液を室温で攪拌した。1 . 5 時間後、白い沈殿
物が発生した。この沈殿物をろ過したところ、望ましくない出発スルホンアミドのジスル
フィドであることが判明した。そこでメチルアルコールを除去し、ジクロロメタンを粗製
反応混合物に添加した。ジクロロメタン溶液から白色の固体が沈殿し、これをろ過して収
集した。この固体を、マストリガー H P L C でさらに精製し、所望の化合物 (0 . 0 5 0
g 、 0 . 1 0 6 m m o l 、 2 3 %) を得た。¹ H N M R (D M S O) : 1 1 . 0 6 (s
、 1 H) 、 7 . 9 8 (m 、 2 H) 、 7 . 8 8 (m 、 2 H) 、 7 . 5 9 (d 、 2 H) 、 7 .
2 3 (m 、 2 H) 、 4 . 1 6 (d 、 2 H) . L C M S (E S +) : 4 7 1 [M H] ⁺ m
/ e .

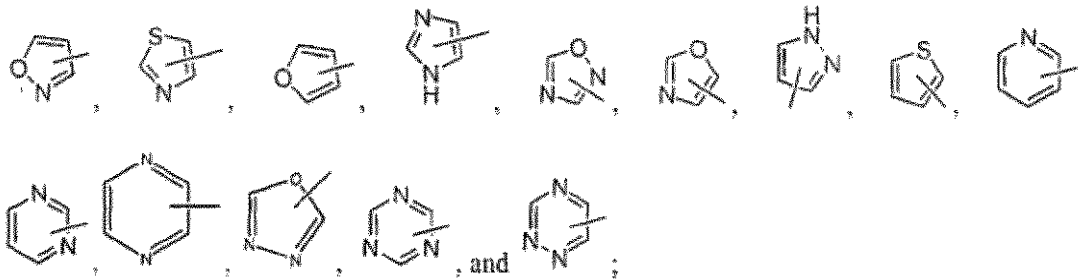
以下の化合物は前述の方法を用いて作成することができ、このように作成された物は前
述の作成物のような活性を持つはずである。

【化 1 3 1】



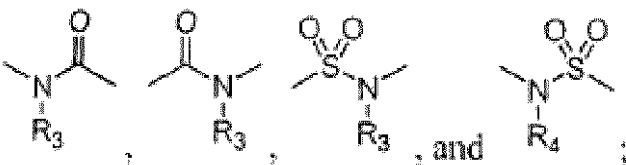
ここで G₁ は、以下から選択され、

【化 1 3 2】



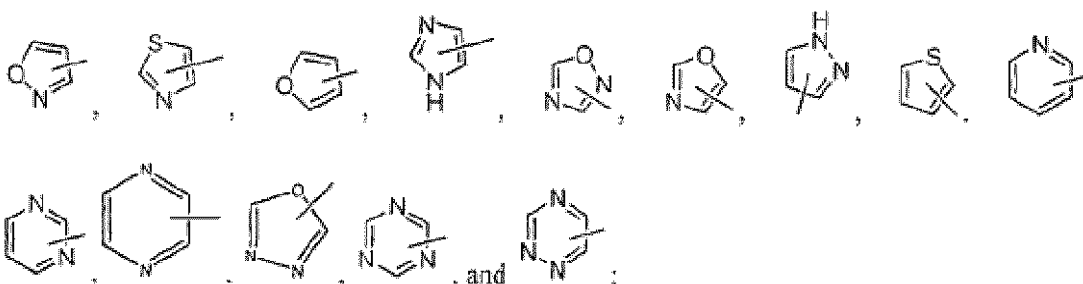
G₂ は以下から選択され、

【化 1 3 3】



G₃ は以下から選択され、

【化 1 3 4】



10

20

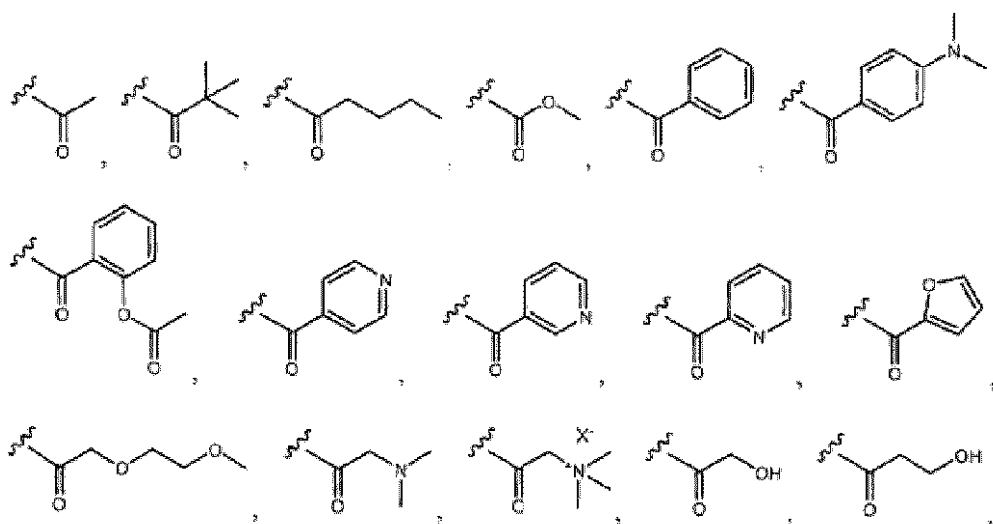
30

40

50

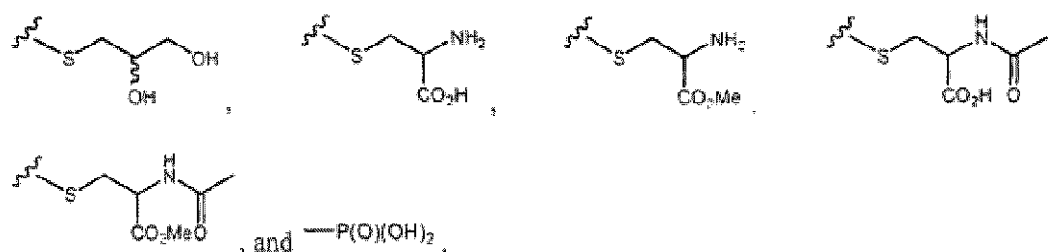
そして G_4 は以下から選択される。

【化 1 3 5】



10

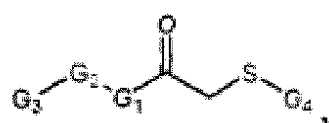
【化 1 3 6】



20

追加として、以下の化合物は前述の方法で作成できる。

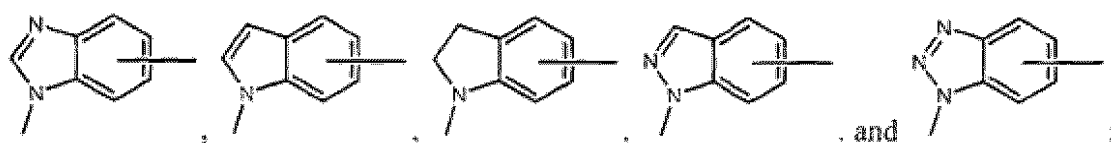
【化 1 3 7】



30

ここで G_1 は以下から選択され、

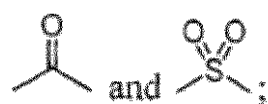
【化 1 3 8】



40

G₂ は以下から選択され、

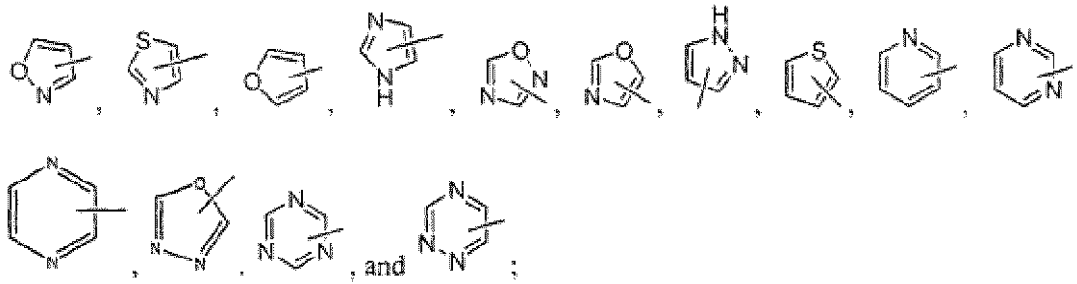
【化 1 3 9】



G₃ は以下から選択され、

50

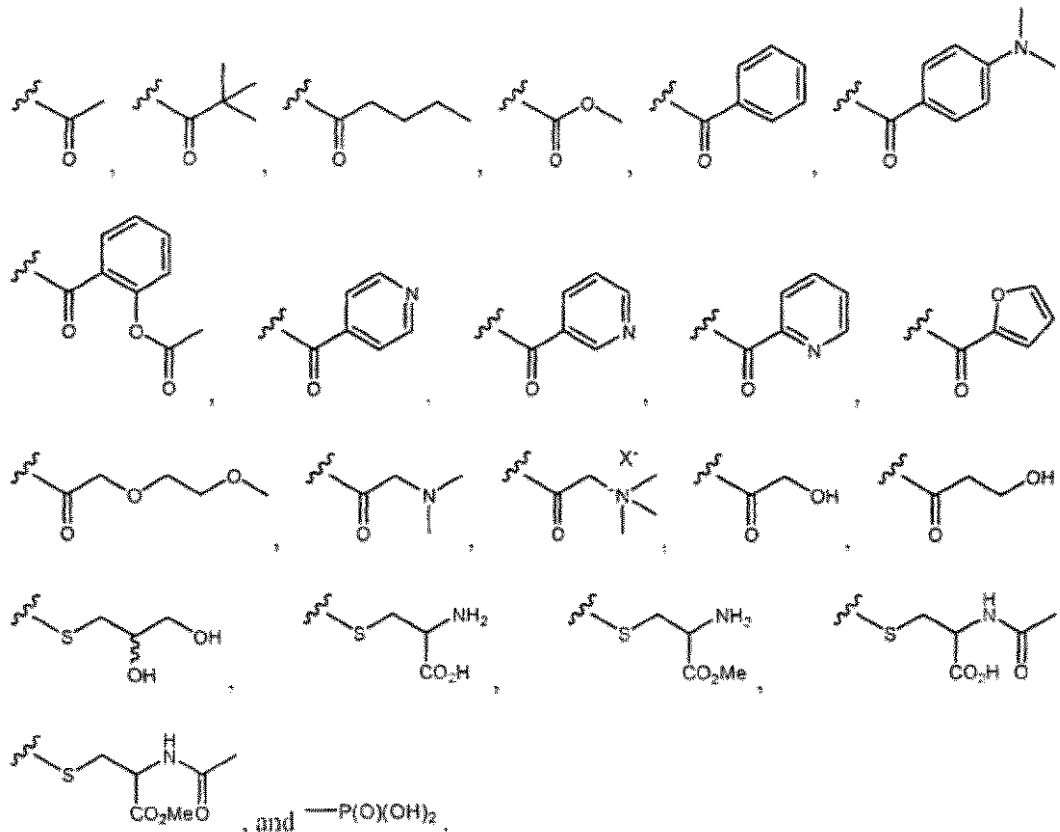
【化 1 4 0】



10

そして G₄ は以下から選択される。

【化 1 4 1】



20

30

ここにおける机上の実験例は、前述のとおり任意に置換されても良い。

前述の化合物の HDAC 阻害剤としての活性は、以下の分析によって一般的に表される。製作されていないか、試験されていないその他の上記化合物は、一般的なこれら分析の活性を持つと想定される。

【0 1 9 7】

抑制分析

40

試験管内 HDAC 抑制分析

この分析は、試験管内における化合物のアセチル リジン脱アセチル化抑制力を測定し、また一次的第一スクリーニング法および立証済み阻害剤の IC₅₀ 判定としても用いられた。この分析は、HDAC 酵素源（例、部分的に精製された核抽出物または免疫精製された HDAC 複合体）および独自の蛍光基質 / 顕色剤システム（HDAC Quantizyme Fluor de Lys 蛍光活性分析、BIOMOL）を用いて、試験管内で行われた。この分析は、次の量と添加順位を使い、1、536 ウェルのグライナー・ホワイト ボトム・プレートで行った。

ステップ 1：酵素（2.5 u l）源液をプレートに添加（冷蔵保存容器から）

ステップ 2：化合物（50 n l）ピン転送装置で添加

50

ステップ3: Fluor de Lys (2.5 u l) 基質を添加し、RTで30分インキュベート

ステップ4: 顕色剤 (5 u l) 溶液を添加 (TSA 含有) し、反応を停止

ステップ5: プレートリーダー データ収集

360 nmのライトで脱アセチル化した蛍光を励起し、放射光 (460 nm) を自動蛍光分析プレートリーダー (アクエスト社製分子素子) で検出する。

【0198】

細胞ヒストン過剰アセチル化分析

これら二つの二次的分析は、細胞ヒストンのアセチル化レベルを測定することによって、細胞内における化合物のHDAC抑制力を評価する。細胞プロット法は細胞HDAC抑制の定量的EC₅₀情報を促進する。形質転換細胞系 (例、HeLa, A549、MCF7) を、プレATINGに先立って、標準的な媒体と培養条件で培養する。

10

【0199】

細胞プロット法に関して

細胞 (約2,500 / ウェル) を、15%の血清を含有する媒体を入れた384 ウェル グライナーPSアッセイプレートのウェルに10-24時間付着させる。細胞を0から24時間、適切な化合物と特定の濃度で処理する。細胞をPBS (60 u l) で一度洗い、そしてRT (30 u l) 一分間調整する (95%エタノール、5%酢酸または2%PFA)。細胞を1%BSAで1時間ブロックし、洗浄し抗体で染色し (例、抗アセチル化ヒストンH3、Upstate Biotechnology)、続いて洗浄し、HRPまたは蛍光に共役した適切な二次的抗体でインキュベートする。ルミネセンス分析に関しては、ルミノール基質 (サンタクルーズ・バイオテクノロジー) を用いて信号を発生し、アクエスト社製プレートリーダー (分子素子) で検知した。

20

【0200】

免疫プロット法に関して

細胞 (4 × 10⁵ / ウェル) を、コーニング6 ウェル皿にプレートし、一晚付着させる。細胞を適切な濃度の化合物で、12-18時間、37℃で処理する。氷上で細胞をPBSで洗浄する。細胞をrubber policemanで取り外し、25 mMトリス、pH 7.6; 150 mM NaCl、25 mM MgCl₂、1% Tween 20を含むバッファに溶解し、遠心分離 (7500 g) で原子核を収集する。原子核は、25 mMのトリス、pH 7.6; 10 mMのEDTAで洗浄し、遠心分離 (7500 g) で収集される。上澄みを除去し、0.4 MのHClを用いてヒストンを抽出する。サンプルは、14000 gで遠心分離され、上澄みは1 mlの冷アセトンにて沈殿させる。ヒストン沈殿物を水に溶解してヒストンを分離し、標準技術を用いてSDS-PAGEクーマシーおよび免疫プロット (抗アセチル化ヒストン抗体物、Upstate Biotechnology) で分析する。

30

【0201】

特異的細胞毒性分析

HDAC阻害剤は、一定の形質転換細胞系に対して特異的細胞毒性を表す。細胞は、各細胞種に適したATCC推薦標準条件に従って培養される。化合物の異なる細胞種類 (正常および転換細胞) を破壊する能力は、ATP有害物質の含有量が少ない発光ATP検知分析システム (Perkin Elmer) を用いて試験される。分析は、384 ウェルまたは1536 ウェルのグライナーPSプレートで行われる。細胞 (それぞれ30 u lまたは5 u l) は、384 ウェルプレート用のマルチチャンネルピペット、または1536 ウェルプレート用の独自のKalypsysバルク液体ディスペンサーで分配される。化合物は、独自のピン移転装置 (500 nLまたは5 nL) を用いて添加され、分析に先立って5-30時間インキュベートされる。発光は、アクエスト社製プレートリーダー (分子素子) で測定される。

40

【0202】

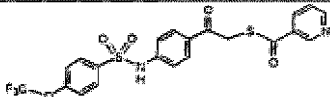
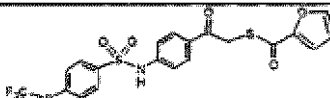
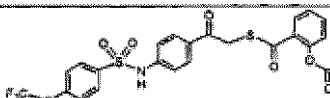

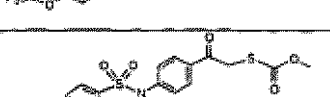
幾つかの本発明の化合物の活性を以下の表1に記す。各化合物の合成は、左欄に記載の

50

例において説明されている。

表 1

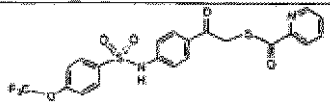
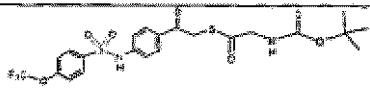
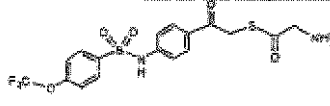
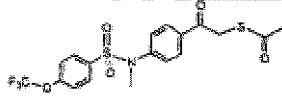
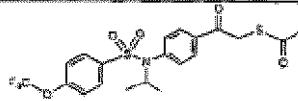
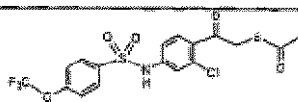
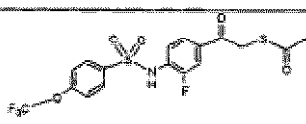
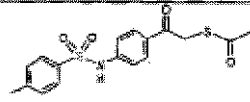
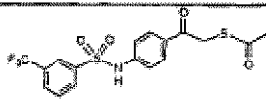
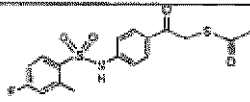
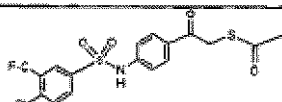
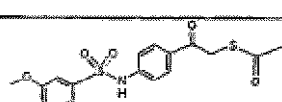
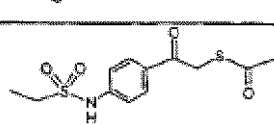
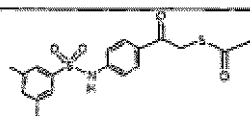
【表 1】

Example No.	COMPOUND	In vitro IC ₅₀ (μM)	Cellular IC ₅₀ (μM)
02		<1	<10
04		<1	
06		<1	<1
07		<1	<10
08		<10	<1

10

20

【表 2】

09		<1	<1
10		<1	
11		<1	
12		<1	<10
13		<10	
14		<1	<50
15		<1	
16		<1	<1
17		<1	<10
18		<1	<1
20		<1	<1
21		<1	<1
22		<1	<10
23		<1	<10

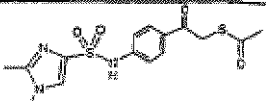
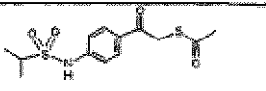
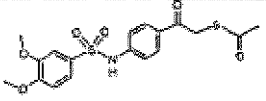
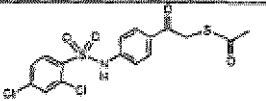
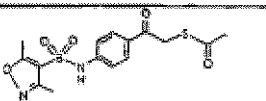
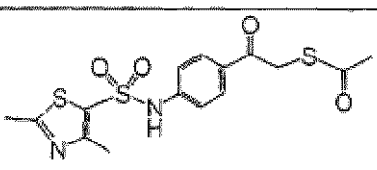
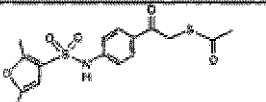
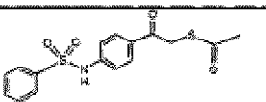
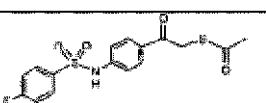
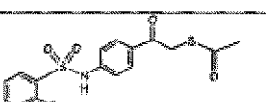
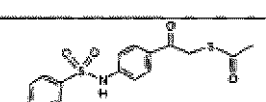
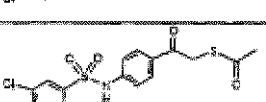
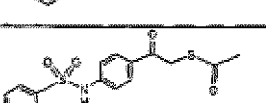
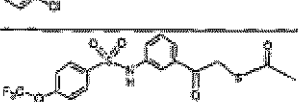
10

20

30

40

【表 3】

24		<1	<10
25		<1	
27		<1	<1
28		<1	<1
29		<1	<10
30		<1	<1
31		<1	<10
33		<1	<10
34		<1	<1
35		<1	<1
36		<1	<1
37		<1	<1
38		<1	<1
39		<1	<1

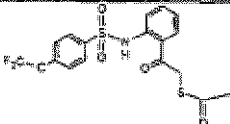
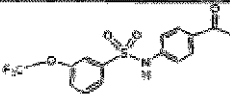
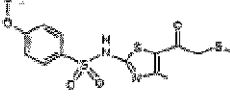
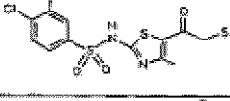
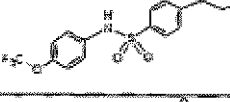
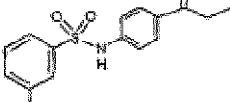

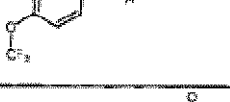
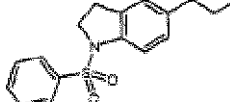
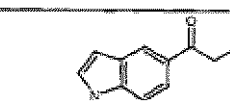

10

20

30

40

【表 4】

40		<10	>50
41		<1	<1
42		<50	
43		<50	
45		<1	<10
46		<1	<1
47		<1	<1
48		<1	<10
49		<1	<1
50		<1	<1
51		<1	<1

空欄は、値が確定されなかったことを示す。

上記で引用された全文献は、ここで参照することにより本書に完全に組み込まれる。

前述の説明から、当技術分野に精通する者は、本発明の本質的特質を容易に解明することができ、また本発明の精神および範囲から逸脱することなく、数々の用途や条件に適応さ

10

20

30

40

50

せて、発明を変更または改良することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/20770						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 47/00, 31/40, 31/42, 31/44, 31/505; C07D 239/02, 261/04, 211/84, 209/12; C07C 303/00 US CL : 560/12; 548/494, 548/243; 546/290; 544/298 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. : 560/12; 548/494, 548/243; 546/290; 544/298 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)								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4,129,656 (LANG et al) 12 December 1978 (12.12.1978)</td> <td>I-73</td> </tr> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 4,129,656 (LANG et al) 12 December 1978 (12.12.1978)	I-73
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	US 4,129,656 (LANG et al) 12 December 1978 (12.12.1978)	I-73						
<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: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 21 November 2005 (21.11.2005)		Date of mailing of the international search report 30 DEC 2005						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300		Authorized officer Robert Shiao Telephone No. (571) 272-1600						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/79 (2006.01)	C 0 7 D 213/79	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 H 0 0 6
C 0 7 D 233/84 (2006.01)	C 0 7 D 233/84	4 H 0 5 0
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
C 0 7 D 261/10 (2006.01)	C 0 7 D 261/10	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/36	
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	C 0 7 D 277/52	
C 0 7 D 277/52 (2006.01)	C 0 7 D 209/12	
C 0 7 D 209/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	C 0 7 D 213/76	
C 0 7 D 213/76 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	C 0 7 C 329/06	
C 0 7 C 329/06 (2006.01)	C 0 7 F 9/165 U	
C 0 7 F 9/165 (2006.01)		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジェイムズ・マレチャ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、フィルブルック・スクエア 4 4 8 2 番

(72)発明者 スチュアート・ノーブル
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、シャノン・リッジ・レイン 5 6 3 2 番

(72)発明者 クリスティアン・ハッシグ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、カプカノ・ロード 8 8 1 8 番

(72)発明者 ボール・ウォッシュ
アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォルニア州サンディエゴ、パーク・ブルバード・ナンバー 1 1
、3 6 2 0 番

(72)発明者 ブランドン・ワイリー

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州エンシニタス、ラ・ベタ・アベニュー 2 4 1 番

(72)発明者 チャールズ・ローレンス

アメリカ合衆国 9 2 1 0 4 カリフォルニア州サンディエゴ、ルイジアナ・ストリート 4 1 7 7 番

(72)発明者 ティモシー・ホフマン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、アマンサ・アベニュー 1 0 6 2 5 番

F ターム(参考) 4C033 AD13 AD16 AD17 AD20

4C037 MA01

4C055 AA01 BA01 BA02 BA46 BA50 BA56 BB16 BB17 BB19 CA01

CA02 CA22 CA46 CA56 CB02 CB17 CB19 DA01

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA03 FB07 FC01

4C063 AA01 BB08 CC12 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC13 BC17 BC38 BC67 BC82 GA07

GA08 MA02 MA03 MA05 NA14 ZA01 ZA36 ZA55 ZA96 ZB07

ZB11 ZB26 ZC02

4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB32 GB15

4C206 AA01 AA02 AA03 JA01 JA66 KA01 MA02 MA03 MA05 NA14

ZA01 ZA36 ZA55 ZA96 ZB07 ZB11 ZB26 ZC02

4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23 AB28 TN10 TN30 TN40 TN50

4H050 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23 AB28