

(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2004-511462

(P2004-511462A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | F I                                | テーマコード (参考) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------|
| <b>C07C 311/08</b>         | C07C 311/08                        | 4C037       |
| <b>A61K 31/341</b>         | A61K 31/341                        | 4C055       |
| <b>A61K 31/403</b>         | A61K 31/403                        | 4C086       |
| <b>A61K 31/4406</b>        | A61K 31/4406                       | 4C204       |
| <b>A61P 17/06</b>          | A61P 17/06                         | 4H006       |
|                            | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 482 頁) 最終頁に続く |             |

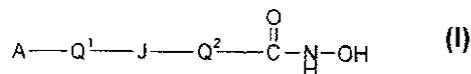
|               |                              |          |                            |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2002-534267 (P2002-534267) | (71) 出願人 | 500267136<br>プロリフィクス リミテッド |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年9月27日 (2001. 9. 27)     |          | イギリス国 オーエックス14 4アール        |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成15年3月28日 (2003. 3. 28)     |          | ワイ オクソン アーピングダン ミルト        |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2001/004326            |          | ン パーク 87エー                 |
| (87) 国際公開番号   | W02002/030879                | (74) 代理人 | 100091096<br>弁理士 平木 祐輔     |
| (87) 国際公開日    | 平成14年4月18日 (2002. 4. 18)     | (74) 代理人 | 100118773<br>弁理士 藤田 節      |
| (31) 優先権主張番号  | 0023986.3                    | (74) 代理人 | 100096183<br>弁理士 石井 貞次     |
| (32) 優先日      | 平成12年9月29日 (2000. 9. 29)     |          |                            |
| (33) 優先権主張国   | イギリス (GB)                    |          |                            |
| (31) 優先権主張番号  | 60/297, 784                  |          |                            |
| (32) 優先日      | 平成13年6月14日 (2001. 6. 14)     |          |                            |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                            |
| (31) 優先権主張番号  | 60/308, 136                  |          |                            |
| (32) 優先日      | 平成13年7月30日 (2001. 7. 30)     |          |                            |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                            |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HDAC阻害剤としてのスルホンアミド結合を含むカルバミン酸化合物

## (57) 【要約】

本発明はHDAC活性を阻害し、且つ次式：(Aはアリール基；Q<sup>1</sup>は共有結合又はアリールリーダー基；Jは-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-及び-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-から選択されるスルホンアミド結合；R<sup>1</sup>はスルホンアミド置換基；及び、Q<sup>2</sup>は酸リーダー基；但し、Jが-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-の場合、Q<sup>1</sup>はアリールリーダー基である。)の活性カルバミン酸化合物；並びにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的保護体、及びプロドラッグに関する。また、本発明は、*in vitro*及び*in vivo*の両方で、HDACを阻害するための、並びに、例えば、癌及び乾癬等の増殖状態を阻害するための、そのような化合物及び組成物の使用に関する。

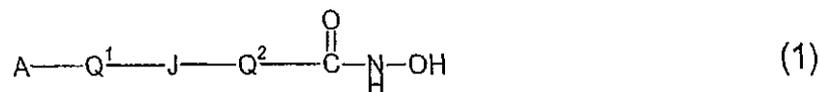


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1】



(式中、

A はアリール基であり；

Q<sup>1</sup> は共有結合又はアリールリーダー (aryl leader) 基であり；

J は：

## 【化 2】

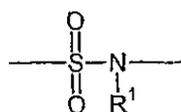


から選択されるスルホンアミド結合であり；

R<sup>1</sup> はスルホンアミド置換基であり；そして、Q<sup>2</sup> は酸リーダー (acid leader) 基であり；

ただし、J が：

## 【化 3】

の場合には、Q<sup>1</sup> はアリールリーダー基である。；

ここで：

A は C<sub>5</sub> - 20 アリール基であって、任意に置換されていてもよく；該アリールリーダー基は、もし存在する場合には、C<sub>1</sub> - 7 アルキレン基であって、任意に置換されていてもよく；該スルホンアミド置換基 R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>3</sub> - 20 ヘテロシクリル、又は C<sub>5</sub> - 20 アリールであり；該酸リーダー基 Q<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 7 アルキレン、C<sub>5</sub> - 20 アリーレン、C<sub>5</sub> - 20 アリーレン - C<sub>1</sub> - 7 アルキレン、C<sub>1</sub> - 7 アルキレン - C<sub>5</sub> - 20 アリーレン、又はエーテル結合であって、任意に置換されていてもよい。) 30

の化合物並びにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的保護体 (chemically protected forms)、及びプロドラッグ。

## 【請求項 2】

J が -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> - である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> が少なくとも 3 個の炭素原子による主骨格 (backbone) を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 5】

該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> が 2 ~ 7 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 6】

10

20

40

50

該アリールリーダー基  $Q^1$  が 3 ~ 7 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が 2 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が 3 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が 4 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。 10

【請求項 10】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が 5 個の炭素原子による主骨格を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。 20

【請求項 13】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 17】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基であって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、及び  $C_5$  シクロアルキルから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。 40

【請求項 20】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、及び  $-CH=CH-CH=CH-$  から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が、ハロゲン、ヒドロキシ、エーテル、 $C_{5-20}$  アリール、アシル、アミド、及びオキソから選択される 1 個以上の基で任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の化合物。 50

## 【請求項 22】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、-OPr、-Ph、及び=Oから選択される1個以上の基で任意に置換されていてもよい、請求項1~20のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 23】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が置換されている、請求項1~20のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 24】

該アリールリーダー基  $Q^1$  が置換されていない、請求項1~20のいずれか1項記載の化合物。

10

## 【請求項 25】

該酸リーダー基  $Q^2$  が  $C_{1-7}$  アルキレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 26】

該酸リーダー基  $Q^2$  が  $C_{5-20}$  アリーレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 27】

該酸リーダー基  $Q^2$  が  $C_{5-20}$  アリーレン- $C_{1-7}$  アルキレン又は  $C_{1-7}$  アルキレン- $C_{5-20}$  アリーレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

20

## 【請求項 28】

該酸リーダー基  $Q^2$  が  $C_{5-6}$  アリーレン- $C_{1-7}$  アルキレン又は  $C_{1-7}$  アルキレン- $C_{5-6}$  アリーレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 29】

該酸リーダー基  $Q^2$  がフェニレン- $C_{1-7}$  アルキレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 30】

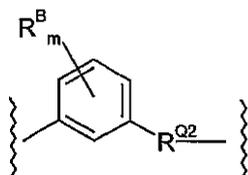
該酸リーダー基  $Q^2$  がフェニレン-メタ- $C_{1-7}$  アルキレン又はフェニレン-パラ- $C_{1-7}$  アルキレンであって任意に置換されていてもよい、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

30

## 【請求項 31】

該酸リーダー基  $Q^2$  が以下の式：

## 【化 4】



40

(式中、 $R^{Q^2}$  は  $C_{1-7}$  アルキレンであって、そのフェニレン基は  $m$  置換基  $R^B$  により任意に置換されていてもよい。)

を有する、請求項1~24のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 32】

$R^{Q^2}$  が飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項31記載の化合物。

## 【請求項 33】

$R^{Q^2}$  が部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項31記載の化合物。

## 【請求項 34】

$R^{Q^2}$  が脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項31記載の化合物。

## 【請求項 35】

50

$R^{Q^2}$  が直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 6】

$R^{Q^2}$  が飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 7】

$R^{Q^2}$  が飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 8】

$R^{Q^2}$  が部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 9】

$R^{Q^2}$  が部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である、請求項 3 1 記載の化合物。 10

【請求項 4 0】

$R^{Q^2}$  が、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、及び  $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH=CH-$ 、並びに  $-CH=CH-CH=CH-$  から選択される、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 1】

$R^{Q^2}$  がシス又はトランス  $-CH=CH-$  である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

$R^{Q^2}$  がシス  $-CH=CH-$  である、請求項 3 1 記載の化合物。

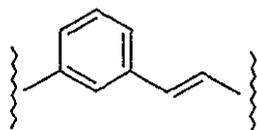
【請求項 4 3】

$R^{Q^2}$  がトランス  $-CH=CH-$  である、請求項 3 1 記載の化合物。 20

【請求項 4 4】

該酸リーダー基  $Q^2$  が：

【化 5】



である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 4 5】

該酸リーダー基  $Q^2$  が置換されている、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 4 6】

該酸リーダー基  $Q^2$  が置換されていない、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 7】

J が  $-S(=O)_2NR^1-$  であり、 $Q^1$  がアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 8】

J が  $-NR^1S(=O)_2-$  であり、 $Q^1$  が共有結合又はアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 9】

J が  $-NR^1S(=O)_2-$  であり、 $Q^1$  がアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項記載の化合物。 40

【請求項 5 0】

J が  $-NR^1S(=O)_2-$  であり、 $Q^1$  が共有結合である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 1】

J が  $-S(=O)_2NR^1-$  であり、 $Q^1$  が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 2】

J が  $-NR^1S(=O)_2-$  であり、 $Q^1$  が共有結合又は少なくとも 2 個の炭素原子によ 50

る主骨格を有するアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 53】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり、Q<sup>1</sup> が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 54】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり、Q<sup>1</sup> が共有結合である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 55】

J が -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> - であり； Q<sup>1</sup> がアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。 10

【請求項 56】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合又はアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 57】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> がアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。 20

【請求項 58】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 59】

J が -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> - であり； Q<sup>1</sup> が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 60】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合又は少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 61】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 62】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 63】

J が -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> - であり； Q<sup>1</sup> がアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。 40

【請求項 64】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合又はアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 65】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> がアリールリーダー基であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン-メタ-エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 66】

J が -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> - であり； Q<sup>1</sup> が共有結合であり；そして、Q<sup>2</sup> がフェニレ 50

ン - メタ - エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 67】

J が - S ( = O )<sub>2</sub> NR<sup>1</sup> - であり ; Q<sup>1</sup> が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり ; そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン - メタ - エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 68】

J が - NR<sup>1</sup> S ( = O )<sub>2</sub> - であり ; Q<sup>1</sup> が共有結合又は少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり ; そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン - メタ - エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 69】

J が - NR<sup>1</sup> S ( = O )<sub>2</sub> - であり ; Q<sup>1</sup> が少なくとも 2 個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダー基であり ; そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン - メタ - エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 70】

J が - NR<sup>1</sup> S ( = O )<sub>2</sub> - であり ; Q<sup>1</sup> が共有結合であり ; そして、Q<sup>2</sup> がフェニレン - メタ - エチレン基である、請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 71】

A が C<sub>5</sub> - <sub>20</sub> ヘテロアリール又は C<sub>5</sub> - <sub>20</sub> カルボアリールであって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 70 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 72】

A が、以下の 1 つ : ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフラン、フルオレン、アクリジン、及びカルバゾールに由来する C<sub>5</sub> - <sub>20</sub> アリール基である、請求項 1 ~ 70 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 73】

A が任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 1 ~ 70 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 74】

A が、以下の基 : フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチル、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アミド、アセトアミド、アセチル、ニトロ、スルホンアミド、及びフェニル、の 1 つ以上で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 1 ~ 70 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 75】

該スルホンアミド置換基 R<sup>1</sup> が、水素、C<sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキル、又は C<sub>5</sub> - <sub>20</sub> アリールである、請求項 1 ~ 74 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 76】

該スルホンアミド置換基 R<sup>1</sup> が、水素又は C<sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 74 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 77】

該スルホンアミド置換基 R<sup>1</sup> が、- H、- Me、又は - Et である、請求項 1 ~ 74 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 78】

該スルホンアミド置換基 R<sup>1</sup> が - H である、請求項 1 ~ 74 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 79】

化合物 PX089343。

【請求項 80】

化合物 PX105684。

10

20

30

40

50

|                      |    |
|----------------------|----|
| 【請求項 8 1】            |    |
| 化合物 P X 1 0 5 6 8 5。 |    |
| 【請求項 8 2】            |    |
| 化合物 P X 1 0 5 8 4 4。 |    |
| 【請求項 8 3】            |    |
| 化合物 P X 1 0 6 5 0 8。 |    |
| 【請求項 8 4】            |    |
| 化合物 P X 1 0 6 5 0 9。 |    |
| 【請求項 8 5】            |    |
| 化合物 P X 1 0 6 5 1 0。 | 10 |
| 【請求項 8 6】            |    |
| 化合物 P X 1 0 6 5 1 1。 |    |
| 【請求項 8 7】            |    |
| 化合物 P X 1 0 6 5 1 2。 |    |
| 【請求項 8 8】            |    |
| 化合物 P X 1 1 6 2 3 8。 |    |
| 【請求項 8 9】            |    |
| 化合物 P X 1 1 6 2 4 2。 |    |
| 【請求項 9 0】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 2 5。 | 20 |
| 【請求項 9 1】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 2 6。 |    |
| 【請求項 9 2】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 2 7。 |    |
| 【請求項 9 3】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 2 8。 |    |
| 【請求項 9 4】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 3 3。 |    |
| 【請求項 9 5】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 3 4。 | 30 |
| 【請求項 9 6】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 3 5。 |    |
| 【請求項 9 7】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 3 6。 |    |
| 【請求項 9 8】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 4 5。 |    |
| 【請求項 9 9】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 5 0。 |    |
| 【請求項 1 0 0】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 2 6 0。 | 40 |
| 【請求項 1 0 1】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 1 0。 |    |
| 【請求項 1 0 2】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 1 1。 |    |
| 【請求項 1 0 3】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 1 2。 |    |
| 【請求項 1 0 4】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 1 4。 |    |
| 【請求項 1 0 5】          |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 2 9。 | 50 |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 【請求項 106】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 4 5。 |    |
| 【請求項 107】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 4 6。 |    |
| 【請求項 108】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 4 7。 |    |
| 【請求項 109】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 4 8。 |    |
| 【請求項 110】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 5 0。 | 10 |
| 【請求項 111】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 4 5 3。 |    |
| 【請求項 112】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 1 0。 |    |
| 【請求項 113】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 1 2。 |    |
| 【請求項 114】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 1 3。 |    |
| 【請求項 115】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 1 5。 | 20 |
| 【請求項 116】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 3 4。 |    |
| 【請求項 117】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 3 5。 |    |
| 【請求項 118】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 3 6。 |    |
| 【請求項 119】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 7 3。 |    |
| 【請求項 120】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 7 4。 | 30 |
| 【請求項 121】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 7 5。 |    |
| 【請求項 122】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 7 8。 |    |
| 【請求項 123】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 7 9。 |    |
| 【請求項 124】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 8 2。 |    |
| 【請求項 125】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 8 7。 | 40 |
| 【請求項 126】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 8 8。 |    |
| 【請求項 127】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 8 9。 |    |
| 【請求項 128】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 9 0。 |    |
| 【請求項 129】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 9 1。 |    |
| 【請求項 130】            |    |
| 化合物 P X 1 1 7 7 9 2。 | 50 |

## 【請求項 131】

化合物 P X 1 1 7 7 9 5。

## 【請求項 132】

化合物 P X 1 1 7 7 9 6。

## 【請求項 133】

化合物 P X 1 1 7 7 9 8。

## 【請求項 134】

請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物と製薬上許容される担体又は希釈剤とを含む組成物。

## 【請求項 135】

人間又は動物の体を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

## 【請求項 136】

人間又は動物の体の HDAC により介在される症状を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 137】

人間又は動物の体の増殖性症状を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 138】

人間又は動物の体の癌を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

## 【請求項 139】

人間又は動物の体の乾癬を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 140】

HDAC により介在される症状の治療に使用する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 141】

増殖性症状の治療に使用する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

30

## 【請求項 142】

癌の治療に使用する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 143】

乾癬の治療に使用する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 144】

細胞中の HDAC を阻害する方法であって、該細胞を有効量の請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物と一緒に含む前記方法。

## 【請求項 145】

HDAC により介在される症状を患う患者に、治療上有効量の請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、HDAC により介在される症状の治療方法。

40

## 【請求項 146】

増殖性症状を患う患者に、治療上有効量の請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、増殖性症状の治療方法。

## 【請求項 147】

癌を患う患者に、治療上有効量の請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、癌の治療方法。

## 【請求項 148】

乾癬を患う患者に、治療上有効量の請求項 1 ~ 133 のいずれか 1 項記載の化合物を投与

50

することを含む、乾癬の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本出願は、2000年9月29日出願の英国特許出願第GB 0023986.3号；2001年6月14日出願の米国仮出願第60/297,784号；及び2001年7月30日出願の米国仮出願第60/308,136号の優先権を主張し、それぞれの内容は本明細書に参照によりその全てが組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は一般的に生物学的活性のある化合物、そしてさらに具体的にはHDAC（ヒストンデアセチラーゼ）活性を阻害する、ある活性カルバミン酸化合物に関する。本発明はまた、かかる化合物を含む医薬組成物、ならびにHDACを阻害するための、例えば癌及び乾癬などの増殖性症状を阻害するためのかかる化合物および組成物の*in vitro*及び*in vivo*両方における使用に関する。

【0003】

背景

真核生物細胞のDNAはタンパク質（ヒストン）と緊密に複合してクロマチンを形成する。ヒストンは、小さい、塩基性アミノ酸（生理学的pHで正電荷をもつ）の豊富な正電荷をもつタンパク質であって、DNAのリン酸基（生理学的pHで負電荷をもつ）と接触している。ヒストンには5つの主要クラス、H1、H2A、H2B、H3、及びH4がある。ヒストンH2A、H2B、H3、及びH4のアミノ酸配列は種間で顕著に保存されているが、H1は若干変化があつて複数の事例では他のヒストン、例えばH5により置換されている。H2A、H2B、H3、及びH4のそれぞれの4対が一緒に円板状の8量体タンパク質コアを形成し、その周囲をDNA（約140塩基対）が巻き付いてヌクレオソームを形成する。個々のヌクレオソームは、他のヒストン分子（例えば、H1、またはある特定の事例では、H5）と結び付いたリンカーDNAの短かい伸びにより結合されてビーズ系に似た構造を形成し、それ自身、ソレノイドとして知られるらせん型に積み重ねて配置される。

【0004】

大多数のヒストンは、細胞周期のS期に合成され、新しく合成されたヒストンは速やかに核内に進入してDNAと結び付く。その合成の数分以内に、新しいDNAはヌクレオソーム構造のヒストンと結び付く。

【0005】

少量のヒストンは、より具体的には、それらのアミノ側鎖は、酵素によるメチル、アセチル、またはリン酸基の翻訳後付加により改変され、側鎖の正電荷は中和されるかまたは負電荷に変換される。例えば、リシンおよびアルギニン基はメチル化され、リシン基はアセチル化され、そしてセリン基はリン酸化されうる。リシンについては、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 側鎖は、例えば、アセチルトランスフェラーゼ酵素によりアセチル化されて、アミド- $(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$ を与えうる。ヌクレオソームコアから広がるヒストンのアミノ末端のメチル化、アセチル化、及びリン酸化は、クロマチン構造及び遺伝子発現に影響を与える（例えば、Spencer及びDavie、1999を参照）。

【0006】

ヒストンのアセチル化と脱アセチル化は、細胞増殖及び/または分化に導く転写事象に関連がある。転写因子の機能の調節にはまた、アセチル化が介在する。ヒストン脱アセチル化の最近の総説は、Kouzarides、1999、及びPazin他、1997が挙げられる。

【0007】

ヒストンのアセチル化状態と遺伝子の転写との間の相関は、30年来、知られている（例えば、Howe他、1999を参照）。具体的には、ヒストンのアセチル化状態を調節す

10

20

30

40

50

るある特定の酵素、アセチラーゼ（例えば、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ、H A T）およびデアセチラーゼ（例えば、ヒストンデアセチラーゼ、H D A C）は多くの生物において同定され、かつ多数の遺伝子の調節への関与が示され、アセチル化と転写との間の繋がりが確認されている。例えば、D a v i e、1998を参照すること。一般的に、ヒストンアセチル化は転写活性化と相関があるのに対して、ヒストン脱アセチル化は遺伝子発現と関係している。

#### 【0008】

同定されるヒストンデアセチラーゼ（H D A C）の数は増加している（例えば、N g 及び B i r d、2000を参照）。最初のデアセチラーゼ、H D A C 1、は1996年に同定された（例えば、T a u t o n 他、1996）。次いで、2つの他の核哺乳類デアセチラーゼ、H D A C 2 及び H D A C 3（例えば、Y a n g 他、1996、1997；及び E m i l i a n i 他、1998）が見出されている。また、G r o z i n g e r 他、1999；K a o 他、2000；及び V a n d e n W y n g a e r t 他、2000も参照すること。

10

#### 【0009】

今までクローニングされている8種のヒトH D A Cは次のとおりである：

H D A C 1 ( G e n b a n k 受託番号 N P \_ 0 0 4 9 5 5 )

H D A C 2 ( G e n b a n k 受託番号 N P \_ 0 0 1 5 1 8 )

H D A C 3 ( G e n b a n k 受託番号 O 1 5 7 3 9 )

H D A C 4 ( G e n b a n k 受託番号 A A D 2 9 0 4 6 )

H D A C 5 ( G e n b a n k 受託番号 N P \_ 0 0 5 4 6 5 )

H D A C 6 ( G e n b a n k 受託番号 N P \_ 0 0 6 0 3 5 )

H D A C 7 ( G e n b a n k 受託番号 A A F 6 3 4 9 1 )

H D A C 8 ( G e n b a n k 受託番号 A A F 7 3 4 2 8 )。

20

#### 【0010】

これらの8種のヒトH D A Cは2つの異なるクラスに分類される：すなわちH D A C 1、2、3及び8はクラスIであり、そしてH D A C 4、5、6及び7はクラスIIである。

#### 【0011】

酵母には複数のヒストンデアセチラーゼが存在し、次が挙げられる：

R P D 3 ( G e n b a n k 受託番号 N P \_ 0 1 4 0 6 9 )

H D A 1 ( G e n b a n k 受託番号 P 5 3 9 7 3 )

H O S 1 ( G e n b a n k 受託番号 Q 1 2 2 1 4 )

H O S 2 ( G e n b a n k 受託番号 P 5 3 0 9 6 )

H O S 3 ( G e n b a n k 受託番号 Q 0 2 9 5 9 )。

30

#### 【0012】

また、多数の植物デアセチラーゼが存在し、例えば、トウモロコシ種、Z e a m a y s のH D 2 ( G e n b a n k 受託番号 A F 2 5 4 0 7 3 \_ 1 )が挙げられる。

#### 【0013】

H D A Cは、プロモーターに繫留されて転写を阻害する大きな多タンパク質複合体の部分として機能する。M a d ( L a h e r t y 他、1997)、p R b ( B r e h m 他、1998)、核受容体 ( W o n g 他、1998) 及び Y Y 1 ( Y a n g 他、1997) などの、よく特性決定されている転写リプレッサーは、H D A C 複合体と関連をもってそれらのリプレッサー機能を作動する。

40

#### 【0014】

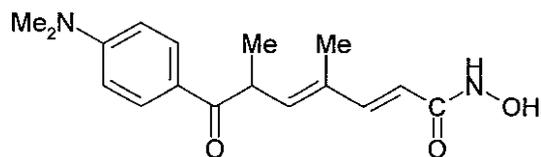
ヒストンデアセチラーゼの阻害剤の研究は、これらの酵素が細胞増殖および分化において重要な役割を果たすことを示した。阻害剤であるトリコスタチンA ( T S A ) ( Y o s h i d a 他、1990a) は、G 1 および G 2 期に細胞周期停止を起こし ( Y o s h i d a 及び B e p p u、1988)、様々な細胞系のトランスフォームした表現型を復帰し、そしてフレンド白血病細胞などの分化を誘導する ( Y o s h i d a 他、1990b)。T S A ( および S A H A ) は細胞増殖を抑制し、終期分化 ( t e r m i n a l d i f f e r e

50

ntiation)を誘導し、そしてマウスの腫瘍形成を防止することが報じられている (Finnin他、1999)。

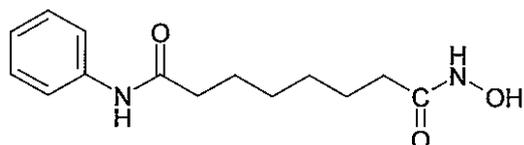
【化6】

トリコスタチンA (TSA)



10

スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)



TSAによる細胞周期停止はゲルソリンの発現増加と相関があり (Hoshikawa他、1994)、前記ゲルソリンは悪性乳癌においてダウンレギュレーションされるアクチン調節タンパク質である (Mielnicki他、1999)。細胞周期および分化に対する類似の効果は複数のデアセチラーゼ阻害剤で観察されている (Kim他、1999)。

20

【0015】

トリコスタチンAはまた、線維症、例えば肝線維症及び肝硬変の治療にも有用であると報じられている。例えば、Geerts他、1998を参照のこと。

【0016】

最近、分化を誘導する或る特定の化合物がヒストンデアセチラーゼを阻害すると報じられている。トリコスタチンA (TSA)、トラポキシン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、およびフェニル酪酸塩などの複数の実験的抗腫瘍化合物は、少なくとも部分的に、ヒストンデアセチラーゼを阻害することによって作用することが報じられている (例えば、Yoshida他、1990; Richon他、1998; Kijima他、1993を参照)。さらに、ジアリルスルフィド及び関係分子 (例えば、Lea他、1999)、オキサムフラチン (例えば、Kim他、1999)、合成ベンズアミド誘導体であるMS-27-275 (例えば、Saito他、1999; Suzuki他、1999; MS-27-275は後にMS-275と改名されたことに注意)、酪酸塩誘導体 (例えば、Lea及びTulsyan、1995)、FR901228 (例えば、Nokajima他、1998)、デプデシン (depudecin) (例えば、Kwon他、1998を参照)、及びm-カルボキシ桂皮酸ビスヒドロキシアミド (例えば、Richon他、1998を参照) は、ヒストンデアセチラーゼを阻害すると報じられている。In vitroで、これらの化合物の数例は、G1及びG2期に細胞周期停止を生じることにより繊維芽細胞の増殖を抑制し、そして終期分化へ及び様々なトランスフォームした細胞系のトランスフォーミング能力の喪失へ導きうるということが報じられている (例えば、Richon他、1996; Kim他、1999; Yoshida他、1995; Yoshida及びBeppu、1988を参照)。In vivoにおいて、フェニル酪酸塩は、レチノイン酸と一緒に用いると、急性前骨髄球性白血病の治療に有効であると報じられる (例えば、Warrell他、1998を参照)。SAHAは、ラットの乳癌、及びマウスの肺癌の生成を抑制するのに有効であると報じられる (例えば、Desai他、1999を参照)。

30

40

【0017】

50

細胞増殖の制御及び分化におけるHDACの明白な関与は、異常なHDAC活性が或る役割を癌に果たしうることを示唆する。デアセチラーゼが癌発生に寄与することの最も直接的な実証は、様々な急性前骨髄球性白血病(AML; promyelocytic leukemia)の分析から得られる。ほとんどのAML患者においては、染色体15と17の転座(t(15;17))がRAR(レチノイン酸受容体)のほとんどと連結したPML遺伝子産物のN末端部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす。数事例においては、異なる転座(t(11;17))がジンクフィンガータンパク質PLZFとRARとの間の融合を生じる。リガンドが不在である場合、野生型RARはHDACリプレッサー複合体をプロモーターDNAに繫留することによって標的遺伝子を抑制する。正常な造血時には、レチノイン酸(RA)がRARと結合してリプレッサー複合体に置換わり、骨髄分化に関わるとされる遺伝子の発現を可能にする。AML患者に存在するRAR融合タンパク質は、生理学的レベルのRAに対してもはや応答せず、骨髄分化を促進するRA誘導性遺伝子の発現を妨げる。これによって、前骨髄球のクローン拡大および白血病の発生が起こる。In vitro実験は、TSAが融合RARタンパク質に対するRA反応性を修復しかつ骨髄分化を可能にすることを示した。これらの結果は、HDACと発癌の間の関連を明確にしかつHDACがAML患者の医学的介入の標的となりうることを示唆する(例えば、Kitamura他、2000; David他、1998; Lin他、1998を参照)。

10

## 【0018】

さらに、様々な系統の確証は、HDACが他の型の癌においても治療標的として重要でありうることを示唆する。多数の異なる癌(前立腺、大腸、乳房、神経、肝)由来の細胞系が、HDAC阻害剤により誘導されて分化する(Yoshida及びHorinouchi、1999)。複数のHDAC阻害剤が癌の動物モデルにおいて研究されている。それらは、黒色腫、白血病、大腸、肺および胃癌などを含む様々な型の移植腫瘍を有するマウスの腫瘍増殖を低下し、寿命を延ばす(Ueda他、1994; Kim他、1999)。

20

## 【0019】

乾癬は、赤色の、硬化した鱗状プラークを特徴とするありふれた慢性崩壊性皮膚病であり：これらは限定されることもまたは拡大することもある。3地域(米国/欧州/日本)における乾癬の罹患率はほぼ2%で、すなわち12,500,000人の患者がいる。この疾患は致命的になるのは稀であるが、患者の生活の質に重篤な障害を与えることは明白であり：これはさらに効果的な治療法のないことと重なる。現在の治療法は、無効か、化粧品に受け入れられないか、または所望でない副作用を有する。従って、この症状に対する有効かつ安全な医薬に対してのまだ満たされていない臨床上のニーズがある。

30

## 【0020】

乾癬は複雑な病因による疾患である。明らかに遺伝要素があり、複数の遺伝子座に関わるが、また規定されていない環境的誘発要因もある。乾癬の根本的な原因が何であるにしろ、細胞レベルでは局所のT細胞が介在する炎症により、ケラチノサイト過増殖により、そして局在的血管新生により特徴付けられる。これらは全て、ヒストンデアセチラーゼに関わるとされるプロセスである(例えば、Saunders他、1999; Bernhard他、1999; Takahashi他、1996; Kim他、2001を参照)。従って、HDAC阻害剤を乾癬の治療に利用しうるであろう。候補薬は、例えば、T細胞及び/またはケラチノサイトを用いる増殖アッセイを利用してスクリーニングすることができる。

40

## 【0021】

従って、本発明の1つの目的は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤としての効果をもつ化合物の供給である。特に抗増殖薬、例えば抗癌薬、乾癬治療薬などとして用いる化合物への急を要するニーズがある。

## 【0022】

かかる分子は、1以上の次の特性及び/または効果を有することが所望される：

(a) 腫瘍細胞に容易に進入して作用する；

50

- ( b ) HDAC 活性をダウンレギュレーションする；
- ( c ) HDAC 複合体の形成を抑制する；
- ( d ) HDAC 複合体の相互作用を抑制する；
- ( e ) 腫瘍細胞増殖を抑制する；
- ( e ) 腫瘍細胞アポトーシスを促進する；
- ( f ) 腫瘍増殖を抑制する；及び
- ( g ) 伝統的な化学治療剤の活性を補足する。

## 【0023】

多数のカルバミン酸化合物が記載されている。

## 【0024】

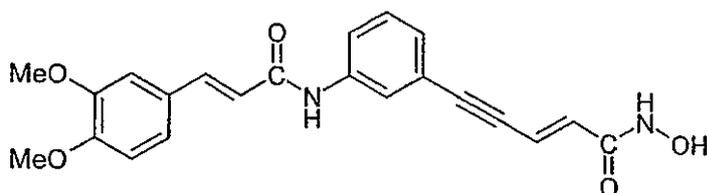
## アミド

Hashimoto 他、1989 は、細胞増殖を抑制するヒドロキサム酸化合物を記載している。化合物の数例は、アリール置換したアルキレン基を介してしてカルバミン酸基（-CONHOH）と連結した置換フェニル-ジオン基を有する、カルバミン酸化合物である。

## 【0025】

Ohtani 他、1993 は、*ras* トランスフォーメーションの阻害剤であると主張する複数のヒドロキサム酸化合物を記載する。化合物の数例は、炭素-炭素三重結合を有するフェニレン-メタ-アルキレン基を介してしてカルバミン酸基（-CONHOH）と連結したフェニルアシルアミド基（-NHCOPh）を有するカルバミン酸化合物である。例えば、化合物 I-29（69 頁）、I-39（87 頁）及び I-41（90 頁）を参照すること。以下に示した化合物 I-41 はアリールリーダーを使用する。

## 【化7】



Onishi 他、1996 は、オキサゾール基を介してしてカルバミン酸基と連結したフェニル（または置換フェニル）基を有する数種のヒドロキサム酸化合物を記載する。これらの化合物は、リポド A（グラム陰性菌の外膜成分）の生合成に不可欠なデアセチラーゼ酵素を阻害すると報じられた。

## 【0026】

Parsons 他、1998 は、様々なヒト腫瘍細胞系の増殖を選択的に防止すると主張する複数のヒドロキサム酸化合物を記載する。

## 【0027】

該化合物の数例は、メチレン基または置換メチレン基を介してしてカルバミン酸基と連結したアリールアミド基を有するカルバミン酸化合物である（例えば、16 及び 17 頁を参照）。

## 【0028】

該化合物の数例は、長いアルキレン鎖、 $-(CH_2)_n-$ （式中、 $n$  は 4 ~ 7 である）を介してしてカルバミン酸基（-CONHOH）と連結したフェニルアミド基（-CONHPh）を有するカルバミン酸化合物である（例えば、該文献中の 47、48、及び 58 頁を参照）。

## 【0029】

該化合物の数例は、短い鎖を介してしてアミド基（-CONH-）と連結したアリール基を有し、該アミド基は順ぐりに短い鎖（例えば、3 個以下の原子）を介してしてカルバミン酸基（-CONHOH）と連結した、カルバミン酸化合物である。例えば、16 頁、第

10

20

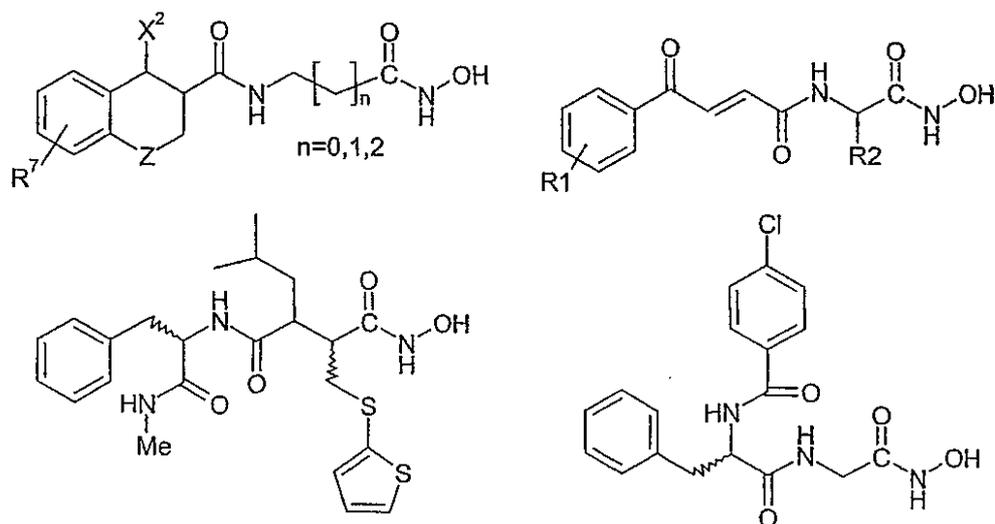
30

40

50

2式；46頁、第4式；51頁、化合物7；及び61頁、第2式；を参照。

【化8】



10

Richon他、1998は、複数のヒドロキサム酸化合物を記載し、その中には、様々なトランスフォームした細胞において明らかにHDAC活性を阻害し、かつ終期分化及び/またはアポトーシスを誘導するSAHAが含まれる（例えば、該文献の表1を参照）。

20

【0030】

Suzuki他、1998は、抗腫瘍活性を有すると主張する複数のヒドロキサム酸化合物を記載する。該化合物の数例は、フェニレン-メタ-エチレンまたはフェニレン-パラ-エチレン基を介してしてカルバミン酸(-CONHOH)基と連結した置換フェニルアミド基(-CONHPh)を有するカルバミン酸化合物である（例えば、8及び9頁、化合物31~50を参照）。

【0031】

Breslow他、1994、1995、1997は、新生物細胞の終期分化を選択的に誘導すると主張する数種のヒドロキサム酸化合物を記載する。

【0032】

該化合物の数例は、長いアルキレン鎖基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（式中、nは4~8である）を介してしてカルバミン酸(-CONHOH)基と連結した置換フェニルアシルアミド基(-NHCOPh)基を有するカルバミン酸化合物である（例えば、16及び17頁を参照）。

30

【0033】

該化合物の数例は、長いアルキレン鎖基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（式中、nは4~8である）（例えば、Breslow他、1997の7及び13列を参照）を介してしてまたはフェニレン基（例えば、Breslow他、1997の24、30-31列及び表1の化合物20-55を参照）を介してして、カルバミン酸(-CONHOH)基と連結した置換フェニルアミド基(-CONHPh)または置換フェニルアシルアミド基(-NHCOPh)を有するカルバミン酸化合物である。

40

【0034】

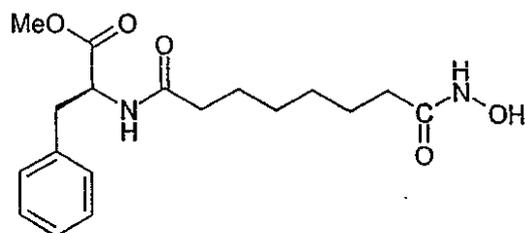
該化合物の1つは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-基を介してしてカルバミン酸(-CONHOH)基と連結したベンジルアミド基(-CONHCH<sub>2</sub>Ph)基を有するカルバミン酸化合物である（例えば、Breslow他、1997の37列の表1の化合物19を参照）。

【0035】

Jung他、1997、1999は、明らかにHDACを阻害する数種の芳香族ヒドロキサム酸化合物を記載する。該化合物の数例は、フェニルアミド基(PhCONH-)を有する。ペプチド類似体である一化合物は、次に示すとおりである（例えば、Jung他、1997の化合物6；Jung他、1999の化合物4を参照）。

50

## 【化9】



Kato 他、1998は、アルキレン基を介してしてカルバミン酸基と連結したアリール基を含む複数の芳香族ヒドロキサム酸化合物を記載し、該化合物は明らかに神経変性症状の治療に活性がある。行63-64の4-1の一化合物は、 $-(CH_2)_5-$ 基を介してしてカルバミン酸基と連結したフェニルアミド基(PhCONH-)を有する。

10

## 【0036】

Glick 他、1999は、*m*-カルボキシ-桂皮酸ビスヒドロキシアミド(CBHA)の様々な腫瘍細胞系に対する明らかなアポトーシス及び分化効果を記載する。

## 【0037】

Massa 他、2001は、ピロリル基および $C_2$ アルキレン基( $-CH=CH-$ または $-CH_2CH_2-$ )を介してしてカルバミン酸基と連結したベンゾイル(または置換ベンゾイル)基を有する様々なヒドロキサム酸化合物を記載する。化合物は、マイクロモル範囲で明らかにHDAC阻害活性を示した。

20

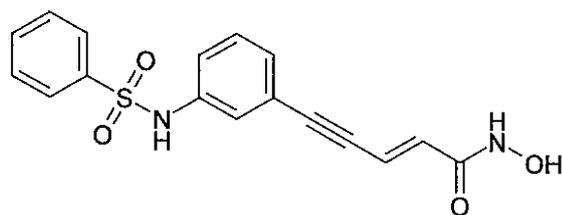
## 【0038】

## スルホンアミド

オキサムフラチン(Oxamflatin)は、以下に示した(2E)-5-[3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イノ(yno)ヒドロキサム酸としても知られるが、*in vitro*で様々なマウスおよびヒト腫瘍細胞系に対して抗増殖活性、及び*in vivo*でB16黒色腫に対して抗腫瘍活性を有すると報じられている(例えば、Sonoda 他、1996; Kim 他、1999を参照)。

## 【化10】

## オキサムフラチン



30

Ohtani 他、1993は、*ras*トランスフォーメーションの阻害剤であると主張する複数のヒドロキサム酸化合物を記載する。該化合物の多くは、スルホンアミド基を有し、かつ酸リーダーとしてフェニレン-オルト-アルキレン(例えば、I-10);フェニレン-メタ-アルキレン(例えば、I-24);フェニレン-パラ-アルキレン(例えば、I-12);またはナフチレン-1,2-ジイル(例えば、I-20)を使用するヒドロキサム酸化合物である。しかし、いずれの場合も、スルホンアミド基は $-SO_2NR-$ であって、 $-NRSO_2-$ とは反対である。また、いずれの場合も、末端アリール基は、介在するアリールリーダーなしに直接 $-SO_2NR-$ スルホンアミド基と連結している。Ohtani 他、1996は類似化合物を記載する。

40

## 【0039】

Richon 他、2001は、明らかにヒストンデアセチラーゼを阻害する様々な分枝化合物を記載する。該文献中の96-101頁を参照すること。該化合物の数例は、ある分枝点と連結したカルバミン酸基( $-CONHOH$ )を有するカルバミン酸化合物であり、

50

前記分岐点から2つのアリアル基が付加されている。- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - 酸リーダーをもつ単一の - SO<sub>2</sub> NH - スルホンアミドカルバミン酸 (化合物671) を含む、少数の直鎖カルバミン酸化合物も記載される。

【0040】

Delorme 他、2001は、なかんずくスルホンアミド基を有する化合物を含む、様々なカルバミン酸化合物を記載する。該文献中の114 - 123頁の表にある108例の化合物のうち、88例はカルバミン酸 (- CONHOH) であり、残りは末端アミド、- CONHR である。88例のカルバミン酸化合物のうち、54例はスルホンアミド結合を有する。

【0041】

54例のスルホンアミドカルバミン酸のうち、51例は - SO<sub>2</sub> NR - スルホンアミド基を有することが示され、かつ3例 (化合物98、161、及び162) は - NRSO<sub>2</sub> - スルホンアミド基を有することが示される。

10

【0042】

54例の全てのスルホンアミドカルバミン酸はフェニレン - アルキレン酸リーダー基 (本明細書のQ<sup>2</sup> と類似) を採用する。54例の化合物のうち、52例はフェニレン - パラ - アルキレン基を採用し、そして2例 (化合物41および26) だけはフェニレン - メタ - アルキレン基 (それぞれ、- Ph - CH<sub>2</sub> - 及び - Ph - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> - ) を採用する。化合物41および26は両方とも - NRSO<sub>2</sub> - と反対に - SO<sub>2</sub> NR - スルホンアミド基を有し; 前者はベンゾチオフェニル基を有し、後者はフェニル基を有する。

20

【0043】

54例のスルホンアミドカルバミン酸のうち、1例だけがスルホンアミドと直接連結したアリアル基を有し; 化合物100はフェニレン - パラ - エチレンと連結した - SO<sub>2</sub> NR - スルホンアミド基と連結したベンジル基 (Ph - CH<sub>2</sub> - ) を有する。

【0044】

発明の概要

本発明の一態様は、HDAC活性を阻害する、本明細書に記載の活性カルバミン酸化合物に関する。

【0045】

本発明の他の態様は、本明細書に記載の、癌または乾癬などの増殖性症状を治療する活性化合物に関する。

30

【0046】

本発明の他の態様は、本明細書に記載の、HDACが介在することが公知である、またはHDAC阻害剤 (例えば、トリコスタチンAなどの) により治療することが公知である症状を治療する活性化合物に関する。

【0047】

本発明の他の態様は、本明細書に記載の化合物および製薬上許容される担体を含んでなる組成物に関する。

【0048】

本発明の他の態様は、細胞内のHDACを阻害する方法であって、前記細胞を本明細書に記載の活性化合物の有効量と接触させることを含んでなる前記方法に関する。

40

【0049】

本発明の他の態様は、*in vitro* または *in vivo* のいずれであれ、細胞増殖を抑制する方法であって、細胞を本明細書に記載の活性化合物の有効量と接触させることを含んでなる前記方法に関する。

【0050】

本発明の他の態様は、患者の増殖性症状を治療する方法であって、前記患者に本明細書に記載の活性化合物の治療上有効な量を投与することを含んでなる前記方法に関する。ある好ましい実施形態においては、増殖性症状は癌である。ある好ましい実施形態においては、増殖性症状は乾癬である。

50

## 【 0 0 5 1 】

本発明の他の態様は、H D A C が介在することが公知であるか、またはH D A C 阻害剤（例えば、トリコスタチン A などの）により治療することが公知である患者の症状を治療する方法であって、前記患者に本明細書に記載の活性化合物の治療上有効な量を投与することを含んでなる前記方法に関する。

## 【 0 0 5 2 】

本発明の他の態様は、人間または動物の身体を治療する方法に使用するための、本明細書に記載の活性化合物に関する。

## 【 0 0 5 3 】

本発明の他の態様は、増殖性症状を治療するのに使用する医薬を製造するための、本明細書に記載の活性化合物の使用に関する。ある好ましい実施形態においては、増殖性症状は癌である。ある好ましい実施形態においては、増殖性症状は乾癬である。

## 【 0 0 5 4 】

本発明の他の態様は、本明細書で考察した、例えば、H D A C が介在することが公知であるか、またはH D A C 阻害剤（例えば、トリコスタチン A などの）により治療することが公知である症状を治療する医薬を製造するための活性化合物の使用に関する。

## 【 0 0 5 5 】

本発明の他の態様は、( a ) 好ましくは医薬組成物としてかつ適当な容器に入れて及び / または適当な包装をして提供される活性化合物 ; 及び ( b ) 使用の指示書、例えば、活性化合物を投与する方法についての文書による指示書を含んでなる、キットに関する。

## 【 0 0 5 6 】

本発明の他の態様は、本発明に記載の合成法、または本明細書に記載の合成法を含んでなる方法により取得しうる化合物に関する。

## 【 0 0 5 7 】

本発明の他の態様は、本発明に記載の合成法、または本明細書に記載の合成法を含んでなる方法により取得した化合物に関する。

## 【 0 0 5 8 】

本発明の他の態様は、本明細書に記載の合成法に使用するのに適当である、本明細書に記載の新規な中間体に関する。

## 【 0 0 5 9 】

本発明の他の態様は、本明細書に記載の合成方法において、本明細書に記載の、かかる新規な中間体の使用に関する。

## 【 0 0 6 0 】

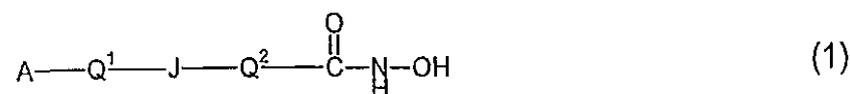
当業者であれば理解しうるように、本発明の一態様の特性と好ましい実施形態はまた、本発明の他の態様にも関する。

## 【 0 0 6 1 】

本発明の詳細な説明化合物

1 つの実施形態では、本発明は、式 :

## 【 化 1 1 】



( 式中、

A はアリール基であり ;

Q<sup>1</sup> は共有結合又はアリールリーダー ( a r y l l e a d e r ) 基であり ;

J は :

## 【 化 1 2 】

10

20

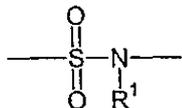
30

40



から選択されるスルホンアミド結合であり；  
 $R^1$  はスルホンアミド置換基であり；そして、  
 $Q^2$  は酸リーダー（acid leader）基であり；  
 ただし、Jが：

【化13】



10

の場合には、 $Q^1$  はアリールリーダー基である。）  
 のカルバミン酸化合物並びにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的保護体（chemically protected forms）、及びプロドラッグに関する。

【0062】

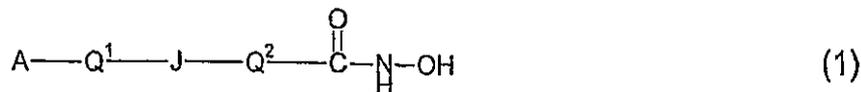
好ましい実施形態では、該カルバミン酸基 - C(=O)NHOHは修飾されていない（例えば、エステルではない。）。

20

【0063】

1つの好ましい実施形態では、本発明は、式：

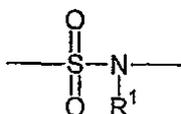
【化14】



（式中、  
 Aはアリール基であり；  
 $Q^1$  はアリールリーダー（aryl leader）基であり；  
 Jは：

30

【化15】



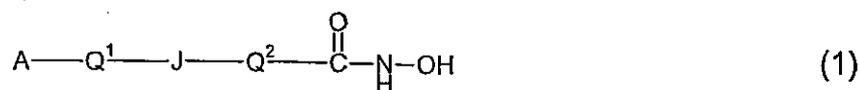
から選択されるスルホンアミド結合であり；  
 $R^1$  はスルホンアミド置換基であり；そして、  
 $Q^2$  は酸リーダー（acid leader）基である。）  
 のカルバミン酸化合物に関する。

40

【0064】

1つの好ましい実施形態では、本発明は、式：

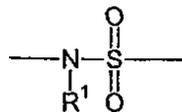
【化16】



（式中、  
 Aはアリール基であり；  
 $Q^1$  は共有結合又はアリールリーダー（aryl leader）基であり；  
 Jは：

50

【化 17】



から選択されるスルホンアミド結合であり；

R<sup>1</sup> はスルホンアミド置換基であり；そして、

Q<sup>2</sup> は酸リーダー（acid leader）基である。）

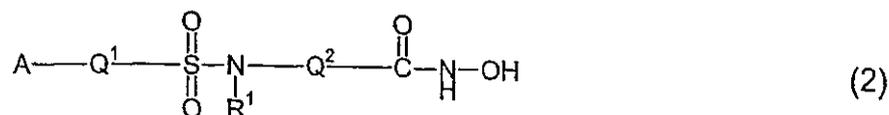
のカルバミン酸化合物に関する。

【0065】

10

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> はアリアルリーダー基であり、J は -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>- であり、そして該化合物は次式：

【化 18】



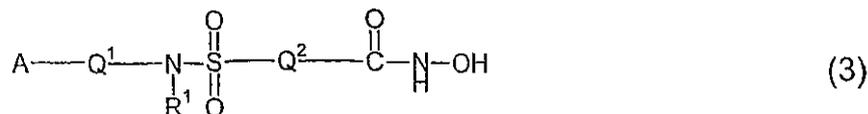
を有する。

【0066】

20

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> は共有結合又はアリアルリーダー基であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、そして該化合物は次式：

【化 19】

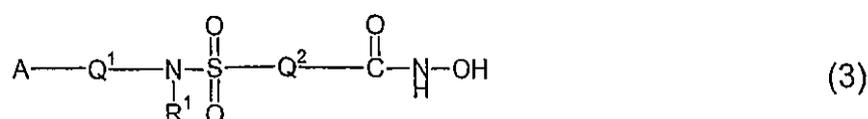


を有する。

【0067】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> はアリアルリーダー基であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、そして該化合物は次式：

【化 20】

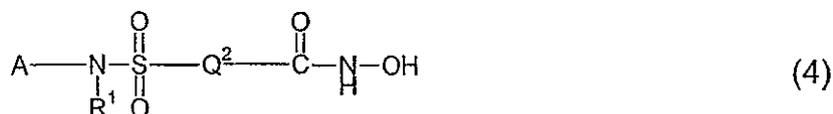


を有する。

【0068】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> は共有結合であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、そして該化合物は次式：

【化 21】



を有する。

【0069】

1つの実施形態では、Q<sup>1</sup> がアリアルリーダーの場合、該アリアル基 A は共有単結合を介

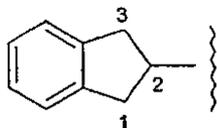
50

して $Q^1$ に結合している。

【0070】

1つの実施形態では、 $Q^1$ が環式アリールリーダーの場合、該アリール基Aは $Q^1$ に縮合していてもよく、そうしてA- $Q^1$ -部分は縮合多環式構造を形成する。例えば、インデン(2,3-ジヒドロ-1H-インデン)に由来する2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル部分は、 $C_5$ シクロアルキル基( $Q^1$ )に縮合したフェニル基(A)とみなされる。

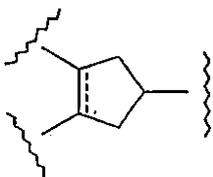
【化22】



10

そのような場合、三座(tridentate)アリールリーダー $Q^1$ は：

【化23】



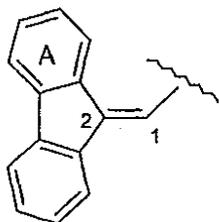
20

として表すことができる。

【0071】

類似の例では、フルオレンに由来する9H-フルオレン-9-イル部分は、 $C_5$ シクロアルキル基に縮合した2つのフェニル基(そのどちらかはAである。)とみなされ、それは $Q^1$ の一部：

【化24】



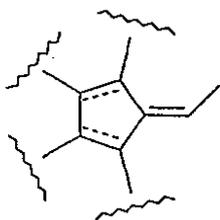
30

を形成する。

【0072】

そのような場合、五座(pentadentate)アリールリーダー $Q^1$ は：

【化25】



40

として表すことができる。

【0073】

アリール基、A

アリール基Aは $C_5 - 20$ アリール基であり、任意に置換されていてもよい。

【0074】

50

1つの好ましい実施形態では、AはC<sub>5</sub>-20ヘテロアリール基であり、任意に置換されていてもよい。1つの好ましい実施形態では、Aは単環式C<sub>5</sub>-20ヘテロアリール基であり、任意に置換されていてもよい。1つの好ましい実施形態では、Aは単環式C<sub>5</sub>-6ヘテロアリール基であり、任意に置換されていてもよい。

【0075】

1つの好ましい実施形態では、AはC<sub>5</sub>-20カルボアリール基であり、任意に置換されていてもよい。1つの好ましい実施形態では、Aは単環式C<sub>5</sub>-20カルボアリール基であり、任意に置換されていてもよい。1つの好ましい実施形態では、Aは単環式C<sub>5</sub>-6カルボアリール基であり、任意に置換されていてもよい。1つの好ましい実施形態では、Aはフェニル基であり、任意に置換されていてもよい。

10

【0076】

1つの好ましい実施形態では、Aは以下の1つ：

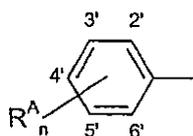
ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフラン、フルオレン、アクリジン、及びカルバゾール、

に由来するC<sub>5</sub>-20アリール基である。

【0077】

1つの好ましい実施形態では、Aは式：

【化26】



20

(式中、nは0~5の請求項数であり、各R<sup>A</sup>は、独立して、本明細書に定義されるような置換基である。)

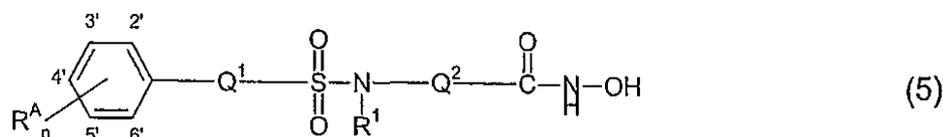
の任意に置換されていてもよいフェニル基である。

【0078】

したがって、好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、Q<sup>1</sup>はアリールリーダー基であり、Jは-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-であり、そして、該化合物は次式：

30

【化27】



(5)

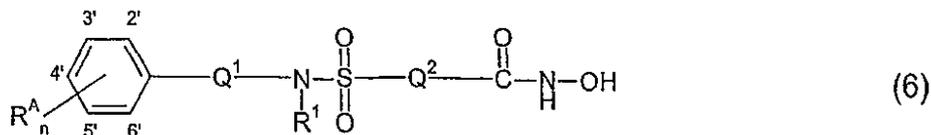
を有する。

【0079】

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、Q<sup>1</sup>は共有結合又はアリールリーダー基であり、Jは-NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-であり、そして、該化合物は次式：

40

【化28】



(6)

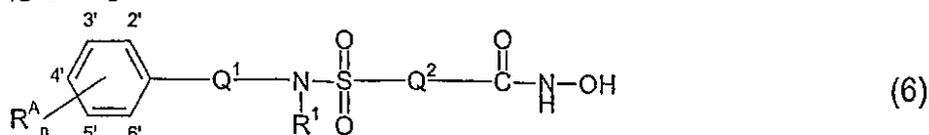
を有する。

【0080】

50

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$ はアリールリーダー基であり、Jは $-NR^1SO_2-$ であり、そして、該化合物は次式：

【化29】



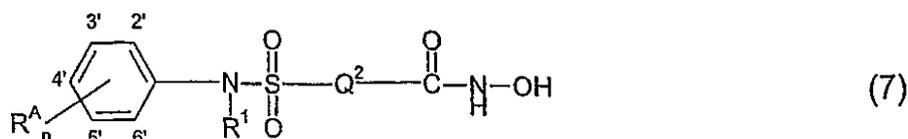
を有する。

【0081】

10

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$ は共有結合であり、Jは $-NR^1SO_2-$ であり、そして、該化合物は次式：

【化30】



を有する。

【0082】

20

1つの好ましい実施形態では、nは0～5の整数である。1つの好ましい実施形態では、nは0～4の整数である。1つの好ましい実施形態では、nは0～3の整数である。1つの好ましい実施形態では、nは0～2の整数である。1つの好ましい実施形態では、nは0又は1である。

1つの好ましい実施形態では、nは1～5の整数である。

1つの好ましい実施形態では、nは1～4の整数である。

1つの好ましい実施形態では、nは1～3の整数である。

1つの好ましい実施形態では、nは1又は2である。

1つの好ましい実施形態では、nは5である。

1つの好ましい実施形態では、nは4である。

30

1つの好ましい実施形態では、nは3である。

1つの好ましい実施形態では、nは2である。

1つの好ましい実施形態では、nは1である。

1つの好ましい実施形態では、nは0である。

もしその該フェニル基が環置換基 $R^A$ による全置換よりも少ない場合には、それらは任意の組み合わせで配置されていてよい。例えば、nが1の場合、 $R^A$ は2'-、3'-、4'-、5'-、又は6'-位に存在し得る。同様に、nが2の場合、その2つの $R^A$ 基は、例えば、その2', 3'-、2', 4'-、2', 5'-、2', 6'-、3', 4'-、又は3', 5'-位に存在し得る。nが3の場合、その3つの $R^A$ 基は、例えば、その2', 3', 4'-、2', 3', 5'-、2', 3', 6'-、又は3', 4', 5'-位に存在し得る。

40

【0083】

1つの好ましい実施形態では、nは1であり、そして $R^A$ 基は4'-位に存在する。

【0084】

1つの好ましい実施形態では、nは2であり、そして一方の $R^A$ が4'-位に存在し、そして他方の $R^A$ 基は2'-位に存在する。

【0085】

1つの好ましい実施形態では、nは2であり、そして一方の $R^A$ が4'-位に存在し、そして他方の $R^A$ 基が3'-位に存在する。

【0086】

50

各アリール置換基  $R^A$  は本明細書で定義されるような置換基である。

【0087】

好ましいアリール置換基  $R^A$  の例としては、これに限定されないが、下記：フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチル、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アミド（非置換、即ち、 $-CONH_2$ ）、アセトアミド、アセチル、ニトロ、スルホンアミド（非置換、即ち、 $-SO_2NH_2$ ）、及びフェニルが含まれる。

【0088】

1つの好ましい実施形態では、Aは：

パラ - (フルオロ)フェニル； オルト - (フルオロ)フェニル； メタ - (フルオロ)フェニル；

パラ - (クロロ)フェニル； オルト - (クロロ)フェニル； メタ - (クロロ)フェニル；

パラ - (プロモ)フェニル； オルト - (プロモ)フェニル； メタ - (プロモ)フェニル；

パラ - (ヨード)フェニル； オルト - (ヨード)フェニル； メタ - (ヨード)フェニル；

パラ - (メチル)フェニル； オルト - (メチル)フェニル； メタ - (メチル)フェニル；

パラ - (エチル)フェニル； オルト - (エチル)フェニル； メタ - (エチル)フェニル；

パラ - (イソプロピル)フェニル； オルト - (イソプロピル)フェニル； メタ - (イソプロピル)フェニル；

パラ - (*t*-ブチル)フェニル； オルト - (*t*-ブチル)フェニル； メタ - (*t*-ブチル)フェニル；

パラ - (シアノ)フェニル； オルト - (シアノ)フェニル； メタ - (シアノ)フェニル；

パラ - (トリフルオロメチル)フェニル； オルト - (トリフルオロメチル)フェニル；  
メタ - (トリフルオロメチル)フェニル；

パラ - (ヒドロキシ)フェニル； オルト - (ヒドロキシ)フェニル； メタ - (ヒドロキシ)フェニル；

パラ - (メトキシ)フェニル； オルト - (メトキシ)フェニル； メタ - (メトキシ)フェニル；

パラ - (エトキシ)フェニル； オルト - (エトキシ)フェニル； メタ - (エトキシ)フェニル；

パラ - (イソプロポキシ)フェニル； オルト - (イソプロポキシ)フェニル； メタ - (イソプロポキシ)フェニル；

パラ - (トリフルオロメトキシ)フェニル； オルト - (トリフルオロメトキシ)フェニル；  
メタ - (トリフルオロメトキシ)フェニル；

パラ - (フェノキシ)フェニル； オルト - (フェノキシ)フェニル； メタ - (フェノキシ)フェニル；

パラ - (メチルチオ)フェニル； オルト - (メチルチオ)フェニル； メタ - (メチルチオ)フェニル；

パラ - (トリフルオロメチルチオ)フェニル； オルト - (トリフルオロメチルチオ)フェニル；  
メタ - (トリフルオロメチルチオ)フェニル；

パラ - (ヒドロキシメチル)フェニル； オルト - (ヒドロキシメチル)フェニル； メタ - (ヒドロキシメチル)フェニル；

パラ - (アミノ)フェニル； オルト - (アミノ)フェニル； メタ - (アミノ)フェニル

10

20

30

40

50

;  
 パラ - (ジメチルアミノ)フェニル; オルト - (ジメチルアミノ)フェニル; メタ - (ジメチルアミノ)フェニル;  
 パラ - (ジエチルアミノ)フェニル; オルト - (ジエチルアミノ)フェニル; メタ - (ジエチルアミノ)フェニル;  
 パラ - (モルホリノ)フェニル; オルト - (モルホリノ)フェニル; メタ - (モルホリノ)フェニル;  
 パラ - (アミド)フェニル; オルト - (アミド)フェニル; メタ - (アミド)フェニル;  
 ;  
 パラ - (アセトアミド)フェニル; オルト - (アセトアミド)フェニル; メタ - (アセトアミド)フェニル; 10  
 パラ - (アセチル)フェニル; オルト - (アセチル)フェニル; メタ - (アセチル)フェニル;  
 パラ - (ニトロ)フェニル; オルト - (ニトロ)フェニル; メタ - (ニトロ)フェニル;  
 ;  
 パラ - (スルホンアミド)フェニル; オルト - (スルホンアミド)フェニル; メタ - (スルホンアミド)フェニル; 及び、パラ - (フェニル)フェニル; オルト - (フェニル)フェニル; メタ - (フェニル)フェニル;  
 から選択される置換フェニル基である。

**【0089】** 20

1つの好ましい実施形態では、Aは：

パラ - (フルオロ)フェニル;  
 パラ - (クロロ)フェニル;  
 パラ - (プロモ)フェニル;  
 パラ - (ヨード)フェニル;  
 パラ - (メチル)フェニル;  
 パラ - (エチル)フェニル;  
 パラ - (イソプロピル)フェニル;  
 パラ - (t-ブチル)フェニル;  
 パラ - (シアノ)フェニル; 30  
 パラ - (トリフルオロメチル)フェニル;  
 パラ - (ヒドロキシ)フェニル;  
 パラ - (メトキシ)フェニル;  
 パラ - (エトキシ)フェニル;  
 パラ - (イソプロポキシ)フェニル;  
 パラ - (トリフルオロメトキシ)フェニル;  
 パラ - (フェノキシ)フェニル;  
 パラ - (メチルチオ)フェニル;  
 パラ - (トリフルオロメチルチオ)フェニル;  
 パラ - (ヒドロキシメチル)フェニル; 40  
 パラ - (アミノ)フェニル;  
 パラ - (ジメチルアミノ)フェニル;  
 パラ - (ジエチルアミノ)フェニル;  
 パラ - (モルホリノ)フェニル;  
 パラ - (アミド)フェニル;  
 パラ - (アセトアミド)フェニル;  
 パラ - (アセチル)フェニル;  
 パラ - (ニトロ)フェニル;  
 パラ - (スルホンアミド)フェニル; 及び、  
 パラ - (フェニル)フェニル; 50

から選択される置換フェニル基である。

【0090】

1つの好ましい実施形態では、Aは：

オルト、パラ-ジ(メトキシ)フェニル；

オルト、パラ-ジ(ハロ)フェニル；

オルト、パラ-ジ(フルオロ)フェニル；

オルト-(メトキシ)、パラ-(メチル)フェニル；

オルト-(メトキシ)、パラ-(トリフルオロメチル)フェニル；

オルト-(トリフルオロメチル)、パラ-(ハロ)フェニル；

オルト、メタ-ジ(トリフルオロメチル)フェニル；

オルト-(ハロ)、メタ-(トリフルオロメチル)フェニル；

メタ、パラ-ジ(ハロ)フェニル；

メタ、パラ-ジ(ヒドロキシ)フェニル；

メタ、パラ-ジ(メチル)フェニル；

メタ、パラ-ジ(メトキシ)フェニル；

メタ-(ハロ)、パラ-(ニトロ)フェニル；

3', 5'-ジ(トリフルオロメチル)フェニル；

3'-(トリフルオロメチル)、5'-(メトキシ)フェニル；

3'-(トリフルオロメチル)、5'-(ハロ)フェニル；

2'-(ハロ)、5'-(メチル)フェニル；

2', 6'-ジ(メチル)フェニル；

2', 6'-ジ(ハロ)フェニル；

2', 6'-ジ(イソプロピル)フェニル；

2', 4', 6'-トリ(ハロ)フェニル；

3', 4', 5'-トリ(ハロ)フェニル；

3', 4', 5'-トリ(メトキシ)フェニル；

2', 5'-ジ(ハロ)-4'-(ヒドロキシ)フェニル；及び、

3'-(トリフルオロメチル)、5', 6'-ジ(ハロ)フェニル；

から選択される置換フェニル基である。

【0091】

アリールリーダー基、 $Q^1$

上述のように、いくつかの実施形態では、 $Q^1$ は共有結合又はアリールリーダー基であり；いくつかの実施形態では、 $Q^1$ は共有結合であり；いくつかの実施形態では、 $Q^1$ はアリールリーダー基である。

【0092】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は共有結合である。

【0093】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は $C_{1-7}$ アルキレン基であり、任意に置換されていてもよい。

【0094】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は共有結合又は $C_{1-7}$ アルキレン基であり、任意に置換されていてもよい。

【0095】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は共有結合又は飽和 $C_{1-7}$ アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は飽和 $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0096】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は共有結合又は部分的に不飽和の $C_{1-7}$ アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$ は部分的に不飽和の $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0097】

10

20

30

40

50

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。  
1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0098】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0099】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0100】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。10  
1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0101】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0102】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0103】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は飽和分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は飽和分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。20

【0104】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は飽和脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は飽和脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0105】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0106】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。30

【0107】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は部分的に不飽和の分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は部分的に不飽和の分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0108】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又は部分的に不飽和の脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は部分的に不飽和の脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0109】

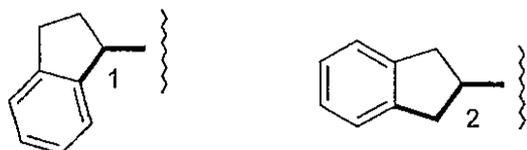
アリールリーダー基、 $Q^1$  : 主骨格 (Backbone) の長さ 40

1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は、少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し；即ち、該アリール基 A と該スルホンアミド基 J とを結合する最も短い原子鎖は2以上の原子、より具体的には2以上の炭素原子を有する。この様にして、メチレン ( $-CH_2-$ ) 及び置換メチレン ( $-CR_2-$  及び  $-CHR-$ ) 等の基は除外される。

【0110】

該アリール基 A と該スルホンアミド基 J とを結合する経路が2つ以上ある場合は、最も短い経路が関連する。例えば、以下に示される実施形態では、インダン (2,3-ジヒドロ-1H-インデン) に由来する A- $Q^1$ -部分の場合、A は  $C_5$  シクロアルキル基  $Q^1$  に縮合したフェニル基とみなされる：

## 【化 3 1】



## 【0 1 1 1】

それぞれの場合において、アリアル基には2つの経路がある。1番目の場合では、一方の経路は1個の炭素原子を有し、他方の経路は3個の炭素原子を有し、そうして、関連する主骨格長は1である。2番目の場合では、両方の経路とも2個の炭素原子を有し、そうして、関連する主骨格長は2である。

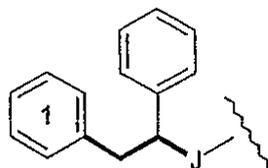
10

## 【0 1 1 2】

基 A - Q<sup>1</sup> - が2つ以上のアリアル基を有する場合は、鎖原子 (chain atoms) 数を計算して、該スルホンアミド基 J から最も遠いアリアル基を A とし；そして、そのアリアル基とスルホンアミド基 J とを結合する最も短い原子鎖が関連する主骨格である。例えば、下記に示される基 A - Q<sup>1</sup> - の場合では、“1”の印を付けたフェニル基を A とし、Q<sup>1</sup> は -CH<sub>2</sub>CH(Ph)- (即ち、置換エチレン) であり、そして主骨格長は2である。

## 【0 1 1 3】

## 【化 3 2】



20

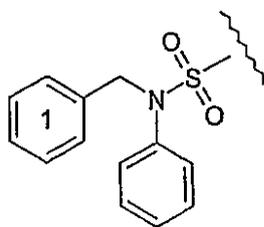
## 【0 1 1 4】

該スルホンアミド基が -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- (-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>- と反対) で、以下で述べる置換基 R<sup>1</sup> がアリアル基 (又は2つ以上のアリアル基) であるかそれを又は含む場合は、鎖原子数を計算して、該スルホンアミド基窒素原子から最も遠いアリアル基を A とする。例えば、下記に示す基 A - Q<sup>1</sup> - NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- の場合では、“1”の印を付けたフェニル基を A とし、Q<sup>1</sup> は -CH<sub>2</sub>- であり、そして主骨格長は1である。

30

## 【0 1 1 5】

## 【化 3 3】



40

## 【0 1 1 6】

1つの好ましい実施形態では、該アリアルリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有する。

1つの好ましい実施形態では、該アリアルリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも4個の炭素原子による主骨格を有する。

1つの好ましい実施形態では、該アリアルリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも5個の炭素原子による主骨格を有する。

1つの実施形態では、該アリアルリーダー基 Q<sup>1</sup> は：

2 ~ 7 個の炭素原子；

50

2 ~ 6 個の炭素原子 ; 又は、  
2 ~ 5 個の炭素原子、  
の主骨格を有する。

【0117】

1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は：  
3 ~ 7 個の炭素原子；  
3 ~ 6 個の炭素原子； 又は、  
3 ~ 5 個の炭素原子、  
の主骨格を有する。

【0118】

1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は：  
4 ~ 7 個の炭素原子；  
4 ~ 6 個の炭素原子； 又は、  
4 ~ 5 個の炭素原子、  
による主骨格を有する。

10

【0119】

1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は2個の炭素原子による主骨格を有する。  
。  
1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は3個の炭素原子による主骨格を有する。  
。  
1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は4個の炭素原子による主骨格を有する。  
。  
1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は5個の炭素原子による主骨格を有する。  
。

20

アリールリーダー基、 $Q^1$  : アルキレン

1つの実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  はアルキレン基であり、そして少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有する。

【0120】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして  $C_{2-7}$  アルキレン基である。  
1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして  $C_{3-7}$  アルキレン基である。

30

【0121】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和  $C_{2-7}$  アルキレン基である。  
1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和  $C_{3-7}$  アルキレン基である。

【0122】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の  $C_{2-7}$  アルキレン基である。  
1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の  $C_{3-7}$  アルキレン基である。

40

【0123】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして脂肪族  $C_{2-7}$  アルキレン基である。  
1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして脂肪族  $C_{3-7}$  アルキレン基である。

【0124】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして直鎖  $C_{2-7}$  アルキレン基である。

50

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして直鎖 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0125】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして分枝 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして分枝 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0126】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして脂環式 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして脂環式 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0127】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和脂肪族 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和脂肪族 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0128】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和直鎖 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和直鎖 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0129】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和分枝 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和分枝 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0130】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和脂環式 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして飽和脂環式 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0131】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の脂肪族 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の脂肪族 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0132】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の直鎖 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の直鎖 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0133】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の分枝 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の分枝 $C_{3-7}$ アルキレン基である。

【0134】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の脂環式 $C_{2-7}$ アルキレン基である。

10

20

30

40

50

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有し、そして部分的に不飽和の脂環式  $C_{3-7}$  アルキレン基である。

【0135】

アリールリーダー基、 $Q^1$  : 0又は2以上の主骨格長

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するかのいずれかである。

【0136】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、 $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0137】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、飽和  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0138】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、部分的に不飽和の  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0139】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、脂肪族  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0140】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、直鎖  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0141】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、分枝  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0142】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、脂環式  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0143】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、飽和脂肪族  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0144】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、飽和直鎖  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0145】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、飽和分枝  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0146】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、飽和脂環式  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0147】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、部分的に不飽和の  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

【0148】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、部分的に不飽和の直鎖  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

10

20

30

40

50

## 【0149】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、部分的に不飽和の分枝  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

## 【0150】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合であるか、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有し、部分的に不飽和の脂環式  $C_{2-7}$  アルキレン基であるかのいずれかである。

## 【0151】

異性体の文脈において以下で述べるように、不飽和は異性体（例えば、シス - 及びトランス -、E - 及びZ - 等、及びそれらの組み合わせ）を許容し、1つの異性体への言及は、他に明示しない限り、全てのそのような異性体への言及とみなされることに留意されたい。

## 【0152】

アリールリーダー基、 $Q^1$ ：置換基

1つの実施形態では、 $Q^1$  は非置換である。

1つの実施形態では、 $Q^1$  は任意に置換されていてもよい。

1つの実施形態では、 $Q^1$  は置換されている。

## 【0153】

$Q^1$  への置換基の例としては、これに限定されないが、以下の項目“置換基”で記載されたものが挙げられる。

## 【0154】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  上の置換基は、もし存在すれば、それぞれ独立に：ハロ、ヒドロキシ、エーテル（例えば、 $C_{1-7}$  アルコキシ）、 $C_{5-20}$  アリール、アシル、アミド、及びオキソから選択される。

## 【0155】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  上の置換基は、もし存在すれば、それぞれ独立に：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、-OPr、-Ph、及び=Oから選択される。

## 【0156】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  上の置換基は、もし存在すれば、-OH又は-Phである。

## 【0157】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  上の置換基は、もし存在すれば、-Phである。

## 【0158】

例えば、1つの実施形態では、 $Q^1$  は非置換エチレンで、 $-CH_2-CH_2-$  であり；1つの実施形態では、 $Q^1$  はオキソ (=O) 置換エチレンで、 $-C(=O)-CH_2-$  であり；1つの実施形態では、 $Q^1$  はヒドロキシ (-OH) 置換エチレンで、 $-CH(OH)-CH_2-$  であり；1つの実施形態では、 $Q^1$  はフェニル (-Ph) 置換エチレンで、 $-CH_2CH(Ph)-$  である。

## 【0159】

アリールリーダー基、 $Q^1$ ：いくつかの実施形態

例えば、共有結合、いくつかの主骨格長等を除く実施形態に関して、以下に一覧したその対応種は、以下に述べるそれぞれの実施形態から同様に除外されることが理解されるべきであることに留意されたい。

## 【0160】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は以下から選択される：

共有結合；

-  $(CH_2)_n$  - (nは1から7の整数)；

-  $CH(CH_3)-$ ；

10

20

30

40

50

- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - ;
- CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CH - 及び - CH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH = C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH = CHCH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH = CH - 、 - CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>) = CH - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH = CHCH = CH - ;
- CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CH - 、 及び - CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CH - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CH - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CHCH = CH - 、 - CH = C(CH<sub>3</sub>)CH = CH - 、 - CH = CHC(CH<sub>3</sub>) = CH - 、 及び - CH = CHCH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- C C - ;
- C CCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>C C - ; - C CCH(CH<sub>3</sub>) - 、 及び - CH(CH<sub>3</sub>)C C - ;
- C CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>C CCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C C - ;
- C CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 及び - C CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)C CCH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>C CCH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C C - 及び - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C C - ;
- C CCH = CH - 、 - CH = CHC C - 、 及び - C CC C - ;
- C CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C C - ;

10

20

30

40

50

- C C C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 及び - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C C - ;  
 - C C C H = C H C H = C H - 、 - C H = C H C C - C H = C H - 、 及び - C H = C H C H = C H C C - ;  
 - C ( C H<sub>3</sub> ) = C H C C - 、 - C H = C ( C H<sub>3</sub> ) C C - 、 - C C C ( C H<sub>3</sub> ) = C H - 、 及び - C C C H = C ( C H<sub>3</sub> ) - ;  
 シクロペンチレン及びシクロペンテニレン； 及び、  
 シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、及びシクロヘキサジエニレン。

## 【0161】

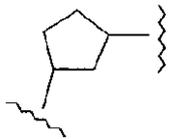
1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup>は：

共有結合；

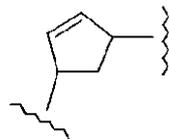
- C H<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - 、 及び - ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> - ;  
 - C H ( C H<sub>3</sub> ) C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> C H ( C H<sub>3</sub> ) C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H ( C H<sub>3</sub> ) C H<sub>2</sub> - 、 及び - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H ( C H<sub>3</sub> ) - ;  
 - C H = C H - ;  
 - C H = C H - C H = C H - ;  
 - C H = C H C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 及び - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H = C H - ;  
 - C H = C H C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 及び - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H = C H - ;  
 - C ( C H<sub>3</sub> ) = C H C H = C H - 、 - C H = C ( C H<sub>3</sub> ) C H = C H - 、 - C H = C H C ( C H<sub>3</sub> ) = C H - 、 及び - C H = C H C H = C ( C H<sub>3</sub> ) - ;

## 【化34】

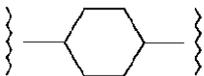
(シクロペンタ-1,3-イルエン (ylene))



(4-シクロペンテン-1,3-イルエン)



(シクロヘキサン-1,4-イルエン)



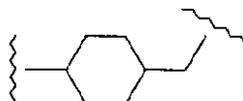
(2-シクロヘキセン-1,4-イルエン)



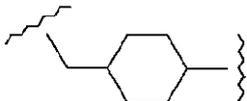
(2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イルエン)



(シクロヘキサ-1,4-イルエン-メチレン)



(メチレン-シクロヘキサ-1,4-イルエン)



から選択される。

## 【0162】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup>は：

共有結合；

- C H<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - ;  
 - C H = C H - ;  
 - C H = C H - C H = C H - ;  
 - C ( C H<sub>3</sub> ) = C H C H = C H - 、 - C H = C ( C H<sub>3</sub> ) C H = C H - 、 - C H = C H

10

20

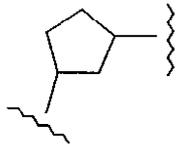
30

40

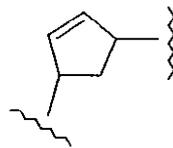
50

$C(CH_3) = CH -$ 、及び  $-CH = CHCH = C(CH_3) -$  ;  
 $-CH = CHCH_2CH_2CH_2 -$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH = CH -$  ; 及び、  
 【化35】

(シクロペンタ-1,3-イルエン)



(4-シクロペンテン-1,3-イルエン)



から選択される。

【0163】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合、 $-CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2 -$ 、 $-CH = CH -$ 、及び  $-CH = CH - CH = CH -$  から選択される。

【0164】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は：共有結合、 $-CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2 -$ 、 $-CH = CH -$ 、 $-CH = CH - CH = CH -$ 、及び  $C_5$  シクロアルキル（例えば、インダン、フルオレン中にあるような、例えば、シクロペンチレン及びシクロペンテニレン等）。

スルホンアミド置換基、 $R^1$

該スルホンアミド置換基  $R^1$  は、水素、 $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $C_{5-20}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキルが包含される）、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル (heterocyclic)、又は  $C_{5-20}$  アリールである。

【0165】

$R^1$  は単座 (monodentate) 種であることに留意されたい。 $R^1$  は付加的に A、 $Q^1$ 、及び / 又は  $Q^2$  に結合して、それにより環式基を形成することは意図していない。

【0166】

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素、 $C_{1-7}$  アルキル、又は  $C_{5-20}$  アリールである。

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素又は  $C_{1-7}$  アルキルである。

【0167】

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素、飽和  $C_{1-7}$  アルキル、又は  $C_{5-20}$  アリールである。

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素又は飽和  $C_{1-7}$  アルキルである。

【0168】

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素、飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキル、又は  $C_{5-20}$  アリールである。

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は水素又は飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキルである。

【0169】

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は  $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ 、 $-Ph$ 、又は  $-Bn$  である。

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は  $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、又は  $-tBu$  である。

【0170】

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は  $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-Ph$ 、又は  $-Bn$  である。

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は  $-H$ 、 $-Me$ 、又は  $-Et$  である。

【0171】

10

20

30

40

50

1つの好ましい実施形態では、 $R^1$  は - H である。

【0172】

酸リーダー基 (The Acid Leader Group)、 $Q^2$

酸リーダー基  $Q^2$  は  $C_{1-7}$  アルキレン；  $C_{5-20}$  アリーレン；  $C_{5-20}$  アリーレン -  $C_{1-7}$  アルキレン；  $C_{1-7}$  アルキレン -  $C_{5-20}$  アリーレン；又はエーテル結合（即ち、 $-R^2-X-R^3-$ ）；そして任意に置換されていてもよい。

【0173】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は  $C_{1-7}$  アルキレン；  $C_{5-20}$  アリーレン；  $C_{5-20}$  アリーレン -  $C_{1-7}$  アルキレン；又は  $C_{1-7}$  アルキレン -  $C_{5-20}$  アリーレン；そして任意に置換されていてもよい。

10

【0174】

1つの実施形態では、 $Q^2$  は非置換である。

1つの実施形態では、 $Q^2$  は任意に置換されていてもよい。

1つの実施形態では、 $Q^2$  は置換されている。

【0175】

酸リーダー基、 $Q^2$ ：アルキレン

1つの好ましい実施形態では、該酸リーダー基  $Q^2$  は  $C_{1-7}$  アルキレンであり、任意に置換されていてもよい。

【0176】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

20

【0177】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0178】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0179】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0180】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0181】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

30

【0182】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0183】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0184】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0185】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は飽和分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0186】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は飽和脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

40

【0187】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0188】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0189】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は部分的に不飽和の分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0190】

50

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は部分的に不飽和の脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0191】

例えば不飽和を除く実施形態に関して、以下に一覧したその対応種 (the corresponding species) は、以下に述べるそれぞれの実施形態から同様に除外されることが理解されるべきであることに留意されたい。

【0192】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は：

- $(CH_2)_n$  - (nは1から7の整数) ;
- $CH(CH_3)$  - ; 10
- $CH(CH_3)CH_2$  - 及び -  $CH_2CH(CH_3)$  - ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH(CH_3)$  - ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$  - ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$  - ;
- $CH(CH_2CH_3)$  - ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2$  - 及び -  $CH_2CH(CH_2CH_3)$  - ; 20
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$  - ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$  - ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$  - ;
- $CH=CH$  - ; 30
- $CH=CHCH_2$  - 及び -  $CH_2CH=CH$  - ;
- $CH=CHCH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH=CHCH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH=CH$  - ;
- $CH=CHCH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH=CHCH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH=CHCH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH=CH$  - ;
- $CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH$  - ;
- $C(CH_3)=CH$  - 及び -  $CH=C(CH_3)$  - ;
- $C(CH_3)=CHCH_2$  - 、 -  $CH=C(CH_3)CH_2$  - 、 及び -  $CH=CHCH(CH_3)$  - ; 40
- $CH(CH_3)CH=CH$  - 、 -  $CH_2C(CH_3)=CH$  - 、 及び -  $CH_2CH=C(CH_3)$  - ;
- $CH=CHCH=CH$  - ;
- $CH=CHCH=CHCH_2$  - 、 -  $CH_2CH=CHCH=CH$  - 、 及び -  $CH=CHCH_2CH=CH$  - ;
- $CH=CHCH=CHCH_2CH_2$  - 、 -  $CH=CHCH_2CH=CHCH_2$  - 、 -  $CH=CHCH_2CH_2CH=CH$  - 、 -  $CH_2CH=CHCH_2CH=CH$  - 、 及び -  $CH_2CH_2CH=CHCH_2CH=CH$  - ;
- $C(CH_3)=CHCH=CH$  - 、 -  $CH=C(CH_3)CH=CH$  - 、 -  $CH=CH$  50

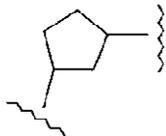
$C(CH_3) = CH -$ 、及び  $-CH = CHCH = C(CH_3) -$  ;  
 $-C - C -$  ;  
 $-C - CCH_2 -$ 、 $-CH_2C - C -$  ;  $-C - CCH(CH_3) -$ 、及び  $-CH(CH_3)C - C -$  ;  
 $-C - CCH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2C - CCH_2 -$ 、及び  $-CH_2CH_2C - C -$  ;  
 $-C - CCH(CH_3)CH_2 -$  及び  $-C - CCH_2CH(CH_3) -$  ;  
 $-CH(CH_3)C - CCH_2 -$  及び  $-CH_2C - CCH(CH_3) -$  ;  
 $-CH(CH_3)CH_2C - C -$  及び  $-CH_2CH(CH_3)C - C -$  ;  
 $-C - CCH = CH -$ 、 $-CH = CHC - C -$ 、及び  $-C - CC - C -$  ;  
 $-C - CCH_2CH_2CH_2 -$  及び  $-CH_2CH_2CH_2C - C -$  ;  
 $-C - CCH_2CH_2CH_2CH_2 -$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2C - C -$  ;  
 $-C - CCH = CHCH = CH -$ 、 $-CH = CHC - C - CH = CH -$ 、及び  $-CH = CHCH = CHC - C -$  ;  
 $-C(CH_3) = CHC - C -$ 、 $-CH = C(CH_3)C - C -$ 、 $-C - CC(CH_3) = CH -$ 、及び  $-C - CCH = C(CH_3) -$  ;  
 シクロペンチレン及びシクロペンテニレン ; 及び、  
 シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、及びシクロヘキサジエニレン、  
 から選択される。

## 【0193】

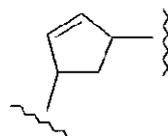
1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は :  
 $-CH_2 -$ 、 $-(CH_2)_2 -$ 、 $-(CH_2)_3 -$ 、 $-(CH_2)_4 -$ 、 $-(CH_2)_5 -$ 、  
 及び  $-(CH_2)_6 -$  ;  
 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2 -$ 、  
 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2 -$ 、及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3) -$  ;  
 $-CH = CHCH_2CH_2CH_2 -$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH = CH -$  ;  
 $-CH = CHCH_2CH_2CH_2CH_2 -$  及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH = CH -$  ;  
 ;

## 【化36】

(シクロペンタ-1,3-イルエン(ylene))



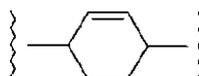
(4-シクロペンテン-1,3-イルエン)



(シクロヘキサン-1,4-イルエン)



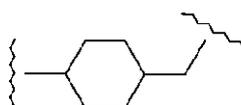
(2-シクロヘキセン-1,4-イルエン)



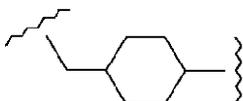
(2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イルエン)



(シクロヘキサ-1,4-イルエン-メチレン)



(メチレン-シクロヘキサ-1,4-イルエン)



から選択される。

## 【0194】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^2$  は :

- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;  
 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH - ; 及び、  
 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH - 、  
 から選択される。

【0195】

酸リーダー基、Q<sup>2</sup> : アリーレン

1つの好ましい実施形態では、該酸リーダー基Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-20アリーレンであり、任意に置換されていてもよい。

【0196】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-20アリーレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-6アリーレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はフェニレンである。

【0197】

酸リーダー基、Q<sup>2</sup> : アルキレン-アリーレン及びアリーレン-アルキレン

1つの好ましい実施形態では、該酸リーダー基Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-20アリーレン-C<sub>1</sub>-7アルキレン又はC<sub>1</sub>-7アルキレン-C<sub>5</sub>-20アリーレンであり、任意に置換されていてもよい。

【0198】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-6アリーレン-C<sub>1</sub>-7アルキレン又はC<sub>1</sub>-7アルキレン-C<sub>5</sub>-6アリーレンであり、任意に置換されていてもよい。

【0199】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-7アルキレン-C<sub>5</sub>-20アリーレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-7アルキレン-C<sub>5</sub>-6アリーレンである。

【0200】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-20アリーレン-C<sub>1</sub>-7アルキレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>5</sub>-6アリーレン-C<sub>1</sub>-7アルキレンである。

【0201】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-7アルキレン-フェニレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はメチレン-フェニレン、エチレン-フェニレン、プロピレン-フェニレン、及びエテニレン-フェニレン（ビニレン-フェニレンとしても知られる）である。

【0202】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はフェニレン-C<sub>1</sub>-7アルキレンである。1つの好ましい実施形態では、Q<sup>2</sup>はフェニレン-メチレン、フェニレン-エチレン、フェニレン-プロピレン、又はフェニレン-エテニレン（フェニレン-ビニレンとしても知られる）である。

【0203】

上記のアルキレン-フェニレン及びフェニレン-アルキレン基において、該フェニレン結合はオルト、メタ、又はパラであってよく、該フェニレン基は1~4個のアリール置換基R<sup>B</sup>により任意に置換されていてもよい：

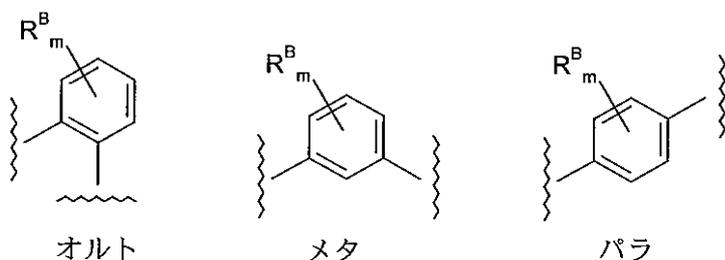
【化37】

10

20

30

40



## 【0204】

10

1つの好ましい実施形態では、該フェニレン結合はメタ又はパラである。1つの好ましい実施形態では、該フェニレン結合はパラである。1つの好ましい実施形態では、該フェニレン結合はメタである。

## 【0205】

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0～4の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0～3の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0～2の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0又は1の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は1～4の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は1～3の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は1又は2の整数である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は4である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は3である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は2である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は1である。

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0である。

20

## 【0206】

各アリール置換基  $R^B$  は本明細書に定義したような置換基である。

## 【0207】

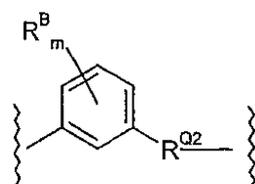
好ましいアリール置換基  $R^B$  の例としては、これに限定されないが、以下のものが挙げられる：フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオ、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アセトアミド、ニトロ、及びフェニル。

30

## 【0208】

1つの好ましい実施形態では、該フェニレン結合はメタであり、そして  $Q^2$  は次式：

## 【化38】



40

(式中、 $R^{Q^2}$  は  $C_{1-7}$  アルキレンであり、任意に置換されていてもよい(本明細書では“フェニレン-メタ- $C_{1-7}$  アルキレン”と呼ぶ)を有する。

## 【0209】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q^2}$  は飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

## 【0210】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q^2}$  は部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

## 【0211】

50

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0212】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0213】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0214】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0215】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は飽和脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0216】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は飽和直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0217】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は飽和分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0218】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は飽和脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0219】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0220】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0221】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は部分的に不飽和の分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0222】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は部分的に不飽和の脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0223】

1つの好ましい実施形態では、 $R^{Q2}$  は以下から選択される：

-  $(CH_2)_n$  - ( $n$  は 1 から 7 の整数)；

-  $CH(CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_3)CH_2-$  及び  $-CH_2CH(CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_2CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_2CH_3)CH_2-$  及び  $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$ ；

-  $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$ ；

30 40 50

- CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CH - 及び - CH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH = C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 、 及び - CH = CHCH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH = CH - 、 - CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>) = CH - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH = CHCH = CH - ;
- CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CH - 、 及び - CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CH - ;
- CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CHCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>2</sub>CH = CH - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CHCH = CH - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CHCH = CH - 、 - CH = C(CH<sub>3</sub>)CH = CH - 、 - CH = CHC(CH<sub>3</sub>) = CH - 、 及び - CH = CHCH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- C C - ;
- C CCH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>C C - ; - C CCH(CH<sub>3</sub>) - 、 及び - CH(CH<sub>3</sub>)C C - ;
- C CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>C CCH<sub>2</sub> - 、 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C C - ;
- C CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - 及び - C CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)C CCH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>C CCH(CH<sub>3</sub>) - ;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C C - 及び - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C C - ;
- C CCH = CH - 、 - CH = CHC C - 、 及び - C CC C - ;
- C CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C C - ;
- C CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C C - ;
- C CCH = CHCH = CH - 、 - CH = CHC C - CH = CH - 、 及び - CH = CHCH = CHC C - ;
- C(CH<sub>3</sub>) = CHC C - 、 - CH = C(CH<sub>3</sub>)C C - 、 - C CC(CH<sub>3</sub>) = CH - 、 及び - C CCH = C(CH<sub>3</sub>) - ;
- シクロペンチレン及びシクロペンテニレン； 及び、  
シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、及びシクロヘキサジエニレン。

## 【0224】

1つの好ましい実施形態では、R<sup>Q2</sup>は以下から選択される：

- CH<sub>2</sub> - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - 、 及び - (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> - ;
- CH = CH - 、 - CH = CH - CH = CH - 。

## 【0225】

1つの好ましい実施形態では、R<sup>Q2</sup>はシス又はトランス - CH = CH - である。

1つの好ましい実施形態では、R<sup>Q2</sup>はシス - CH = CH - である。

1つの好ましい実施形態では、R<sup>Q2</sup>はトランス - CH = CH - である。

1つの好ましい実施形態では、R<sup>Q2</sup>は - CH = CH - であり、Q<sup>2</sup>は：

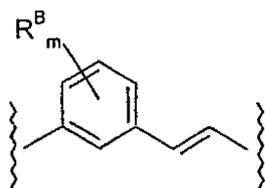
## 【化39】

10

20

30

40



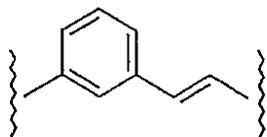
である（本明細書で“フェニレン-メタ-トランス-エチレン”と呼ぶ）。

【0226】

1つの好ましい実施形態では、 $m$ は0であり、 $Q^2$ は：

【化40】

10



である（本明細書で“非置換フェニレン-メタ-トランス-エチレン”と呼ぶ）。

【0227】

酸リーダー基、 $Q^2$ ：エーテル

1つの実施形態では、 $Q^2$ はエーテル結合 -  $R^2$  - X -  $R^3$  -（式中、Xはエーテルのヘテロ原子であって、かつ - O - 又は - S - であり、そして  $R^2$  及び  $R^3$  の各々は、独立して、エーテル基である。）である。

20

【0228】

エーテル基  $R^2$  及び  $R^3$  の各々は、独立して、 $C_{1-7}$ アルキレン基であって、任意に置換されていてもよい。

【0229】

1つの実施形態では、 $R^2$  及び  $R^3$  の各々は非置換である。1つの実施形態では、 $R^2$  及び  $R^3$  の各々は任意に置換されていてもよい。1つの実施形態では、 $R^2$  及び  $R^3$  の各々は置換されている。

【0230】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は飽和  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

30

【0231】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は部分的に不飽和の  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0232】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は脂肪族  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0233】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は直鎖  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0234】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は分枝  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

40

【0235】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は脂環式  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0236】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は飽和脂肪族  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0237】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は飽和直鎖  $C_{1-7}$ アルキレン基である。

【0238】

50

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は飽和分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0239】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は飽和脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0240】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は部分的に不飽和の脂肪族  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0241】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は部分的に不飽和の直鎖  $C_{1-7}$  アルキレン基である。 10

【0242】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は部分的に不飽和の分枝  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0243】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は部分的に不飽和の脂環式  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

【0244】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び / 又は  $R^3$  は以下から選択される：

- $(CH_2)_n$  - ( $n$  は 1 から 7 の整数) ; 20
- $CH(CH_3)-$  ;
- $CH(CH_3)CH_2-$  及び -  $CH_2CH(CH_3)-$  ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH(CH_3)-$  ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$  ;
- $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$  ;
- $CH(CH_2CH_3)-$  ; 30
- $CH(CH_2CH_3)CH_2-$  及び -  $CH_2CH(CH_2CH_3)-$  ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$  ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$  ;
- $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$  ; 40
- $CH=CH-$  ;
- $CH=CHCH_2-$  及び -  $CH_2CH=CH-$  ;
- $CH=CHCH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH=CHCH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH=CH-$  ;
- $CH=CHCH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH=CHCH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH=CHCH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH=CH-$  ;
- $CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-$ 、 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2-$ 、
- $CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-$ 、 -  $CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2-$ 、
- 及び -  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$  ;
- $C(CH_3)=CH-$  及び -  $CH=C(CH_3)-$  ; 50

- C ( C H <sub>3</sub> ) = C H C H <sub>2</sub> - 、 - C H = C ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> - 、 及び - C H = C H C H ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C H ( C H <sub>3</sub> ) C H = C H - 、 - C H <sub>2</sub> C ( C H <sub>3</sub> ) = C H - 、 及び - C H <sub>2</sub> C H = C ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C H = C H C H = C H - ;  
 - C H = C H C H = C H C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C H = C H C H = C H - 、 及び - C H = C H C H <sub>2</sub> C H = C H - ;  
 - C H = C H C H = C H C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 、 - C H = C H C H <sub>2</sub> C H = C H C H <sub>2</sub> - 、 - C H = C H C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H = C H - 、 - C H <sub>2</sub> C H = C H C H = C H C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C H = C H C H <sub>2</sub> C H = C H - 、 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H = C H C H = C H - ;  
 - C ( C H <sub>3</sub> ) = C H C H = C H - 、 - C H = C ( C H <sub>3</sub> ) C H = C H - 、 - C H = C H C ( C H <sub>3</sub> ) = C H - 、 及び - C H = C H C H = C ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C C - ;  
 - C C C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C C - ; - C C C H ( C H <sub>3</sub> ) - 、 及び - C H ( C H <sub>3</sub> ) C C - ;  
 - C C C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C C C H <sub>2</sub> - 、 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C C - ;  
 - C C C H ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> - 及び - C C C H <sub>2</sub> C H ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C H ( C H <sub>3</sub> ) C C C H <sub>2</sub> - 及び - C H <sub>2</sub> C C C H ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C H ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> C C - 及び - C H <sub>2</sub> C H ( C H <sub>3</sub> ) C C - ;  
 - C C C H = C H - 、 - C H = C H C C - 、 及び - C C C C - ;  
 - C C C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C C - ;  
 - C C C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C C - ;  
 - C C C H = C H C H = C H - 、 - C H = C H C C - C H = C H - 、 及び - C H = C H C H = C H C C - ;  
 - C ( C H <sub>3</sub> ) = C H C C - 、 - C H = C ( C H <sub>3</sub> ) C C - 、 - C C C ( C H <sub>3</sub> ) = C H - 、 及び - C C C H = C ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 シクロペンチレン及びシクロペンテニレン； 及び、  
 シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、及びシクロヘキサジエニレン。

## 【 0 2 4 5 】

1つの好ましい実施形態では、R<sup>2</sup> 及び/又はR<sup>3</sup> は以下から選択される。

- C H <sub>2</sub> - 、 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 、 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 、 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - 、 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - 、 及び - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - ;  
 - C H ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C H ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H ( C H <sub>3</sub> ) C H <sub>2</sub> - 、 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H ( C H <sub>3</sub> ) - ;  
 - C H = C H C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H = C H - ;  
 - C H = C H C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 及び - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H = C H - ;

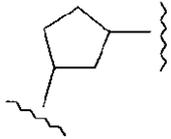
## 【 化 4 1 】

10

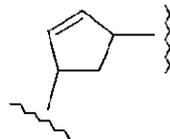
20

30

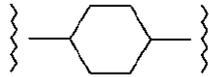
(シクロペンタ-1,3-イルエン (ylene))



(4-シクロペンテン-1,3-イルエン)



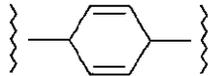
(シクロヘキサン-1,4-イルエン)



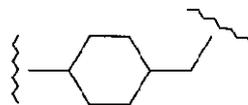
(2-シクロヘキセン-1,4-イルエン)



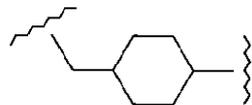
(2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イルエン)



(シクロヘキサ-1,4-イルエン-メチレン)



(メチレン-シクロヘキサ-1,4-イルエン)



10

## 【0246】

20

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び  $R^3$  の各々は飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基である。

## 【0247】

1つの好ましい実施形態では、 $R^2$  及び  $R^3$  の各々は  $-(CH_2)_n-$  (式中、 $n$  は 1 ~ 5 の整数である。) から選択される。

## 【0248】

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

- $CH_2 - O - CH_2 -$  及び  $CH_2 - S - CH_2 -$  ;
- $CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  ;
- $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  ;
- $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  ;

30

40

## 【0249】

- $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;
- $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  ;

50

$_2 - S - CH_2 -$  ;

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

-  $CH_2 - O - CH_2 -$  及び -  $CH_2 - S - CH_2 -$  。

【0250】

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

-  $CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  。

【0251】

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

-  $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  。

【0252】

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

-  $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  。

【0253】

1つの好ましい実施形態では、基  $R^2 - X - R^3$  は以下から選択される：

-  $CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 CH_2 -$  ;

-  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - O - CH_2 -$  及び -  $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 - S - CH_2 -$  。

【0254】

いくつかの実施形態

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合又はアリアルリーダー基であり、 $J$  は  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q^2$  はメタ-フェニレン- $C_{1-7}$ アルキレンであり、そして該化合物は次式：

【化42】



を有する。

【0255】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合であり、 $J$  は  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q$

10

20

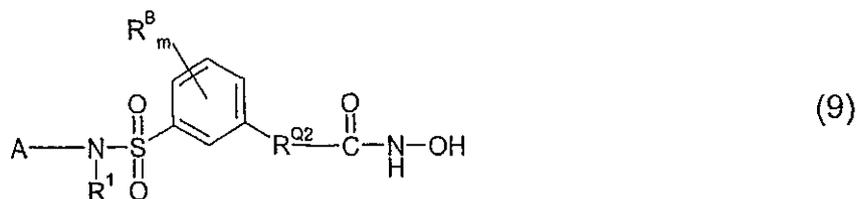
30

40

50

<sup>2</sup> はメタ - フェニレン - C<sub>1</sub> - 7 アルキレンであり、そして該化合物は次式：

【化 4 3】



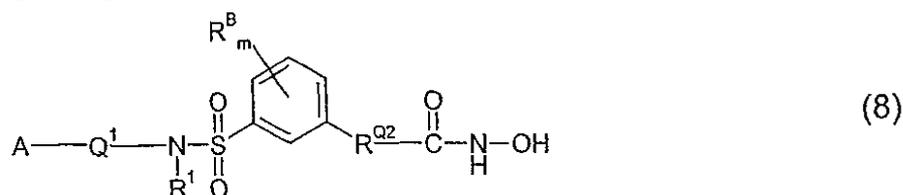
を有する。

10

【0 2 5 6】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> はアリールリーダー基であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、Q<sup>2</sup> はメタ - フェニレン - C<sub>1</sub> - 7 アルキレンであり、そして該化合物は次式：

【化 4 4】



20

を有する。

【0 2 5 7】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有する。

【0 2 5 8】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有する。

【0 2 5 9】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも4個の炭素原子による主骨格を有する。

30

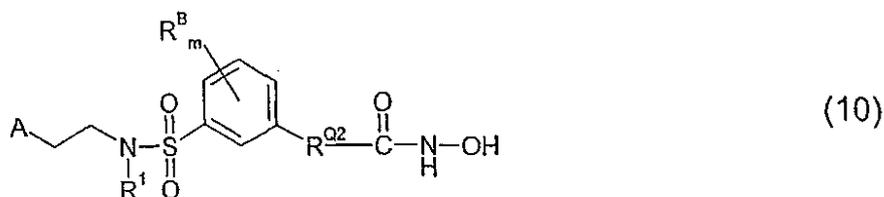
【0 2 6 0】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基 Q<sup>1</sup> は少なくとも5個の炭素原子による主骨格を有する。

【0 2 6 1】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> は -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、Q<sup>2</sup> はメタ - フェニレン - C<sub>1</sub> - 7 アルキレンであり、そして該化合物は次式：

【化 4 5】



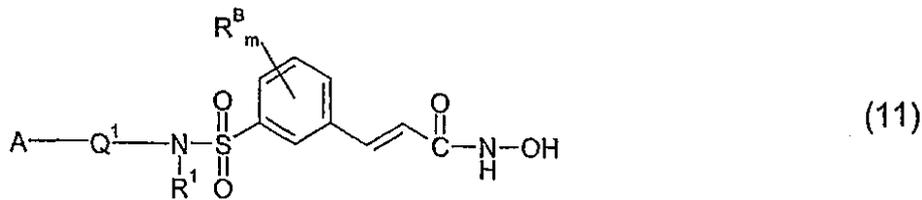
40

を有する。

【0 2 6 2】

1つの好ましい実施形態では、Q<sup>1</sup> は共有結合又はアリールリーダー基であり、J は -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- であり、Q<sup>2</sup> はフェニレン - メタ - トランス - エチレンであり、そして該化合物は次式：

【化 4 6】



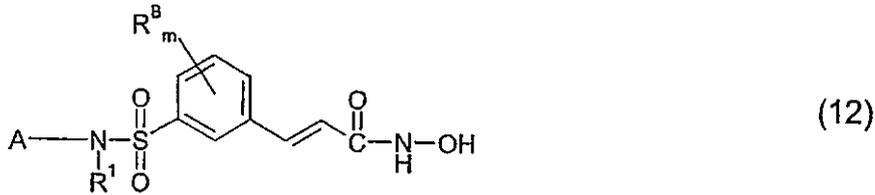
を有する。

【0263】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は共有結合であり、 $J$  は  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q^2$  はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

10

【化47】



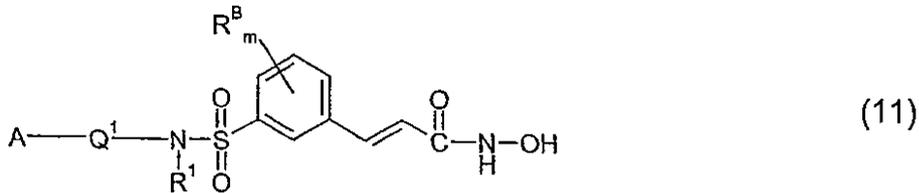
を有する。

【0264】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  はアリールリーダー基であり、 $J$  は  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q^2$  はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

20

【化48】



を有する。

【0265】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有する。

30

【0266】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有する。

【0267】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも4個の炭素原子による主骨格を有する。

【0268】

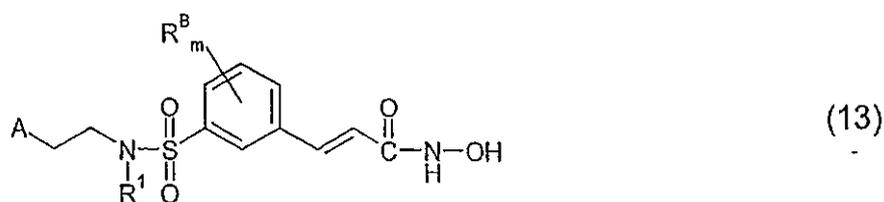
1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも5個の炭素原子による主骨格を有する。

40

【0269】

1つの好ましい実施形態では、 $Q^1$  は  $-CH_2CH_2-$  であり、 $J$  は  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q^2$  はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

【化49】



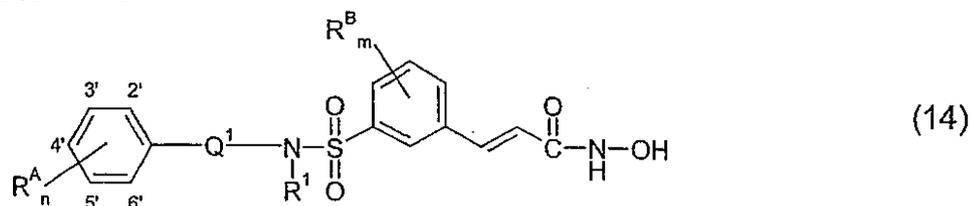
を有する。

【0270】

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$ は共有結合又はアリールリーダー基であり、Jは $-NR^1SO_2-$ であり、 $Q^2$ はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

10

【化50】



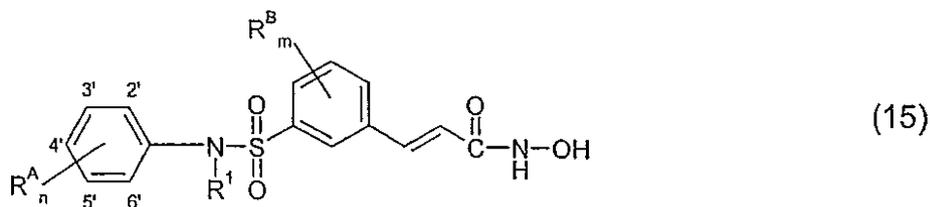
を有する。

20

【0271】

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$ は共有結合であり、Jは $-NR^1SO_2-$ であり、 $Q^2$ はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

【化51】



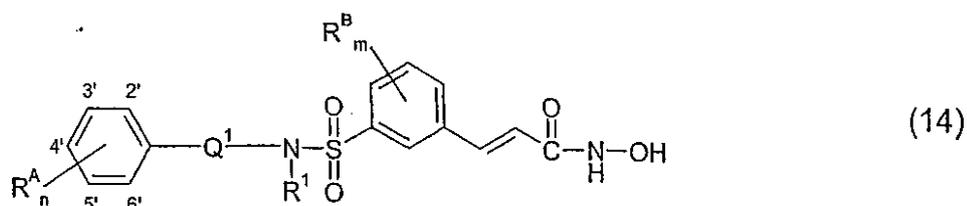
30

を有する。

【0272】

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$ はアリールリーダー基であり、Jは $-NR^1SO_2-$ であり、 $Q^2$ はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

【化52】



40

を有する。

【0273】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基 $Q^1$ は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有する。

【0274】

50

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも3個の炭素原子による主骨格を有する。

【0275】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも4個の炭素原子による主骨格を有する。

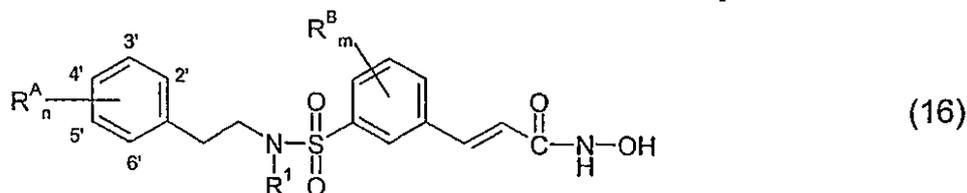
【0276】

1つの好ましい実施形態では、該アリールリーダー基  $Q^1$  は少なくとも5個の炭素原子による主骨格を有する。

【0277】

1つの好ましい実施形態では、Aは任意に置換されていてもよいフェニル基であり、 $Q^1$  は  $-CH_2CH_2-$  であり、Jは  $-NR^1SO_2-$  であり、 $Q^2$  はフェニレン-メタ-トランス-エチレンであり、そして該化合物は次式：

【化53】



を有する。

【0278】

#### 実施形態の具体例

比較のために、 $-SO_2NR^1-$  がJであり、そして $Q^1$  基がない(即ち、式中、 $Q^1$  は共有結合である。)化合物の例を以下に示す。

【0279】

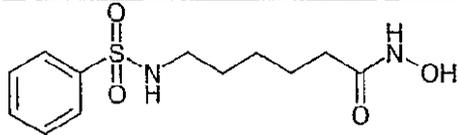
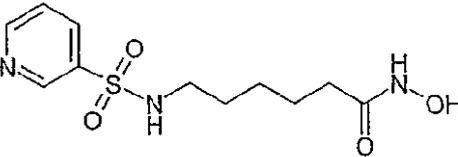
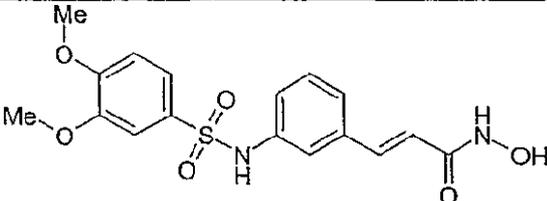
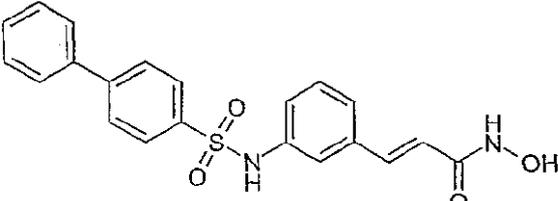
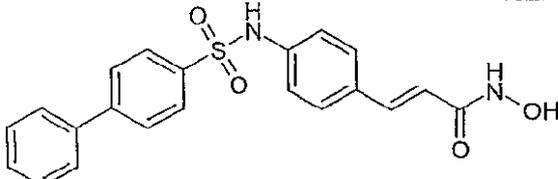
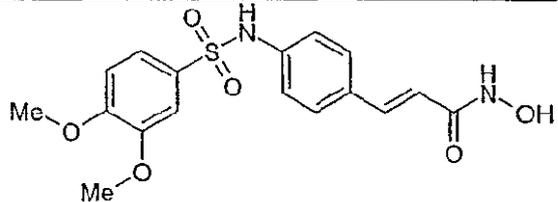
【化54】

|   |  |          |
|---|--|----------|
| 1 |  | PX089342 |
| 2 |  | PX089344 |
| 3 |  | PX106499 |

20

30

40

|   |   |          |
|---|---|----------|
| 4 |    | PX106522 |
| 5 |    | PX117432 |
| 6 |    | PX117780 |
| 7 |    | PX117781 |
| 8 |   | PX117793 |
| 9 |  | PX117794 |

10

20

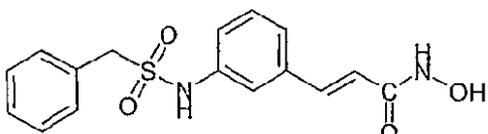
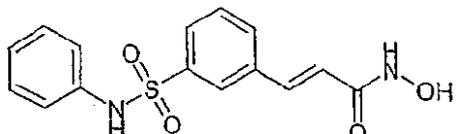
30

【0280】

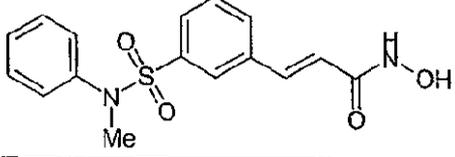
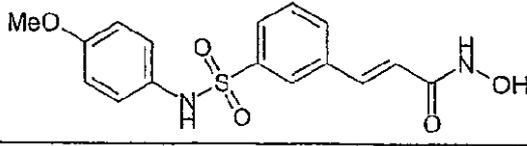
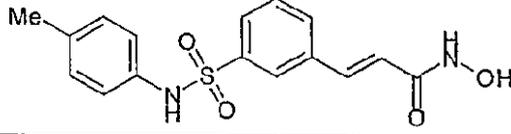
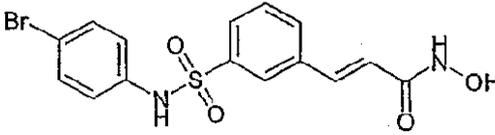
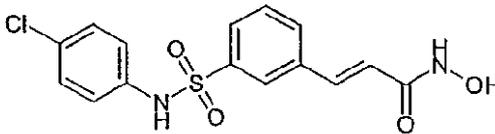
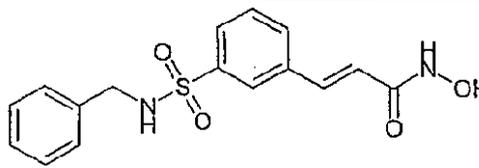
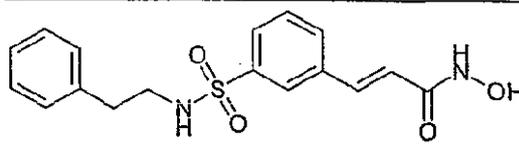
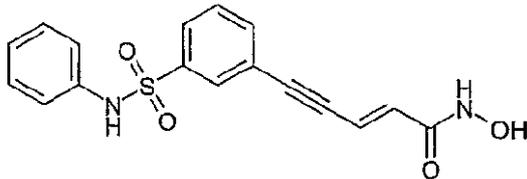
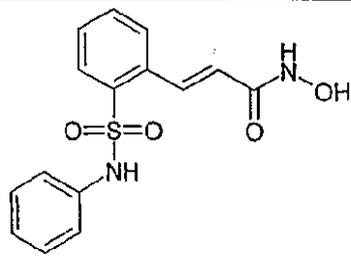
本発明のいくつかの個々の実施形態は以下の化合物を包含する。

【0281】

【化55】

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 10 |  | PX089343 |
| 11 |  | PX105684 |

40

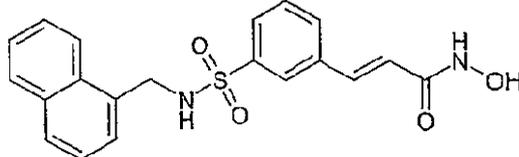
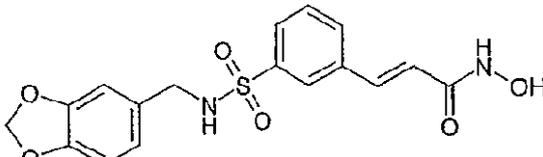
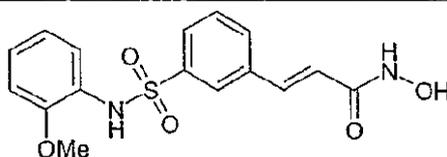
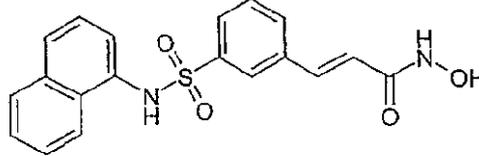
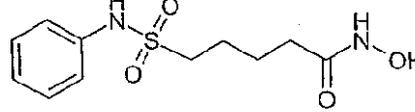
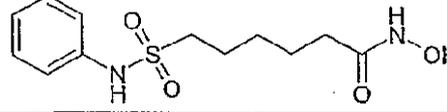
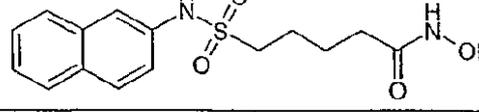
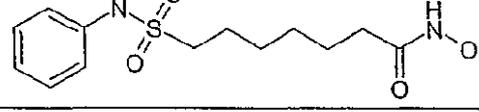
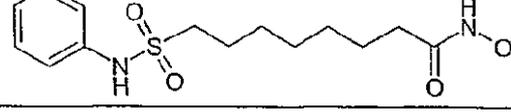
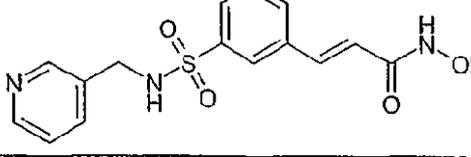
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 12 |    | PX105685 |
| 13 |    | PX105844 |
| 14 |    | PX106508 |
| 15 |    | PX106509 |
| 16 |    | PX106510 |
| 17 |   | PX106511 |
| 18 |  | PX106512 |
| 19 |  | PX116238 |
| 20 |  | PX116242 |

10

20

30

40

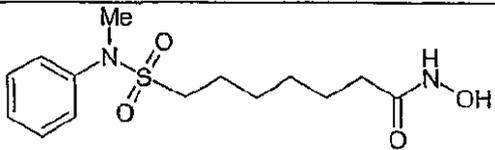
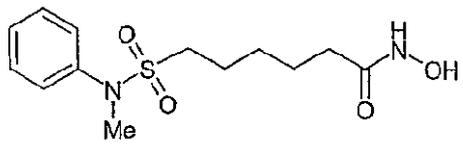
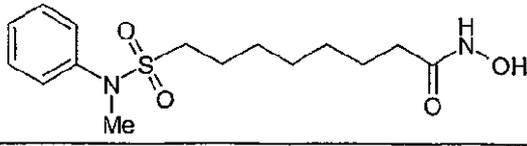
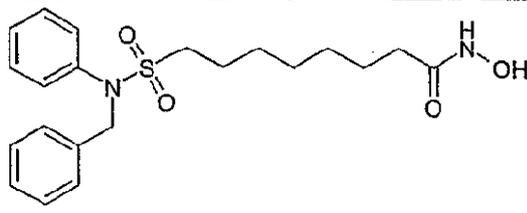
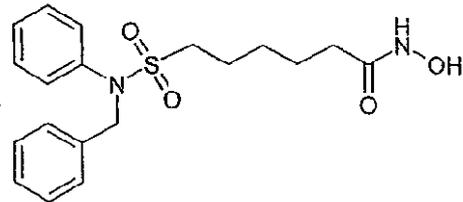
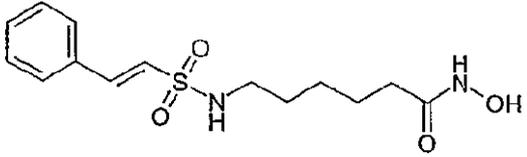
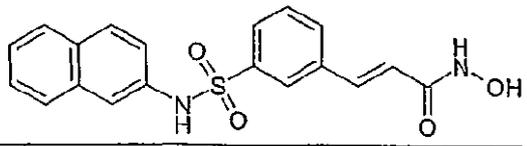
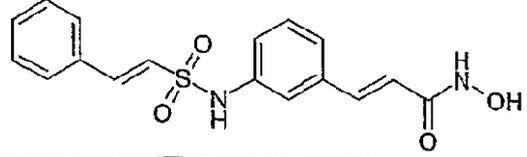
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 21 |    | PX117225 |
| 22 |    | PX117226 |
| 23 |    | PX117227 |
| 24 |    | PX117228 |
| 25 |   | PX117233 |
| 26 |  | PX117234 |
| 27 |  | PX117235 |
| 28 |  | PX117236 |
| 29 |  | PX117245 |
| 30 |  | PX117250 |

10

20

30

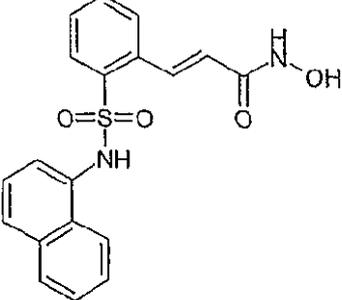
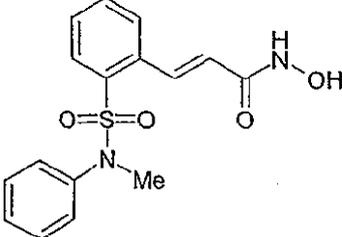
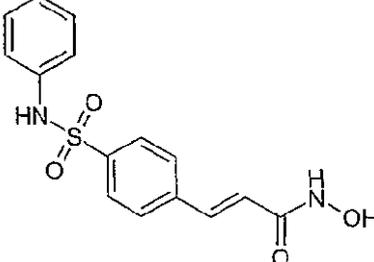
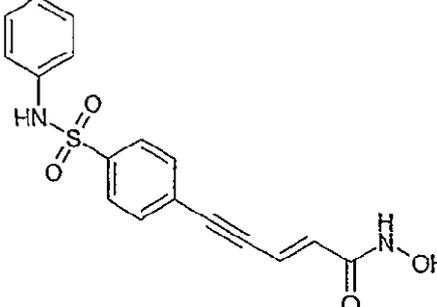
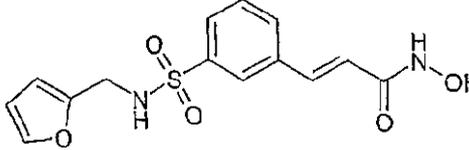
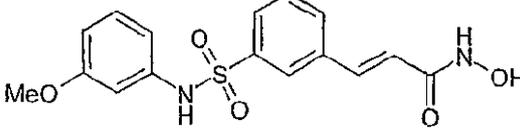
40

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 31 |    | PX117260 |
| 32 |    | PX117410 |
| 33 |    | PX117411 |
| 34 |    | PX117412 |
| 35 |   | PX117414 |
| 36 |  | PX117429 |
| 37 |  | PX117445 |
| 38 |  | PX117446 |

10

20

30

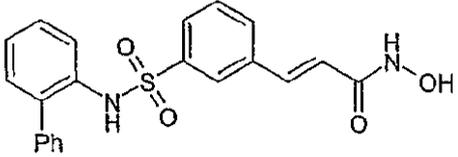
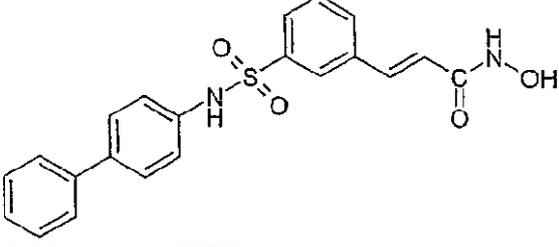
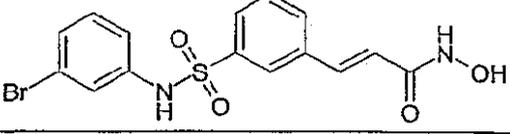
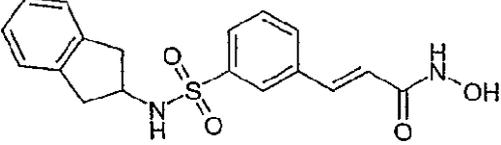
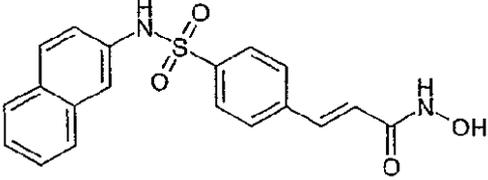
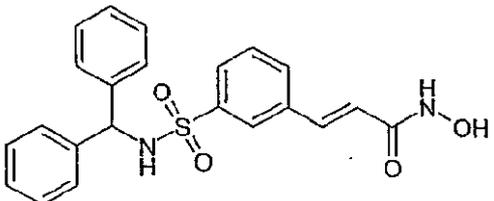
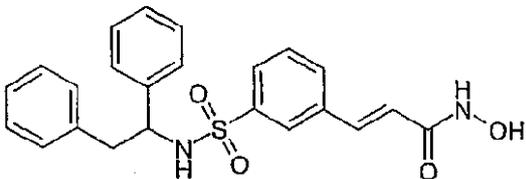
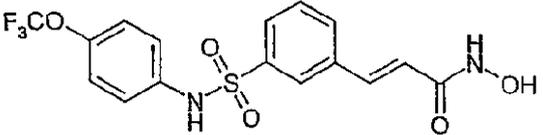
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 39 |    | PX117447 |
| 40 |    | PX117448 |
| 41 |   | PX117450 |
| 42 |  | PX117453 |
| 43 |  | PX117710 |
| 44 |  | PX117712 |

10

20

30

40

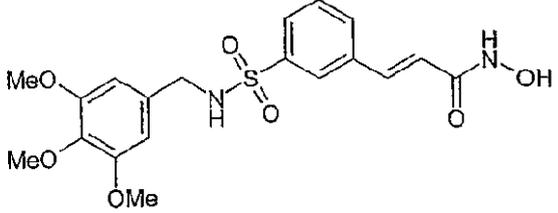
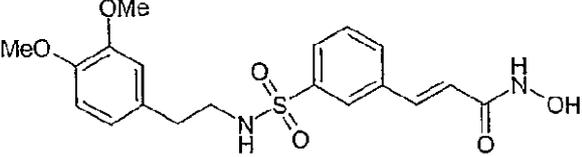
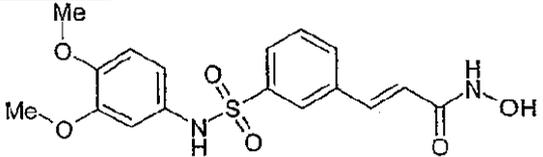
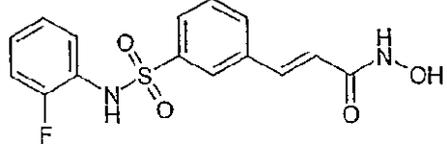
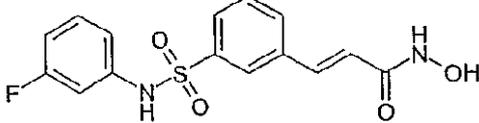
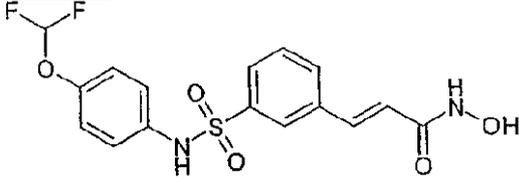
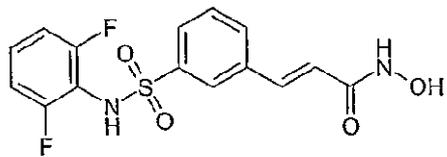
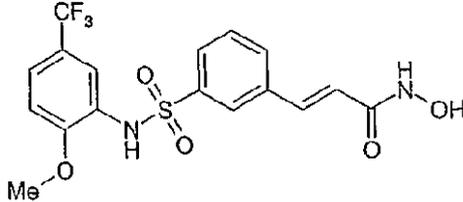
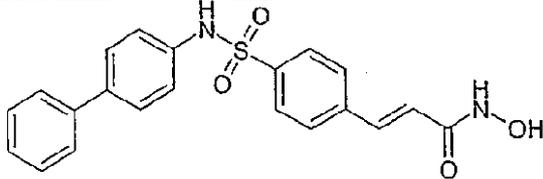
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 45 |    | PX117713 |
| 46 |    | PX117715 |
| 47 |    | PX117734 |
| 48 |    | PX117735 |
| 49 |   | PX117736 |
| 50 |  | PX117773 |
| 51 |  | PX117774 |
| 52 |  | PX117775 |

10

20

30

40

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 53 | <br><chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>        | PX117778 |
| 54 | <br><chem>COc1cccc1CCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>               | PX117779 |
| 55 | <br><chem>COc1cc(OC)ccc1CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>            | PX117782 |
| 56 | <br><chem>Fc1ccccc1CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>                 | PX117787 |
| 57 | <br><chem>Fc1cccc(c1)CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>              | PX117788 |
| 58 | <br><chem>FC(F)Oc1ccc(cc1)CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>        | PX117789 |
| 59 | <br><chem>Fc1cc(F)ccc1CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>            | PX117790 |
| 60 | <br><chem>COc1cccc(c1)C(C(F)(F)F)CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem> | PX117791 |
| 61 | <br><chem>c1ccc(cc1)CN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)NO</chem>              | PX117792 |

10

20

30

40

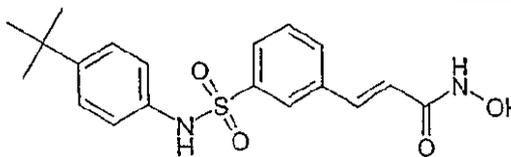
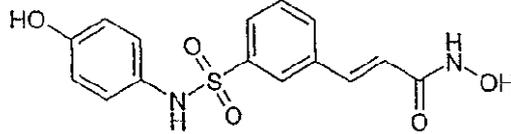
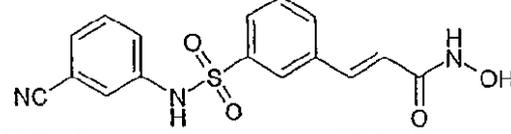
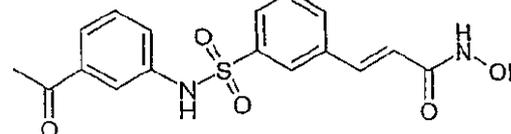
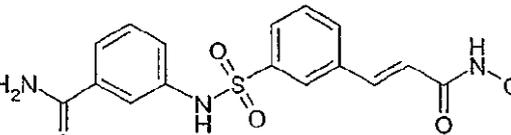
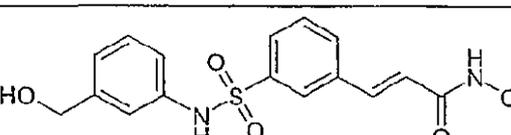
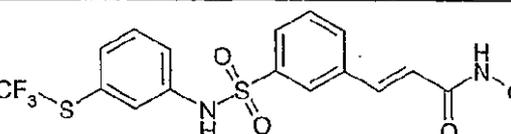
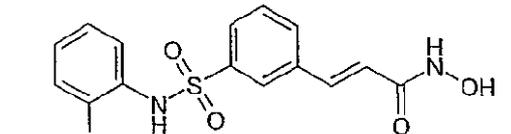
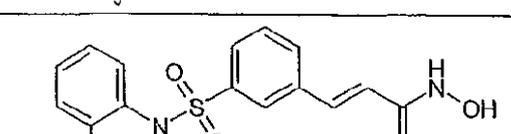
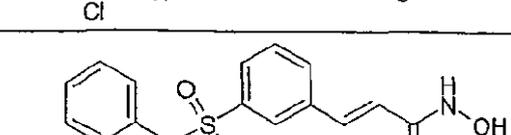
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 62 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2</chem>             | PX117795 |
| 63 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>             | PX117796 |
| 64 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2c3ccccc3n2C</chem>            | PX117798 |
| 65 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(N#N)cc2</chem>            |          |
| 66 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(OC)cc2</chem>             |          |
| 67 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>       |          |
| 68 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(SC(F)(F)F)cc2</chem>      |          |
| 69 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(C(=O)C)cc2</chem>         |          |
| 70 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(C(=O)OC(C)(C)C)cc2</chem> |          |
| 71 | <br><chem>O=C/C=C/c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)c2ccc(S(=O)(=O)N)cc2</chem>     |          |

10

20

30

40

|    |   |  |
|----|---|--|
| 72 |    |  |
| 73 |    |  |
| 74 |    |  |
| 75 |    |  |
| 76 |    |  |
| 77 |   |  |
| 78 |  |  |
| 79 |  |  |
| 80 |  |  |
| 81 |  |  |

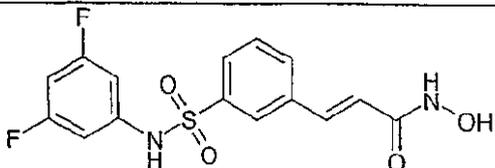
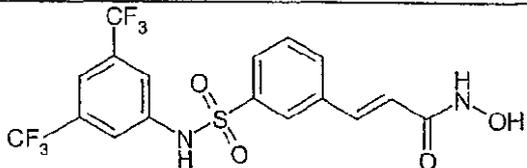
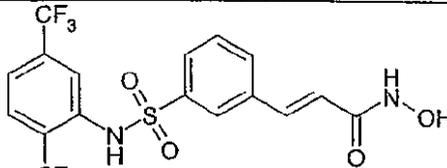
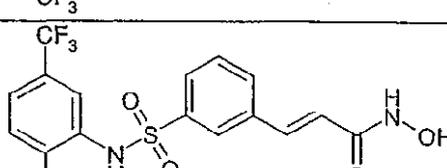
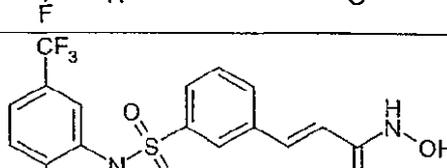
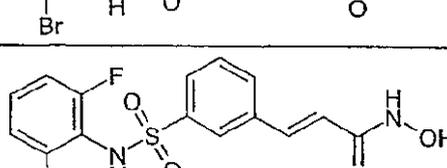
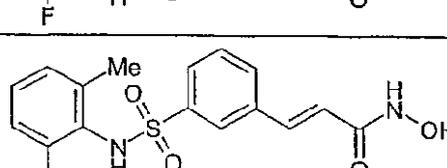
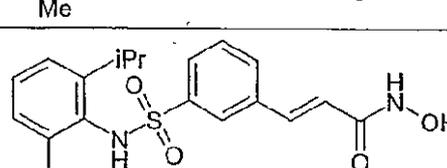
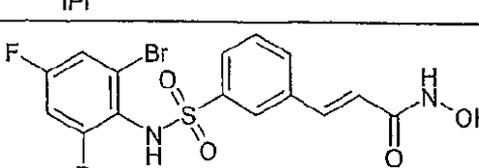
10

20

30

40

|    |   |    |
|----|---|----|
| 82 | <br><chem>Cc1ccc(C)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>         |    |
| 83 | <br><chem>Fc1ccc(F)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>         |    |
| 84 | <br><chem>Fc1ccc(Cl)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>        | 10 |
| 85 | <br><chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem> |    |
| 86 | <br><chem>Brc1ccc(Cl)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>       | 20 |
| 87 | <br><chem>Clc1ccc(Cl)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>       |    |
| 88 | <br><chem>COc1ccc(C(F)(F)F)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem> | 30 |
| 89 | <br><chem>Fc1ccc(Cl)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>        |    |
| 90 | <br><chem>Fc1ccc(Br)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>        |    |
| 91 | <br><chem>Fc1ccc(F)c(N1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C=CC(=O)NO)C1</chem>         | 40 |

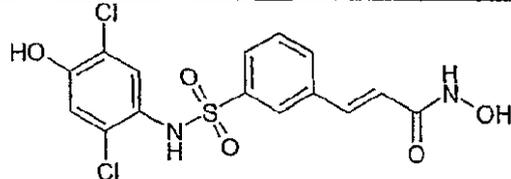
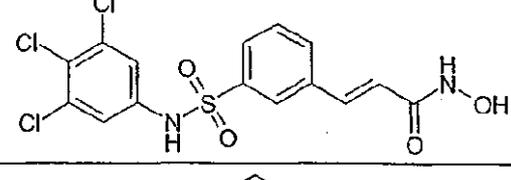
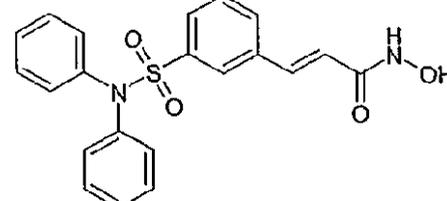
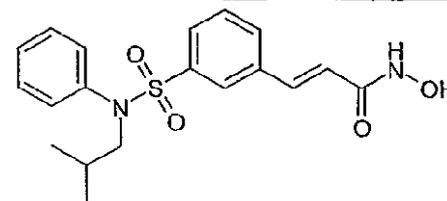
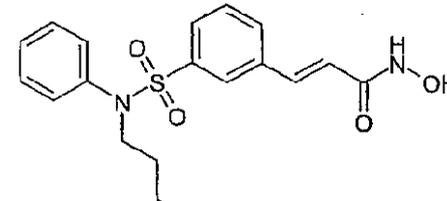
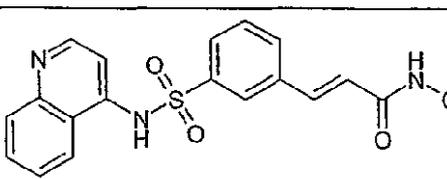
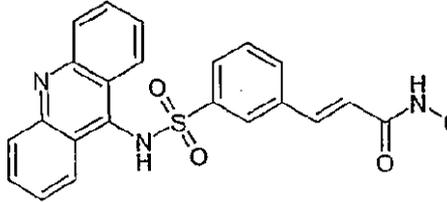
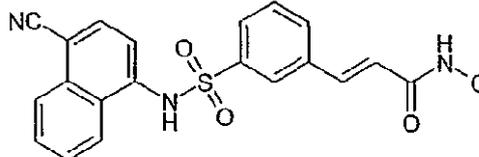
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 92  |    |  |
| 93  |    |  |
| 94  |    |  |
| 95  |    |  |
| 96  |   |  |
| 97  |  |  |
| 98  |  |  |
| 99  |  |  |
| 100 |  |  |

10

20

30

40

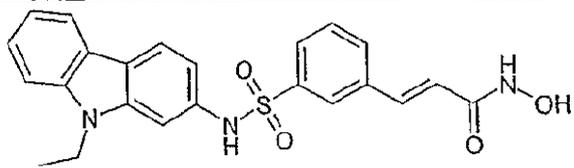
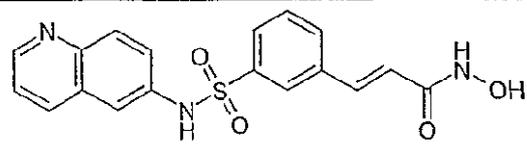
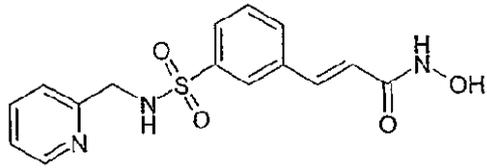
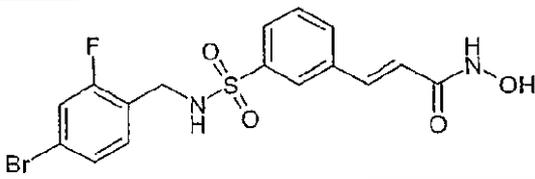
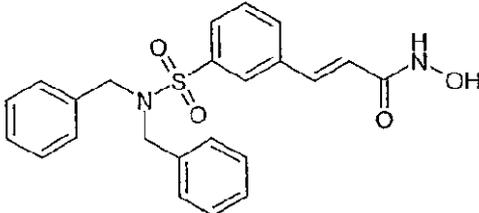
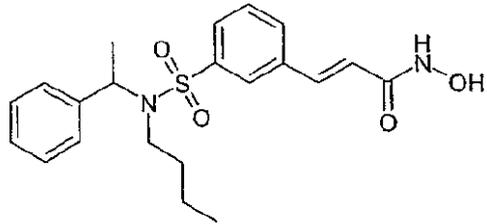
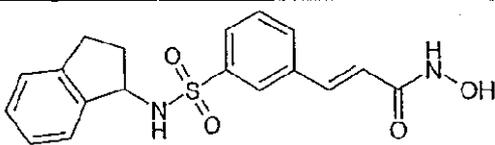
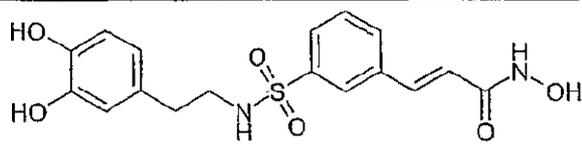
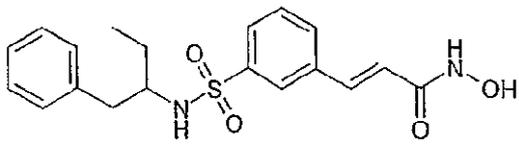
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 101 |    |  |
| 102 |    |  |
| 103 |    |  |
| 104 |    |  |
| 105 |  |  |
| 106 |  |  |
| 107 |  |  |
| 108 |  |  |

10

20

30

40

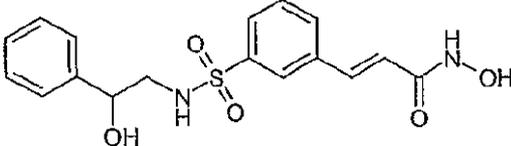
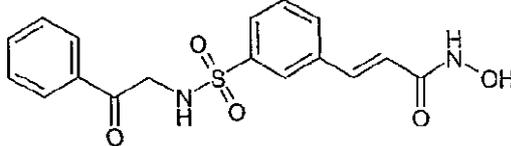
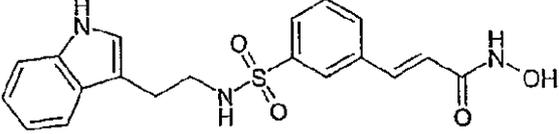
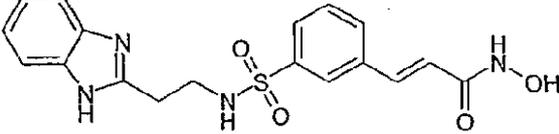
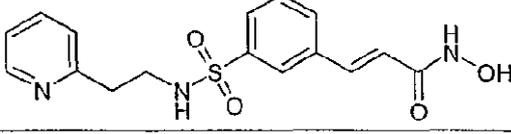
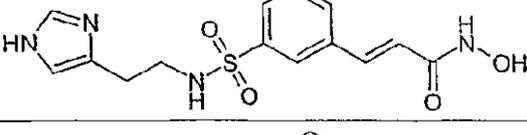
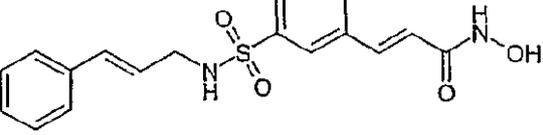
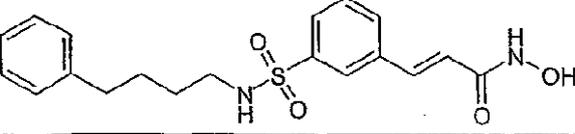
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 109 |    |  |
| 110 |    |  |
| 111 |    |  |
| 112 |    |  |
| 113 |   |  |
| 114 |  |  |
| 115 |  |  |
| 116 |  |  |
| 117 |  |  |

10

20

30

40

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 118 |    |  |
| 119 |    |  |
| 120 |    |  |
| 121 |    |  |
| 122 |    |  |
| 123 |   |  |
| 124 |  |  |
| 125 |  |  |

10

20

30

40

50

## 【0282】

## 化学用語

本明細書で用いられる用語“カルボ(carbo)”、“カルビル(carbyl)”、“ヒドロカルボ(hydrocarbo)”、及び“ヒドロカルビル(hydrocarbyl)”は、炭素及び水素原子のみを有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0283】

本明細書で用いられる用語“ヘテロ”は、少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、ホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素、及び硫黄等の多価ヘテロ原子(環ヘテロ原子としても好適である。))、並びに、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素等の一価ヘテロ原子)を有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0284】

本明細書で用いられる用語“飽和”は、炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合を1つも有しない化合物及び/又は基に関する。

## 【0285】

本明細書で用いられる用語“不飽和”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合を有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0286】

本明細書で用いられる用語“脂肪族”は、直鎖又は分枝鎖であるが、環式ではない化合物及び/又は基(“非環式(acyclic)”又は“開環(open-chain)”基としても知られる)に関する。

本明細書で用いられる用語“環式(cyclic)”は、単環又は2個若しくはそれ以上の環(例えば、スピロ、縮合、橋かけ(bridged))を有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0287】

本明細書で用いられる用語“環(ring)”は、3~10個の共有結合的に結合した原子、より好ましくは3~8個の共有結合的に結合した原子の閉じた環に関する。

10

## 【0288】

本明細書で用いられる用語“芳香環”は、3~10個の共有結合的に結合した原子、より好ましくは5~8個の共有結合的に結合した原子の閉じた環であって、該環が芳香族であるものに関する。

## 【0289】

本明細書で用いられる“ヘテロ環式環(heterocyclic ring)”は、3~10個の共有結合的に結合した原子、より好ましくは3~8個の共有結合的に結合した原子の閉じた環(ここで、該環原子の少なくとも1個は、例えば、窒素、リン、ケイ素、酸素、及び硫黄、より一般的には、窒素、酸素、及び硫黄等の多価環ヘテロ原子である。)に関する。

20

## 【0290】

本明細書で用いられる用語“脂環式”は、単環又は2個若しくはそれ以上の環(例えば、スピロ、縮合、橋かけ(bridged))(ここで、その(それらの)環は芳香族ではない)を有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0291】

本明細書で用いられる用語“芳香族”は、単環又は2個若しくはそれ以上の環(例えば、縮合)(ここで、その(それらの)環の少なくとも1個は芳香族である)を有する化合物及び/又は基に関する。

## 【0292】

本明細書で用いられる用語“ヘテロ環式(ヘテロサイクリック、heterocyclic)”は、1個のヘテロ環式環、又は2個若しくはそれ以上のヘテロ環式環(例えば、スピロ、縮合、橋かけ)(ここで、その(それらの)環は脂環式又は芳香族であってよい)を有する環式化合物及び/又は基に関する。

30

## 【0293】

本明細書で用いられる用語“ヘテロ芳香族(heteroaromatic)”は、1個のヘテロ環式環、又は2個若しくはそれ以上のヘテロ環式環(例えば、縮合)(ここで、その(それらの)環は芳香族である)を有する環式化合物及び/又は基に関する。

## 【0294】

置換基

本明細書で用いられる句“任意に置換されていてもよい”とは、置換されていなくてもよいが、又は置換されていてもよい親基(parent group)に関する。

40

## 【0295】

特に明示しない限り、本明細書で用いられる用語“置換された(substituted)”とは、1個以上の置換基を有する親基に関する。用語“置換基”は、本明細書では慣用の意味で用いられ、親基に共有結合的に結合しているか、付加(append)しているか、又は適当であれば、縮合した化学部分を言う。広範な置換基が周知であり、種々の親基へのそれらの形成及び導入方法もまた周知である。

## 【0296】

1つの好ましい実施形態では、該置換基(本明細書において、しばしばRと呼ぶ)は、独立して：ハロ； ヒドロキシ； エーテル(例えば、C<sub>1-7</sub>アルコキシ)； ホルミル；

50

アシル（例えば、 $C_{1-7}$ アルキルアシル、 $C_{5-20}$ アリアルアシル）；ハロゲン化アシル；カルボキシ；エステル；アシルオキシ；アミド；アシルアミド；チオアミド；テトラゾリル；アミノ；ニトロ；ニトロソ；アジド；シアノ；イソシアノ；シアナト（*cyano*）；イソシアナト；チオシアノ；イソチオシアノ；スルフィドリル；チオエーテル（例えば、 $C_{1-7}$ アルキルチオ）；スルホン酸；スルホネート；スルホン；スルホニルオキシ；スルフィニルオキシ；スルファミノ；スルホンアミノ；スルフィンアミノ；スルファミル；スルホンアミド； $C_{1-7}$ アルキル（例えば、 $C_{1-7}$ ハロアルキル、 $C_{1-7}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-7}$ カルボキシアルキル、 $C_{1-7}$ アミノアルキル、 $C_{5-20}$ アリアル- $C_{1-7}$ アルキルを含む）； $C_{3-20}$ ヘテロシクリル；又は $C_{5-20}$ アリアル（例えば、 $C_{5-20}$ カルボアリアル、 $C_{5-20}$ ヘテロアリアル、 $C_{1-7}$ アルキル- $C_{5-20}$ アリアル及び $C_{5-20}$ ハロアリアルを含む）から選択される。

10

## 【0297】

1つの好ましい実施形態では、該置換基（本明細書において、しばしばRと呼ぶ）は、独立して：

- F、- Cl、- Br、及び - I；
- OH；
- OMe、- OEt、- O(tBu)、及び - OCH<sub>2</sub>Ph；
- SH；
- SMe、- SEt、- S(tBu)、及び - SCH<sub>2</sub>Ph；
- C(=O)H；
- C(=O)Me、- C(=O)Et、- C(=O)(tBu)、及び - C(=O)Ph；
- C(=O)OH；
- C(=O)OMe、- C(=O)OEt、及び - C(=O)O(tBu)；
- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NHMe、- C(=O)NMe<sub>2</sub>、及び - C(=O)NHEt；
- NHC(=O)Me、- NHC(=O)Et、- NHC(=O)Ph、スクシンイミジル、及びマレイミジル；
- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NHEt、- NH(iPr)、- NH(nPr)、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、- N(iPr)<sub>2</sub>、- N(nPr)<sub>2</sub>、- N(nBu)<sub>2</sub>、及び - N(tBu)<sub>2</sub>；
- CN；
- NO<sub>2</sub>；
- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- tBu；
- CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CCl<sub>3</sub>、- CBr<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；
- OCF<sub>3</sub>、- OCHF<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>F、- OCCl<sub>3</sub>、- OCBBr<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、及び - OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；
- CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、及び - CH(OH)CH<sub>2</sub>OH；
- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；及び、任意に置換されていてもよいフェニル、から選択される。

20

30

40

## 【0298】

1つの好ましい実施形態では、該置換基（本明細書において、しばしばRと呼ぶ）は、独立して：- F、- Cl、- Br、- I、- OH、- OMe、- OEt、- SH、- SMe、- SEt、- C(=O)Me、- C(=O)OH、- C(=O)OMe、- CONH<sub>2</sub>、- CONHMe、- NH<sub>2</sub>、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、- N(nPr)<sub>2</sub>、- N(iPr)<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- Me、- Et、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、及び - Phから選択される。

50

## 【0299】

1つの好ましい実施形態では、該置換基（本明細書において、しばしばRと呼ぶ）は、独立して：ヒドロキシ；エーテル（例えば、 $C_{1-7}$ アルコキシ）；エステル；アミド；アミノ；及び、 $C_{1-7}$ アルキル（例えば、 $C_{1-7}$ ハロアルキル、 $C_{1-7}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-7}$ カルボキシアルキル、 $C_{1-7}$ アミノアルキル、 $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキルを含む）から選択される。

## 【0300】

1つの好ましい実施形態では、該置換基（本明細書において、しばしばRと呼ぶ）は、独立して：

- OH；
- OMe、- OEt、- O(tBu)、及び - OCH<sub>2</sub>Ph；
- C(=O)OMe、- C(=O)OEt、及び - C(=O)O(tBu)；
- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NHMe、- C(=O)NMe<sub>2</sub>、及び - C(=O)NHEt；
- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NHEt、- NH(iPr)、- NH(nPr)、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、- N(iPr)<sub>2</sub>、- N(nPr)<sub>2</sub>、- N(nBu)<sub>2</sub>、及び - N(tBu)<sub>2</sub>；
- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- tBu；
- CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CCl<sub>3</sub>、- CBr<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；
- CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、及び - CH(OH)CH<sub>2</sub>OH；及び、
- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> から選択される。

## 【0301】

以下に、該置換基をより詳細に記載する。

## 【0302】

$C_{1-7}$ アルキル：本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$ アルキル”は、脂肪族若しくは脂環式又はそれらの組合わせであってもよく、そして、飽和、部分的に不飽和又は完全に不飽和であってもよい、1~7個の炭素原子を有する $C_{1-7}$ 炭化水素化合物から水素原子を1個除去して得られる1価部分(moiety)に関する。

## 【0303】

(非置換の)飽和直鎖 $C_{1-7}$ アルキル基の例としては、これに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、及び*n*-ペンチル(アミル)が挙げられる。  
(非置換の)飽和分枝 $C_{1-7}$ アルキル基の例としては、これに限定されないが、*iso*-プロピル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、及び*neo*-ペンチルが挙げられる。

## 【0304】

飽和脂環式(カルボ環式基でもある) $C_{1-7}$ アルキル基(“ $C_{3-7}$ シクロアルキル”基とも呼ぶ)の例としては、これに限定されないが、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、及びノルボルナン等の非置換の基、並びに、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチル及びシクロヘキシルメチル等の置換された基(例えば、そのような基を含む基)が挙げられる。

## 【0305】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する(非置換の)不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基(“ $C_{2-7}$ アルケニル”基とも呼ぶ)の例としては、これに限定されないが、エテニル(ビニル、-CH=CH<sub>2</sub>)、2-プロペニル(アリル、-CH-CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロペニル(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ブテニル、ペンテニル、及びヘキシルが挙げられる。

## 【0306】

1個以上の炭素-炭素三重結合を有する(非置換の)不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基(“C

10

20

30

40

50

2 - 7 アルキニル”基とも呼ぶ)の例としては、これに限定されないが、エチニル (ethynyl) (エチニル (ethynyl)) 及び 2 - プロピニル (プロパルギル) が挙げられる。

【0307】

1 個以上の炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和脂環式 (カルボ環式基でもある)  $C_{1-7}$  アルキル基 (“ $C_{3-7}$  シクロアルケニル”基とも呼ぶ)の例としては、これに限定されないが、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニル等の非置換の基、並びに、シクロプロベニルメチル及びシクロヘキセニルメチル等の置換された基 (例えば、そのような基を含む基) が挙げられる。

【0308】

置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル基のさらなる例としては、これに限定されないが、それに縮合する 1 個以上の環を有するもの (例えば: インデン ( $C_9$ )、インダン (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン) ( $C_9$ )、テトラリン (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン ( $C_{10}$ ))、アダマンタン ( $C_{10}$ )、デカリン (デカヒドロナフタレン) ( $C_{12}$ )、フルオレン ( $C_{13}$ )、フェナレン ( $C_{13}$ ) に由来するもの) が挙げられる。例えば、2H - インデン - 2 - イルは、 $C_5$  シクロアルキル基であって、これに縮合する置換基 (フェニル) を有する。

【0309】

$C_{3-20}$  ヘテロシクリル: 本明細書で用いられる用語 “ $C_{3-20}$  ヘテロシクリル (heterocyclyl)” は、単環又は 2 個以上の環を有し (例えば、スピロ、縮合、橋かけ)、且つ 3 ~ 20 の環原子 (そのうち 1 ~ 10 個は環ヘテロ原子である) を有し、その (それらの) 環の少なくとも 1 個はヘテロ環式環である  $C_{3-20}$  ヘテロ環式化合物の環原子から 1 個の水素原子を除去することにより得られる一価部分に関する。

【0310】

この文脈において、接頭辞 (例えば、 $C_{3-20}$ 、 $C_{3-7}$ 、 $C_{5-6}$  等) は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれにせよ、環原子の数又は環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で用いられる用語 “ $C_{5-6}$  ヘテロシクリル” は、5 又は 6 個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基のグループの例としては、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクリル、 $C_{5-7}$  ヘテロシクリルが挙げられる。

【0311】

(非芳香族) 単環式ヘテロシクリル基の例としては、これに限定されないが、以下に由来するものが挙げられる:

$N_1$ : アジリジン ( $C_3$ )、アゼチジン ( $C_4$ )、ピロリジン (テトラヒドロピロール) ( $C_5$ )、ピロリン (例えば、3 - ピロリン、2, 5 - ジヒドロピロール) ( $C_5$ )、2H - ピロール又は 3H - ピロール (イソピロール、イソアゾール) ( $C_5$ )、ピペリジン ( $C_6$ )、ジヒドロピリジン ( $C_6$ )、テトラヒドロピリジン ( $C_6$ )、アゼピン ( $C_7$ );

$O_1$ : オキシラン ( $C_3$ )、オキセタン ( $C_4$ )、オキソラン (テトラヒドロフラン) ( $C_5$ )、オキソール (oxole) (ジヒドロフラン) ( $C_5$ )、オキサン (oxane) (テトラヒドロピラン) ( $C_6$ )、ジヒドロピラン ( $C_6$ )、ピラン ( $C_6$ )、オキセピン ( $C_7$ );

$S_1$ : チイラン ( $C_3$ )、チエタン ( $C_4$ )、チオラン (テトラヒドロチオフェン) ( $C_5$ )、チアン (thiane) (テトラヒドロチオピラン) ( $C_6$ )、チエパン ( $C_7$ );

$O_2$ : ジオキソラン ( $C_5$ )、ジオキサン ( $C_6$ )、及びジオキセパン ( $C_7$ );

$O_3$ : トリオキサン ( $C_6$ );

$N_2$ : イミダゾリジン ( $C_5$ )、ピラゾリジン (ジアゾリジン) ( $C_5$ )、イミダゾリン ( $C_5$ )、ピラゾリン (ジヒドロピラゾール) ( $C_5$ )、ピペラジン ( $C_6$ );

$N_1 O_1$ : テトラヒドロオキサゾール ( $C_5$ )、ジヒドロオキサゾール ( $C_5$ )、テトラヒドロイソオキサゾール ( $C_5$ )、ジヒドロイソオキサゾール ( $C_5$ )、モルホリン (

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub>)、テトラヒドロオキサジン(C<sub>6</sub>)、ジヒドロオキサジン(C<sub>6</sub>)、オキサジン(C<sub>6</sub>)；

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：チアゾリン(C<sub>5</sub>)、チアゾリジン(C<sub>5</sub>)、チオモルホリン(C<sub>6</sub>)；

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>：オキサジアジン(C<sub>6</sub>)；

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：オキサチオール(C<sub>5</sub>)及びオキサチアン(チオキサン)(C<sub>6</sub>)；及び、

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：オキサチアジン(C<sub>6</sub>)。

#### 【0312】

置換された(非芳香族)単環式ヘテロシクリル基の例としては、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、及びキシロフラノース等のフラノース(C<sub>5</sub>)、及びアロピラノース(allopyranose)、アルトロピラノース(altrropyranose)、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース(gulopyranose)、イドピラノース(idopyranose)、ガラクトピラノース、及びタロピラノース(talopyranose)等のピラノース(C<sub>6</sub>)等の環状の糖が挙げられる。

#### 【0313】

ヘテロアリアル基でもあるヘテロシクリル基の例をアリアル基とともに以下に記載する。

#### 【0314】

C<sub>5-20</sub>アリアル：本明細書で用いられる用語“C<sub>5-20</sub>アリアル”は、単環又は2個以上の環を有し(例えば、縮合)、且つ5~20の環原子を有し、その(それらの)環の少なくとも1個は芳香環であるC<sub>5-20</sub>芳香族化合物の芳香環原子から1個の水素原子を除去することにより得られる一価部分に関する。好ましくは、各環は5~7個の環原子を有する。

この文脈において、接頭辞(例えば、C<sub>3-20</sub>、C<sub>5-7</sub>、C<sub>5-6</sub>、etc.)は炭素原子又はヘテロ原子のいずれにせよ、環原子の数又は環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で用いられる用語“C<sub>5-6</sub>アリアル”は、5又は6個の環原子を有するアリアル基に関する。アリアル基のグループの例としては、C<sub>3-20</sub>アリアル、C<sub>5-7</sub>アリアル、C<sub>5-6</sub>アリアルが挙げられる。

#### 【0315】

該環原子は、“カルボアリアル基”(例えば、C<sub>5-20</sub>カルボアリアル)でのように、全て炭素原子であってもよい。

カルボアリアル基の例としては、これに限定されないが、ベンゼン(即ち、フェニル)(C<sub>6</sub>)、ナフタレン(C<sub>10</sub>)、アズレン(C<sub>10</sub>)、アントラセン(C<sub>14</sub>)、フェナントレン(C<sub>14</sub>)、ナフタセン(C<sub>18</sub>)、及びピレン(C<sub>16</sub>)に由来するものが挙げられる。

#### 【0316】

縮合環を有し、その少なくとも1個が芳香環であるアリアル基の例としては、これに限定されないが、インデン(C<sub>9</sub>)、イソインデン(C<sub>9</sub>)、及びフルオレン(C<sub>13</sub>)に由来する基が挙げられる。

#### 【0317】

或いは、該環原子は、“ヘテロアリアル基”でのような、1個以上のヘテロ原子(これに限定されないが、酸素、窒素、及び硫黄が挙げられる)を含んでいてもよい。この場合、その基は便宜上“C<sub>5-20</sub>ヘテロアリアル”基とも呼ばれ、“C<sub>5-20</sub>”は炭素原子又はヘテロ原子のいずれにせよ環原子を表す。好ましくは、各環は5~7環原子を有し、その0~4個は環ヘテロ原子である。

#### 【0318】

単環式ヘテロアリアル基の例としては、これに限定されないが、以下に由来するものが挙げられる：

N<sub>1</sub>：ピロール(アゾール)(C<sub>5</sub>)、ピリジン(アジン)(C<sub>6</sub>)；

O<sub>1</sub>：フラン(オキソール)(C<sub>5</sub>)；

S<sub>1</sub>：チオフエン(チオール)(C<sub>5</sub>)；

10

20

30

40

50

$N_1 O_1$  : オキサゾール ( $C_5$ )、イソオキサゾール ( $C_5$ )、イソオキサジン ( $C_6$ ) ;  
 $N_2 O_1$  : オキサジアゾール (フラザン) ( $C_5$ ) ;  
 $N_3 O_1$  : オキサトリアゾール ( $C_5$ ) ;  
 $N_1 S_1$  : チアゾール ( $C_5$ )、イソチアゾール ( $C_5$ ) ;  
 $N_2$  : イミダゾール (1, 3 - ジアゾール) ( $C_5$ )、ピラゾール (1, 2 - ジアゾール) ( $C_5$ )、ピリダジン (1, 2 - ジアジン) ( $C_6$ )、ピリミジン (1, 3 - ジアジン) ( $C_6$ ) (例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1, 4 - ジアジン) ( $C_6$ ) ;  
 $N_3$  : トリアゾール ( $C_5$ )、トリアジン ( $C_6$ ) ; 及び、  
 $N_4$  : テトラゾール ( $C_5$ )。

10

## 【0319】

縮合環を含むヘテロ環式基 (それらのいくつかはヘテロアリアル基でもある) の例としては、これに限定されないが :

ベンゾフラン ( $O_1$ )、イソベンゾフラン ( $O_1$ )、インドール ( $N_1$ )、イソインドール ( $N_1$ )、プリン ( $N_4$ ) (例えば、アデニン、グアニン)、ベンゾイミダゾール ( $N_2$ )、ベンゾオキサゾール ( $N_1 O_1$ )、ベンゾイソオキサゾール ( $N_1 O_1$ )、ベンゾジオキサソール ( $O_2$ )、ベンゾフラザン ( $N_2 O_1$ )、ベンゾトリアゾール ( $N_3$ )、ベンゾチオフラン ( $S_1$ )、ベンゾチアゾール ( $N_1 S_1$ )、ベンゾチアジアゾール ( $N_2 S$ ) に由来する  $C_9$  ヘテロ環式基 (2 個の縮合環を有する) ;

20

ベンゾジオキササン ( $O_2$ )、キノリン ( $N_1$ )、イソキノリン ( $N_1$ )、ベンゾオキサジン ( $N_1 O_1$ )、ベンゾジアジン ( $N_2$ )、ピリドピリジン ( $N_2$ )、キノキサリン ( $N_2$ )、キナゾリン ( $N_2$ ) に由来する  $C_{10}$  ヘテロ環式基 (2 個の縮合環を有する) ;

カルバゾール ( $N_1$ )、ジベンゾフラン ( $O_1$ )、ジベンゾチオフェン ( $S_1$ ) に由来する  $C_{13}$  ヘテロ環式基 (3 個の縮合環を有する) ; 及び、

アクリジン ( $N_1$ )、キサンテン (xanthene) ( $O_1$ )、フェノキサチン (phenoxathin) ( $O_1 S_1$ )、フェナジン ( $N_2$ )、フェノキサジン ( $N_1 O_1$ )、フェノチアジン ( $N_1 S_1$ )、チアントレン ( $S_2$ )、フェナントリジン ( $N_1$ )、フェナントロリン (phenanthroline) ( $N_2$ )、フェナジン ( $N_2$ ) に由来する  $C_{14}$  ヘテロ環式基 (3 個の縮合環を有する)、が挙げられる。

30

## 【0320】

窒素環原子を -NH- の形で有するヘテロ環式基 (ヘテロアリアル基を含む) は N - 置換されていてもよい (即ち、-NR- として)。例えば、ピロールは N - メチル置換されて N - メチルピロールとなってもよい。N - 置換基の例としては、これに限定されないが、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、 $C_{5-20}$  アリアル、及びアシル基が挙げられる。

## 【0321】

窒素環原子を -N= の形で有するヘテロ環式基 (ヘテロアリアル基を含む) は N - オキシド (即ち、-N(->O) = (-N<sup>+</sup>(->O<sup>-</sup>) = と表される) の形で置換されていてもよい。例えば、キノリンは置換されてキノリン N - オキシドに ; ピリジンはピリジン N - オキシドに ; ベンゾフラザンはベンゾフラザン N - オキシド (ベンゾフロキササンとしても知られる) になっていてもよい。

40

## 【0322】

環式基は、環炭素原子上に 1 個以上のオキソ (=O) 基をさらに有していてもよい。そのような基の単環式の例としては、これに限定されないが、以下に由来するものが挙げられる :

$C_5$  : シクロペンタノン、シクロペンテノン、シクロペンタジエノン ;  
 $C_6$  : シクロヘキサノン、シクロヘキセノン、シクロヘキサジエノン ;  
 $O_1$  : フラノン ( $C_5$ )、ピロン ( $C_6$ ) ;

50

$N_1$  : ピロリドン (ピロリジノン) ( $C_5$ )、ピペリジノン (ピペリドン) ( $C_6$ )、ピペリジンジオン ( $C_6$ ) ;

$N_2$  : イミダゾリドン (イミダゾリジノン) ( $C_5$ )、ピラゾロン (ピラゾリノン) ( $C_5$ )、ピペラジノン ( $C_6$ )、ピペラジンジオン ( $C_6$ )、ピリダジノン ( $C_6$ )、ピリミジノン ( $C_6$ ) (例えば、シトシン)、ピリミジンジオン ( $C_6$ ) (例えば、チミン、ウラシル)、バルピツール酸 ( $C_6$ ) ;

$N_1 S_1$  : チアゾロン ( $C_5$ )、イソチアゾロン ( $C_5$ ) ;

$N_1 O_1$  : オキサゾリノン ( $C_5$ )。

【0323】

そのような基の多環式の例としては、これに限定されないが、以下に由来するものが挙げられる： 10

$C_9$  : インデンジオン ;

$N_1$  : オキシインドール ( $C_9$ ) ;

$O_1$  : ベンゾピロン (例えば、クマリン、イソクマリン、クロモン (chromone)) ( $C_{10}$ ) ;

$N_1 O_1$  : ベンゾオキサゾリノン ( $C_9$ )、ベンゾオキサゾリノン ( $C_{10}$ ) ;

$N_2$  : キナゾリンジオン ( $C_{10}$ ) ;

$N_4$  : プリノン ( $C_9$ ) (例えば、グアニン)。

【0324】

環炭素原子上に1個以上のオキソ (=O) 基を有する環式基のさらなる例としては、これに限定されないが、以下のものに由来するものが挙げられる： 20

これに限定されないが、無水マレイン酸 ( $C_5$ )、無水コハク酸 ( $C_5$ )、及びグルタル酸無水物 ( $C_6$ ) を含む環状酸無水物 (環内に  $-C(=O)-O-C(=O)-$  を含む) ;

エチレンカーボネート ( $C_5$ ) 及び 1, 2 - プロピレンカーボネート ( $C_5$ ) 等の環状カーボネート (環内に  $-O-C(=O)-O-$  を含む) ;

これに限定されないが、コハク酸イミド ( $C_5$ )、マレイミド ( $C_5$ )、フタルイミド、及びグルタルイミド ( $C_6$ ) を含むイミド (環内に  $-C(=O)-NR-C(=O)-$  を含む) ;

これに限定されないが、 $\gamma$  - プロピオラクトン、 $\epsilon$  - ブチロラクトン、 $\delta$  - バレロラクトン (2 - ピペリドン)、及び  $\epsilon$  - カプロラクトンを含むラクトン (環状エステル、環内に  $-O-C(=O)-$  を含む) ; 30

これに限定されないが、 $\gamma$  - プロピオラクタム ( $C_4$ )、 $\epsilon$  - ブチロラクタム (2 - ピロリドン) ( $C_5$ )、 $\delta$  - バレロラクタム ( $C_6$ )、及び  $\epsilon$  - カプロラクタム ( $C_7$ ) を含むラクタム (環状アミド、環内に  $-NR-C(=O)-$  を含む) ;

2 - オキサゾリドン ( $C_5$ ) 等の環状カルバメート (環内に  $-O-C(=O)-NR-$  を含む) ;

2 - イミダゾリドン ( $C_5$ ) 及びピリミジン - 2, 4 - ジオン (例えば、チミン、ウラシル) ( $C_6$ ) 等の環状尿素 (環内に  $-NR-C(=O)-NR-$  を含む)。

【0325】

上記  $C_1 - 7$  アルキル、 $C_3 - 20$  ヘテロシクリル、及び  $C_5 - 20$  アリール基それら自体は、単独又は別の置換基の部分のいずれにせよ、それ自身及び以下に列挙されたさらなる置換基の1個以上により任意に置換されていてもよい。 40

水素 :  $-H$ 。特定の位置の置換基が水素である場合には、その位置に関して“非置換”である化合物と呼ぶことが便利かもしれないことに留意されたい。

ハロ :  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び  $-I$ 。

ヒドロキシ :  $-OH$ 。

【0326】

エーテル :  $-OR$  (式中、 $R$  はエーテル置換基、例えば、 $C_1 - 7$  アルキル基 (以下に述べる  $C_1 - 7$  アルコキシ基とも呼ぶ)、 $C_3 - 20$  ヘテロシクリル基 ( $C_3 - 20$  ヘテ 50

ロシクリルオキシ基をも呼ぶ)、又は $C_{5-20}$ アリール基( $C_{5-20}$ アリールオキシ基とも呼ぶ)であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である)。

## 【0327】

$C_{1-7}$ アルコキシ:  $-OR$ (式中、 $R$ は $C_{1-7}$ アルキル基である。)。  $C_{1-7}$ アルコキシ基の例としては、これに限定されないが、 $-OCH_3$ (メトキシ)、 $-OCH_2CH_3$ (エトキシ)及び $-OC(CH_3)_3$ (tert-ブトキシ)が挙げられる。

## 【0328】

オキソ(ケト、-オン):  $=O$ 。オキソ基( $=O$ )を置換基として有する環式化合物及び/又は基の例としては、これに限定されないが、シクロペンタノン及びシクロヘキサノン等のカルボ環式基(carbocyclics); ピロン、ピロリドン、ピラゾロン、ピラゾリノン、ピペリドン、ピペリジンジオン、ピペラジンジオン及びイミダゾリドン等のヘテロ環式基(heterocyclic); これに限定されないが、無水マレイン酸及び無水コハク酸を含む環状酸無水物; プロピレンカーボネート等の環状カーボネート; これに限定されないが、コハク酸イミド及びマレイミド等を含むイミド; これに限定されないが、 $\gamma$ -プロピオラクトン、 $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\gamma$ -バレロラクトン、及び $\gamma$ -カプロラクトンラクトン等を含む(環状エステル、環内に $-O-C(=O)-$ を含む); 及び、これに限定されないが、 $\gamma$ -プロピオラクタム、 $\gamma$ -ブチロラクタム、 $\gamma$ -バレロラクタム、及び $\gamma$ -カプロラクタムを含むラクタム(環状アミド、環内に $-NH-C(=O)-$ を含む)。

10

20

## 【0329】

イミノ(イミン):  $=NR$ (式中、 $R$ はイミノ置換基、例えば、水素、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは水素又は $C_{1-7}$ アルキル基である。)イミノ基の例としては、これに限定されないが、 $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=NEt$ 、及び $=NPh$ が挙げられる。

## 【0330】

ホルミル(カルボアルデヒド、カルボキシアルデヒド):  $-C(=O)H$ 。  
 アシル(ケト):  $-C(=O)R$ (式中、 $R$ はアシル置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基( $C_{1-7}$ アルキルアシル又は $C_{1-7}$ アルカノイルとも呼ぶ)、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基( $C_{3-20}$ ヘテロシクリルアシルとも呼ぶ)、又は $C_{5-20}$ アリール基( $C_{5-20}$ アリールアシルとも呼ぶ)であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。)アシル基の例としては、これに限定されないが、 $-C(=O)CH_3$ (アセチル)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (プロピオニル)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (ブチリル)、及び $-C(=O)Ph$ (ベンゾイル、フェノン)が挙げられる。

30

## 【0331】

ハロゲン化アシル(ハロホルミル、ハロカルボニル):  $-C(=O)X$ (式中、 $X$ は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、好ましくは $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である)。

カルボキシ(カルボン酸):  $-COOH$ 。

## 【0332】

エステル(カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル):  $-C(=O)OR$ (式中、 $R$ はエステル置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。)エステル基の例としては、これに限定されないが、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、及び $-C(=O)OPh$ が挙げられる。

40

## 【0333】

アシルオキシ(リバーズ(reverse)エステル):  $-OC(=O)R$ (式中、 $R$ はアシルオキシ置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリール基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。)アシルオキ

50

シ基の例としては、これに限定されないが、 $-OC(=O)CH_3$  (アセトキシ)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 、及び $-OC(=O)CH_2Ph$ が挙げられる。

## 【0334】

アミド (カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド) :  $-C(=O)NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、アミノ基について定義されたようなアミノ置換基である。)。アミド基の例としては、これに限定されないが、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 、及び  $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、並びに、 $R^1$  及び  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロ環式構造 (例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジノカルボニル中でのような) を形成したアミド基が挙げられる。

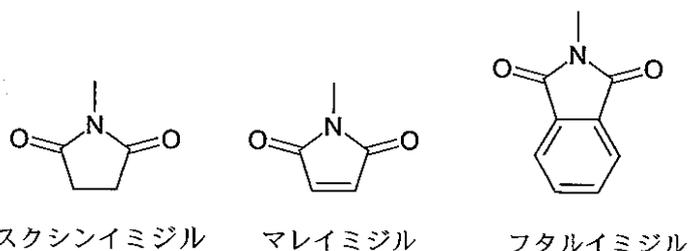
10

## 【0335】

アシルアミド (アシルアミノ) :  $-NR^1C(=O)R^2$  (式中、 $R^1$  はアミド置換基、例えば、 $C_{1-7}$  アルキル基、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5-20}$  アリール基であり、好ましくは  $C_{1-7}$  アルキル基であり、そして  $R^2$  はアシル置換基、例えば、 $C_{1-7}$  アルキル基、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5-20}$  アリール基であり、好ましくは  $C_{1-7}$  アルキル基である。)。アシルアミド基の例としては、これに限定されないが、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、及び  $-NHC(=O)Ph$  が挙げられる。 $R^1$  及び  $R^2$  は、一緒になって、例えばスクシンイミジル、マレイミジル及びフタルイミジル中のような環状構造を形成してもよい：

20

## 【化56】



スクシンイミジル

マレイミジル

フタルイミジル

30

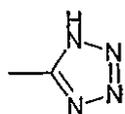
## 【0336】

チオアミド (チオカルバミル) :  $-C(=S)NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、アミノ基について定義されるようなアミノ置換基である。)。アミド基の例としては、これに限定されないが、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)NH(CH_3)_2$ 、及び  $-C(=S)NHCH_2CH_3$  が挙げられる。

## 【0337】

テトラゾリル : 4個の窒素原子及び1個の炭素原子を有する5員芳香環：

## 【化57】



40

## 【0338】

アミノ :  $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、アミノ置換基、例えば、水素、 $C_{1-7}$  アルキル基 ( $C_{1-7}$  アルキルアミノ又はジ- $C_{1-7}$  アルキルアミノとも呼ぶ)、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5-20}$  アリール基であり、好ましくは H 又は  $C_{1-7}$  アルキル基である。あるいは、“環状”アミノ基の場合、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4~8環原子を有するヘテロ環式環を形成する。)。アミノ基の例としては、これに限定されないが、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、及び  $-NHP$

50

hが挙げられる。環状アミノ基の例としては、これに限定されないが、アジリジノ、アゼチジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、及びチオモルホリノが挙げられる。

## 【0339】

ニトロ：  $-NO_2$ 。

ニトロソ：  $-NO$ 。

アジド：  $-N_3$ 。

シアノ（ニトリル、カルボニトリル）：  $-CN$ 。

イソシアノ：  $-NC$ 。

シアナト：  $-OCN$ 。

イソシアナト：  $-NCO$ 。

チオシアノ（チオシアナト）：  $-SCN$ 。

イソチオシアノ（イソチオシアナト）：  $-NCS$ 。

スルフヒドリル（チオール、メルカプト）：  $-SH$ 。

10

## 【0340】

チオエーテル（スルフィド）：  $-SR$ （式中、Rはチオエーテル置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基（ $C_{1-7}$ アルキルチオ基とも呼ぶ）、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリアル基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。）。 $C_{1-7}$ アルキルチオ基の例としては、これに限定されないが、 $-SCH_3$ 及び $-SCH_2CH_3$ が挙げられる。

スルホン酸（スルホ）：  $-S(=O)_2OH$ 。

20

## 【0341】

スルホネート（スルホン酸エステル）：  $-S(=O)_2OR$ （式中、Rはスルホネート置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリアル基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。）。スルホネート基の例としては、これに限定されないが、 $-S(=O)_2OCH_3$ 及び $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ が挙げられる。

## 【0342】

スルホン（スルホニル）：  $-S(=O)_2R$ （式中、Rはスルホン置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリアル基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。）。スルホン基の例としては、これに限定されないが、 $-S(=O)_2CH_3$ （メタンスルホニル、メシル）、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、及び4-メチルフェニルスルホニル（トシル）が挙げられる。

30

## 【0343】

スルホニルオキシ：  $-OS(=O)_2R$ （式中、Rはスルホニルオキシ置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリアル基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。）。スルホニルオキシ基の例としては、これに限定されないが、 $-OS(=O)_2CH_3$ 及び $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ が挙げられる。

## 【0344】

スルフィニルオキシ：  $-OS(=O)R$ （式中、Rはスルフィニルオキシ置換基、例えば、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基、又は $C_{5-20}$ アリアル基であり、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。）。スルフィニルオキシ基の例としては、これに限定されないが、 $-OS(=O)CH_3$ 及び $-OS(=O)CH_2CH_3$ が挙げられる。

40

## 【0345】

スルファミノ：  $-NR^1S(=O)_2OH$ （式中、 $R^1$ はアミノ基について定義されるようなアミノ置換基である。）。スルファミノ基の例としては、これに限定されないが、 $-NHS(=O)_2OH$ 及び $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ が挙げられる。

## 【0346】

50

スルホンアミノ：  $-NR^1S(=O)_2R$  (式中、 $R^1$  はアミノ基について定義されるようなアミノ置換基であり、及び  $R$  はスルホンアミノ置換基、例えば、 $C_{1-7}$  アルキル基、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5-20}$  アリール基であり、好ましくは  $C_{1-7}$  アルキル基である。)。スルホンアミノ基の例としては、これに限定されないが、 $-NHS(=O)_2CH_3$  及び  $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$  が挙げられる。

【0347】

スルフィンアミノ：  $-NR^1S(=O)R$  (式中、 $R^1$  はアミノ基について定義されるようなアミノ置換基であり、及び  $R$  はスルフィンアミノ置換基、例えば、 $C_{1-7}$  アルキル基、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル基、又は  $C_{5-20}$  アリール基、好ましくは  $C_{1-7}$  アルキル基である。)。スルフィンアミノ基の例としては、これに限定されないが、 $-NHS(=O)CH_3$  及び  $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$  が挙げられる。

【0348】

スルファミル：  $-S(=O)NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、アミノ基について定義されるようなアミノ置換基である。)。スルファミル基の例としては、これに限定されないが、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、及び  $-S(=O)NHPh$  が挙げられる。

【0349】

スルホンアミド：  $-S(=O)_2NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、アミノ基について定義されるようなアミノ置換基である。)。スルホンアミド基の例としては、これに限定されないが、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、及び  $-S(=O)_2NHPh$  が挙げられる。

【0350】

上述のように、 $C_{1-7}$  アルキル基は、例えば、ヒドロキシ ( $C_{1-7}$  ヒドロキシアルキル基とも呼ぶ)、 $C_{1-7}$  アルコキシ ( $C_{1-7}$  アルコキシアルキル基とも呼ぶ)、アミノ ( $C_{1-7}$  アミノアルキル基とも呼ぶ)、ハロ ( $C_{1-7}$  ハロアルキル基とも呼ぶ)、カルボキシ ( $C_{1-7}$  カルボキシアルキル基とも呼ぶ)、及び  $C_{5-20}$  アリール ( $C_{5-20}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル基とも呼ぶ) で置換されていてもよい。

【0351】

同様に、 $C_{5-20}$  アリール基は、例えば、ヒドロキシ ( $C_{5-20}$  ヒドロキシアリール基とも呼ぶ)、ハロ ( $C_{5-20}$  ハロアリール基とも呼ぶ)、アミノ ( $C_{5-20}$  アミノアリール基とも呼ぶ、例えばアニリンでのような)、 $C_{1-7}$  アルキル ( $C_{1-7}$  アルキル- $C_{5-20}$  アリール基とも呼ぶ、例えばトルエンでのような)、及び  $C_{1-7}$  アルコキシ ( $C_{1-7}$  アルコキシ- $C_{5-20}$  アリール基とも呼ぶ、例えばアニソールでのような) で置換されていてもよい。

【0352】

そのような置換された基のこれらの及びその他の具体例も以下に記載する。

【0353】

$C_{1-7}$  ハロアルキル基： 本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$  ハロアルキル基”は、少なくとも1個の水素原子 (例えば、1、2、3) がハロゲン原子 (例えば、F、Cl、Br、I) により置換された  $C_{1-7}$  アルキル基に関する。1個よりも多い水素原子がハロゲン原子により置換された場合には、該ハロゲン原子は、独立して、同一でもよいし、異なってもよい。全ての水素原子がハロゲン原子により置換されていてもよく、その場合には、その基を便宜“ $C_{1-7}$  パーハロアルキル基”と呼んでもよい。 $C_{1-7}$  ハロアルキル基の例としては、これに限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、及び  $-CH_2CF_3$  が挙げられる。

【0354】

$C_{1-7}$  ヒドロキシアルキル： 本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$  ヒドロキシアルキル”

ル基”は、少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基により置換された $C_{1-7}$ アルキル基に関する。 $C_{1-7}$ ヒドロシアルキル基の例としては、これに限定されないが、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び $-CH(OH)CH_2OH$ が挙げられる。

【0355】

$C_{1-7}$ カルボキシアルキル：本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$ カルボキシアルキル基”は、少なくとも1個の水素原子がカルボキシ基により置換された $C_{1-7}$ アルキル基に関する。 $C_{1-7}$ カルボキシアルキル基の例としては、これに限定されないが、 $-CH_2COOH$ 及び $-CH_2CH_2COOH$ が挙げられる。

【0356】

$C_{1-7}$ アミノアルキル：本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$ アミノアルキル基”は、少なくとも1個の水素原子がアミノ基により置換された $C_{1-7}$ アルキル基に関する。 $C_{1-7}$ アミノアルキル基の例としては、これに限定されないが、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、及び $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ が挙げられる。

【0357】

$C_{1-7}$ アルキル- $C_{5-20}$ アリール：本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$ アルキル- $C_{5-20}$ アリール”は、 $C_{1-7}$ アルキル基で置換されたある $C_{5-20}$ アリール基を表す。そのような基の例としては、これに限定されないが、トリル（トルエンでのような）、キシリル（キシレンでのような）、メシチル（メシチレンでのような）、スチリル（スチレンでのような）、及びクメニル（クメンでのような）が挙げられる。

【0358】

$C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル：本明細書で用いられる用語“ $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル”は、 $C_{5-20}$ アリール基で置換されたある $C_{1-7}$ アルキル基を表す。そのような基の例としては、これに限定されないが、ベンジル（フェニルメチル）、トリルメチル、フェニルエチル、及びトリフェニルメチル（トリチル）が挙げられる。

【0359】

$C_{5-20}$ ハロアリール：本明細書で用いられる用語“ $C_{5-20}$ ハロアリール”は、1個以上のハロゲン基で置換されたある $C_{5-20}$ アリール基を表す。そのような基の例としては、これに限定されないが、ハロフェニル（例えば、オルト-、メタ-、又はパラ-置換のいずれにせよ、フルオロフェニル、クロロフェニル、プロモフェニル、又はヨードフェニル）、ジハロフェニル、トリハロフェニル、テトラハロフェニル、及びペンタハロフェニルが挙げられる。

【0360】

二座 (Bidentate) 置換基

いくつかの置換基は二座、即ち、共有結合のための2つの点を有する。例えば、二座基は2つの異なる基の2つの異なる原子に共有結合してもよく、それによりそれらの間のリンカー (linker) としての役目をする。あるいは、二座基は同じ基の2つの異なる原子に共有結合してもよく、それにより、それが結合しているその2つの原子と一緒に（及び、もし存在すれば、任意の間に入る原子と）、環式又は環構造を形成する。この様にして、該二座置換基はヘテロ環式基/化合物、及び/又は芳香族基/化合物を形成してもよい。典型的には、該環は3~8個の環原子（その環原子は炭素又は二価ヘテロ原子、例えば、ホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素、及び硫黄、典型的には、窒素、酸素、及び硫黄である）を有し、該環原子環の結合は該環原子の価数に許容されるような単結合又は二重結合である。典型的には、該二座基は親基中のビシナル原子、すなわち、隣接する原子に共有結合する。

【0361】

$C_{1-7}$ アルキレン：本明細書で用いられる用語“ $C_{1-7}$ アルキレン”は、脂肪族若しくは脂環式又はそれらの組み合わせであってもよく、且つ、飽和、部分的に不飽和、又は完全に不飽和であってもよい1~7個の炭素原子を有する $C_{1-7}$ 炭化水素化合物の2個の水素原子（両方とも同一炭素原子からか、又は2つの異なる炭素原子の各々から1つ

かのいずれか)を除去することにより得られる二座部分に関する。

【0362】

直鎖飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、 $-(CH_2)_n-$  (式中、 $n$ は1~7の整数である)、例えば、 $-CH_2-$  (メチレン)、 $-CH_2CH_2-$  (エチレン)、 $-CH_2CH_2CH_2-$  (プロピレン)、及び  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  (ブチレン)が挙げられる。

【0363】

分枝飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、及び  $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$  が挙げられる。

【0364】

直鎖で部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、 $-CH=CH-$  (ビニレン)、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 、及び  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$  が挙げられる。

【0365】

分枝の部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、及び  $-CH=CH-CH(CH_3)-$  が挙げられる。

【0366】

脂環式飽和  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、シクロペンチレン (例えば、シクロペンタ-1,3-イルエン (ylene))、及びシクロヘキシレン (例えば、シクロヘキサ-1,4-イルエン)が挙げられる。

【0367】

脂環式の部分的に不飽和の  $C_{1-7}$  アルキレン基の例としては、これに限定されないが、シクロペンテニレン (例えば、4-シクロペンテン-1,3-イルエン)、シクロヘキセニレン (例えば、2-シクロヘキセン-1,4-イルエン、3-シクロヘキセン-1,2-イルエン、2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イルエン)が挙げられる。

【0368】

$C_{5-20}$  アリーレン: 本明細書で用いられる用語 " $C_{5-20}$  アリーレン" は、単環又は2個以上の環 (例えば、縮合) を有し、且つ5~20の環原子を有し、その(それらの)環の少なくとも1個が芳香環である  $C_{5-20}$  芳香族化合物の2つの異なる環原子の各々から1個ずつ2個の水素原子を除去することにより得られる二座部分に関する。好ましくは、各環は5~7個の環原子を有する。

【0369】

該環原子はカルボアリーレン基のように全て炭素原子でもよく、その場合、その基は便宜上 " $C_{5-20}$  カルボアリーレン" 基と呼んでもよい。

【0370】

あるいは、該環原子は1個以上のヘテロ原子 (これに限定されないが、"ヘテロアリーレン基" のように酸素、窒素、及び硫黄が挙げられる) を含んでもよい。この場合、その基は便宜上 " $C_{5-20}$  ヘテロアリーレン" 基と呼んでもよく、ここで " $C_{5-20}$ " は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子を表す。好ましくは、各環は5~7の環原子を有し、その0~4個は環ヘテロ原子である。

【0371】

環ヘテロ原子を有しない  $C_{5-20}$  アリーレン基 (即ち、 $C_{5-20}$  カルボアリーレン基) の例としては、これに限定されないが、ベンゼン (即ち、フェニル) ( $C_6$ )、ナフ

タレン (C<sub>10</sub>)、アントラセン (C<sub>14</sub>)、フェナントレン (C<sub>14</sub>)、及びピレン (C<sub>16</sub>) に由来するものが挙げられる。

【0372】

C<sub>5-20</sub> ヘテロアリーレン基の例としては、これに限定されないが、フラン (オキソール)、チオフエン (チオール)、ピロール (アゾール)、イミダゾール (1,3-ジアゾール)、ピラゾール (1,2-ジアゾール)、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、及びオキサトリアゾールに由来する C<sub>5</sub> ヘテロアリーレン基；並びにイソオキサジン、ピリジン (アジン)、ピリダジン (1,2-ジアジン)、ピリミジン (1,3-ジアジン；例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1,4-ジアジン)、トリアジン、テトラゾール、及びオキサジアゾール (フラザン) に由来する C<sub>6</sub> ヘテロアリーレン基が挙げられる。

10

【0373】

C<sub>5-20</sub> アリーレン - C<sub>1-7</sub> アルキレン：本明細書で用いられる用語 “C<sub>5-20</sub> アリーレン - C<sub>1-7</sub> アルキレン” は、C<sub>1-7</sub> アルキレン部分 (-アルキレン-) に結合した C<sub>5-20</sub> アリーレン部分 (-アリーレン-)、即ち、-アリーレン - アルキレン - を含む二座部分に関する。

【0374】

C<sub>5-20</sub> アリーレン - C<sub>1-7</sub> アルキレン基の例としては、これに限定されないが、フェニレン - メチレン、フェニレン - エチレン、フェニレン - プロピレン、及びフェニレン - エテニレン (フェニレン - ビニレンとしても知られる) が挙げられる。

20

【0375】

C<sub>5-20</sub> アルキレン - C<sub>1-7</sub> アリーレン：本明細書で用いられる用語 “C<sub>5-20</sub> アルキレン - C<sub>1-7</sub> アリーレン” は、C<sub>1-7</sub> アリーレン部分 (-アリーレン-) に結合した C<sub>5-20</sub> アルキレン部分 (-アルキレン-)、即ち、-アルキレン - アリーレン - を含む二座部分に関する。

【0376】

C<sub>5-20</sub> アルキレン - C<sub>1-7</sub> アリーレン 基の例としては、これに限定されないが、メチレン - フェニレン、エチレン - フェニレン、プロピレン - フェニレン、及びエテニレン - フェニレン (ビニレン - フェニレンとしても知られる) が挙げられる。

【0377】

上記に含まれるものとしては、これらの置換基の周知のイオン、塩、溶媒和物 (例えば、水和物)、及び保護体である。例えば、カルボン酸 (-COOH) への言及はカルボキシレート (-COO<sup>-</sup>) も含む。同様に、アミノ基への言及は、アミノ基の塩塩 (例えば、塩酸塩) を含む。ヒドロキシル基への言及はヒドロキシル基の慣用の保護体も含む。同様に、アミノ基への言及は、アミノ基の慣用の保護体も含む。

30

【0378】

頭字語

便利のために、本明細書において、多くの化学部分が周知の略語 (これに限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル (nPr)、iso-プロピル (iPr)、n-ブチル (nBu)、tert-ブチル (tBu)、n-ヘキシル (nHex)、シクロヘキシル (cHex)、フェニル (Ph)、ビフェニル (biPh)、ベンジル (Bn)、ナフチル (naph)、メトキシ (MeO)、エトキシ (EtO)、ベンゾイル (Bz)、及びアセチル (Ac)) を用いて表される。

40

【0379】

便利のために、本明細書において、多くの化合物が周知の略語 (これに限定されないが、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、iso-プロパノール (i-PrOH)、メチルエチルケトン (MEK)、酢酸 (AcOH)、ジクロロメタン (メチレンクロライド、DCM)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、及びテトラヒドロフラン (THF)) を用いて表される。

【0380】

50

異性体、塩、溶媒和物、保護体 ( Protected Forms )、及びプロドラッグある化合物は1つ以上の特定の幾何異性体、光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー異性体、エピマー異性体、立体異性体、互変異性体、立体配座異性体、又はアノマー異性体 (これに限定されないが、シス-及びトランス-体； E-及びZ-体； c-、t-、及びr-体； エンド-及びエキソ-体； R-、S-、及びメソ-体； D-及びL-体； (+)及び(-)体； ケト-、エノール-、及びエノレート-体； シン-及びアンチ-体； シンクリナル ( synclinal ) - 及びアンチクリナル ( anticlinal ) - 体； - 及び - 体； アキシアル及びエカトリアル体； ポート-、イス-、ねじれ-、封筒-、及びハーフチェアー-体； 並びにそれらの組み合わせ。以後、集合的に“異性体 (又は、異性体の形態)”と呼ぶ)として存在し得る。

10

## 【0381】

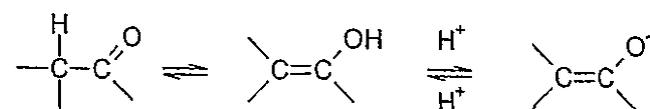
以下に記載したような互変異性体を除いて、本明細書で用いられる用語“異性体”から特に除外されるものは、構造 ( structural ( or constitutional ) ) 異性体 (即ち、単に空間内の原子の位置というよりもむしろ原子間の連結が異なる異性体)であることに留意されたい。例えば、メトキシ基 - OCH<sub>3</sub> への言及は、その構造異性体ヒドロキシメチル基 - CH<sub>2</sub>OH への言及として解釈されるべきではない。同様に、オルト-クロロフェニルへの言及は、その構造異性体メタ-クロロフェニルへの言及として解釈されるべきではない。しかしながら、構造の種類への言及はその種類の範囲内の構造的な異性体を包含するのは当然である (例えば、C<sub>1-7</sub> アルキルはn-プロピル及びiso-プロピルを包含し； プチルはn-、iso-、sec-、及びtert- 20  
プチルを包含し；メトキシフェニルはオルト-、メタ-、及びパラ-メトキシフェニルを包含する)。

20

## 【0382】

上述の除外は、互変異性体 (例えば、ケト-、エノール-、及びエノレート-体 (例えば、以下の互変異性対： ケト/エノール (以下に図示する)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール ( enethiol )、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、及びニトロ/a c i - ニトロ 30  
口でのような) ) には関係ない。

## 【化58】



30

## 【0383】

用語“異性体”に特に含まれるものは、1個以上の同位体の置換をともなう化合物であることに留意されたい。例えば、Hは<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H (D)、及び<sup>3</sup>H (T)を含む任意の同位体形態であってもよく； Cは<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C、及び<sup>14</sup>Cを含む任意の同位体形態であつてもよく； Oは<sup>16</sup>O 及び<sup>18</sup>Oを含む任意の同位体形態であつてもよい； 等である。

## 【0384】

特に明示しない限り、特定の化合物への言及は、それらのラセミ及び他の混合物を含むすべてのそのような異性体を包含する。そのような異性体の製造方法 (例えば、不斉合成)、及び分離方法 (例えば、分別結晶及びクロマトグラフィー法)は、当技術分野で公知であるか又は本明細書に開示された方法を公知の手法に適用することにより容易に得られる。

40

## 【0385】

特に明示しない限り、特定の化合物への言及は、以下に述べるような、イオン、塩、溶媒和物 (例えば、水和物)、保護体、及びプロドラッグも含む。

## 【0386】

活性化合物の対応する塩、例えば、薬学的に許容される塩を製造し、精製し、及び/又は

50

取り扱うことが便利であり又は望ましいかもしれない。薬学的に許容される塩の例は、Berge等の「薬学的に許容される塩」(Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts" J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19) に述べられている。

## 【0387】

例えば、化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性である官能基を有する(例えば、 $-COOH$ は $-COO^-$ であり得る)場合には、塩は適切なカチオンとともに形成することができる。好適な無機カチオンの例としては、これに限定されないが、 $Na^+$ 及び $K^+$ 等のアルカリ金属イオン、 $Ca^{2+}$ 及び $Mg^{2+}$ 等のアルカリ土類金属カチオン、及び $Al^{3+}$ 等の他のカチオンが挙げられる。好適な有機カチオンの例としては、これに限定されないが、アンモニウムイオン(即ち、 $NH_4^+$ )及び置換アンモニウムイオン(例えば、 $NH_3R^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 $NHR_3^+$ 、 $NR_4^+$ )が挙げられる。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては：エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンに由来するものが挙げられる。一般的な第四級アンモニウムイオンの例は $N(CH_3)_4^+$ である。

10

## 【0388】

化合物がカチオン性であるか、又はカチオン性である置換基を有する(例えば、 $-NH_2$ は $-NH_3^+$ であり得る)場合には、塩は適切なアニオンとともに形成することができる。好適な無機アニオンの例としては、これに限定されないが、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸に由来するものが挙げられる。好適な有機アニオンの例としては、これに限定されないが、以下の有機酸：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、及び吉草酸からのアニオンが挙げられる。

20

## 【0389】

活性化化合物の対応する溶媒和物を製造し、精製し、及び/又は取り扱うのが便利であり、又は望ましいかもしれない。用語“溶媒和物”は、本明細書では、溶質(例えば、活性化化合物、活性化化合物の塩)と溶媒との複合体に言及する通常の意味で使用される。溶媒が水の場合には、溶媒和物は便宜上水和物と呼ばれる(例えば、一水和物、二水和物、三水和物等)。

30

## 【0390】

活性化化合物を化学的保護体で製造し、精製し、及び/又は取り扱うのが便利であり、又は望ましいかもしれない。本明細書で用いられる用語“化学的保護体(chemically protected form)”は、1個以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護された、即ち、保護された又は保護基(マスクされた又はマスクング基としても知られる)の形態にある化合物に関する。反応性官能基を保護することにより、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を、保護された基に影響を与えることなく行うことができ、その保護基は、分枝の残りの部分に実質的に影響を与えることなく、通常その後の工程で除去することができる。例えば、「有機合成における保護基」(Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green 及び P. Wuts, Wiley, 1991)、及び「有機合成における保護基 第三版」Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green 及び P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley 及び Sons, 1999)を参照されたい。

40

## 【0391】

例えば、ヒドロキシ基はエーテル( $-OR$ )又はエステル( $-OC(=O)R$ )として保護することができる(例えば、*t*-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、又はトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリル又は

50

t - ブチルジメチルシリルエーテル；又はアセチルエステル（ $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OAc$ ）として）。

【0392】

例えば、アルデヒド又はケトン基は、それぞれアセタール又はケタールとして保護することができ、ここではカルボニル基（ $>C=O$ ）が、例えば第一級アルコールとの反応により、ジエーテル（ $>C(OR)_2$ ）に変換される。該アルデヒド又はケトン基は、酸の存在下、大過剰の水を用いて加水分解することにより容易に再生される。

【0393】

例えば、アミン基は、例えば、アミド（ $-NRCO-R$ ）として若しくはウレタン（ $-NRCO-OR$ ）として（例えば：メチルアミド（ $-NHCO-CH_3$ ）；ベンジルオキシアミド（ $-NHCO-OCH_2C_6H_5$ 、 $-NH-Cbz$ ）として； t - ブトキシアミド（ $-NHCO-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH-Boc$ ）として； 2 - ビフェニル - 2 - プロポキシアミド（ $-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ 、 $-NH-Bpoc$ ）、9 - フルオレニルメトキシアミド（ $-NH-Fmoc$ ）として、6 - ニトロベラトリルオキシ（*veratryloxy*）アミド（ $-NH-Nvoc$ ）として、2 - トリメチルシリルエチルオキシ（ $-NH-Teoc$ ）として、2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシアミド（ $-NH-Troc$ ）として、アリルオキシアミド（ $-NH-Alloc$ ）として、2（ $-$ フェニルスルホニル）エチルオキシアミド（ $-NH-Psec$ ）として；又は、適切な場合には（例えば、環状アミン）、ニトロオキシドラジカル（ $>N-O\cdot$ ）として保護できる。

【0394】

例えば、カルボン酸基はエステル又はアミドとして（例えば、ベンジルエステル； t - ブチルエステル；メチルエステル；又はメチルアミドとして）保護することができる。

【0395】

例えば、チオール基はチオエーテル（ $-SR$ ）、例えば：ベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル（ $-S-CH_2NHC(=O)CH_3$ ）として保護できる。

【0396】

活性化化合物をプロドラッグの形態で製造し、精製し、及び/又は取り扱うのが便利であり、又は望ましいかもしれない。本明細書で用いられる用語“プロドラッグ”は、代謝された場合に、望ましい活性化化合物をもたらす化合物に関する。典型的には、該プロドラッグは不活性であるか、又は、該活性化化合物よりも活性が低い、有利な取り扱い性、投与性、又は代謝特性をもたらすことが可能である。例えば、いくつかのプロドラッグは活性化化合物のエステルであり、代謝中に、該エステル基は開裂して活性薬剤をもたらす。また、いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化されて、活性化化合物か又はさらなる化学反応により活性化化合物となる化合物をもたらす。例えば、該プロドラッグは糖誘導体又は他の配糖体結合体であってもよく、或いはアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0397】

合成

本発明の化合物の化学合成のための方法を本明細書に記載する。これらの方法は、本発明の範囲内のさらなる化合物の合成を容易にするために、改良及び/又は公知の方法に適合させてもよい。

【0398】

本発明の化合物は、例えば、本明細書に記載の方法により、又はこれらの若しくは他の周知の方法を周知のやり方で適合させることにより製造することができる。

【0399】

1つの方法では、アリアルアルデヒドを発煙硫酸と反応させてスルホニル - アリアルアルデヒド生成物を形成させる。次いで、該アルデヒド基をホスホノエステルと反応させてペンダント（*pendant*）カルボン酸エステルを形成させる。次いで、該スルホニル基を $SOCl_2$ と反応させてハロゲン化スルホニル基を形成させる。次いで、該生成物をア

10

20

30

40

50

ミン（例えば、アリールアミン）と反応させて対応するスルホンアミドを形成させる。次いで、該カルボン酸エステルを塩基と反応させることにより脱保護し、続いてハロゲン化アシルに変換する。該ハロゲン化アシルをヒドロキシルアミンと反応させて対応するカルバミン酸を形成させる。

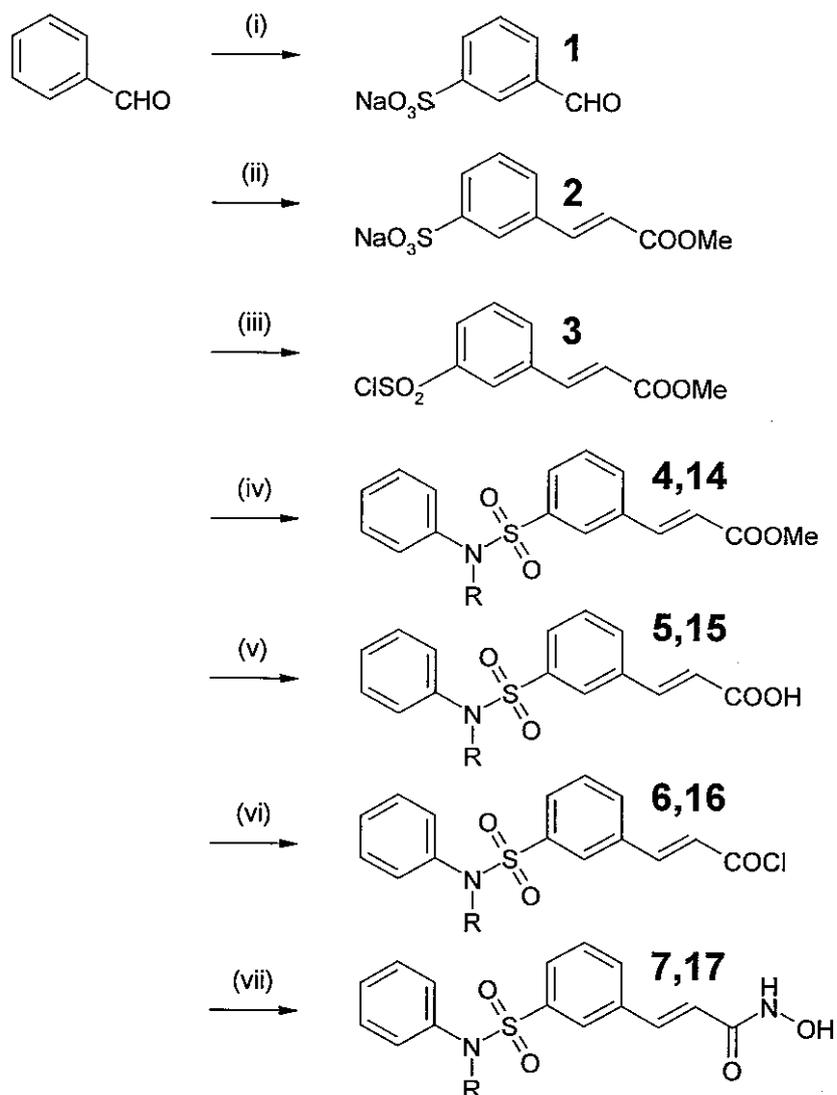
【0400】

このアプローチの1つの例を以下のスキーム1に図示する。ここで、反応条件は以下のとおりである：(i)  $H_2SO_4 + SO_3$ 、30 で攪拌、40 で10時間攪拌、室温で終夜攪拌、冷  $H_2O$ を添加、 $CaCO_3$ を添加；(ii)  $K_2CO_3$ 、 $(MeO)_2P(=O)CH_2COOMe$ 、 $H_2O$ 、室温、30分；(iii) 塩化チオニル、ベンゼン、DMF、還流、1時間；(iv) アニリン、ピリジン、DCM、50、1時間；(v)  $NaOH$ 、 $MeOH$ ；(vi) 塩化オキサリル、DMF、DCM、40、1時間；(vii) THF中でヒドロキシルアミン塩酸塩及び $NaHCO_3$ 、室温、1時間。

10

【化59】

スキーム1



20

30

40

【0401】

アニリンの代わりにアミンを用いることにより、対応する生成物を得ることができる。他のもののうち、アニリン、4-メトキシアニリン、4-メチルアニリン、4-プロモアニリン、4-クロロアニリン、4-ベンジルアミン、及び4-フェネチルアミンの使用を以下の実施例に記載する。

50

## 【0402】

別の方法では、保護されたカルボン酸（例えば、エステルとして）及び保護されていないアミノ基を有する好適なアミノ酸（例えば、 $\alpha$ -アミノ酸）を塩化スルホニル化合物（例えば、 $\text{R SO}_2 \text{Cl}$ ）と反応させて、保護されたカルボン酸を有する対応するスルホンアミドを得る。次いで、塩基を用いて該保護カルボン酸を脱保護して遊離カルボン酸を得て、次いで、それを、例えば、ヒドロキシルアミン 2-クロロトリチル樹脂、続いて酸（例えば、トリフルオロ酢酸）と反応させて、目的のカルバミン酸を得る。

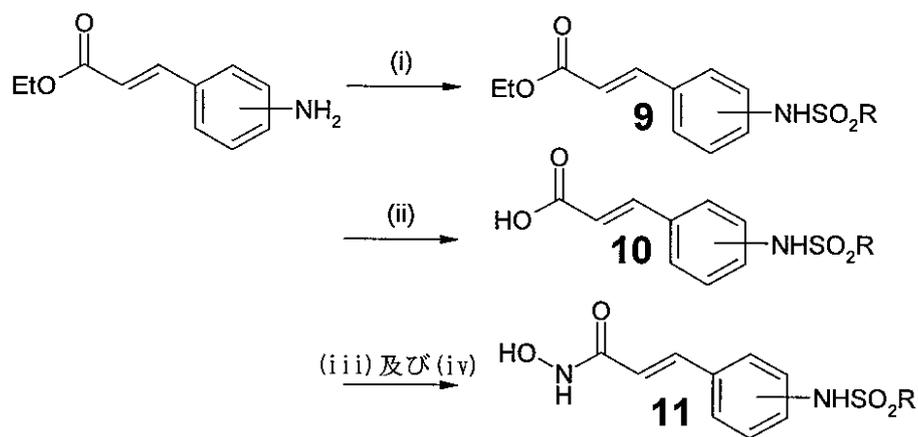
## 【0403】

このアプローチの1つの例を以下のスキーム2に図示する。ここで、反応条件は以下のとおりである：(i)  $\text{R SO}_2 \text{Cl}$ 、ピリジン、DCM、室温、12時間；(ii) 1 M  $\text{Li OH}$ 又は1 M  $\text{Na OH}$ 、ジオキサン、室温、3-48時間；(iii) ヒドロキシルアミン 2-クロロトリチル樹脂、HOAt、HATU、DIPEA、DCM、室温、16時間；及び(iv) TFA/DCM (5:95, v/v)、室温、1.5時間。

10

## 【化60】

## スキーム2



20

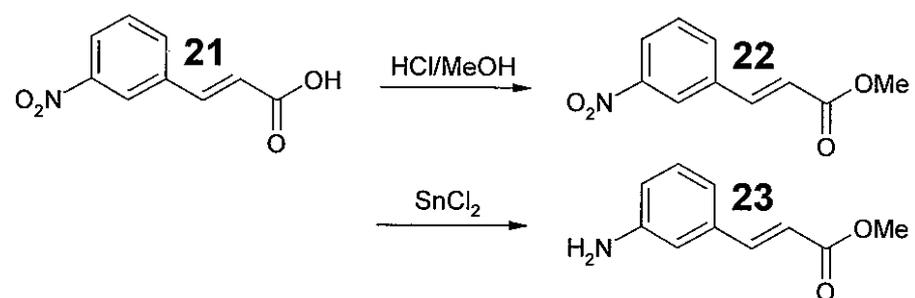
## 【0404】

本発明の化合物のさらなる合成方法を以下に図示し、以下の実施例で説明する。

30

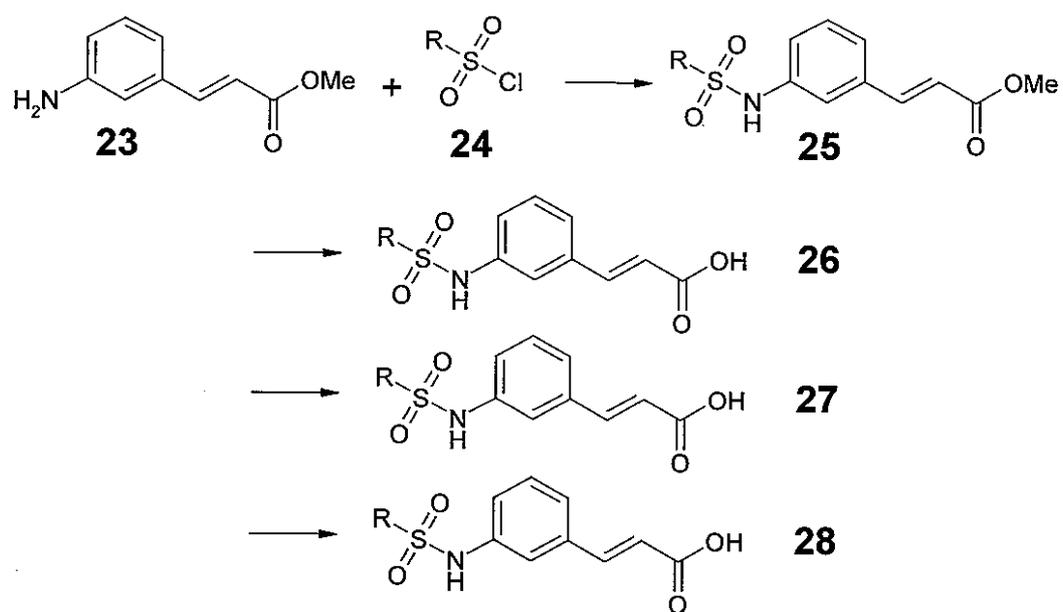
## 【化61】

## スキーム 3A



10

## スキーム 3B



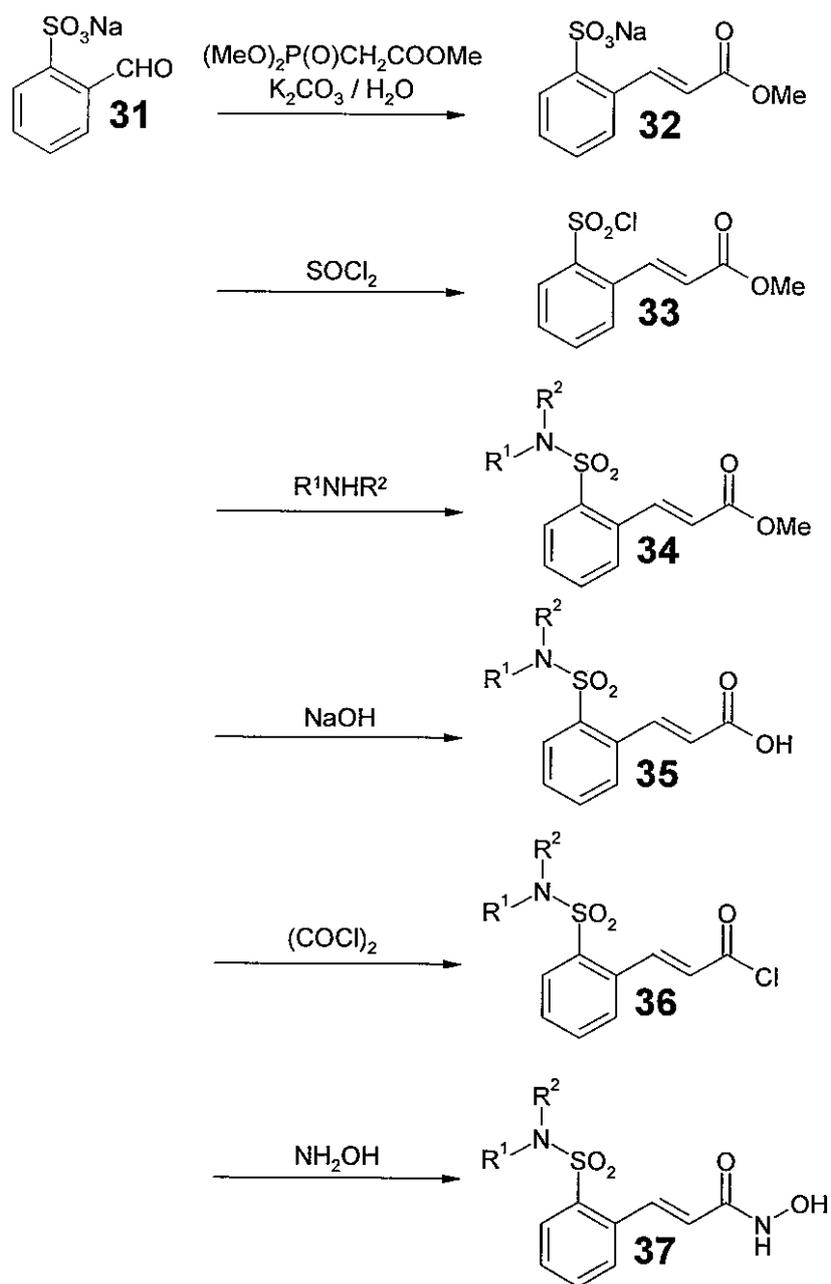
20

30

【 0 4 0 5 】

【 化 6 2 】

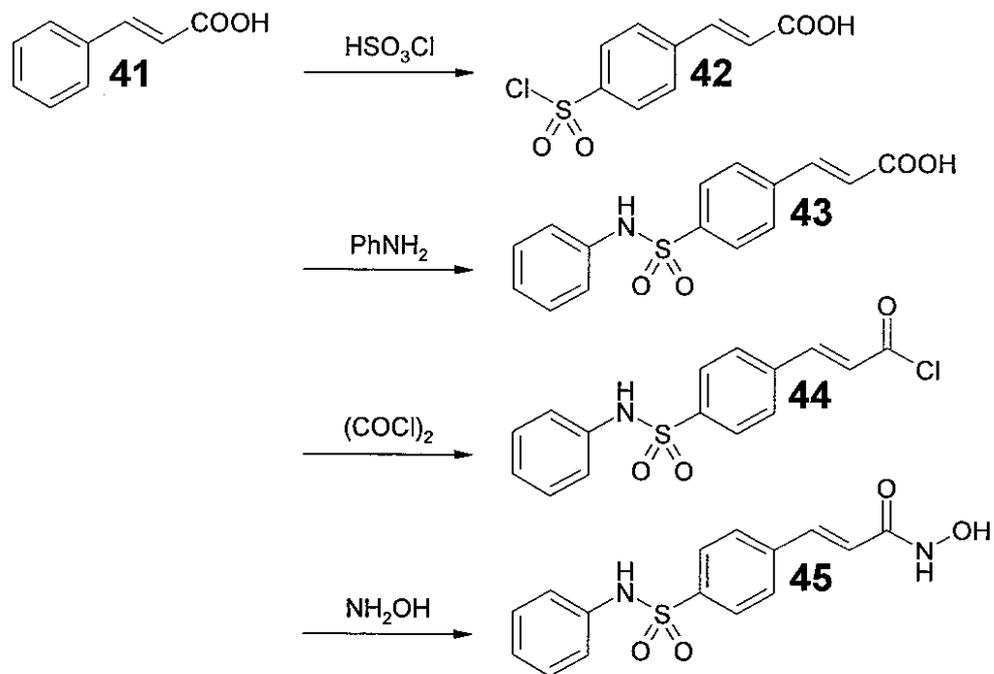
## スキーム 4



【 0 4 0 6 】

【 化 6 3 】

## スキーム 5



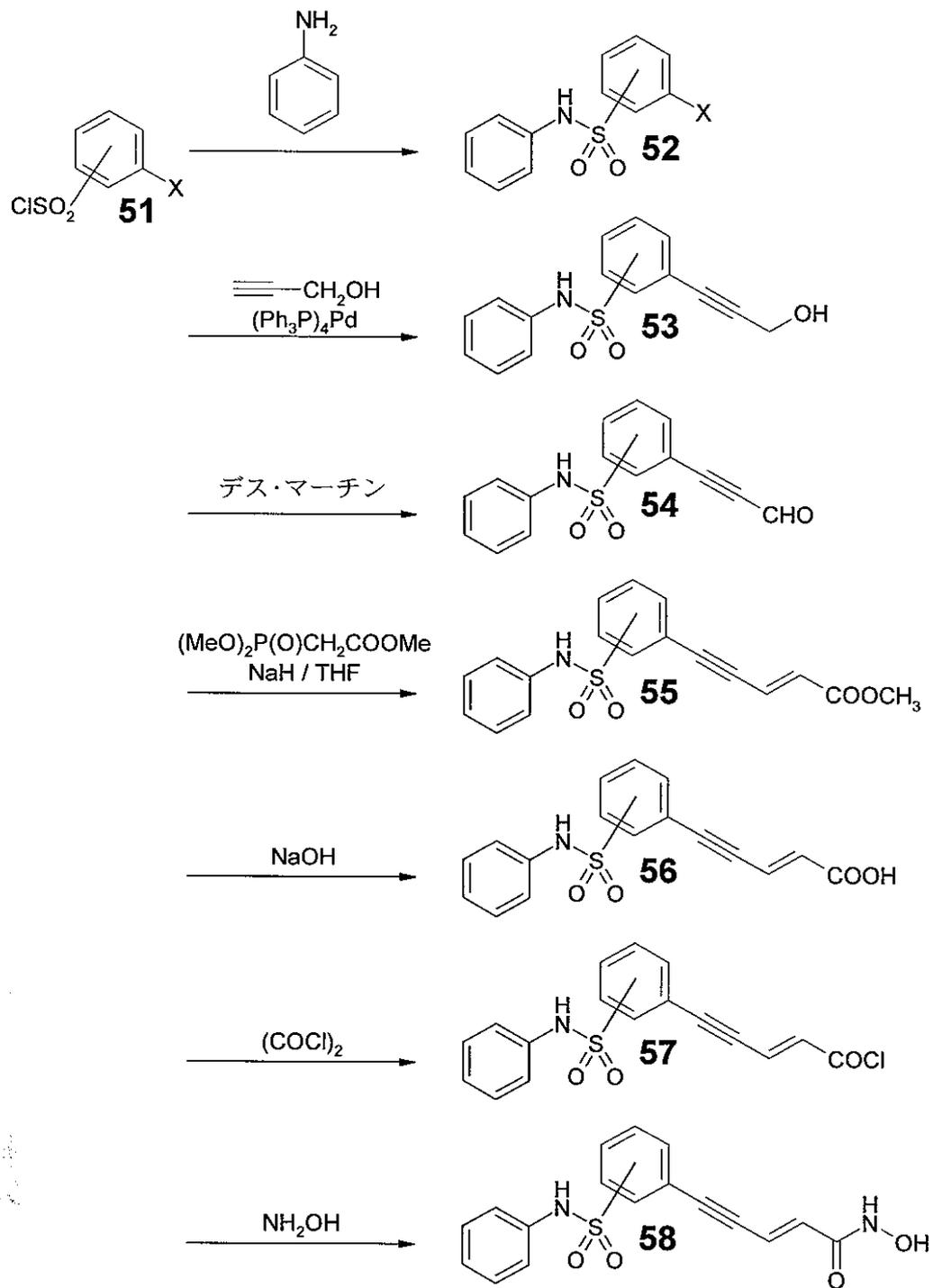
10

20

【 0 4 0 7 】

【 化 6 4 】

## スキーム 6



10

20

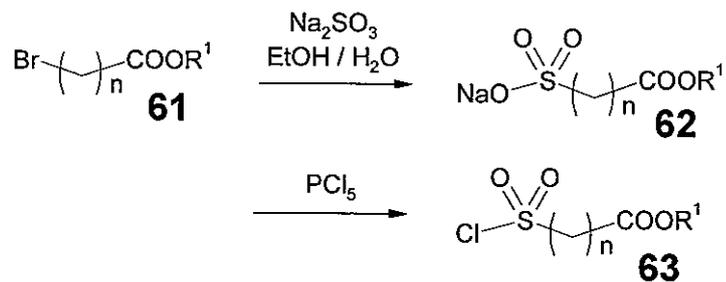
30

40

【 0 4 0 8 】

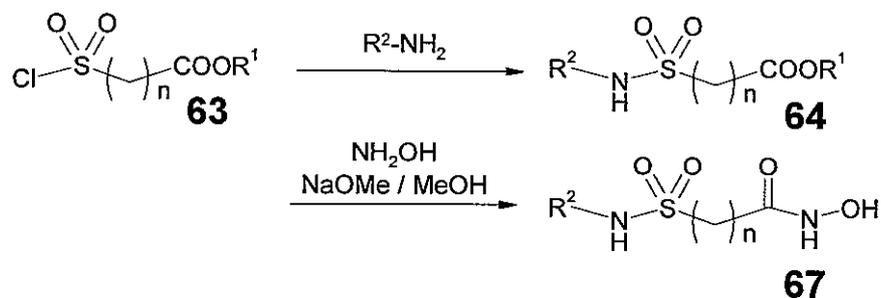
【 化 6 5 】

## スキーム 7A



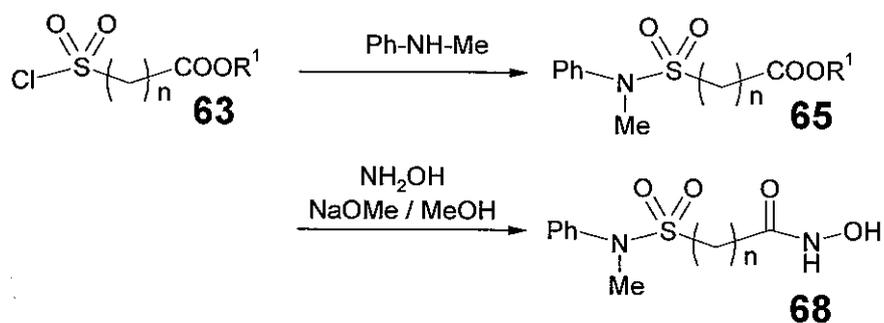
10

## スキーム 7B



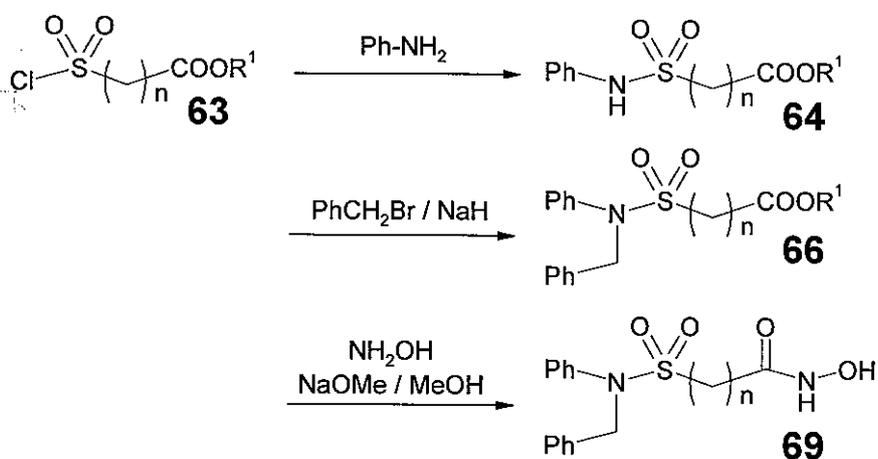
20

## スキーム 7C



30

## スキーム 7D

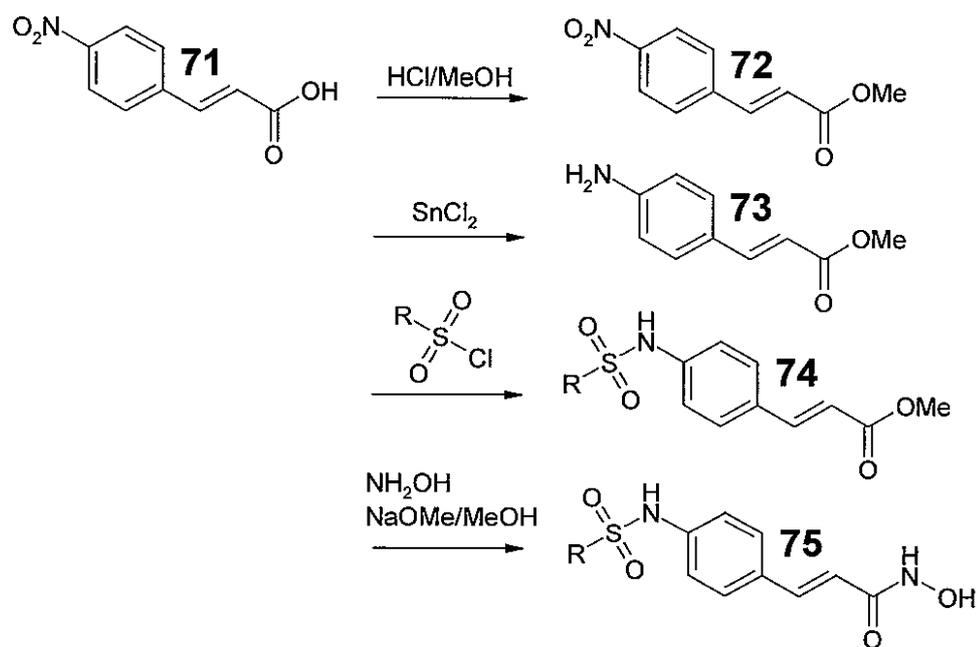


40

【 0 4 0 9 】

【 化 6 6 】

## スキーム 8



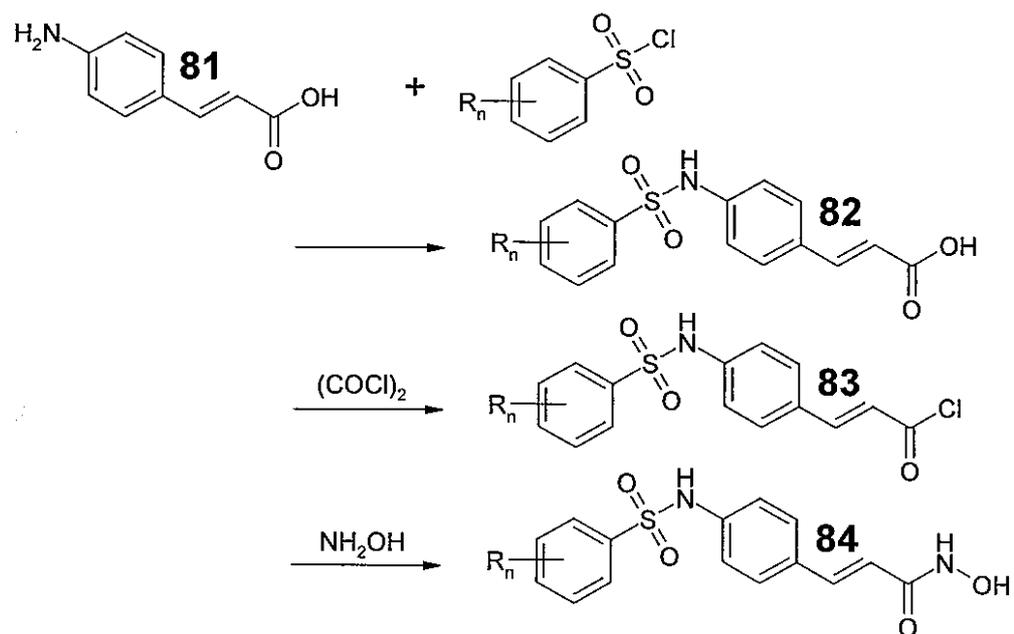
10

20

【 0 4 1 0 】

【 化 6 7 】

## スキーム 9



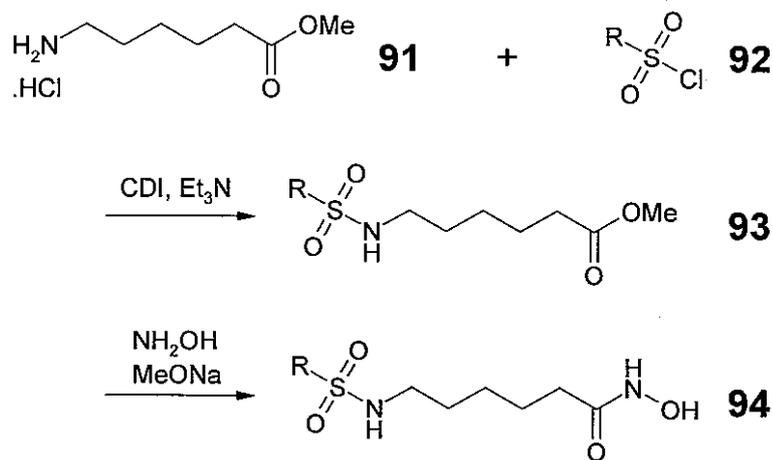
30

40

【 0 4 1 1 】

【 化 6 8 】

## スキーム 10



10

## 【0412】

## 用途

本発明はHDACを阻害する（例えば、HDAC活性を阻害し、HDAC複合体の形成を抑制し、HDAC複合体の活性を阻害する）ことができる活性化合物、ならびに*in vitro*または*in vivo*のいずれでも活性化合物の有効量を細胞に接触させることを含んでなるHDAC活性を阻害する方法を提供する。

20

## 【0413】

本明細書に使用される用語「活性のある(active)」はHDAC活性を阻害することができる化合物に関するものであって、具体的には、固有活性を有する化合物（薬物）ならびにかかる化合物のプロドラッグの両方が挙げられ、該プロドラッグはそれ自身固有活性を少ししかまたは全く示しえない。

## 【0414】

当業者であれば、候補化合物に活性がある、すなわちHDAC活性を阻害できるかどうかを容易に決定することができる。例えば、特定化合物による阻害を評価するために使う好都合なアッセイを、以下の実施例で記載する。

30

## 【0415】

例えば、細胞（例えば、腫瘍由来の）のサンプルを*in vitro*で増殖して、候補化合物を細胞に接触させ、化合物のこれらの細胞に対する効果を観察することができる。「効果」の例としては、細胞の形態学的状態（例えば、生存または死滅）、またはHDACにより調節される遺伝子の発現レベルを確認してもよい。候補化合物が細胞に或る影響を作用しうることが見出された場合、これは、同じ型の細胞（例えば、該腫瘍または同じ細胞型のある腫瘍）を運ぶ患者を治療する方法において、該化合物の有効性の予後または診断マーカーとして使用することができる。

## 【0416】

ある態様においては、本発明は抗増殖薬を提供する。本明細書に使用される用語「抗増殖薬」は、増殖性症状を治療する化合物（すなわち、増殖性症状の治療に有用である化合物）に関する。

40

## 【0417】

用語「細胞増殖」、「増殖性症状」、「増殖性障害」及び「増殖性疾患」は、本明細書において互換的に使用され、*in vitro*または*in vivo*のいずれでも、新生物もしくは過形成増殖などの、過剰または異常な望ましくない細胞の欲しないまたは無制御の細胞増殖に関する。増殖性症状の例は、限定されるものでないが、前悪性及び悪性細胞増殖を含み、限定されるものでないが、悪性新生物及び腫瘍、癌、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織）、及びアテローム性硬化症が挙げられる。いずれの細胞型を治療してもよく、限定されるものでないが、肺、大腸、乳房、卵巣、前立腺、肝

50

、臍、脳、及び皮膚が挙げられる。

【0418】

本発明の抗増殖性化合物は、癌の治療に用途があり、従って本発明はさらに抗癌剤を提供する。本明細書に使用される用語「抗癌剤」は、癌を治療する化合物（すなわち、癌の治療に有用である化合物）に関する。抗癌効果は、1以上の機構を通して起こり得て、限定されるものでないが、細胞増殖の調節、血管形成（新血管の形成）の抑制、転移（腫瘍のその起点からの拡大）の抑制、浸潤（隣接正常構造中への腫瘍細胞の拡大）の抑制、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進が挙げられる。

【0419】

本発明の化合物はまた、HDACが介在することが公知である、またはHDAC阻害剤（例えば、トリコスタチンAなどの）により治療することが公知である症状を治療するのにも使用することができる。かかる症状の例は、限定されるものでないが、次が挙げられる

：

癌（例えば、Vigushin他、2001を参照）；

乾癬（例えば、Iavarone他、1999を参照）；

線維増殖性障害（肝線維症）（例えば、Niki他、1999；Cornell他、1998を参照）；

平滑筋増殖性障害（例えば、アテローム性硬化症、再狭窄）（例えば、Kimura他、1994を参照）；

神経変性疾患（例えば、アルツハイマー、パーキンソン、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性）（例えば、Kuusisto他、2001を参照）；

炎症性疾患（例えば、変形性関節炎、慢性関節リウマチ）（例えば、Dangond他、1998；Takahashi他、1996）；

血管形成に関わる疾患（例えば、癌、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症）（例えば、Kim他、2001を参照）；

造血性障害（例えば、貧血、鎌形赤血球貧血、サラセミア）（例えば、McCaffrey他、1997を参照）；

真菌感染（例えば、Bernstein他、2000；Tsujii他、1976を参照）；

寄生虫感染（例えば、マラリア、トリパノソーマ症、蠕虫病、原生動物感染）（例えば、Andrews他、2000を参照）；

細菌感染（例えば、Onishi他、1996を参照）；

ウイルス感染（例えば、Chang他、2000を参照）；

免疫モジュレーションにより治療しうる症状（例えば、多発性硬化症、自己免疫糖尿病、狼瘡、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患；および移植片移植技術の改善）（例えば、Dangond他、1998；Takahashi他、1996を参照）。

【0420】

本発明はさらに人間または動物の身体の治療法に使用する活性化合物を提供する。かかる方法は、かかる患者に活性化合物の治療上有効な量を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含んでなる。

【0421】

本明細書で症状を治療する文脈において使用される用語「治療」は、一般的に、人間または動物（例えば、獣医学の応用）のいずれでも、複数の所望の治療効果、例えば、症状の進行の抑制が達成される治療及び治療法に関するものであり、前記症状の進行の抑制には進行速度の低下、進行速度の停止、症状の改善、及び症状の治癒が挙げられる。予防対策としての治療も含まれる。

【0422】

本明細書に使用される用語「治療上有効な量」は、合理的な利益/リスク比に見合ったある所望の治療効果を生じるために有効である、活性化合物、または活性化合物を含有する

物質、組成もしくは剤形の量に関する。

【0423】

用語「治療」は、2以上の処置または治療法を例えば続いてもしくは同時に組合わせた、組合わせの処置及び治療法を含む。処置および治療法の例は、限定されるものでないが、例えば、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば免疫療法における）、プロドラッグ（例えば、光力学療法、GDEPT, ADEPT等）を含む活性薬の投与）；外科手術；放射線療法；及び遺伝子治療が挙げられる。

【0424】

本発明はさらに、例えば先に考察した、増殖性症状の治療のための医薬品を製造するための活性化化合物の使用を提供する。

10

【0425】

本発明はさらに、例えば先に考察した、HDACが介在することが公知である、またはHDAC阻害剤（例えば、トリコスタチンAなどの）により治療することが公知である症状の治療のための医薬品を製造するための活性化化合物の使用を提供する。

【0426】

本発明はさらに、細胞内のHDACを阻害する方法であって、前記細胞を活性化化合物の有効量と接触させることを含んでなる前記方法である。

【0427】

本発明はさらに人間または動物の身体を治療する方法であって、治療の必要がある被験体に活性化化合物の治療上有効な量を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含んでなる前記方法を提供する。

20

【0428】

活性化化合物はまた、上記のように、治療法と組合わけて、すなわち、他の作用薬、例えば細胞傷害薬と一緒に使用してもよい。

【0429】

活性化化合物はまた、*in vitro*アッセイの部分として、例えば、候補宿主が問題の化合物を用いる治療から利益を得ることができるかどうかを確認するために使用してもよい。

【0430】

活性化化合物はまた、標準として、例えば、アッセイにおいて、他の活性化化合物、他の抗増殖薬等を同定するために使用してもよい。

30

【0431】

本発明の化合物はまた、培養細胞によるタンパク質生産を改良する方法に使用してもよい（例えば、Furukawa他、1998を参照）。

【0432】

投与経路

活性化化合物または活性化化合物を含んでなる医薬組成物は、全身/末梢または局所のいずれであっても（すなわち、所望の作用部位に）、任意の好都合な投与経路により被験体に投与することができる。

【0433】

投与経路は、限定されるものでないが、経口（例えば、摂取）；バツカル；舌下；経皮（例えば、パッチ、プラスター等）；経粘膜（例えば、パッチ、プラスター等）；鼻腔内（例えば、鼻スプレー）；眼（例えば、点眼）；肺（例えば、エアロゾルを介して口または鼻を通しての吸入または吹送治療）；直腸（例えば、座薬または浣腸による）；膣（例えば、膣座薬）；非経口、例えば、皮下、皮内、筋内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、関節包内（*intracapsular*）、被膜下（*subcapsular*）、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内などへの注射による；蓄積製剤または貯蔵製剤の、例えば皮下または筋内の移植による投与経路が挙げられる。

40

【0434】

50

被験体

被験体は原核生物（例えば、細菌）または真核生物（例えば、プロトクティスタ（*protocista*）、真菌、植物、動物）であってもよい。

【0435】

被験体は、プロトクティスタ、藻類、または原生動物であってもよい。

【0436】

被験体は、植物、被子植物、双子葉類、単子葉類、裸子植物、針葉樹、イチヨウ、ソテツ、シダ、ホーステイル（*horsetail*）、クラブモス（*clubmoss*）、ライバーwort（*liverwort*）、または蘚類であってもよい。

【0437】

被験体は動物であってもよい。

【0438】

被験体は、脊索動物、無脊椎動物、棘皮動物（例えば、ヒトデ、ウニ、クモヒトデ類）、節足動物、環形動物（分節虫類）（例えば、ミミズ、ゴカイ、ヒル類）、軟体動物（頭足類（例えば、イカ、タコ類））、二枚貝類（例えば、カキ、ムラサキガイ、ハマグリ類）、腹足類（例えば、カタツムリ、ナメクジ類）、線形動物（マルムシ類）、扁形動物（扁虫類）（例えば、プラナリア、吸虫、条虫類）、刺胞動物（例えば、クラゲ、イソギンチャク、サンゴ類）、または海綿動物（スポンジ類）であってもよい。

【0439】

被験体は、節足動物、昆虫（例えば、カブトムシ、チョウ、ガ類）、唇脚類（ムカデ）、倍脚類（ヤスデ類）、甲殻類（例えば、エビ、カニ、イセエビ類）、またはクモ類（例えばクモ、サソリ、ダニ類）であってもよい。

【0440】

被験体は、脊索動物、脊椎動物、哺乳類、鳥類、爬虫類（例えば、ヘビ、トカゲ、クロコダイル類）、両生類（例えば、カエル、ヒキガエル類）、硬骨魚（例えば、サケ、カレイ、ウナギ、肺魚）、軟骨魚（例えば、サメ、エイ類）、または無顎魚（例えば、ヤツメウナギ、メクラウナギ）であってもよい。

【0441】

被験体は、哺乳類、有胎盤哺乳類、有袋類（例えば、カンガルー、ウォンバット）、単孔類（例えば、カモノハシ）、げっ歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、マウス類（例えば、マウス）、ウサギ類（例えば、イエウサギ）、鳥類（例えば、鳥）、イヌ類（例えば、イヌ）、ネコ類（例えば、ネコ）、ウマ類（例えば、ウマ）、ブタ類（例えば、ブタ）、ヒツジ類（例えば、羊）ウシ類（例えばウシ）、霊長類、サル類（例えば、モンキーまたは類人猿）、モンキー（例えば、キヌザル、ヒビ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、または人間であってもよい。

【0442】

さらに、被験体はその発生形態のいずれであってもよく、例えば、孢子、種子、卵、幼生、蛹、または胎児であってもよい。

【0443】

ある好ましい実施形態においては、被験体は人間である。

【0444】

製剤

活性成分を単独で投与することは可能であるが、少なくとも1つの上に規定した活性成分と、1以上の製薬上許容される担体、賦形剤、バッファー、アジュバント、安定剤、または当業者が周知する他の物質及び任意に他の治療薬とを一緒に含んでなる、医薬組成物（例えば、製剤）として提示することが好ましい。

【0445】

従って、本発明はさらに、上に規定した医薬組成物、ならびに上に規定した少なくとも1つの活性成分と本明細書に記載した1以上の製薬上許容される担体、賦形剤、バッファー

10

20

30

40

50

、アジュバント、安定剤、または他の物質とを一緒に加えて混合することを含んでなる医薬組成物を作る方法を提供する。

【0446】

本明細書に使用される用語「製薬上許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは複合症なしに、合理的な利益/リスク比に見合って、健全な医学的判定の範囲内で、被験体（例えば、人間）の組織と接触して使用するのに適当である化合物、物質、組成物、及び/または剤形に関する。それぞれの担体、賦形剤などはまた、製剤の他の成分と共存しうるという意味で、「許容される」ものでなければならない。

【0447】

製剤は、単位剤形で提示するのが好都合であり、製薬業界で周知のいずれかの方法で製造することができる。かかる方法は、活性成分と1以上の付加成分からなる担体とを合体するステップを含む。一般的に、製剤は、活性成分と液担体または微粉碎した固形担体またはそれらの両方とを均一かつ緻密に合体し、次いで、もし必要があれば、製品形状を作製することによって製造する。

【0448】

製剤は液体、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、トローチ、顆粒、粉末、カプセル、カシェ剤、丸薬、アンプル、座薬、腔座薬、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、スプレー、フォーム、ローション、オイル、ポーラス、舐薬、またはエアロゾルの形態であってもよい。

【0449】

経口投与（例えば摂取）に適当な製剤は、それぞれ予め定めた量の活性成分を含有するカプセル、カシェ剤もしくは錠剤などの区切られたユニットとして；粉末もしくは顆粒として；水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液として；または水中油液乳剤もしくは油中水液乳剤として；ポーラスとして；舐薬として；またはペーストとして提示することができる。

【0450】

錠剤は任意に1以上の付加成分とともに圧縮成型またはモールド成型によって作ることができる。圧縮錠剤は、適当な機械において、粉末もしくは顆粒などの自由流動形態の活性成分と、任意に、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤とを混合して、圧縮することによって製造することができる。モールド錠剤は、適当な機械で、不活性液希釈剤を用いて湿らせた粉末化合物の混合物をモールド成型することによって製造することができる。錠剤は、任意にコーティングするかまたは刻み目を付けて（score）もよく、かつ、例えば所望の放出プロフィールを与えるように比率を変えたヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、含まれる活性成分の遅延または制御した放出を与えるように製剤してもよい。錠剤は、任意に、胃でなく腸の部分で放出されるように腸溶コーティングを施してもよい。

【0451】

局所投与用（例えば、経皮、鼻腔内、眼内、バツカル、および舌下）に適当な製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油として製剤することができる。あるいは、製剤は、活性成分もしくは任意に1以上の腑形剤もしくは希釈剤を含浸させたパッチまたは包帯などの装着または接着性プラスターであってもよい。

【0452】

口内の局所投与に適当な製剤は、通常、スクロースとアカシアまたはトラガカントなどの香り付き基剤中に活性成分を含有するロゼンジ口内錠（lozenge）；ゼラチン及びグリセリンなどの不活性基剤中に活性成分を含有するパステル口内錠（pastille）；及び適当な液状担体中に活性成分を含有する洗口液が挙げられる。

【0453】

10

20

30

40

50

眼に局所投与するのに適当な製剤には点眼薬も挙げられ、ここでは、活性成分は活性成分に対する適当な担体、特に水溶媒に溶解させるか懸濁させる。

【0454】

担体が固体である場合の鼻腔内投与に適当な製剤は、例えば、約20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粒粉末が挙げられ、これは鼻近くに保持した粉末容器から鼻の穴を通して嗅ぐ(snu ff)、すなわち速やかな吸入による方法で投与される。担体が液体である場合、例えば、鼻スプレー、点鼻薬としてのまたは噴霧器によるエアロゾル投与による投与に適当な製剤は、活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。

【0455】

皮膚を経由する局所投与に適当な製剤は、軟膏、クリームおよび乳剤が挙げられる。軟膏で製剤するときには、活性成分を任意にパラフィンまたは水混和性軟膏基剤のいずれかとともに使用してもよい。あるいは、活性成分を水中油クリーム基剤によるクリームで製剤してもよい。所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコールなどの2以上のヒドロキシル基をもつアルコールならびにそれらの混合物を含んでもよい。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を通しての活性化化合物の吸収または浸透を強化する化合物を含んでもよい。かかる皮膚浸透強化剤の例は、ジメチルスルホキシド及び関係する類似体が挙げられる。

10

【0456】

局所乳剤として製剤するときには、油相は、任意に、単に乳化剤(emulsifier)(あるいはエマルジェント(emulgent)としても知られる)を含むだけか、または少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪及び油の両方との混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油及び脂肪の両方を含むことも好ましい。安定化剤を伴うもしくは伴わない乳化剤は、一緒にいわゆる乳化ワックスを形成し、該ワックスは、油及び/または脂肪と一緒にいわゆる乳化軟膏基剤を形成し、該基剤はクリーム製剤の油性分散相を形成する。

20

【0457】

適当なエマルジェント及び乳剤安定剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。該製剤のための適当な油または脂肪の選択は、医薬乳剤製剤に使用されるほとんどの油における活性化化合物の溶解度は恐らく非常に低いので、所望の化粧特性の達成に基づいて行われる。従って、クリームは、好ましくは無グリース、無着色および洗浄可能であって、チューブまたは他の容器からの洩れを避けるための適当な粘稠性をもつ製品であることが好ましい。ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸-2-エチルヘキシルまたはクロマドール(Crodamol)CAPとして知られる分枝鎖エステルの混合物などの、直鎖または分枝鎖の一または二塩基性アルキルエステルを使用してもよく、後三者が好ましいエステルである。これらは単独でまたは所要の特性に依り、組合わせて使用してもよい。あるいは、白色軟パラフィン及び/または液体パラフィンまたは他の鉱質油を利用することができる。

30

40

【0458】

直腸投与用に適当な製剤は、例えば、ココアバターまたはサリチル酸エステルを含有する適当な基剤を用いた座薬として提示することができる。

【0459】

腔投与用に適当な製剤は、腔座薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提示することができ、該製剤は活性成分に加えて当業界で適当であることが知られる担体を含有する。

【0460】

50

非経口投与用（例えば、皮膚、皮下、筋内、静脈内、及び皮内の注射による）に適切な製剤は、抗酸化剤、バッファー、保存剤、安定剤、静菌剤、及び該製剤を意図する受給者の血液と等張化する溶質を含有してもよい水性及び非水性等張の発熱物質を含有しない無菌注射溶液；ならびに懸濁剤及び増粘剤、及び血液構成成分または1以上の器官を標的とするように設計したりポソームまたは他のミクロ微粒子システムを含んでもよい水性および非水性の無菌懸濁液が挙げられる。かかる製剤に利用するための適切な等張ビヒクルは、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、または乳酸入りリンゲル注射液が挙げられる。典型的には、溶液中の活性成分の濃度は約  $1 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $10 \mu\text{g/ml}$ 、例えば  $10 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $1 \mu\text{g/ml}$  である。製剤は、単位用量または多用量の入った密封した容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提示してもよく、使用直前に、無菌液担体、例えば注射用水を加えるだけが必要とする凍結乾燥 (lyophilized) 条件で貯蔵してもよい。用事調製用の注射溶液及び懸濁液は、無菌粉末、顆粒及び錠剤から製造してもよい。製剤は、活性化化合物が血液構成成分または1以上の器官をターゲティングするように設計したりポソームまたは他のミクロ微粒子システムの形態であってもよい。

10

#### 【0461】

##### 用量

活性化化合物、および活性化化合物を含有する組成物の適切な用量は、患者毎に変化しうることは理解されるであろう。最適用量の決定は、一般的に本発明の治療の治療効果のレベルとリスクまたは有害な副作用の影響とを秤にかけて行う。選定した用量レベルは様々な因子に依存しうるのであって、因子としては、限定されるものでないが、特定の化合物の活性、投与経路、投与のタイミング、化合物の排泄率、投与期間、組合わせて使用する他の薬物、化合物、及び/または物質、ならびに年齢、性別、体重、症状、一般的健康状態、及び患者の医療前歴が挙げられる。化合物の量及び投与経路は、最終的には医師の裁量にあるが、一般的に、用量は所望の効果を得る作用部位の局所濃度を達成するものであろう。

20

#### 【0462】

*in vivo* 投与は、治療コース全体にわたって、1用量で、連続的にまたは間歇的に実施することができる。当業者は投与の最も効果的な方法と用量を決定する方法を周知して、治療に利用する製剤、治療の目的、治療する標的細胞、及び治療する被験体によって変わりうる。治療する医師が選定した用量レベルとパターンによって単または多重投与を実施することができる。

30

#### 【0463】

一般的に、活性化化合物の適切な用量は、1日当たり被験体体重1キログラム当たり約  $0.1$  ~ 約  $250 \text{ mg}$  である。活性成分が塩、エステル、プロドラッグ、などである場合、投与量は親化合物に基づいて計算し、従って使用される実重量は比例して増加する。

#### 【0464】

##### キット

本発明の一態様は、(a) 適切な容器に入れて及び/または適当に包装して提供される活性成分；ならびに (b) 活性化化合物を投与する方法についての使用の指示、例えば文書による指示を含んでなる、キットに関する。

40

#### 【0465】

文書による指示はまた、活性成分が適切な治療薬となる適応症のリストも含む。

##### 実施例

以下の実施例は単に本発明を例証するために提供されるのであって、本明細書に記載されたような本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

#### 【0466】

##### 概括

<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、WH-90/DS 又は Mercury 200 (Varian) スペクトロメーターを用いて周囲温度で記録された。HPLC 測定は、分光光度計を備えた Gilson Model 302 システムで行なわれた。元素分析は Carlo

50

Erba EA 1108 インストルメントを用いて得られた。融点は、“Boetius”又は“Fisher”マイクロ融点装置により測定され、補正はしていない。シリカゲル、0.035 - 0.070 mm、(Acros)をカラムクロマトグラフィーに用いた。全ての溶媒は使用前に慣用の技法により精製した。反応生成物を単離するために、溶媒は水浴温度40以下で減圧ロータリーエバポレーターを用いて除去された。

【0467】

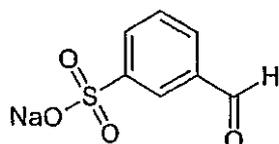
種々の試薬は、シグマ-アルドリッチ (Sigma-Aldrich, The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, UK)、アクロスオーガニクス (Acros Organics, Janssens Pharmaceuticallaan 3A, 2440 Geel, Belgium)、ランカスターシンセシス (Lancaster Synthesis Ltd., Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, UK)、及びメイブリッジ (Maybridge plc, Trevillet, Tingagel, Cornwall, PL34 0HW, UK) から購入した。

【0468】

実施例 1

3 - ホルミルベンゼンスルホン酸, ナトリウム塩 (1)

【化69】



20

反応容器に発煙硫酸 (5 ml) を入れ、ベンズアルデヒド (2.00 g, 18.84 mmol) を反応混合物の温度が30を超えないようにゆっくりと添加した。得られた溶液を40で10時間、そして周囲温度で終夜攪拌した。該反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層をCaCO<sub>3</sub>でCO<sub>2</sub>の発生が止むまで (pH 6 - 7) 処理し、次いで沈殿したCaSO<sub>4</sub>を濾別して水で洗浄した。濾液をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で反応媒体のpHがpH 8に増加するまで処理し、得られたCaCO<sub>3</sub>を濾別し、水溶液を減圧蒸発させた。残渣をメタノールで洗浄し、洗浄物 (washings) を蒸発させ、残渣をP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のデシケーターで乾燥して標題の化合物 (2.00 g, 51%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O), : 7.56 - 8.40 (4H, m); 10.04 ppm (1H, s)。

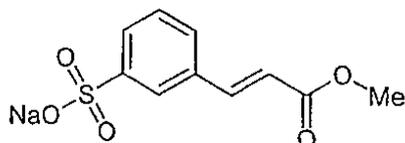
30

【0469】

実施例 2

3 - (3 - スルホフェニル) アクリル酸メチルエステル, ナトリウム塩 (2)

【化70】



40

3 - ホルミルベンゼンスルホン酸のナトリウム塩 (1) (1.00 g, 4.80 mmol)、炭酸ナトリウム (1.32 g, 9.56 mmol)、トリメチルホスホ酢酸 (trimethyl phosphoacetate) (1.05 g, 5.77 mmol) 及び水 (2 ml) を周囲温度で30分攪拌し、沈殿した固体を濾取してメタノールで洗浄した。濾液を蒸発させて標題の化合物 (2) を白色固体として得た (0.70 g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.68 (3H, s); 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.30 - 7.88 (5H, m)。

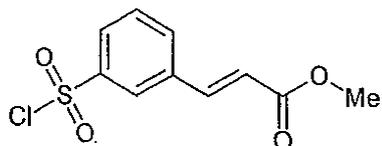
50

【0470】

## 実施例 3

3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3)

【化71】



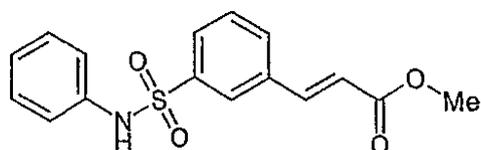
3 - (3 - スルホフェニル) アクリル酸メチルエステルのナトリウム塩 (2) (0.670 g, 2.53 mmol) に、ベンゼン (2 ml)、塩化チオニル (1.508 g, 0.9 ml, 12.67 mmol) 及び 3 滴のジメチルホルムアミドを添加し、生じた懸濁液を 1 時間攪拌還流した。その反応混合物を蒸発させ、残渣をベンゼン (3 ml) に溶解させて濾過し、濾液を蒸発させて標題の化合物 (0.640 g, 97%) を得た。

【0471】

## 実施例 4

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

【化72】



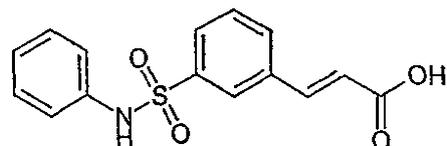
3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) (0.640 g, 2.45 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液をアニリン (0.465 g, 4.99 mmol) 及びピリジン (1 ml) の混合物に添加し、生じた溶液を 50 で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 10% HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して、残渣をクロロホルム - 酢酸エチル (7 : 1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物 (0.226 g, 29%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 6.34 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.68 (1H, br s); 6.92 - 7.89 (10H, m)。

【0472】

## 実施例 5

3 - (3 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリル酸 (5a)

【化73】



3 - (3 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリル酸メチルエステル (4a) (0.220 g, 0.69 mmol) をメタノール (3 ml) に溶解し、1N NaOH (2.08 ml, 2.08 mmol) を添加し、生じた溶液を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 10% HCl で酸性化し、30 分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た (0.173 g, 82%)。

【0473】

20

30

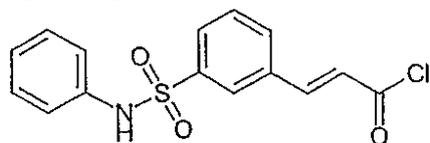
40

50

## 実施例 6

3 - (3 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリロイルクロライド (6 a)

【化74】



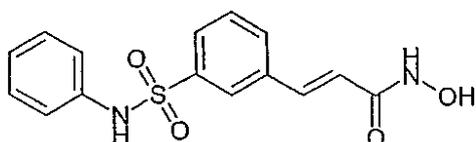
3 - (3 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリル酸 (5 a) (0.173 g, 0.57 mmol) のジクロロメタン (2.3 ml) 懸濁液に塩化オキサリル (oxalyl chloride) (0.17 ml, 1.95 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.185 g)。

【0474】

## 実施例 7

N - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリルアミド (7 a) (PX105684)

【化75】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.200 g, 2.87 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2.5 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で10分攪拌した。その反応混合物に3-(3-フェニルスルファモイルフェニル)アクリロイルクロライド (6 a) (0.185 g) のテトラヒドロフラン (2.3 ml) 溶液を添加し、周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄し、溶媒を除去し、残渣をアセトニトリル及びジエチルエーテルで洗浄した。

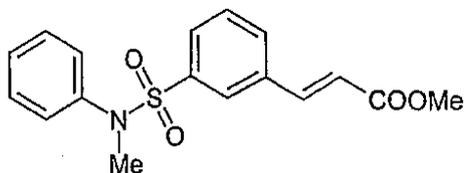
標題の化合物を白色固体として得た (0.066 g, 36%)。m.p. 172℃。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.18 - 8.05 (10H, m); 9.16 (1H, br s); 10.34 (1H, s); 10.85 ppm (1H, br s)。シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 4% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 40:60; 試料濃度 1 mg/ml; 流速 0.8 ml/分; 検出器 UV 220 nm)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80。実測値, %: C 56.28, H 4.44, N 8.56。

【0475】

## 実施例 8

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

【化76】



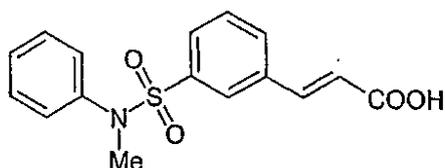
3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) (0.440 g, 1.68 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を N - メチルアニリン (0.364 g, 3.40 mmol) とピリジン (0.5 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を 50 で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 10% HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣をクロロホルム - 酢酸エチル (15 : 1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物 (0.155 g, 28%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), : 3.12 (3H, s); 3.74 (3H, s); 6.34 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.97 - 7.74 (10H, m) 10

【0476】

実施例 9

3 - [3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリル酸 (5b)

【化77】



20

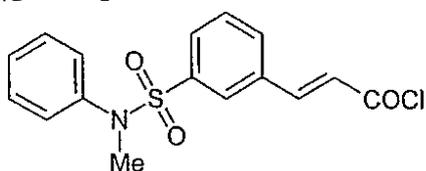
3 - [3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリル酸メチルエステル (4b) (0.150 g, 0.45 mmol) をメタノール (2 ml) に懸濁し、1 N NaOH 溶液 (1.35 ml, 1.35 mmol) を添加し、生じた溶液を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 10% HCl で酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して標題の化合物を得た (0.135 g, 94%)。

【0477】

実施例 10

3 - [3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリロイルクロライド (6b) 30

【化78】



3 - [3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリル酸 (5b) (0.135 g, 0.42 mmol) のジクロロメタン (2.3 ml) 懸濁液に塩化オキサリル (0.17 ml, 1.95 mmol) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.142 g)。

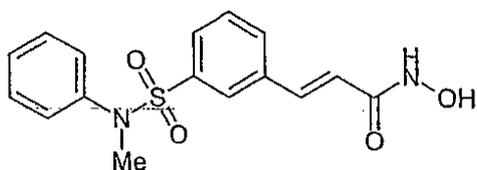
40

【0478】

実施例 11

N - ヒドロキシ - [3 - (3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリルアミド (7b) (PX105685)

【化79】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.200 g, 2.87 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 懸濁液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (2.5 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その反応混合物に 3 - [3 - (メチルフェニルスルファモイル) フェニル] アクリロイルクロライド (6b) (0.142 g) のテトラヒドロフラン (2.3 ml) 溶液を添加し、周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N  $\text{HCl}$  とに分配した。有機層を水及び飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、溶媒を除去して残渣をジエチルエーテルで洗浄した。

標題の化合物を白色固体として得た (0.062 mg, 42%)。m.p. 152。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{HMDSO}$ )、 $\delta$ : 3.16 (3H, s); 6.47 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.03 - 7.96 (10H, m); 9.09 (1H, br s); 10.78 ppm (1H, br s)。シンメトリー (Symmetry)  $\text{C}_{18}$  カラムによる HPLC 分析: 不純物 1.7% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 40:60; 試料濃度 1 mg/ml; 流速 1.0 ml/分; 検出器 UV 220 nm)。元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  についての計算値, %: C 57.82, H 4.85, N 8.43。実測値, %: C 57.82, H 4.83, N 8.35。

10

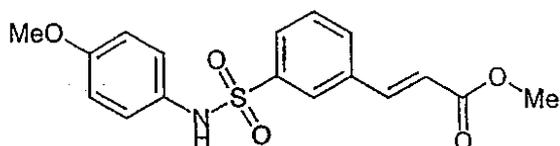
20

【0479】

## 実施例 12

3 - [3 - (4 - メトキシフェニルスルファモイル) - フェニル] アクリル酸メチルエステル (4c)

【化80】



30

3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) (2.0 g, 7.23 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液を 4 - メトキシアニン (0.89 g, 7.23 mmol) を含むジオキサン (15 ml) と  $\text{NaHCO}_3$  (1.2 g, 14.5 mmol) を含む水 (20 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N  $\text{HCl}$  とに分配した。有機層を水、飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン - 酢酸エチル (20:1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (2.0 g, 80%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{HMDSO}$ )、 $\delta$ : 3.65 (3H, s); 3.74 (3H, s); 6.65 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.72 - 7.20 (4H, m); 7.56 - 8.18 (5H, m); 9.96 (1H, br s)。

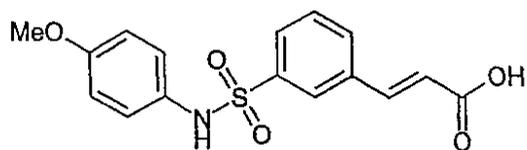
40

【0480】

## 実施例 13

3 - [3 - (4 - メトキシフェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (5c)

【化81】



3 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) - フェニル ) ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 c ) ( 1 . 0 g , 2 . 8 8 m m o l ) のメタノール ( 1 5 m l ) 懸濁液に 1 N N a O H 溶液 ( 8 . 6 3 m l , 8 . 6 3 m m o l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N H C l 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 9 5 g , 9 9 % )

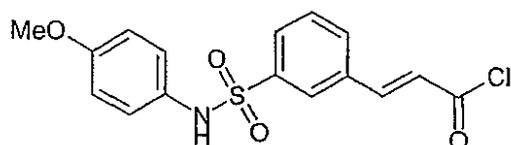
10

【 0 4 8 1 】

実施例 1 4

3 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) - フェニル ) ] - アクリロイルクロライド ( 6 c )

【 化 8 2 】



20

3 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) - フェニル ) ] - アクリル酸 ( 5 c ) ( 0 . 9 5 g , 2 . 8 5 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 2 . 0 m l ) 懸濁液に、塩化オキサリル ( 0 . 8 8 m l , 1 0 . 0 7 m m o l ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その混合物を 4 0 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 1 . 0 1 g ) 。

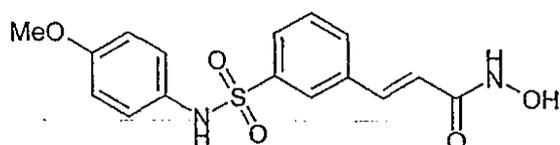
【 0 4 8 2 】

実施例 1 5

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) - フェニル ) ] - アクリルアミド ( 7 c ) ( P X 1 0 5 8 4 4 )

30

【 化 8 3 】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 9 9 g , 1 4 . 3 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 7 . 0 m l ) 懸濁液に飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 ( 1 2 . 0 m l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。その反応混合物に、3 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) - フェニル ) - アクリロイルクロライド ( 6 c ) ( 1 . 0 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 2 . 0 m l ) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N H C l とに分配した。有機層を水及び飽和 N a C l で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。

40

残渣を酢酸エチル - メタノールから結晶化させて標題の化合物を得た ( 0 . 7 7 g , 7 7 % ) 。 m . p . 1 8 6 °C . <sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> , H M D S O ) , δ : 3 . 6 7 ( s , 3 H ) ; 6 . 4 9 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) ; 6 . 7 2 - 8 . 0 3 ( m , 9 H ) ; 9 . 1 4 ( b r s , 1 H ) ; 9 . 9 1 ( s , 1 H ) ; 1 0 . 8 5 ( b r s , 1 H ) . シンメトリー ( S y m m e t r y ) C<sub>18</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 2 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 ア

50

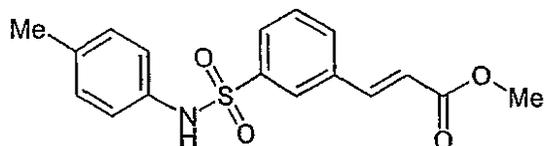
セトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 30 : 70 ; 試料濃度 0.25 mg/ml ; 流速 1.0 ml/分 ; 検出器 UV 220 nm) . 元素分析 : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値, % : C 55.16, H 4.63, N 8.04, S 9.20. 実測値, % : C 55.07, H 4.60, N 7.94, S 9.01.

【0483】

実施例 16

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

【化84】



10

3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) - アクリル酸メチルエステル (3) (2.0 g, 7.23 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液を 4 - メチルアニリン (0.77 g, 7.23 mmol) を含むジオキサン (20 ml) と NaHCO<sub>3</sub> (1.2 g, 14.5 mmol) を含む (20 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン - 酢酸エチル (20 : 1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (1.9 g, 79%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), δ : 2.16 (3H, s); 3.69 (3H, s); 6.65 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.00 (4H, s); 7.49 - 8.11 (5H, m); 10.14 (1H, br s)。

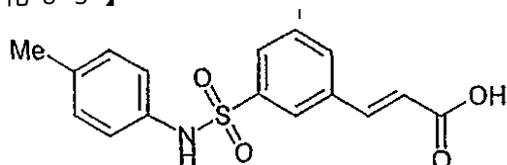
20

【0484】

実施例 17

3 - (3 - p - トリルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸 (5 d)

【化85】



30

3 - (3 - p - トリルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (4 d) (0.89 g, 2.70 mmol) のメタノール (12 ml) 懸濁液に 1 N NaOH 溶液 (8.10 ml, 8.10 mmol) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た (0.75 g, 87%)。

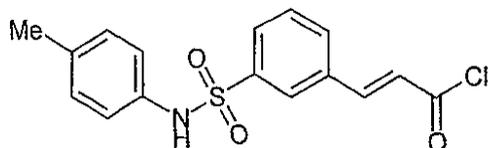
40

【0485】

実施例 18

3 - (3 - p - トリルスルファモイル - フェニル) - アクリロイルクロライド (6 d)

【化86】



50

3 - ( 3 - p - トリルスルファモイル - フェニル ) - アクリル酸 ( 5 d ) ( 0 . 7 5 g , 2 . 3 6 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 0 . 0 m l ) 懸濁液に塩化オキサリル ( 0 . 6 2 m l , 7 . 0 8 m m o l ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 4 0 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0 . 7 9 g ) 。

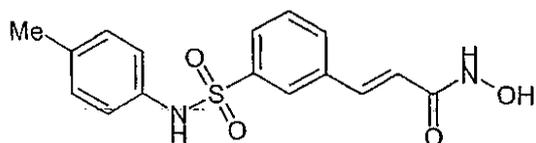
【 0 4 8 6 】

実施例 1 9

N - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - p - トリルスルファモイル ) - フェニル ) - アクリルアミド ( 7 d ) ( P X 1 0 6 5 0 8 )

【 化 8 7 】

10



ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 8 2 g , 1 1 . 8 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 m l ) 懸濁液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 ( 1 2 . 0 m l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。その反応混合物に、3 - ( 3 - p - トリルスルファモイル ) - フェニル ) - アクリロイルクロライド ( 6 d ) ( 0 . 7 9 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 2 . 0 m l ) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N  $\text{HCl}$  とに分配した。有機層を水及び飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、溶媒を除去した。

20

残渣を酢酸エチルから結晶化させて標題の化合物を得た ( 0 . 6 7 g , 8 5 % ) 。  $m.p.$  2 0 0 .  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ,  $\text{HMDSO}$  ) : 2 . 1 6 ( s , 3 H ) ; 6 . 4 7 ( d , 1 H ,  $J = 1 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 6 . 9 8 ( s , 4 H ) ; 7 . 2 9 - 7 . 9 8 ( m , 5 H ) ; 9 . 0 9 ( b r s , 1 H ) ; 1 0 . 0 9 ( s , 1 H ) ; 1 0 . 7 6 ( b r s , 1 H ) 。  $\text{Zorbax SB}-\text{C}_{18}$  カラムによる  $\text{HPLC}$  分析 : 不純物 4 % ( カラムサイズ 4 . 6 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  , 4 0 ~ 1 0 0 % のグラジエント ; 試料濃度 0 . 6 m g / m l ; 流速 1 . 5 m l / 分 ; 検出器  $\text{UV } 270 \text{ nm}$  ) 。 元素分析 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  についての計算値 , % : C 5 7 . 8 2 , H 4 . 8 5 , N 8 . 4 3 . 実測値 , % : C 5 7 . 6 1 , H 4 . 9 3 , N 8 . 1 6 .

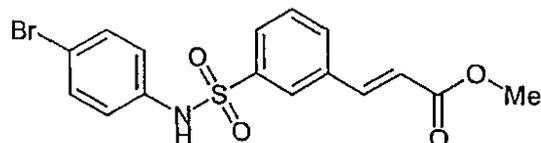
30

【 0 4 8 7 】

実施例 2 0

3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル - フェニル ) ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 e )

【 化 8 8 】



40

3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) ( 1 . 8 5 g , 6 . 5 0 m m o l ) のジオキサン ( 1 0 m l ) 溶液を 4 - ブロモアニリン ( 1 . 1 2 g , 6 . 5 0 m m o l ) を含むジオキサン ( 2 0 m l ) と  $\text{NaHCO}_3$  ( 1 . 1 0 g , 1 3 . 0 9 m m o l ) を含む水 ( 1 5 m l ) との混合物に添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N  $\text{HCl}$  とに分配した。有機層を水、飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン - 酢酸エチル ( 2 0 : 1 ,  $v/v$  ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗

50

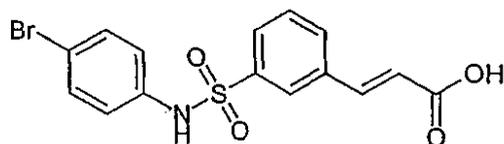
浄して標題の化合物を得た ( 1 . 6 2 g , 6 3 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 3 . 7 6 ( 3 H , s ) ; 6 . 6 9 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 \text{ Hz} ) ; 6 . 9 8 - 7 . 2 3 ( 2 H , m ) ; 7 . 3 2 - 8 . 0 7 ( 7 H , m ) ; 1 0 . 4 7 ( 1 H , br s ) 。

【 0 4 8 8 】

実施例 2 1

3 - [ ( 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル - フェニル ) ] - アクリル酸 ( 5 e )

【 化 8 9 】



10

3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル - フェニル ) ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 e ) ( 0 . 8 0 g , 2 . 0 2 \text{ mmol} ) のメタノール ( 1 0 \text{ ml} ) 懸濁液に 1 N NaOH 溶液 ( 6 . 0 0 \text{ ml} , 6 . 0 0 \text{ mmol} ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、 $\text{P}_2\text{O}_5$  のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 6 4 g , 8 4 % ) 。

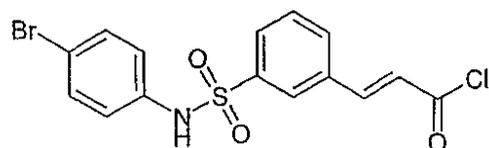
20

【 0 4 8 9 】

実施例 2 2

3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル - フェニル ) ] - アクリロイルクロライド ( 6 e )

【 化 9 0 】



30

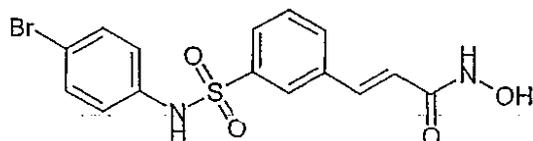
3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル - フェニル ) ] - アクリル酸 ( 5 e ) ( 0 . 6 4 g , 1 . 6 7 \text{ mmol} ) のジクロロメタン ( 8 . 0 \text{ ml} ) 懸濁液に、塩化オキサリル ( 0 . 4 4 \text{ ml} , 5 . 0 2 \text{ mmol} ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0 . 6 7 g ) 。

【 0 4 9 0 】

実施例 2 3

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 7 e ) ( PX 1 0 6 5 0 9 )

【 化 9 1 】



40

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 5 8 g , 8 . 3 5 \text{ mmol} ) のテトラヒドロフラン ( 8 . 0 \text{ ml} ) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 8 . 0 \text{ ml} ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。その反応混合物に、3 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 e ) ( 0 . 6 7 g ) のテトラヒドロフラン ( 8 . 0 \text{ ml} ) 溶液を添加し、周囲温度で 1 時間攪拌した。その反

50

応混合物を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄し、溶媒を除去した。

残渣を酢酸エチルから結晶化させて標題の化合物を得た(0.52 g, 78%)。m.p. 204. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.05 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.34-7.98 (m, 7H); 9.09 (br s, 1H); 10.47 (s, 1H); 10.80 (br s, 1H)。Zorbax SB-C<sub>18</sub>カラムによるHPLC分析: 不純物5% (カラムサイズ4.6 x 150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 40~100%のグラジエント; 試料濃度0.9 mg/ml; 流速1.5 ml/分; 検出器UV 270 nm)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値, %: C 45.35, H 3.30, N 7.05。実測値, %: C 45.73, H 3.33, N 6.81。

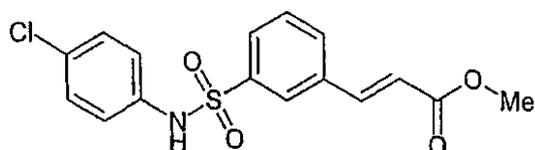
10

【0491】

実施例 24

3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル-フェニル)]-アクリル酸メチルエステル(4f)

【化92】



20

3-(3-クロロスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(3)(1.10 g, 4.22 mmol)のジオキサン(10 ml)溶液を、4-クロロアニリン(0.53 g, 4.22 mmol)を含むジオキサン(10 ml)とNaHCO<sub>3</sub>(0.50 g, 5.95 mmol)を含む水(10 ml)との混合物に添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水、飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン-酢酸エチル(20:1, v/v)を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た(1.01 g, 71%)。

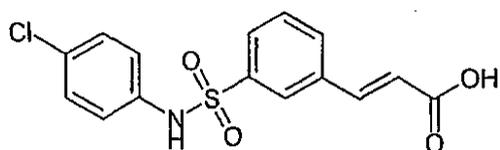
30

【0492】

実施例 25

3-[(3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル-フェニル)]-アクリル酸(5f)

【化93】



40

3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル-フェニル)]-アクリル酸メチルエステル(4f)(0.77 g, 2.12 mmol)のメタノール(10 ml)懸濁液に、1N NaOH溶液(6.57 ml, 6.57 mmol)を添加し、生じた溶液を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を2N HClで酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た(0.64 g, 86%)。

【0493】

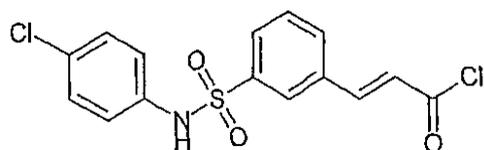
実施例 26

3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル-フェニル)]-アクリロイルクロラ

50

イド (6f)

【化94】



3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル-フェニル)]-アクリル酸 (5f) (0.64 g, 1.89 mmol) のジクロロメタン (8.0 ml) 懸濁液に、塩化オキサリル (0.50 ml, 5.68 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを

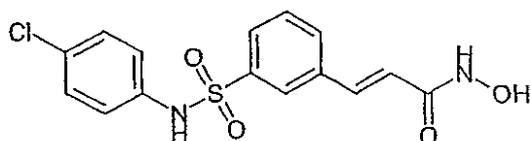
10

【0494】

実施例 27

N-ヒドロキシ-3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリルアミド (7f) (PX106510)

【化95】



20

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.66 g, 9.45 mmol) のテトラヒドロフラン (12.0 ml) 懸濁液に、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (8.0 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で10分間攪拌した。その混合物に、3-[3-(4-クロロ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド (6f) (0.65 g) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、溶媒を除去した。

残渣をアセトニトリルから結晶化させて標題の化合物を得た (0.47 g, 75%)

m.p. 198. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (d, 1H, J = 16.0 Hz); 6.98 - 8.05 (m, 9H); 9.16 (br s, 1H); 10.49 (s, 1H); 10.85 (s, 1H). Zorbax SB-C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 5% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 30 ~ 100% のグラジエント; 試料濃度 0.2 mg/ml; 流速 1.5 ml/分; 検出器 UV 270 nm). 元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 51.07, H 3.71, N 7.94, S 9.09. 実測値, %: C 50.96, H 3.62, N 7.76, S 9.00.

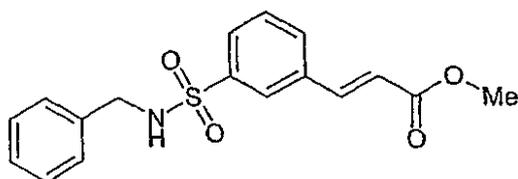
30

【0495】

実施例 28

3-(3-ベンジルスルファモイル-フェニル)-アクリル酸メチルエステル (4g)

【化96】



40

3-(3-クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) (0.40 g

50

, 1.53 mmol) のジオキサン (5.0 ml) 溶液を、4 - ベンジルアミン (0.17 ml, 1.53 mmol) を含むジオキサン (1.0 ml) と NaHCO<sub>3</sub> (0.26 g, 3.06 mmol) を含む水 (3.0 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して、残渣を石油エーテル - 酢酸エチル (2 : 1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (0.29 g, 57%)。

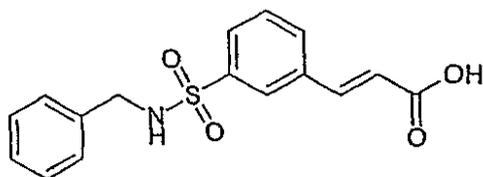
【0496】

実施例 29

10

3 - (3 - ベンジルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸 (5 g)

【化97】



3 - (3 - ベンジルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (4 g) (0.29 g, 0.87 mmol) のメタノール (4.5 ml) 懸濁液に、1 N NaOH 溶液 (2.60 ml, 2.60 mmol) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、30 分攪拌した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケータで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た (0.22 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 4.05 (2H, d, J = 6.4 Hz); 6.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.27 (4H, s), 7.52 - 8.09 (6H, m); 8.20 (1H, t, J = 6.4 Hz); 12.58 (1H, br s)。

20

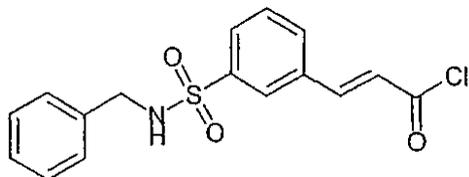
【0497】

実施例 30

30

3 - (3 - ベンジルスルファモイル - フェニル) - アクリロイルクロライド (6 g)

【化98】



3 - (3 - (ベンジルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸 (5 g) (0.16 g, 0.52 mmol) のジクロロメタン (2.0 ml) 懸濁液に、塩化オキサリル (0.16 ml, 1.79 mmol) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.17 g)。

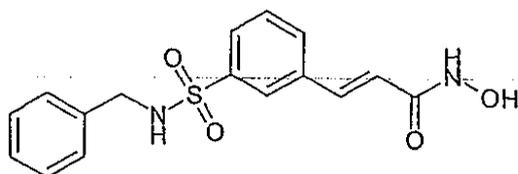
40

【0498】

実施例 31

N - ヒドロキシ - 3 - (3 - ベンジルスルファモイル) - フェニル) - アクリルアミド (7 g) (PX106511)

【化99】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.18 g, 2.60 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2.5 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、3-(3-ベンジルスルファモイル)-フェニル)-アクリロイルクロライド (6 g) (0.17 g) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を添加し、周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、溶媒を除去した。

10

残渣を酢酸エチルから結晶化させて標題の化合物を得た (0.12 g, 68%)。m.p. 179. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 4.02 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 6.53 (d, 1H, J = 16.0 Hz); 7.25 (s, 5H); 7.39 - 8.03 (m, 5H); 8.20 (t, 1H, J = 6.4 Hz); 9.12 (br s, 1H); 10.80 (br s, 1H)。Zorbax SB-C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 5% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 30 ~ 100% のグラジエント; 試料濃度 0.5 mg/ml; 流速 1.5 ml/分; 検出器 UV 230 nm)。元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 57.82, H 4.85, N 8.43, S 9.6。実測値, %: C 57.59, H 4.82, N 8.14, S 9.6。

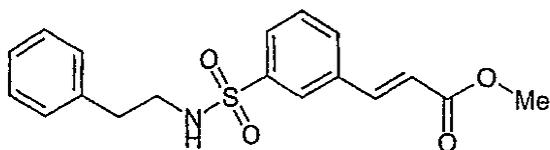
20

【0499】

実施例 32

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

【化100】



30

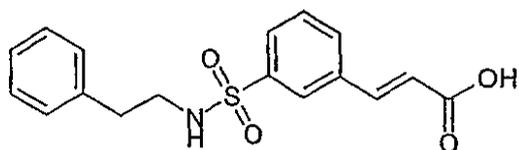
3-(3-クロロスルホニルフェニル)-アクリル酸メチルエステル (3) (0.40 g, 1.53 mmol) のジオキサン (5.0 ml) 溶液を、4-フェネチルアミン (0.19 ml, 1.53 mmol) を含むジオキサン (1.0 ml) と NaHCO<sub>3</sub> (0.26 g, 3.06 mmol) を含む水 (3.0 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して、残渣を石油エーテル-酢酸エチル (2:1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (0.43 g, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.69 (2H, m); 2.98 (2H, m); 3.72 (3H, s); 6.72 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.05 - 7.43 (5H, m); 7.54 - 8.14 (6H, m)。

40

実施例 33

3-(3-フェネチルスルファモイル-フェニル)-アクリル酸 (5 h)

【化101】



3 - ( 3 - フェネチルスルファモイル - フェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 4 h ) ( 0 . 2 0 g , 0 . 5 8 m m o l ) のメタノール ( 3 . 0 m l ) 懸濁液に、1 N N a O H 溶液 ( 1 . 7 5 m l , 1 . 7 5 m m o l ) を添加し、生じた溶液を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N H C l 溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和 N a C l で連続的に洗浄し、乾燥した ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。溶媒を除去し、残渣をエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 1 5 g , 7 7 % ) 。

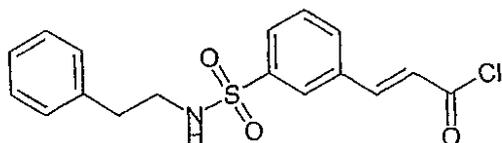
10

【 0 5 0 0 】

実施例 3 4

3 - ( 3 - フェネチルスルファモイル - フェニル ) - アクリロイルクロライド ( 6 h )

【 化 1 0 2 】



20

3 - ( 3 - フェネチルスルファモイル - フェニル ) - アクリル酸 ( 5 h ) ( 0 . 1 5 g , 0 . 4 5 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 . 0 m l ) 懸濁液に、塩化オキサリル ( 0 . 1 4 m l , 1 . 5 7 m m o l ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 4 0 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0 . 1 6 g ) 。

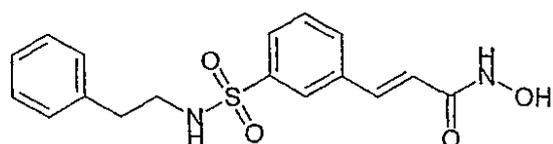
【 0 5 0 1 】

実施例 3 5

N - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - フェネチルスルファモイル ) - フェニル ) - アクリルアミド ( 7 h ) ( P X 1 0 6 5 1 2 )

30

【 化 1 0 3 】



40

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 1 6 g , 2 . 2 5 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 . 0 m l ) 懸濁液に飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 2 . 0 m l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。その混合物に、3 - ( 3 - フェネチルスルファモイル ) - フェニル ) - アクリロイルクロライド ( 6 h ) ( 0 . 1 6 g ) のテトラヒドロフラン ( 2 . 0 m l ) 溶液を添加し、周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N H C l とに分配した。有機層を水及び飽和 N a C l で連続的に洗浄し、溶媒を除去した。

残渣をジクロロメタン - エーテルから結晶化させて標題の化合物を得た ( 0 . 1 0 g , 6 6 % ) 。 m . p . 1 1 4 °C . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , δ : 2 . 6 7 ( m , 2 H ) ; 3 . 0 0 ( m , 2 H ) ; 6 . 5 5 ( d , 1 H , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 0 0 - 8 . 0 5 ( m , 1 1 H ) ; 9 . 1 2 ( b r s , 1 H ) ; 1 0 . 7 8 ( b r s , 1 H ) 。 Z o r b a x S B - C <sub>1 8</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 5 % ( カラムサイズ 4 . 6 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 % H <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> , 3 0 ~ 1 0 0 % のグラジエント ; 試料濃度 1 . 0 m g / m l

50

; 流速 1.5 ml/分; 検出器: UV 230 nm). 元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 58.94, H 5.24, N 8.09, S 9.26. 実測値, %: C 58.81, H 5.16, N 8.00, S 9.05.

## 【0502】

## 実施例 36

3-[3-(3-メトキシ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4i)

3-(3-クロロスルホニルフェニル)-アクリル酸メチルエステル(3)(0.4 g, 1.53 mmol)のジオキサン(5 ml)溶液を、3-メトキシフェニルアミン(0.189 g, 1.53 mmol)を含むジオキサン(1 ml)とNaHCO<sub>3</sub>(0.25 g, 3.06 mmol)を含む水(3 ml)との混合物に添加し、反応が完了するまで(TLCにより監視される)、生じた溶液を室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水、飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して、残渣を石油エーテル-酢酸エチル(2:1, v/v)を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た(0.44 g, 82%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.60(3H, s), 3.71(3H, s); 6.52-6.74(3H, m); 6.63(1H, d, J=16.0 Hz); 7.07(1H, m); 7.43-8.05(5H, m); 10.27 ppm(1H, br s)。

10

20

## 【0503】

## 実施例 37

3-[3-(3-メトキシ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5i)

3-[3-(3-メトキシフェニル-スルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4i)(0.42 g, 1.2 mmol)のメタノール(5.5 ml)懸濁液に1N NaOH溶液(3.6 ml, 3.6 mmol)を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を2N HCl溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄してP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た(0.38 g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.65(3H, s); 6.40-6.78(4H, m); 7.16(1H, m); 7.45-8.09(5H, m); 10.32(1H, br s)。

30

## 【0504】

## 実施例 38

3-[3-(3-メトキシ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6i)

3-[3-(3-メトキシフェニル-スルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5i)(0.38 g, 1.14 mmol)のジクロロメタン(4 ml)懸濁液に、塩化オキサリル(0.3 ml, 3.43 mmol)及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た(0.40 g, 100%)。

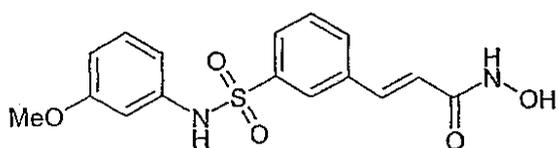
40

## 【0505】

## 実施例 39

N-ヒドロキシ-3-[3-(3-メトキシ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリルアミド(7i)(PX117712)

## 【化104】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.39 g, 5.7 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (4.5 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - [3 - (3 - メトキシ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロライド (6 i) (0.40 g) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル - アセトニトリルから結晶化させて標題の化合物を淡いピンク色の結晶として得た (0.15 g, 39%)。M. p. 137. <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO) : 3.65 (3H, s); 6.38 - 6.78 (4H, m); 6.98 - 7.27 (1H, m); 7.34 - 8.03 (5H, m); 9.14 (1H, br s); 10.30 (1H, s); 10.83 (1H, br s). Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 40:60; 試料濃度 0.5 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 254 nm). 元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値 (1% の無機不純物を含有), %: C 54.67, H 4.50, N 8.09. 実測値, %: C 54.61, H 4.58, N 7.96.

10

20

## 【0506】

## 実施例 40

3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステル (4 j)

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - (3 - クロロホルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) 及び 2 - アミノビフェニルから白色固体として得た。収率 48%, <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.65 (3H, s); 6.56 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.93 - 8.02 (14H, m); 9.54 (1H, br s).

30

## 【0507】

## 実施例 41

3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (5 j)

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステル (4 j) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 89%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.47 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.98 - 8.03 (14H, m); 9.54 (1H, br s).

40

## 【0508】

## 実施例 42

3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロライド (6 j)

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (5 j) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率約 97%。

## 【0509】

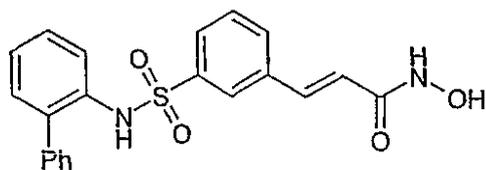
## 実施例 43

3 - [3 - (ビフェニル - 2 - イルスルファモイル) - フェニル] - N - ヒドロキシ - ア

50

クリルアミド(7j)(PX117713)

【化105】



類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(ピフェニル-2-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6j)及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率47%、フォーム状。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.43(1H, d, J=16.0 Hz); 6.94-7.85(14H, m); 9.07(1H, br s); 9.58(1H, br s); 10.78(1H, br s)。Symmetry C<sub>8</sub>カラムによるHPLC分析: 不純物6.4%(カラムサイズ3.9x150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液, pH 2.5, 50:50; 試料濃度0.5 mg/ml; 流速1.0 ml/分; 検出器UV 254 nm)。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.5 H<sub>2</sub>Oについての計算値, %: 62.52, H 4.75, N 6.94。実測値, %: C 62.58, H 4.66, N 6.65。

10

【0510】

20

実施例 44

3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4k)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-(3-クロロスルホニルフェニル)-アクリル酸メチルエステル(3)及び4-アミノピフェニルから白色固体として得た。収率88%, <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.71(3H, s); 6.67(1H, d, J=16.0 Hz); 7.07-8.09(14H, m); 10.36 ppm(1H, br s)。

【0511】

30

実施例 45

3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5k)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4k)及び水酸化ナトリウムから得た。収率88%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.56(1H, d, J=16.0 Hz); 7.09-8.12(14H, m); 10.38 ppm(1H, br s)。

【0512】

実施例 46

3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6k)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5k)及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率約98%。

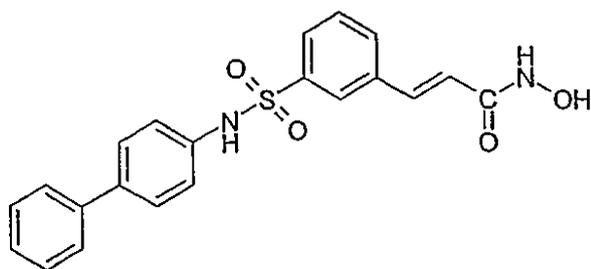
40

【0513】

実施例 47

3-[3-(ピフェニル-4-イルスルファモイル)-フェニル]-N-ヒドロキシ-アクリルアミド(7k)(PX117715)

【化106】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( ピフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 k ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 78%。M. p. 188。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ) : 6.49 ( 1H, d, J = 16.0 Hz ); 7.07 - 8.07 ( 14 H, m ); 9.09 ( 1H, br s ); 10.35 ( 1H, br s ); 10.80 ( 1H, br s )。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 2.2% ( カラムサイズ 3.9 x 150 mm ; 移動相アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液, pH 2.5, 40 : 60 ; 試料濃度 0.5 mg / ml ; 流速 1.5 ml / 分 ; 検出器 UV 254 nm )。元素分析 : C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.2 H<sub>2</sub>O についての計算値, % : C 63.37, H 4.66, N 7.04。実測値, % : C 63.42, H 4.57, N 6.95。

10

【 0514 】

20

実施例 48

3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 41 )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロホルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 3 - プロモアニリンから白色固体として得た。収率 79%。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ) : 3.73 ( 3H, s ); 6.65 ( 1H, d, J = 16.0 Hz ); 6.98 - 7.34 ( 4H, m ); 7.49 - 8.07 ( 5H, m ); 10.52 ppm ( 1H, br s )。

【 0515 】

実施例 49

30

3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 51 )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 41 ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 85%。

【 0516 】

実施例 50

3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 61 )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 51 ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率 約 98%。

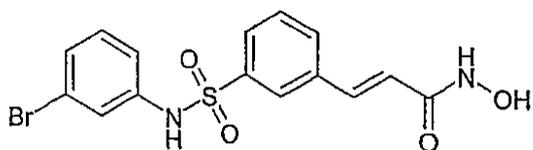
40

【 0517 】

実施例 51

3 - [ 3 - ( 3 - プロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 71 ) ( PX 117734 )

【 化 107 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - ブロモ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 l ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 24 %。M . p . 135 . 5 - 136 . 5 .  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 6 . 53 ( 1H , d , J = 15 . 6 Hz ) ; 7 . 07 - 7 . 28 ( 4H , m ) ; 7 . 48 ( 1H , d , J = 15 . 6 Hz ) ; 7 . 60 ( 1H , t , J = 7 . 6 Hz ) ; 7 . 72 ( 1H , d , J = 7 . 6 Hz ) ; 7 . 81 ( 1H , d , J = 7 . 6 Hz ) ; 7 . 94 ( 1H , s ) ; 9 . 15 ( 1H , br s ) ; 10 . 60 ( 1H , br s ) ; 10 . 84 ( 1H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 2 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , pH 2 . 5 , 50 : 50 ; 試料濃度 0 . 5 mg / ml ; 流速 0 . 8 ml / 分 ; 検出器 UV 220 nm ) . 元素分析 : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S についての計算値 , % : C 45 . 35 , H 3 . 30 , N 7 . 05 . 実測値 , C 45 . 38 , H 3 . 03 , N 6 . 96 .

10

20

30

40

## 【 0518 】

## 実施例 52

3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 m )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 2 - アミノインダン塩酸塩から白色固体として得た。収率 80 % ,  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 2 . 65 - 2 . 93 ( 4H , m ) ; 3 . 71 ( 3H , s ) ; 3 . 93 ( 1H , m ) ; 6 . 71 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 09 ( 4H , s ) ; 7 . 49 - 8 . 27 ppm ( 6H , m ) .

## 【 0519 】

## 実施例 53

3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 m )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 m ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 86 % .

## 【 0520 】

## 実施例 54

3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 m )

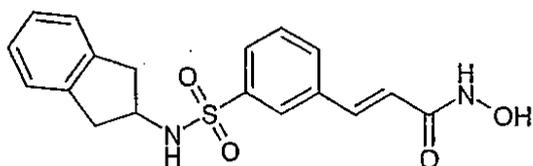
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 m ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率 約 98 % .

## 【 0521 】

## 実施例 55

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( インダン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 7 m ) ( PX 117735 )

## 【 化 108 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (インダン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 m ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 63 %。M . p . 164 (アセトニトリルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 2.72 (2H, dd, J = 15.8 及び 7.0 Hz); 2.94 (2H, dd, J = 15.8 及び 7.4 Hz); 3.83 - 4.03 (1H, m); 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz); 7.04 - 7.19 (4H, m); 7.55 (1H, d, J = 15.9 Hz); 7.66 (1H, t, J = 7.7 Hz); 7.84 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.84 (1H, d, J = 8.2 Hz); 8.02 (1H, s); 8.11 (1H, br d, J = 6.6 Hz); 9.15 (1H, br s); 10.84 (1H, br s)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 1% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液, pH 2.5, 45:55; 試料濃度 0.5 mg/ml; 流速 1.0 ml/分; 検出器 UV 254 nm)。元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.25 H<sub>2</sub>O についての計算値, %: C 59.57, H 5.14, N 7.72。実測値, C 59.51, H 5.01, N 7.54。

10

20

30

40

50

## 【0522】

## 実施例 56

3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 n )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及びアミノジフェニルメタンから白色固体として得た。収率 73 % , <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.72 (3H, s); 5.60 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.52 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.00 - 7.83 (15H, m); 8.76 ppm (1H, d, J = 9.0 Hz)。

## 【0523】

## 実施例 57

3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 n )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 n ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 78 %。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 5.60 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.43 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.94 - 7.83 (15H, m); 8.80 ppm (1H, d, J = 9.0 Hz)。

## 【0524】

## 実施例 58

3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 n )

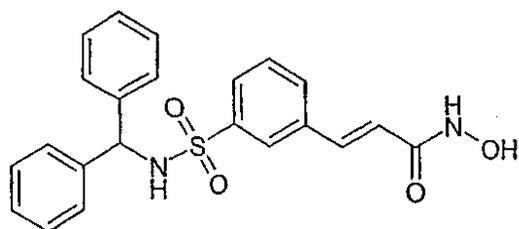
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 n ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率約 98 %。

## 【0525】

## 実施例 59

3 - [ 3 - (ベンズヒドリル - スルファモイル) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 n ) ( P X 1 1 7 7 7 3 )

## 【化109】



類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(ベンズヒドリル-スルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6n)及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。10  
 収率68%。M.p. 180。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 5.60(1H, d, J=9.0 Hz); 6.43(1H, d, J=16.0 Hz); 6.98-7.83(15H, m); 8.85(1H, d, J=9.0 Hz); 9.14(1H, br s); 10.80(1H, br s)。Symmetry C<sub>8</sub>。カラムによるHPLC分析: 不純物<1%(カラムサイズ3.9x150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液, pH 2.5, 45:55; 試料濃度0.5 mg/ml; 流速1.4 ml/分; 検出器UV 220 nm)。元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値, %: C 64.69, H 4.94, N 6.86。実測値, C 64.60, H 4.94, N 6.77。20

## 【0526】

## 実施例 60

3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4o)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-(3-クロロスルホニルフェニル)-アクリル酸メチルエステル(3)及び1,2-ジフェニルアミンから白色固体として得た。収率96%, <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 2.83(2H, d, J=9.0 Hz); 3.78(3H, s); 4.49(1H, q, J=9.0 Hz); 6.54(1H, d, J=16.0 Hz); 6.94-7.83(15H, m); 8.38 ppm(1H, d, J=9.0 Hz)。30

## 【0527】

## 実施例 61

3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5o)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(4o)及び水酸化ナトリウムから得た。収率70%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 2.85(2H, d, J=9.0 Hz); 4.49(1H, q, J=9.0 Hz); 6.40(1H, d, J=16.0 Hz); 6.85-7.78(15H, m); 8.38 ppm(1H, d, J=9.0 Hz) 40

## 実施例 62

3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6o)

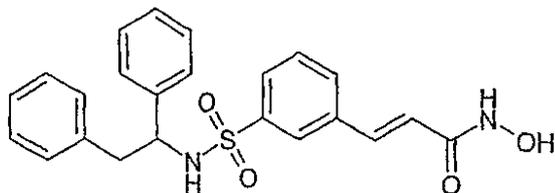
類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(5o)及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率約98%。

## 【0528】

## 実施例 63

3-[3-(1,2-ジフェニル-エチルスルファモイル)-フェニル]-N-ヒドロキシ-アクリルアミド(7o)(PX117774)

## 【化 1 1 0】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 1 , 2 - ジフェニル - エチルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 o ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 7 2 % 。 M . p . 1 5 0 . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 2 . 8 3 ( 2 H , d , J = 9 . 0 H z ) ; 4 . 4 7 ( 1 H , q , J = 9 . 0 H z ) ; 6 . 3 8 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 6 . 9 2 - 7 . 6 5 ( 1 5 H , m ) ; 8 . 3 8 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) ; 9 . 1 2 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 8 0 ( 1 H , b r s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 1 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , p H 2 . 5 , 4 5 : 5 5 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 4 m l / 分 ; 検出器 U V 2 2 0 n m ) . 元素分析 : C<sub>23</sub> H<sub>22</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S についての計算値 , % : C 6 5 . 3 9 , H 5 . 2 5 , N 6 . 6 3 . 実測値 , C 6 4 . 9 7 , H 5 . 1 4 , N 6 . 5 7 .

10

20

## 【 0 5 2 9 】

## 実施例 6 4

3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 p )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 4 - トリフルオロメトキシアニリンから白色固体として得た。収率 8 2 % , <sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , T M S ) : 3 . 8 2 ( 3 H , s ) ; 6 . 4 7 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 6 . 8 9 - 7 . 9 8 p p m ( 1 0 H , m ) .

## 【 0 5 3 0 】

## 実施例 6 5

3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリル酸 ( 5 p )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 p ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 9 4 % . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 6 . 5 4 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 2 3 ( 4 H , s ) 7 . 4 7 - 8 . 1 4 ( 6 H , m ) ; 1 0 . 5 4 p p m ( 1 H , b r s ) .

30

## 【 0 5 3 1 】

## 実施例 6 6

3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリロイルクロライド ( 6 p )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリル酸 ( 5 p ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率 約 9 8 % .

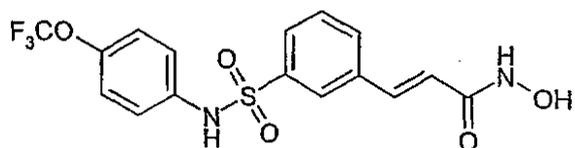
40

## 【 0 5 3 2 】

## 実施例 6 7

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリルアミド ( 7 p ) ( P X 1 1 7 7 7 5 )

## 【化 1 1 1】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 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 ] - アクリロイルクロライド ( 6 p ) 及びヒドロキシルアミ  
 ン塩酸塩から得た。収率 46 %。M . p . 131 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>  
 , HMDSO ) , : 6 . 49 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 03 -  
 8 . 05 ( 9 H , m ) ; 8 . 98 ( 1 H , br s ) ; 10 . 54 ( 1 H , br s ) ; 10 . 78 ( 1 H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC  
 分析 : 不純物 3 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリ  
 ル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , pH 2 . 5 , 45 : 55 ; 試料濃度 0 . 5 mg / m  
 l ; 流速 1 . 4 ml / 分 ; 検出器 UV 220 nm ) . 元素分析 : C<sub>16</sub> H<sub>13</sub>  
 F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> S についての計算値 , % : C 47 . 76 , H 3 . 26 , N 6 . 96  
 . 実測値 , C 47 . 68 , H 3 . 15 , N 6 . 91 .

10

## 【 0533 】

## 実施例 68

3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジルスルファモイル ) - フェニル ] - アク  
 リル酸メチルエステル ( 4 q )

20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸  
 メチルエステル ( 3 ) 及び 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジルアミンから白色固体として  
 得た。収率 85 % , <sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , TMS ) : 3 . 72 ( 6 H ,  
 s ) ; 3 . 78 ( 3 H , s ) ; 3 . 83 ( 3 H , s ) ; 4 . 14 ( 2 H , d ,  
 J = 8 . 0 Hz ) ; 5 . 07 ( 1 H , t , J = 8 . 0 Hz ) ; 6 . 38 ( 2 H ,  
 s ) ; 6 . 49 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 36 - 8 . 07 ppm  
 ( 5 H , m ) .

## 【 0534 】

## 実施例 69

3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジルスルファモイル ) - フェニル ] - アク  
 リル酸 ( 5 q )

30

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジル  
 スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 q ) 及び水酸化ナトリウ  
 ムから得た。収率 90 % . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 .  
 52 ( 3 H , s ) ; 3 . 65 ( 6 H , s ) ; 3 . 98 ( 2 H , d , J = 8 . 0  
 Hz ) ; 6 . 43 ( 2 H , s ) ; 6 . 49 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ;  
 7 . 38 - 8 . 27 ppm ( 6 H , m ) .

## 【 0535 】

## 実施例 70

3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジルスルファモイル ) - フェニル ] - アク  
 リロイルクロライド ( 6 q )

40

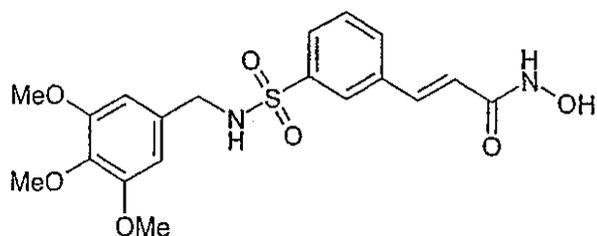
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジル  
 スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 q ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の  
 形態で得た。収率 約 100 % .

## 【 0536 】

## 実施例 71

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジルスルファモイル ) -  
 フェニル ] - アクリルアミド ( 7 q ) ( PX117778 )

## 【 化 112 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジル  
スルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 q ) 及びヒドロキシルアミ  
ン塩酸塩から得た。収率 19 %、フォーム状。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMD  
SO ) , : 3 . 5 4 ( 3 H , s ) ; 3 . 6 5 ( 6 H , s ) ; 3 . 9 8 ( 2 H  
, m ) ; 6 . 4 6 ( 2 H , s ) ; 6 . 5 6 ( 1 H , d , J = 15 . 0 H z ) ;  
7 . 3 2 - 7 . 9 8 ( 5 H , m ) ; 8 . 1 8 ( 1 H , b r t , J = 5 . 5 H z )  
; 9 . 1 2 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 7 8 ( 1 H , b r s ) . S y m m e t r  
y C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 7 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m  
; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , p H 2 . 5 , 3 0 : 7 0 ; 試  
料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 4 m l / 分 ; 検出器 UV 2 2 0 n m ) . 元  
素分析 : C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> N<sub>2</sub> O<sub>7</sub> S · 0 . 2 5 E t O A c についての計算値 ( 1 . 6 % の  
無機不純物を含有 ) , % : C 5 3 . 1 8 , H 5 . 3 6 , N 6 . 2 0 . 実測値 ,  
C 5 3 . 1 3 , H 5 . 3 1 , N 6 . 0 2 .

10

20

## 【 0 5 3 7 】

## 実施例 7 2

3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルスルファモイル ] - フェニ  
ル } - アクリル酸メチルエステル ( 4 r )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル  
酸メチルエステル ( 3 ) 及び 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチルアミンから白色  
固体として得た。収率 81 % , <sup>1</sup> H NMR ( C D C l<sub>3</sub> , T M S ) : 2 . 7 2  
( 2 H , t , J = 7 . 0 H z ) ; 3 . 2 0 ( 2 H , q , J = 7 . 0 H z ) ; 3  
. 8 0 ( 9 H , s ) ; 4 . 4 9 ( 1 H , t , J = 7 . 0 H z ) ; 6 . 3 6 - 6 .  
8 7 ( 4 H , m ) ; 7 . 3 8 - 8 . 0 0 p p m ( 5 H , m ) .

30

## 【 0 5 3 8 】

## 実施例 7 3

3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルスルファモイル ] - フェニ  
ル } - アクリル酸 ( 5 r )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル )  
- エチルスルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル ( 4 r ) 及び水酸  
化ナトリウムから得た。収率 87 % 。 <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMD SO ) ,  
: 2 . 5 8 ( 2 H , t , DMSO のシグナルと部分的にオーバーラップしている  
); 2 . 8 3 - 3 . 2 0 ( 2 H , m , DMSO の水のシグナルと部分的にオーバーラ  
ップしている ); 3 . 7 2 ( 6 H , s ) ; 6 . 4 3 - 6 . 8 9 ( 4 H , m ) ; 7  
. 4 9 - 8 . 0 9 p p m ( 6 H , m ) .

40

## 【 0 5 3 9 】

## 実施例 7 4

3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルスルファモイル ] - フェニ  
ル } - アクリロイルクロライド ( 6 r )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル )  
- エチルスルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸 ( 5 r ) 及び塩化オキサリルから  
粗生成物の形態で得た。収率 約 100 % .

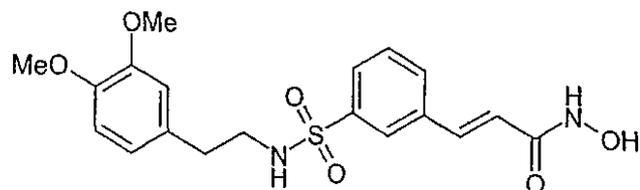
## 【 0 5 4 0 】

## 実施例 7 5

50

3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルスルファモイル ] - フェニル } - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 r ) ( P X 1 1 7 7 7 9 )

【化 1 1 3】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - { 3 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルスルファモイル ] - フェニル } - アクリロイルクロライド ( 6 r ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 3 2 %、フォーム状。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 2 . 5 8 ( 2 H , t , DMSOのシグナルと部分的にオーバーラップしている , J = 7 . 0 H z ) ; 2 . 8 5 - 3 . 1 6 ( 2 H , m ) ; 3 . 6 7 ( 6 H , s ) ; 6 . 3 8 - 6 . 9 4 ( 4 H , m ) ; 7 . 3 8 - 8 . 0 5 ( 6 H , m ) ; 9 . 1 6 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 7 6 ( 1 H , b r s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 3 . 6 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , p H 2 . 5 , 3 0 : 7 0 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 5 m l / 分 ; 検出器 UV 2 5 4 n m ) . 元素分析 : C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub> S についての計算値 ( 4 . 3 % の無機不純物を含む ) , % : C 5 3 . 7 3 , H 5 . 2 2 , N 6 . 6 0 . 実測値 , C 5 3 . 7 5 , H 5 . 2 4 , N 6 . 4 5 .

【 0 5 4 1 】

実施例 7 6

3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 s )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 3 , 4 - ジメトキシアニリンから白色固体として得た。収率 9 0 % , <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 6 0 ( 3 H , s ) ; 3 . 6 5 ( 3 H , s ) ; 3 . 7 6 ( 3 H , s ) ; 6 . 4 5 - 6 . 8 5 ( 4 H , m ) ; 7 . 4 7 - 8 . 0 5 ( 5 H , m ) ; 9 . 9 2 p p m ( 1 H , b r s ) .

【 0 5 4 2 】

実施例 7 7

3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 s )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 s ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 9 0 % . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 6 0 ( 3 H , s ) ; 3 . 6 5 ( 3 H , s ) ; 6 . 2 9 - 6 . 8 9 ( 4 H , m ) ; 7 . 4 7 - 8 . 0 9 ( 5 H , m ) ; 9 . 9 3 p p m ( 1 H , b r s ) .

【 0 5 4 3 】

実施例 7 8

3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 s )

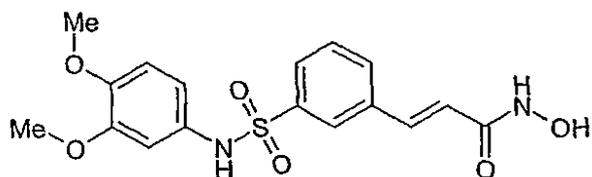
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 s ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率 約 1 0 0 % .

【 0 5 4 4 】

実施例 7 9

3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 s ) ( P X 1 1 7 7 8 2 )

【化 1 1 4】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( V I <sub>1 2</sub> ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 4 5 %。M . p . 1 9 1 . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 3 . 6 0 ( 3 H , s ) ; 3 . 6 5 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 4 - 6 . 8 7 ( 4 H , m ) ; 7 . 3 2 - 8 . 0 3 ( 5 H , m ) ; 9 . 0 9 ( 1 H , b r s ) ; 9 . 9 2 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 8 0 ( 1 H , b r s ) . S y m m e t r y C <sub>8</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 6 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , p H 2 . 5 , 3 0 : 7 0 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 3 m l / 分 ; 検出器 U V 2 2 0 n m ) . 元素分析 : C <sub>1 7</sub> H <sub>1 8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S についての計算値 , % : C 5 3 . 9 6 , H 4 . 7 9 , N 7 . 4 0 . 実測値 , C 5 3 . 8 4 , H 4 . 7 8 , N 7 . 2 5 .

10

20

【 0 5 4 5 】

#### 実施例 8 0

3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 t )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 4 - ジフルオロメトキシフェニルアミンから白色固体として得た。収率 7 9 %。

【 0 5 4 6 】

#### 実施例 8 1

3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 t )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 t ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 7 1 %。 <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 6 . 5 6 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 1 1 ( 4 H , s ) ; 7 . 4 7 - 8 . 0 4 ( 6 H , m ) .

30

40

【 0 5 4 7 】

#### 実施例 8 2

3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 t )

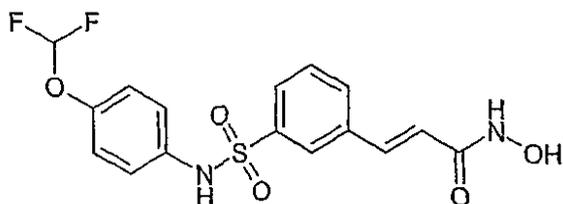
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 t ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 9 8 % ( 黄色油状物 ) .

【 0 5 4 8 】

#### 実施例 8 3

3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 t ) ( P X 1 1 7 7 8 9 )

【化 1 1 5】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 4 - ジフルオロメトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 t ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 65%。M. p. 91 - 93 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 6.47 ( 1 H , d , J = 16.0 Hz ) ; 6.96 ( 4 H , s ) ; 7.31 - 7.93 ( 6 H , m ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 3.5% ( カラムサイズ 3.9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 ( pH 2.5 ) , 40 : 60 ; 検出器 UV 220 nm ; 流速 1.4 ml / 分 ; 試料濃度 0.5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>16</sub> H<sub>14</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> F<sub>2</sub> S · 0.2 H<sub>2</sub>O · 0.5 EtOH についての計算値 , % : C 49.68 , H 4.27 , N 6.82 , S 7.80 . 実測値 , % : C 49.46 , H 3.95 , N 6.65 , S 7.39 .

10

【 0549 】

実施例 84

20

3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 u )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロホルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルアミンから黄色固体の形態で得た。収率 86%。<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , HMDSO ) , : 1.38 ( 3 H , t , J = 7.0 Hz ) ; 3.78 ( 3 H , s ) ; 4.33 ( 2 H , q , J = 7.0 Hz ) ; 6.33 ( 1 H , d , J = 16.0 Hz ) ; 6.58 ( 1 H , s ) ; 7.02 - 8.04 ( 12 H , m ) .

【 0550 】

実施例 85

30

3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 u )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 u ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 65% .

【 0551 】

実施例 86

3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 u )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 u ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 98% ( 黄色油状物 ) .

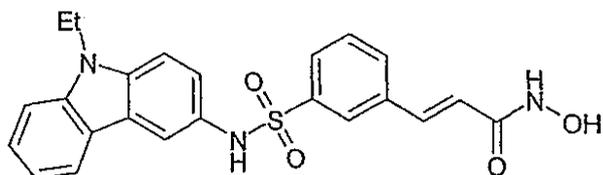
40

【 0552 】

実施例 87

3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 u ) ( PX 117798 )

【 化 116 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 u ) 及びヒドロキシ  
 ルアミン塩酸塩から得た。収率 42 %。M . p . 130 - 133 . <sup>1</sup> H NMR ( 10  
 DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 1 . 20 ( 3 H , t , J = 6 . 6 Hz ) ; 4 . 34 ( 2 H , q , J = 6 . 6 Hz ) ; 6 . 42 ( 1 H , d , J = 16 Hz )  
 ; 6 . 93 - 8 . 07 ( 13 H , m ) ; 9 . 07 ( 1 H , br . s ) ; 10 . 3  
 ( 1 H , br . s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物  
 10 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M  
 リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 40 : 60 ; 検出器 UV 254 nm ; 流速 1 .  
 0 ml / 分 ; 試料濃度 1 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>23</sub> H<sub>21</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> S · 1  
 H<sub>2</sub> O についての計算値 , % : C 60 . 91 , H 5 . 11 , N 9 . 27 , S 7  
 . 07 . 実測値 , % : C 61 . 01 , H 5 . 15 , N 8 . 75 , S 6 . 65 .  
 【 0553 】

#### 実施例 88

3 - [ 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸  
 メチルエステル ( 4 v )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸  
 メチルエステル ( 3 ) 及び 2 , 4 - ジフルオロフェニルアミンから黄色結晶の形態で得た  
 。収率 70 %。<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , HMDSO ) , : 3 . 82 ( 3 H ,  
 s ) ; 6 . 49 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 00 ( 1 H , t , J =  
 8 Hz ) ; 5 . 89 - 6 . 69 ( 7 H , m ) .

【 0554 】

#### 実施例 89

3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸  
 ( 5 v )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスル  
 ファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 v ) 及び水酸化ナトリウムから  
 白色固体の形態で得た。収率 66 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) ,  
 : 6 . 56 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 96 - 8 . 09 ( 9 H ,  
 m ) ; 10 . 13 ( 1 H , br . s ) .

【 0555 】

#### 実施例 90

3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイ  
 ルクロライド ( 6 v )

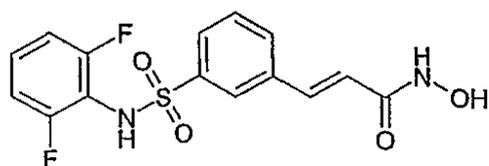
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスル  
 ファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 v ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の  
 収率 約 98 % ( 黄色油状物 ) .

【 0556 】

#### 実施例 91

3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロ  
 キシ - アクリルアミド ( 7 v ) ( PX 117790 )

【 化 117 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 v ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 26 %。M . p . 79 - 82 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 6 . 47 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 89 - 7 . 89 ( 8 H , m ) ; 9 . 07 ( 1 H , br . s ) ; 10 . 02 ( 1 H , br . s ) ; 10 . 73 ( 1 H , br . s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 7 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 35 : 65 ; 検出器 UV 220 nm ; 流速 1 . 4 ml / 分 ; 試料濃度 0 . 5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> F<sub>2</sub> S · 1 EtOH についての計算値 , % : C 51 . 00 , H 4 . 53 , N 7 . 00 , S 8 . 01 . 実測値 , % : C 50 . 84 , H 4 . 60 , N 6 . 78 , S 7 . 76 .

10

20

30

40

## 【 0557 】

## 実施例 9 2

3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 w )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロホルム - フェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 2 - フルオロフェニルアミンから白色結晶の形態で得た。収率 65 %。<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , HMDSO ) , : 3 . 80 ( 3 H , s ) ; 6 . 44 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 71 - 7 . 22 ( 4 H , m ) ; 7 . 44 - 7 . 93 ( 6 H , m ) .

## 【 0558 】

## 実施例 9 3

3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 w )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 w ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 50 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 6 . 58 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 04 - 7 . 36 ( 4 H , m ) ; 7 . 51 - 8 . 09 ( 5 H , m ) .

## 【 0559 】

## 実施例 9 4

3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 w )

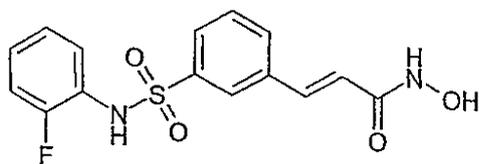
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 w ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率約 98 % ( 黄色油状物 ) .

## 【 0560 】

## 実施例 9 5

3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 w ) ( PX 117787 )

## 【 化 118 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 w ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 30 %。M . p . 102 - 103 .  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 6 . 44 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 96 - 7 . 24 ( 4H , m ) ; 7 . 43 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 49 - 7 . 91 ( 4H , m ) ; 9 . 04 ( 1H , br s ) ; 10 . 13 ( 1H , br s ) ; 10 . 73 ( 1H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 4 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 35 : 65 ; 検出器 UV 220 nm ; 流速 1 . 4 ml / 分 ; 試料濃度 0 . 5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> F S · 0 . 9 EtOH についての計算値 , % : C 53 . 41 , H 4 . 91 , N 7 . 41 . 実測値 , % : C 53 . 79 , H 4 . 62 , N 7 . 13 .

10

20

30

40

## 【 0561 】

## 実施例 96

3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 x )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニル - フェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 3 - フルオロフェニルアミンから白色結晶の形態で得た。収率 80 %。  $^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> , HMDSO ) , : 3 . 78 ( 3H , s ) ; 6 . 42 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 64 - 8 . 02 ( 10H m ) .

## 【 0562 】

## 実施例 97

3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 x )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 x ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 60 %。  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 6 . 56 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 80 - 7 . 36 ( 4H , m ) ; 7 . 49 - 8 . 09 ( 6H , m ) .

## 【 0563 】

## 実施例 98

3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 x )

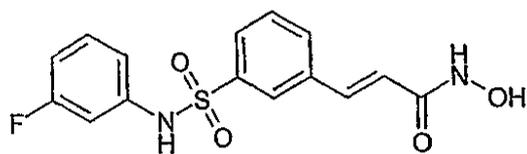
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 x ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率約 99 % ( 黄色油状物 ) .

## 【 0564 】

## 実施例 99

3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 7 x ) ( PX117788 )

## 【 化 119 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 x ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 65 %。M . p . 130 - 133 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 6 . 52 ( 1H , d , J = 15 . 8 Hz ) ; 6 . 75 - 6 . 97 ( 4H , m ) ; 7 . 17 - 7 . 32 ( 1H , m ) ; 7 . 47 ( 1H , d , J = 15 . 8 Hz ) ; 7 . 58 ( 1H , t , J = 7 . 8 Hz ) ; 7 . 67 - 7 . 85 ( 2H , m ) ; 7 . 94 ( 1H , s ) ; 9 . 19 ( 1H , br s ) ; 10 . 89 ( 1H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 5 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 40 : 60 ; 検出器 UV 254 nm ; 流速 1 . 5 ml / 分 ; 試料濃度 0 . 5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> F S · 0 . 65 EtOH についての計算値 , % : C 53 . 45 , H 4 . 65 , N 7 . 65 , S 8 . 75 . 実測値 , % : C 53 . 54 , H 4 . 32 , N 7 . 37 , S 8 . 50 .

10

20

30

40

50

## 【 0565 】

## 実施例 100

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 y )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) - アクリル酸メチルエステル ( 3 ) 及び 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) アニリンから白色固体として得た。収率 55 %。<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , HMDSO ) , : 3 . 68 ( 3H , s ) , 3 . 80 ( 3H , s ) ; 6 . 39 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 77 ( 1H , d , J = 8 . 4 Hz ) ; 7 . 11 ( 1H , s ) ; 7 . 20 - 7 . 95 ppm ( 7H , m ) .

## 【 0566 】

## 実施例 101

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 y )

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 4 y ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 80 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 60 ( 3H , s ) ; 6 . 54 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 07 ( 1H , d , J = 8 . 4 Hz ) ; 7 . 45 - 7 . 97 ( 8H , m ) ; 9 . 70 ppm ( 1H , br s ) .

## 【 0567 】

## 実施例 102

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 6 y )

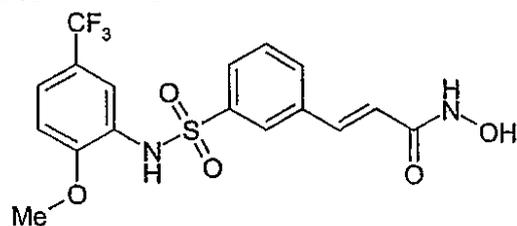
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 5 y ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 98 % ( 黄色油状物 ) .

## 【 0568 】

## 実施例 103

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 7 y ) ( PX117791 )

## 【化120】



類似の方法を用いて、標題の化合物を3-[3-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(6y)及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率64%。M.p. 207 (dec.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 3.57 (3H, s); 6.52 (1H, d, J=15.8 Hz); 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.36-8.09 (7H, m); 9.11 (1H, br s); 9.98 (1H, s); 10.82 (1H, s)。Symmetry C<sub>8</sub>カラムによるHPLC分析: 不純物1.8% (カラムサイズ3.9 x 150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5), 50:50; 検出器UV 254 nm; 流速0.9 ml/分; 試料濃度0.5 mg/ml)。元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値, %: C 49.04, H 3.63, N 6.78。実測値, %: C 49.39, H 3.41, N 6.66。

10

20

## 【0569】

## 実施例 104

3-{3-[(フラン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリル酸メチルエステル(4z)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-(3-クロロスルホニルフェニル)-アクリル酸メチルエステル(3)及びフルフリルアミンから白色固体として得た。収率87%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 3.73 (3H, s); 4.05 (2H, d, J=6.4 Hz); 6.20 (2H, m); 6.71 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.38-8.38 (7H, m)。

30

## 【0570】

## 実施例 105

3-{3-[(フラン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリル酸(5z)

類似の方法を用いて、標題の化合物を3-{3-[(フラン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリル酸メチルエステル(4z)及び水酸化ナトリウムから得た。収率89%。

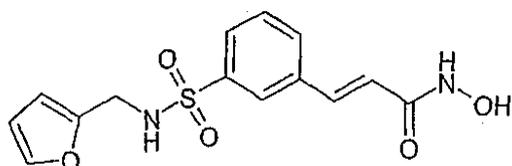
## 【0571】

## 実施例 106

3-{3-[(フラン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-N-ヒドロキシアクリルアミド(7z)(PX117710)

40

## 【化121】



3-{3-[(フラン-2-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリル酸(5z)(0.17g, 0.55 mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 ml)溶液に、0 でエチルクロロホルメート(0.072g, 0.66 mmol)及びトリエチルアミン(0.1 ml, 0.72 mmol)を添加し、生じた混合物を15分間攪

50

拌した。KOH (0.058 g, 1.04 mmol) のメタノール (0.25 ml) 攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.072 g, 1.04 mmol) のメタノール (0.7 ml) 溶液を 0 で添加した。その混合物を 15 分間攪拌し、沈殿した KCl を除去し、濾液をその最初の溶液に加えた。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、その混合物を 1 N  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液と酢酸エチルとに分配した。有機相を水、飽和 NaCl で洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン及び酢酸エチルで連続的に洗浄して標題の化合物を得た (0.057 g, 32%)。M.p. 165.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , HMDSO) : 4.03 (2H, d,  $J=6.4$  Hz); 6.23 (2H, m); 6.54 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.38 - 8.05 (6H, m); 8.20 (1H, t,  $J=6.4$  Hz); 9.09 (1H, br s); 10.83 (1H, br s). Zorbax SB-C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 8% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 メタノール - 0.1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 30~90% のグラジエント; 検出器 UV 270 nm; 流速 1.5 ml/分; 試料濃度 1.0 mg/ml). 元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  についての計算値, %: C 52.17, H 4.38, N 8.69. 実測値, %: C 51.87, H 4.39, N 8.41.

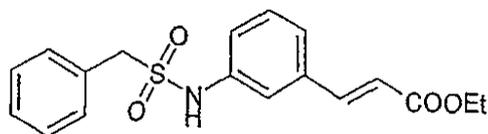
10

【0572】

## 実施例 107

3 - (4 - ((フェニルメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)アクリル酸エチルエステル (9) 20

【化122】



- トルエンスルホニルクロライド (1.0 g, 5.2 mmol) を、4 - アミノ桂皮酸エチルエステル (1.0 g, 5.2 mmol)、ピリジン (0.42 ml, 5.2 mmol) 及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に添加し、生じた溶液を周囲温度で 12 時間攪拌した。次いで、その溶液をさらに 8 時間加熱還流した。その混合物を周囲温度まで冷却させてジクロロメタン (100 ml) で希釈し、10% クエン酸水溶液 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、及び水 (2 x 20 ml) で洗浄した。有機抽出物を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過して溶媒を減圧下で除去した。

30

粗生成物を、溶離液として酢酸エチル B ヘキサン (1:10) ~ 酢酸エチルのグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を黄色固体として得た (0.80 g, 45%)。t<sub>R</sub> 5.18 (254 nm, 3.0 ml/分, 5% ACN / 95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA) を 3.5 分間にわたって、次いで 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA) を 2.5 分間, m/z [ES] 368 [M - Na]<sup>+</sup>.

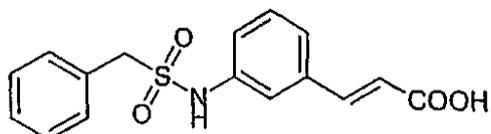
40

【0573】

## 実施例 108

3 - (4 - ((フェニルメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)アクリル酸 (10)

【化123】



50

1 M水酸化リチウム水溶液 (2.9 ml, 2.9 mmol) 水溶液を 3 - (4 - ((フェニルメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)アクリル酸エチルエステル (9) (500 mg, 1.45 mmol) のジオキサン (4 ml) 溶液に添加した。生じた溶液を周囲温度で 2 時間攪拌した。追加の 1 M水酸化リチウム水溶液 (2.9 ml, 2.9 mmol) を添加し、その反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その溶液を +4 で 16 時間保管した。

溶媒を減圧下で除去し、その残渣に酢酸エチル (15 ml) を添加した。生じた混合物を水 (2 x 10 ml) で洗浄した。水溶性抽出物を一緒にし、1 M 塩酸水溶液で pH 4 に酸性化した。その酸性化した溶液を酢酸エチル (4 x 10 ml) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (10 ml) で洗浄して乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で留去した。

10

粗生成物を溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を黄色固体として得た (320 mg, 70%)。t<sub>R</sub> 4.56 (254 nm, 3.0 ml/分, 5% ACN / 95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA を 3.5 分間にわたって、次いで 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA で 2.5 分間), m/z [ES] 316 [M+TFA]<sup>-</sup> 及び 430 [M+TFA]<sup>-</sup>。

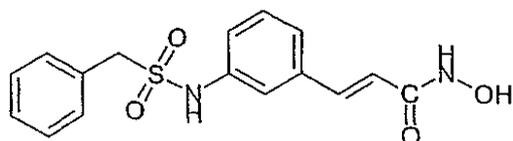
【0574】

#### 実施例 109

3 - (4 - ((フェニルメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)アクリル酸 ヒドロキシアミド (11) (PX089343)

20

【化124】



N-Fmoc-ヒドロキシルアミン 2-クロロトリチル樹脂 (0.80 g, 0.57 mmol) (カルバイオケム - ノババイオケム: Calbiochem - Novabiochem Corp., Nottingham, UK) をピペリジンのジクロロメタン溶液 (20/80, v/v) (5 ml) で膨潤させ、次いで周囲温度で 2 時間攪拌した。樹脂を濾別し、1-メチルピロリジノン (5 ml)、交互にメタノール (4 x 5 ml) 及びジクロロメタン (4 x 5 ml) で、最後にジエチルエーテル (5 ml) で洗浄した。

30

その樹脂を反応容器に入れ、ジクロロメタン (2 ml) で膨潤させた。膨潤した樹脂を 3 - (4 - ((フェニルメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)アクリル酸 (10) (90 mg, 0.28 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (アルドリッチ: Aldrich, Dorset, UK) (77 mg, 0.57 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU) (216 mg, 0.57 mmol) (アルドリッチ: Aldrich, Dorset, UK)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (198 µl, 1.14 mmol) 及びジクロロメタンと N,N-ジメチルホルムアミドとの混合物 (4:1, v/v) (5 ml) で処理した。生じた混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。

40

その樹脂を濾別し、1-メチルピロリジノン (5 ml)、交互にメタノール (4 x 5 ml) 及びジクロロメタン (4 x 5 ml) で、最後にジエチルエーテル (5 ml) で洗浄した。その樹脂を反応容器に入れ、ジクロロメタン (2 ml) で膨潤させた。膨潤した樹脂をトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (5/95, v/v) (3 ml) で処理し、生じた混合物を周囲温度で 90 分攪拌した。混合物を濾過し、樹脂をメタノール (2 x 5 ml) で洗浄した。一緒にした濾液から減圧下で溶媒を除去した。

50

得られた粗生成物を、150 × 21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C<sub>18</sub> カラムを用い、10分間にわたる5% ACN / 95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFAのグラジエントで溶離するプレパラティブ HPLCにより精製した。流速は25 ml / 分であり、検出器は254 nmに設定された。目的生成物を含有する画分を減圧下で濃縮し、生じた残渣をジオキサンと水との混合物から凍結乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た(1.2 mg, 14%)。t<sub>R</sub> 4.11 (254 nm, 3.0 ml / 分, 5% ACN / 95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFAを3.5分間にわたって、次いで95% ACN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFAを2.5分間), m/z [ES]<sup>-</sup> 317 [M-H]<sup>-</sup> and 311 [M+H]<sup>-</sup>。

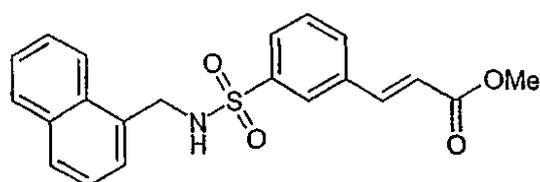
10

【0575】

## 実施例 110

3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (14a)

【化125】



20

3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 ) ( 0.4 g, 1.53 mmol ) のジオキサン ( 5 ml ) 溶液を 1 - ナフタレンメチルアミン ( 0.24 g, 1.53 mmol ) を含むジオキサン ( 1 ml ) と NaHCO<sub>3</sub> ( 0.25 g, 3.06 mmol ) を含む水 ( 3 ml ) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで ( TLCにより監視 )、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を除去して、残渣を石油エーテル - 酢酸エチル ( 2 : 1, v / v ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た ( 0.44 g, 76% )。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ), δ : 3.74 ( 3 H, s ); 4.47 ( 2 H, d, J = 6.0 Hz ); 6.69 ( 1 H, d, J = 16.0 Hz ); 7.32 - 8.32 ( 13 H, m )。

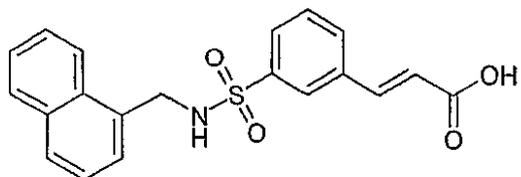
30

【0576】

## 実施例 111

3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸 ( 15a )

【化126】



40

3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル ( 14a ) ( 0.44 g, 1.15 mmol ) のメタノール ( 5 ml ) 懸濁液に、1 N NaOH 溶液 ( 3.45 ml, 3.45 mmol ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥して、標題の化合物を白色固体として得た ( 0.32 g, 76% )。

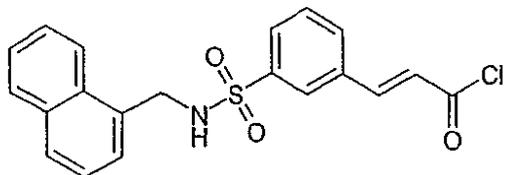
50

【0577】

## 実施例 112

3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリロイルクロライド (16a)

【化127】



10

3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸 (15a) (0.32 g, 0.87 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、塩化オキサリル (0.22 ml, 2.61 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して標題の化合物 (0.33 g, 98%) を得た。

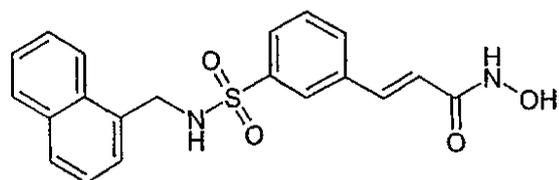
【0578】

## 実施例 113

N - ヒドロキシ - 3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリルアミド (17a) (PX117225)

20

【化128】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.30 g, 4.35 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (4 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で10分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - { 3 - [ (ナフタレン - 1 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリロイルクロライド (16a) (0.33 g) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水及び飽和 NaClで連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル - アセトニトリルから結晶化させて標題の化合物を淡いピンク色結晶として得た (0.13 g, 40%)。M.p. 177℃。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz); 6.58 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.29 - 8.38 (13H, m); 9.12 (1H, br s); 10.83 (1H, br s)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 1.5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 40:60; 試料濃度 0.25 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 220 nm)。元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 62.54, H 4.70, N 7.21。実測値, %: C 62.81, H 4.74, N 7.32。

30

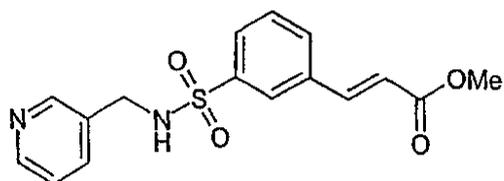
40

【0579】

## 実施例 114

3 - { 3 - [ (ピリジン - 3 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (14b)

【化129】



3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 ) ( 0 . 4 0 g , 1 . 5 3 m m o l ) のジオキサソ ( 5 m l ) 溶液を、3 - ( アミノメチル ) ピリジン ( 0 . 1 6 g , 1 . 4 8 m m o l ) を含むジオキサソ ( 1 m l ) と  $\text{NaHCO}_3$  ( 0 . 3 7 g , 4 . 4 9 m m o l ) を含む水 ( 3 m l ) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで ( T L C により監視 )、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水、飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン - メタノール ( 2 0 : 1 , v / v ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 3 5 g , 7 1 % )。 $^1\text{H NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ,  $\text{HMDSO}$  ) , : 3 . 7 6 ( 3 H , s ) ; 4 . 0 9 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 6 . 7 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 6 . 2 \text{ Hz}$  ) ; 7 . 2 9 ( 1 H , dd ,  $J = 8 . 0 \text{ and } 5 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 7 . 5 1 - 8 . 1 2 ( 6 H , m ) ; 8 . 2 7 ( 1 H , br t ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 8 . 3 1 - 8 . 5 0 ( 2 H , m )。

10

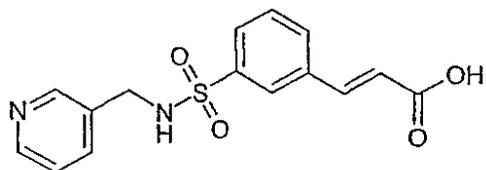
20

【 0 5 8 0 】

## 実施例 1 1 5

3 - { 3 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸 ( 1 5 b )

【 化 1 3 0 】



30

3 - { 3 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル ( 1 4 b ) ( 0 . 3 5 g , 1 . 0 5 m m o l ) のメタノール ( 4 . 3 m l ) 懸濁液に 1 N  $\text{NaOH}$  溶液 ( 3 . 1 5 m l , 3 . 1 5 m m o l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N  $\text{HCl}$  溶液で酸性化して反応媒体を  $\text{pH } 5$  として 3 0 分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して  $\text{P}_2\text{O}_5$  のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 2 8 g , 8 4 % )。

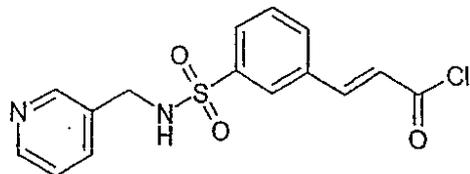
【 0 5 8 1 】

## 実施例 1 1 6

3 - { 3 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリロイルクロライド ( 1 6 b )

40

【 化 1 3 1 】



3 - { 3 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリル酸 ( 1 5 b ) ( 0 . 2 8 g , 0 . 8 8 m m o l ) のジクロロメタン ( 3 . 5 m l ) 懸

50

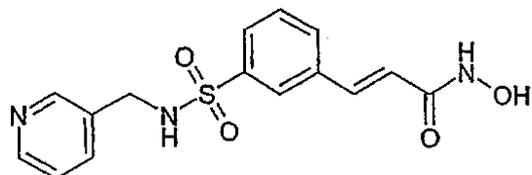
濁液に、塩化オキサリル (0.23 ml, 2.64 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.29 g, 98%)。

【0582】

実施例 117

N-ヒドロキシ-3-{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリルアミド (17b) (PX117250)

【化132】



10

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.31 g, 4.40 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (6.8 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で10分間攪拌した。その混合物に、粗3-{3-[(ピリジン-3-イルメチル)-スルファモイル]-フェニル}-アクリロイルクロライド (16b) (0.29 g, 0.86 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、得られた溶液を2N HClで酸性化して反応媒体をpH5とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄して、次いで溶媒を除去した。残渣を熱酢酸エチル及びメタノールで洗浄して標題の化合物を得た (0.12 g, 37%)。M.p. 191℃。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 4.05 (2H, d, J=6.4 Hz); 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.16-8.05 (7H, m); 8.16-8.49 (3H, m); 9.12 (1H, br s); 10.80 (1H, br s)。シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによるHPLC分析: 不純物 8% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 10:90; 試料濃度 0.4 mg/ml; 流速 1.3 ml/分; 検出器 UV 270 nm)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 (0.5%の無機不純物を含む), %: C 53.77, H 4.51, N 12.54。実測値, %: C 53.72, H 4.33, N 12.41。

20

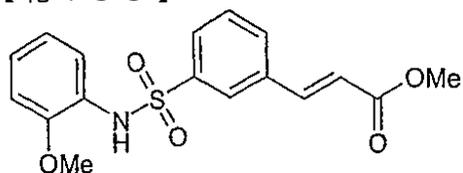
30

【0583】

実施例 118

3-[3-(2-メトキシ-フェニルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (14c)

【化133】



40

3-(3-クロロスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル (3) (0.40 g, 1.53 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液をo-アニシジン (0.19 g, 1.54 mmol) を含むジオキサン (1 ml) とNaHCO<sub>3</sub> (0.26 g, 3.06 mmol) を含む水 (3 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで (TLCにより監視)、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水、飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣を石油エーテル-酢酸エチル (2:1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテ

50

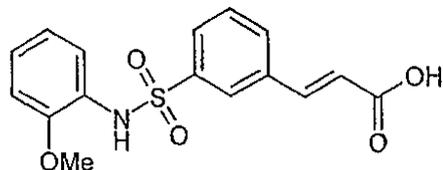
ルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た (0.42 g, 79%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.43 (3H, s); 3.72 (3H, s); 6.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.72 - 7.27 (4H, m); 7.45 - 8.12 (5H, m); 9.47 (1H, s)。

【0584】

実施例 119

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 15 c )

【化134】



10

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 14 c ) ( 0.42 g, 1.20 mmol ) のメタノール ( 5.5 ml ) 懸濁液に 1 N NaOH 溶液 ( 3.6 ml, 3.60 mmol ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を除去し、残渣を P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥して標題の化合物を白色固体として得た ( 0.37 g, 92% )。

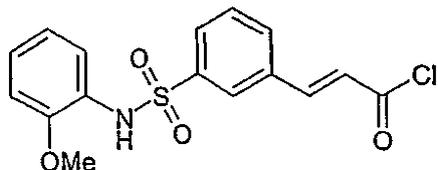
20

【0585】

実施例 120

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 16 c )

【化135】



30

3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 15 c ) ( 0.36 g, 1.04 mmol ) のジクロロメタン ( 4 ml ) 懸濁液に塩化オキサリル ( 0.27 ml, 3.12 mmol ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0.37 g, 97% )。

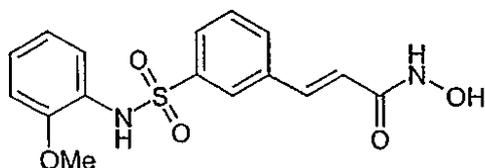
【0586】

実施例 121

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 17 c ) ( PX 117227 )

40

【化136】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0.36 g, 5.20 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 6 ml ) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 4.5 ml ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - [ 3 - ( 2 - メトキシ - フェニルスル

50

ファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロライド (16c) (0.37 g, 1.05 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、得られた溶液を2N HClで酸性化して酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄して、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルから抽出し、ジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (0.23 g, 64%)。M.p. 181. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 3.45 (3H, s); 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.76 - 7.96 (9H, m); 9.09 (1H, br s); 9.54 (1H, s); 10.78 (1H, br s)。Symmetry C8カラムによるHPLC分析: 不純物 1.3% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 35:65; 試料濃度 0.15 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 230 nm)。元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値, %: C 55.16, H 4.63, N 8.04。実測値, %: C 55.14, H 4.52, N 7.99。

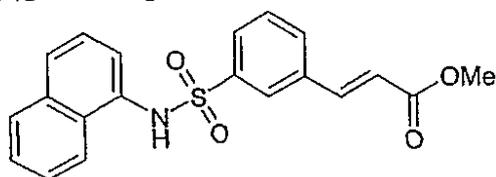
10

【0587】

## 実施例 122

3 - [3 - (ナフタレン - 1 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステル (14d)

【化137】



20

3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (3) (0.4 g, 1.53 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を、1 - アミノナフタレン (0.22 g, 1.53 mmol) を含むジオキサン (1 ml) と NaHCO<sub>3</sub> (0.26 g, 3.09 mmol) を含む水 (3 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで (TLCにより監視)、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水、飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣を石油エーテル - 酢酸エチル (2:1 ~ 1:1のグラジエント, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た (0.29 g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.69 (3H, s); 6.56 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.16 (1H, dd, J = 7.0 and 1.4 Hz); 7.27 - 8.14 (11H, m); 10.25 (1H, s)。

30

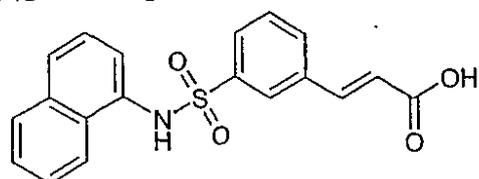
【0588】

## 実施例 123

3 - [3 - (ナフタレン - 1 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (15d)

40

【化138】



3 - [3 - (ナフタレン - 1 - イルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステル (14d) (0.29 g, 0.79 mmol) のメタノール (3 ml) 懸濁液に1N NaOH溶液 (2.4 ml, 2.4 mmol) を添加し、生じた混合物を周囲

50

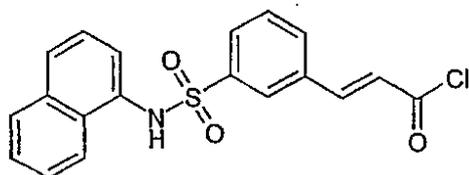
温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を2 N HCl 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄してP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た(0.22 g, 79%)。

【0589】

実施例 124

3-[3-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(16d)

【化139】



10

3-[3-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(15d)(0.22 g, 0.62 mmol)のジクロロメタン(2.5 ml)懸濁液に塩化オキサリル(0.16 ml, 1.86 mmol)及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た(0.23 g, 99%)。

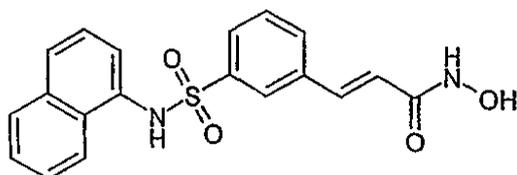
【0590】

20

実施例 125

N-ヒドロキシ-3-[3-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリルアミド(17d)(PX117228)

【化140】



30

ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.215 g, 3.1 mmol)のテトラヒドロフラン(3.5 ml)懸濁液に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2.7 ml)を添加し、生じた混合物を周囲温度で10分間攪拌した。その混合物に、粗3-[3-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(16d)(0.23 g)のテトラヒドロフラン(2.5 ml)溶液を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2 N HClとに分配した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて標題の化合物を得た(0.054 g, 24%)。M.p. 180℃。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 6.45 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.14 (1H, dd, J = 7.0 and 1.4 Hz); 7.31 - 8.14 (11 H, m); 9.09 (1H, br s); 10.27 (1H, s); 10.76 (1H, br s)。シンメトリー(Symmetry)C<sub>18</sub>カラムによるHPLC分析: 不純物4%(カラムサイズ3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液(pH 2.5), 40:60; 試料濃度 0.3 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 220 nm)。元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値, %: C 61.94, H 4.38, N 7.60。実測値, %: C 61.18, H 4.32, N 7.54。

40

【0591】

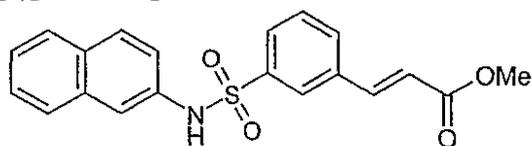
実施例 126

3-[3-(ナフタレン-2-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエ

50

ステル ( 1 4 e )

【化 1 4 1】



3 - ( 3 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 ) ( 1 . 0 g , 3 . 8 3 m m o l ) のジオキサン ( 1 0 m l ) 溶液を、2 - アミノナフタレン ( 0 . 5 5 g , 3 . 8 3 m m o l ) と  $\text{NaHCO}_3$  ( 0 . 4 8 g , 5 . 7 1 m m o l ) を含む水 ( 6 m l ) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで ( T L C により監視 )、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N H C l とに分配した。有機層を水、飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。溶媒を除去し、残渣を石油エーテル - 酢酸エチル ( 3 : 2 , v / v ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物を石油エーテル - 酢酸エチルから結晶化させて標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 5 2 g , 3 4 % )。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ,  $\text{HMDSO}$  ) , : 3 . 7 3 ( 3 H , s ) ; 6 . 6 7 ( 1 H , d ,  $J = 1 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 7 . 2 1 - 8 . 0 7 ( 1 1 H , m ) ; 8 . 1 6 ( 1 H , s ) ; 1 0 . 5 5 ( 1 H , s )。

10

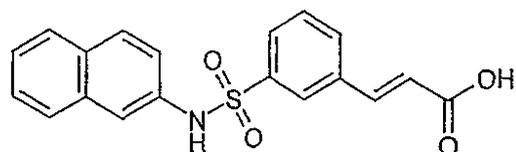
20

【 0 5 9 2 】

実施例 1 2 7

3 - [ 3 - ( ナフタレン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 1 5 e )

【化 1 4 2】



3 - [ 3 - ( ナフタレン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 1 4 e ) ( 0 . 2 5 g , 0 . 6 8 m m o l ) のメタノール ( 3 . 5 m l ) 懸濁液に 2 N  $\text{NaOH}$  溶液 ( 1 . 0 m l , 2 . 0 m m o l ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N H C l 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して  $\text{P}_2\text{O}_5$  のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 2 1 g , 8 7 % )。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ,  $\text{HMDSO}$  ) , : 6 . 5 6 ( 1 H , d ,  $J = 1 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ; 7 . 2 1 - 8 . 0 1 ( 1 1 H , m ) ; 8 . 1 2 ( 1 H , s ) ; 1 0 . 5 6 ( 1 H , b r s ) ; 1 2 . 5 4 ( 1 H , b r s )。

30

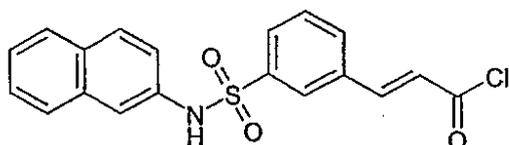
40

【 0 5 9 3 】

実施例 1 2 8

3 - [ 3 - ( ナフタレン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 1 6 e )

【化 1 4 3】



3 - [ 3 - ( ナフタレン - 2 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 1 5 e ) ( 0 . 2 1 g , 0 . 5 7 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 . 5 m l ) 懸濁液に塩化

50

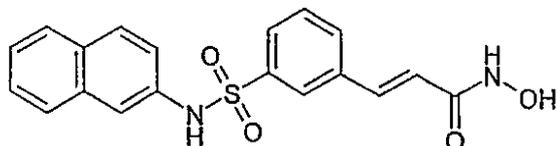
オキサリル (0.15 ml, 1.71 mmol) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.21 g, 95%)。

【0594】

実施例 129

N-ヒドロキシ-3-[3-(ナフタレン-2-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリルアミド (17e) (PX117445)

【化144】



10

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.2 g, 2.85 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2.3 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3-[3-(ナフタレン-2-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド (16e) (0.21 g) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣をジエチルエーテルと、石油エーテル-酢酸エチル (3:1) で洗浄し標題の化合物を得た (0.14 g, 68%)。M.p. 164 °C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.16 - 7.89 (12H, m); 7.98 (1H, br s); 10.52 (1H, s); 10.76 (1H, br s)。シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 50:50; 試料濃度 0.5 mg/ml; 流速 0.8 ml/分; 検出器 UV 220 nm)。元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 61.94, H 4.38, N 7.60。実測値, %: C 61.44, H 4.39, N 7.48。

20

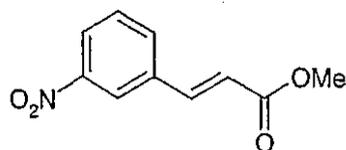
30

【0595】

実施例 130

3-(3-ニトロ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル (22)

【化145】



塩化アセチル (6.5 ml, 0.09 mol) をメタノール (130 ml) に -15 °C で滴下した。その反応混合物を 30 分攪拌すると同時に、0 °C まで昇温させた。その混合物に 3-(3-ニトロ-フェニル)-アクリル酸 (21) (25 g, 0.13 mol) を 0 °C で少量ずつ添加し、生じた反応混合物を周囲温度で終夜攪拌した。生成した沈殿を濾取してメタノールで洗浄し、乾燥して標題の化合物を白色結晶の形態で得た (26.58 g, 98%)。

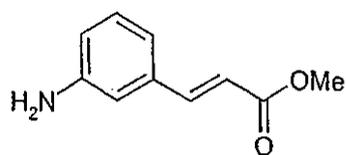
40

【0596】

実施例 131

3-(3-アミノ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル (23)

【化146】



3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (22) (10.0 g, 48 mmol) と  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (54 g, 240 mmol) を含む無水エタノール (200 ml) との混合物を 80 で 1 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却させ、次いで溶媒をバキュームロータリーエバポレーターにより部分的に蒸発させた (約 1/2 容積まで)。残渣を氷水に注ぎ、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で中和 (pH 7) し、生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。抽出物を少量のシリカゲルを通して濾過し、蒸発させて純粋な標題の化合物を白色結晶の形態で得た (8.5 g, 99%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO), : 3.69 (2H, br s); 3.79 (3H, s); 6.39 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz); 6.61 - 7.03 (3H, m); 7.18 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz); 7.62 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz)。

10

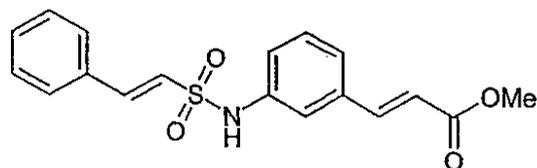
【0597】

## 実施例 132

3 - {3 - [(E) - 2 - フェニルエテンシルホニルアミノ]フェニル} アクリル酸メチルエステル (25a)

20

【化147】



(E) - 2 - フェニルエテンシルホニルクロライド (24a) (0.59 g, 2.82 mmol) のジオキサン (3 ml) 溶液を、3 - (3 - アミノフェニル) - アクリル酸メチルエステル (23) (0.50 g, 2.82 mmol) を含むジオキサン (12 ml) と  $\text{NaHCO}_3$  (0.36 g, 4.28 mmol) を含む水 (8 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで (TLC により監視)、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2N  $\text{HCl}$  とに分配した。有機層を水、飽和  $\text{NaCl}$  で連続的に洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を除去し、残渣をクロロホルム - 酢酸エチル (100 : 2, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフにかけて、標題の化合物を白色固体として得た (0.68 g, 70%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO), : 3.78 (3H, s); 6.39 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz); 6.77 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz); 6.78 (1H, s); 7.17 - 7.48 (9H, m); 7.49 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz); 7.58 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz)。

30

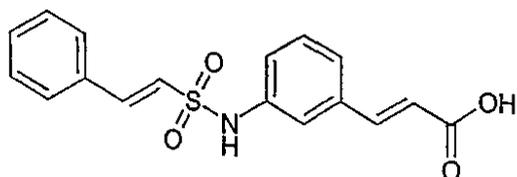
40

【0598】

## 実施例 133

3 - {3 - [(E) - 2 - フェニルエテンシルホニルアミノ]フェニル} アクリル酸 (26a)

【化148】



3 - { 3 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテンスルホニルアミノ ] フェニル } アクリル酸メチルエステル ( 25 a ) ( 0 . 30 g , 0 . 87 mmol ) のメタノール ( 4 ml ) 懸濁液に 1 N NaOH 溶液 ( 2 . 62 ml , 2 . 62 mmol ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和 NaCl で洗浄し、( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 乾燥した。溶媒を蒸発させて、残渣を P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 26 g , 90% ) 。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 6 . 41 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 12 - 7 . 51 ( 9H , m ) ; 7 . 55 - 7 . 81 ( 3H , m ) ; 10 . 16 ( 1H , br s ) , 12 . 32 ( 1H , br s ) 。

10

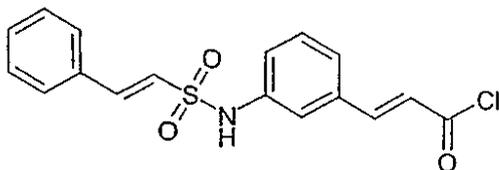
【 0599 】

実施例 134

3 - { 3 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテンスルホニルアミノ ] フェニル } アクリロイルクロライド ( 27 a )

20

【 化 149 】



3 - { 3 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテンスルホニルアミノ ] フェニル } アクリル酸 ( 26 a ) ( 0 . 26 g , 0 . 79 mmol ) のジクロロメタン ( 3 . 5 ml ) 懸濁液に塩化オキサリル ( 0 . 21 ml , 2 . 37 mmol ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0 . 27 g , 98% ) 。

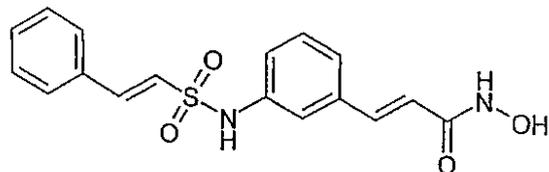
30

【 0600 】

実施例 135

N - ヒドロキシ - 3 - { 3 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテンスルホニルアミノ ] フェニル } アクリルアミド ( 28 a ) ( PX 117446 )

【 化 150 】



40

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 27 g , 3 . 88 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 ml ) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 3 ml ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - { 3 - [ ( E ) - 2 - フェニルエテンスルホニルアミノ ] フェニル } アクリロイルクロライド ( 27 a ) ( 0 . 27 g , 0 . 77 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 3 . 5 ml ) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルから結

50

晶化させ、ジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色結晶として得た (0.115 g, 42%)。M.p. 171.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 6.38 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H); 7.07-7.80 (m, 12H); 9.03 (br s, 1H); 10.16 (s, 1H); 10.76 (br s, 1H)。シンメトリー (Symmetry)  $C_{18}$  カラムによる HPLC 分析 : 不純物 1% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 35:65; 試料濃度 0.4 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 254 nm)。元素分析:  $C_{17}H_{16}N_2O_4S$  についての計算値, %: C 59.29, H 4.68, N 8.13。実測値, %: C 59.13, H 4.70, N 7.92。

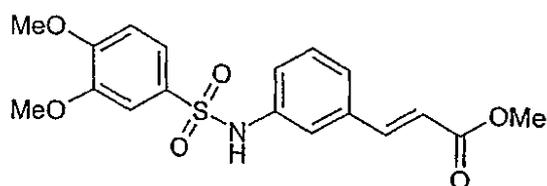
10

## 【0601】

## 実施例 136

3-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (25b)

## 【化151】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド (24b) 及び 3-(3-アミノフェニル)アクリル酸メチルエステル (23) から白色固体として得た。収率 77%。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO), : 3.69 (3H, s); 3.72 (3H, s); 3.78 (3H, s); 6.45 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.94-7.67 (8H, m); 10.23 ppm (1H, br s)。

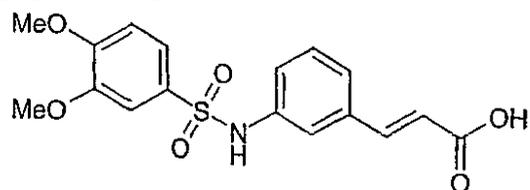
## 【0602】

## 実施例 137

3-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-アクリル酸 (26b)

30

## 【化152】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (25b) 及び水酸化ナトリウムから得た。粗生成物の収率 約 95%。

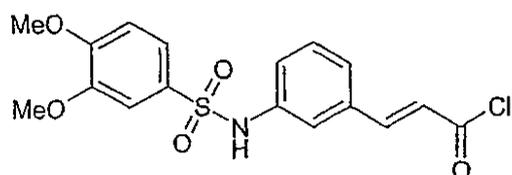
40

## 【0603】

## 実施例 138

3-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-フェニル]-アクリロイルクロライド (27b)

## 【化153】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 26 b ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 98 % ( 黄色油状物 ) 。

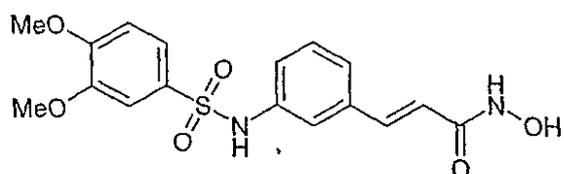
【 0604 】

10

実施例 139

3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アクリルアミド ( 28 b ) ( P X 1 1 7 7 8 0 )

【 化 154 】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 27 b ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 32 %。M . p . 158 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 3 . 72 ( 3 H , s ) ; 3 . 80 ( 3 H , s ) ; 6 . 36 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 6 . 89 - 7 . 52 ( 8 H , m ) ; 9 . 03 ( 1 H , br s ) ; 10 . 16 ( 1 H , br s ) ; 10 . 78 ( 1 H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 2 . 5 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 30 : 70 ; 検出器 UV 254 nm ; 流速 1 . 3 ml / 分 ; 試料濃度 0 . 5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>17</sub> H<sub>18</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub> S についての計算値 , % : C 53 . 96 , H 4 . 79 , N 7 . 40 . 実測値 , % : C 53 . 74 , H 4 . 71 , N 7 . 35 .

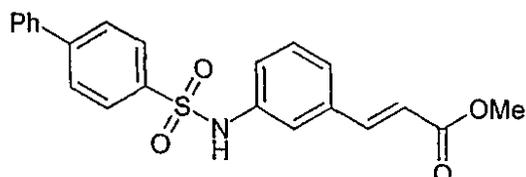
30

【 0605 】

実施例 140

3 - [ 3 - ( ピフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 25 c )

【 化 155 】



40

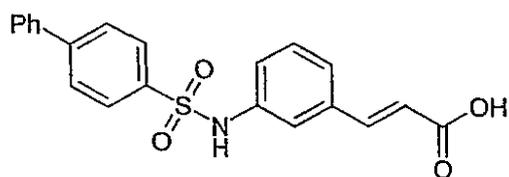
類似の方法を用いて、標題の化合物をピフェニル - 4 - スルホニルクロライド ( 24 c ) 及び 3 - ( 3 - アミノフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 23 ) から白色固体として得た。収率 78 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 71 ( 3 H , s ) ; 6 . 43 ( 1 H , d , J = 16 . 0 Hz ) ; 7 . 12 - 8 . 11 ( 14 H , m ) ; 10 . 49 ppm ( 1 H , br s ) 。

【 0606 】

実施例 141

50

3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 26c )  
【化156】



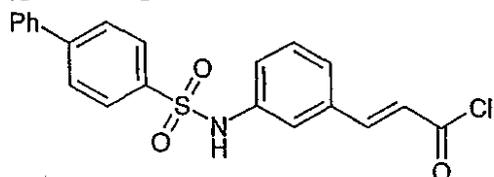
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ )  
- フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 25c ) 及び水酸化ナトリウムから得た。粗 10  
生成物の収率 約 87%。

【0607】

実施例 142

3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリロイルクロライ  
ド ( 27c )

【化157】



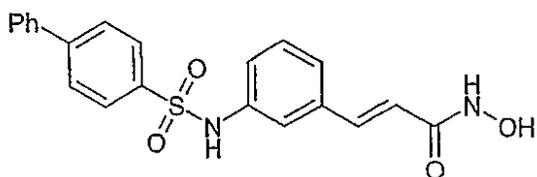
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ )  
- フェニル ] - アクリル酸 ( 26c ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約  
98% ( 黄色油状物 )。

【0608】

実施例 143

3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - アク  
リルアミド ( 28c ) ( P X 1 1 7 7 8 1 )

【化158】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ )  
- フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 27c ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得  
た。収率 20%。M. p. 115 . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) 40  
: 6.38 ( 1H , d , J = 16.0 Hz ) ; 6.98 - 7.65 ( 10H  
, m ) ; 7.87 ( 4H , s ) ; 9.03 ( 1H , br s ) ; 10.45 ( 1  
H , br s ) ; 10.78 ( 1H , br s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによ  
る HPLC 分析 : 不純物 2.5% ( カラムサイズ 3.9 x 150 mm ; 移動相  
アセトニトリル - 0.1M リン酸緩衝液 ( pH 2.5 ) , 50 : 50 ; 検出器 UV  
254 nm ; 流速 1.0 ml / 分 ; 試料濃度 0.5 mg / ml ) . 元素分析 :  
C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 ( 1.3% の無機不純物を含む ) , % : C  
63.11 , H 4.54 , N 7.01 . 実測値 , % : C 63.16 , H 4.5  
3 , N 6.93 .

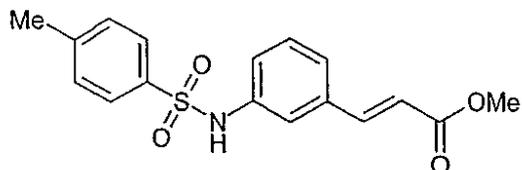
【0609】

実施例 144

50

3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 2 5 d )

【化 1 5 9】



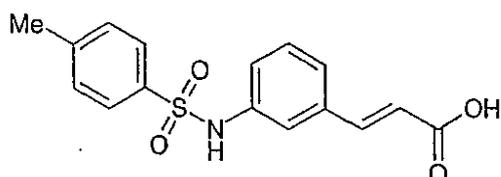
類似の方法を用いて、標題の化合物をトリルスルホニルクロライド ( 2 4 d ) 及び 3 - ( 3 - アミノフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 2 3 ) から白色固体として得た。収率 7 8 % 。  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , TMS ) , : 2 . 3 8 ( 3 H , s ) ; 3 . 7 8 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 4 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 \text{ Hz} ) ; 6 . 8 0 ( 1 H , br , s ) ; 7 . 0 0 - 7 . 7 6 ( 9 H , m ) 。

【 0 6 1 0 】

実施例 1 4 5

3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 2 6 d )

【化 1 6 0】



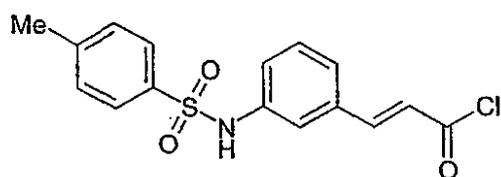
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 2 5 d ) 及び水酸化ナトリウムから得た。粗生成物の収率 約 9 1 % 。

【 0 6 1 1 】

実施例 1 4 6

3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 2 7 d )

【化 1 6 1】



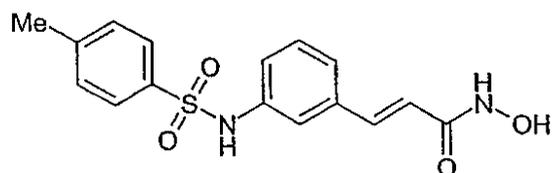
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 2 6 d ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 9 8 % ( 黄色油状物 ) 。

【 0 6 1 2 】

実施例 1 4 7

N - ヒドロキシ - 3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 2 8 d ) ( P X 0 8 9 3 4 2 )

【化 1 6 2】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 2 7 d ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 8 2 %。M . p . 1 4 7 . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) : 2 . 3 2 ( s , 3 H ) ; 6 . 3 6 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) ; 6 . 9 4 - 7 . 7 6 ( m , 9 H ) ; 9 . 0 3 ( b r s , 1 H ) ; 1 0 . 3 2 ( s , 1 H ) ; 1 0 . 7 8 p p m ( b r s , 1 H ) . シンメトリー ( S y m m e t r y ) C <sub>1 8</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 < 1 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( p H 2 . 5 ) , 3 5 : 6 5 ; 検出器 U V 2 2 0 n m ; 流速 1 . 0 m l / 分 ; 試料濃度 1 . 0 m g / m l ) . 元素分析 : C <sub>1 6</sub> H <sub>1 6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S についての計算値 , % : C 5 7 . 8 2 , H 4 . 8 5 , N 8 . 4 3 . 実測値 , % : C 5 7 . 7 3 , H 4 . 8 6 , N 8 . 3 6 .

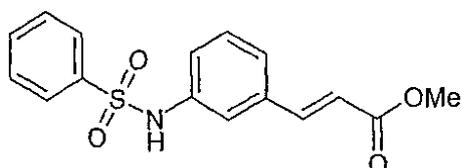
10

## 【 0 6 1 3 】

## 実施例 1 4 8

3 - [ 3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 2 5 e )

## 【 化 1 6 3 】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物をベンゼンスルホニルクロライド ( 2 4 e ) 及び 3 - ( 3 - アミノフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 2 3 ) から白色固体として得た。収率 8 5 %。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , T M S ) , : 3 . 7 8 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 4 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 6 . 7 4 ( 1 H , b r , s ) ; 6 . 9 8 - 7 . 8 3 ( 1 0 H , m ) .

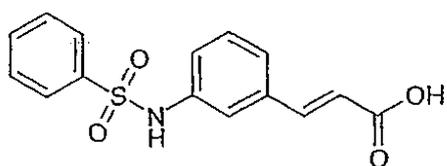
## 【 0 6 1 4 】

## 実施例 1 4 9

3 - [ 3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 2 6 e )

30

## 【 化 1 6 4 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 2 5 e ) 及び水酸化ナトリウムから得た。粗生成物の収率 約 8 8 % .

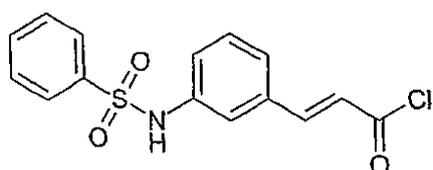
## 【 0 6 1 5 】

40

## 実施例 1 5 0

3 - [ 3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 2 7 e )

## 【 化 1 6 5 】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) -

50

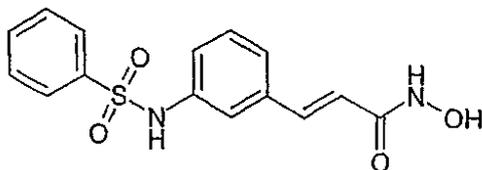
フェニル] - アクリル酸 (26e) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率 約 98% (黄色油状物)。

【0616】

実施例 151

3 - (3 - ベンゼンスルホニルアミノ - フェニル) - N - ヒドロキシ - アクリルアミド (PX089344)

【化166】



10

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [3 - (ベンゼン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - アクリロイルクロライド (27e) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 86%。M. p. 172。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO) : 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H); 6.96 - 7.92 (m, 10H); 9.03 (br s, 1H); 10.38 (s, 1H); 10.78 ppm (br s, 1H)。シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 < 3% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 35:65; 検出器 UV 220 nm; 流速 0.8 ml/分; 試料濃度 1.0 mg/ml)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80。実測値, %: C 56.48, H 4.57, N 8.45。

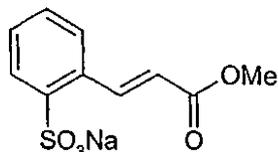
20

【0617】

実施例 152

2 - (2 - メトキシカルボニル - ビニル) ベンゼンスルホン酸ナトリウム (32)

【化167】



30

2 - ホルミルベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (31) (tech., 純度 75%; 1.33 g, 4.79 mmol)、炭酸ナトリウム (1.32 g, 9.56 mmol)、及びトリメチルホスホノ酢酸 (1.05 g, 5.77 mmol) を含む水 (2.5 ml) の混合物を周囲温度で 1 時間激しく攪拌した。沈殿を濾取し、メタノールで注意深く洗浄した。メタノール抽出物を蒸発させて標題の化合物を白色固体として得た (0.66 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.72 (3H, s); 6.43 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.18 - 7.96 (4H, m); 8.83 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

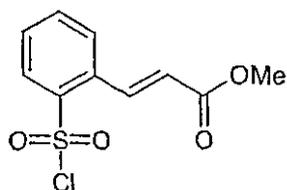
40

【0618】

実施例 153

3 - (2 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (33)

【化168】



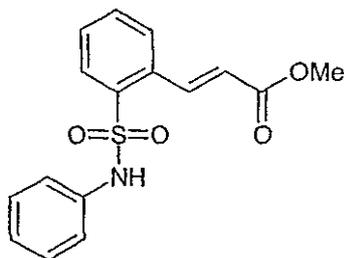
2 - (2 - メトキシカルボニル - ビニル) ベンゼンスルホネート (32) (0.63 g, 2.38 mmol) のベンゼン (2 ml) 溶液に、塩化チオニル (1.43 g, 12.00 mmol) 及び 3 滴のジメチルホルムアミドを添加し、生じた懸濁液を還流温度で 1.5 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣をベンゼン (5 ml) に溶解した。そのベンゼン溶液を濾過し、濾液を蒸発させて標題の化合物を油状物として得た (0.47 g, 71%)。

【0619】

実施例 154

3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (34a)

【化169】



20

アニリン (0.33 g, 3.53 mmol) とピリジン (1 ml) との混合物に、3 - (2 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (33) (0.45 g, 1.72 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を添加し、生じた溶液を 50 で 1 時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 10% HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル - クロロホルム (1 : 7, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (0.33 g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), : 3.86 (3H, s); 6.27 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.69 (1H, br s); 6.87 - 7.67 (8H, m); 7.94 - 8.13 (1H, m); 8.49 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

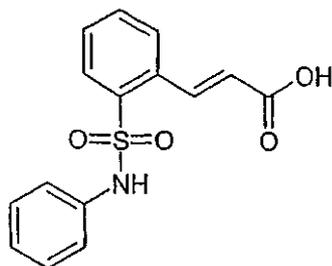
30

【0620】

実施例 155

3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸 (35a)

【化170】



40

3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (34a) (0.30 g, 0.94 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、1N NaOH 溶液 (2.82 ml, 2.82 mmol) を添加して、生じた溶液を周囲温度で終

50

夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を10% HCl溶液で酸性化して、周囲温度で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄してP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のデシケーターで乾燥した。標題の化合物(0.2 g, 70%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.40 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.93 - 7.32 (5H, m); 7.45 - 8.00 (5H, m); 8.47 (1H, d, J = 16.0 Hz); 10.59 (1H, br s)。

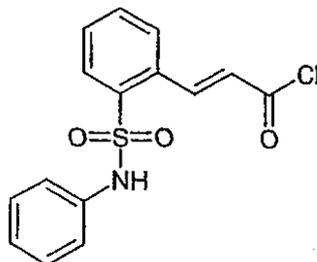
【0621】

実施例 156

3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリロイルクロライド (36a)

10

【化171】



3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリル酸 (35a) (0.18 g, 0.59 mmol) のジクロロメタン (3.0 ml) 懸濁液に塩化オキサリル (0.18 ml, 2.06 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40 で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.19 g, 99%)。

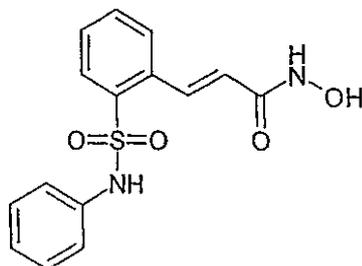
20

【0622】

実施例 157

N - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルスルファモイルフェニル) アクリルアミド (37a) (PX116242)

【化172】



30

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.21 g, 3.01 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2.6 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で25分間攪拌した。その混合物に、3 - (2 - フェニルスルファモイル - フェニル) - アクリロイルクロライド (36a) (0.19 g, 0.59 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水及び飽和 NaClで連続的に洗浄し、溶媒を除去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、アセトニトリルから結晶化させて標題の化合物を白色結晶として得た (0.056 g, 30%)。

40

m.p. 205 - 206.5 . <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.37 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.99 - 8.04 (10H, m); 8.23 (1H, d, J = 16.0 Hz); 10.55 (1H, s); 10.83 (1H, br s). シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 6.4% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセ

50

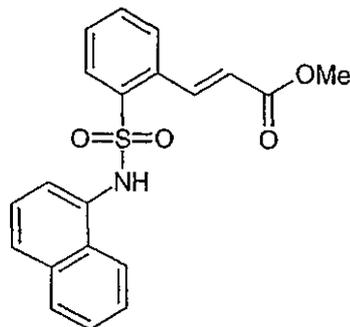
トニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液, pH 2.5, 30:70; 試料濃度 0.2 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 220 nm). 元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.1 H<sub>2</sub>O についての計算値, %: C 56.28, H 8.75, N 4.47. 実測値, %: C 55.63, H 9.07, N 4.36.

【0623】

実施例 158

3-[2-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(34b)

【化173】



10

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3-(2-クロロスルホニルフェニル)アクリル酸メチルエステル(33)及び1-アミノナフタレンから得た。収率 59%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), : 3.76 (3H, s); 6.22 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.88 - 7.85 (11H, m); 7.94 - 8.12 (1H, m); 8.51 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

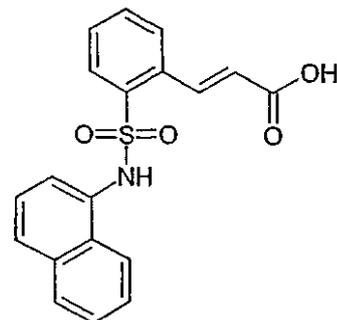
20

【0624】

実施例 159

3-[2-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸(35b)

【化174】



30

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3-[2-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(34b)及び水酸化ナトリウムから得た。収率 41%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.16 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.18 - 7.95 (12H, m); 8.29 (1H, d, J = 16.0 Hz); 10.54 (1H, br s)。

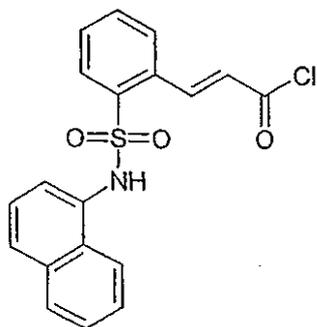
40

【0625】

実施例 160

3-[2-(ナフタレン-1-イルスルファモイル)-フェニル]-アクリロイルクロライド(36b)

【化175】



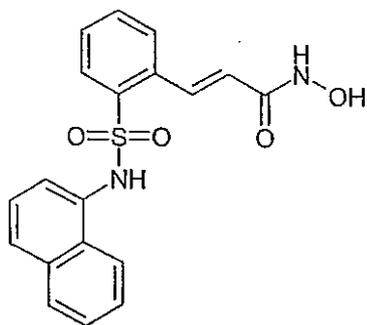
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 2 - ( ナフタレン - 1 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 3 5 b ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。 10  
収率 約 9 8 % 。

【 0 6 2 6 】

実施例 1 6 1

N - ヒドロキシ - 3 - [ 2 - ( ナフタレン - 1 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 3 7 b ) ( P X 1 1 7 4 4 7 )

【 化 1 7 6 】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 2 - ( ナフタレン - 1 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 3 6 b ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 3 8 % , m . p . 1 8 6 - 1 8 7 . <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 6 . 2 9 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 H z ) ; 7 . 1 7 - 8 . 1 6 ( 1 1 H , m ) ; 8 . 3 6 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 H z ) ; 9 . 1 4 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 5 7 ( 1 H , s ) ; 1 0 . 8 3 ( 1 H , s ) . S y m m e t r y C <sub>8</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 6 . 4 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 , p H 2 . 5 , 3 5 : 6 5 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 6 m l / 分 ; 検出器 U V 2 2 0 n m ) . 元素分析 : C <sub>1 9</sub> H <sub>1 6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S · 0 . 4 H <sub>2</sub> O についての計算値 , % : C 6 0 . 7 6 , H 4 . 5 1 , N 7 . 4 6 . 実測値 , % : C 6 0 . 4 6 , H 4 . 3 5 , N 7 . 6 9 . 30

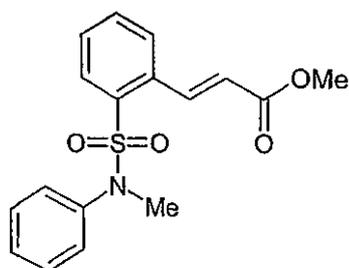
【 0 6 2 7 】

実施例 1 6 2

3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 3 4 c )

【 化 1 7 7 】

40



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 2 - クロロスルホニルフェニル ) アクリル酸メチルエステル ( 3 3 ) 及び N - メチルアニリンから得た。収率 5 4 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 1 3 ( 3 H , s ) ; 3 . 6 7 ( 3 H , s ) ; 6 . 2 9 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 0 1 - 7 . 4 5 ( 5 H , m ) ; 7 . 5 2 - 8 . 0 9 ( 5 H , m ) 。

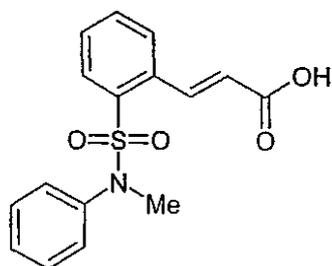
10

【 0 6 2 8 】

実施例 1 6 3

3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 3 5 c )

【 化 1 7 8 】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸メチルエステル ( 3 4 c ) 及び水酸化ナトリウムから得た。収率 4 8 %。<sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 1 7 ( 3 H , s ) ; 6 . 2 8 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 0 6 - 7 . 4 2 ( 5 H , m ) ; 7 . 5 3 - 8 . 2 0 ( 6 H , m ) 。

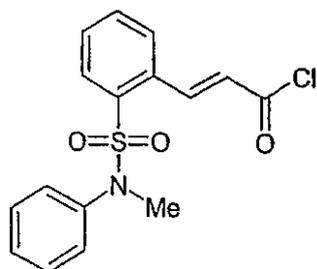
30

【 0 6 2 9 】

実施例 1 6 4

3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 3 6 c )

【 化 1 7 9 】



40

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 3 5 c ) 及び塩化オキサリルから粗生成物の形態で得た。収率 約 9 9 % 。

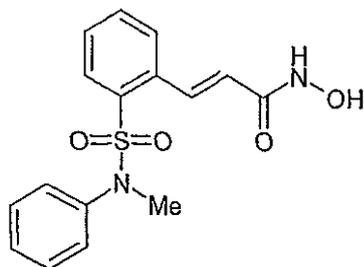
【 0 6 3 0 】

実施例 1 6 5

N - ヒドロキシ - 3 - [ 2 - ( メチル - フェニル - スルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 3 7 c ) ( P X 1 1 7 4 4 8 )

50

## 【化 1 8 0】



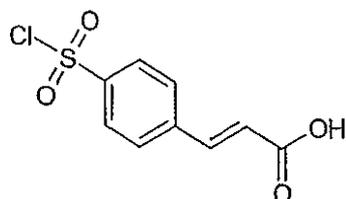
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 2 - (メチル - フェニル - スルファモイル) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 3 6 c ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 4 0 % , m . p . 1 4 4 . 5 - 1 4 5 . 5 .  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 3 . 1 6 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 2 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 \text{ Hz} ) ; 7 . 0 0 - 7 . 8 6 ( 9 H , m ) ; 8 . 0 9 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 \text{ Hz} ) ; 9 . 1 2 ( 1 H , br s ) ; 1 0 . 8 0 ( 1 H , s ) . Z o r b a x S B C  $_{18}$  カラムによる HPLC 分析 : 不純物 1 . 0 % ( カラムサイズ 4 . 6 x 1 5 0 \text{ mm} ; 移動相 メタノール - 0 . 1 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  , 5 0 : 5 0 ~ 9 0 : 1 0 のグラジエント ; 試料濃度 0 . 5 \text{ mg/ml} ; 流速 1 . 5 \text{ ml/分} ; 検出器 UV 2 3 0 \text{ nm} ) . 元素分析 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0 . 7 \text{ H}_2\text{O}$  についての計算値 , % : C 5 5 . 7 0 , H 5 . 0 8 , N 8 . 1 2 . 実測値 , % : C 5 5 . 1 7 , H 4 . 6 5 , N 8 . 0 5 .

## 【 0 6 3 1】

## 実施例 1 6 6

3 - ( 4 - クロロスルホニル - フェニル ) - アクリル酸 ( 4 2 )

## 【化 1 8 1】



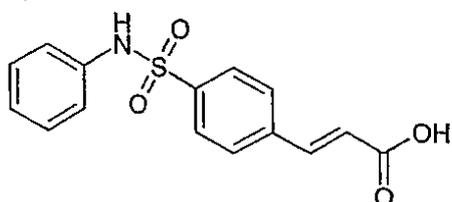
原液 ( neat ) クロロスルホン酸 ( 5 . 3 \text{ ml} , 8 0 \text{ mmol} ) に桂皮酸 ( 4 1 ) ( 1 . 4 7 \text{ g} , 1 0 \text{ mmol} ) を 0 - 5 でゆっくりと添加した。反応が進行するにつれて、塩化水素ガスが発生した。その反応混合物を 0 で 1 時間、周囲温度で 2 時間、そして 4 0 - 4 2 で 2 時間連続的に攪拌した。濃色の粘稠なシロップを氷上に注ぎ、沈殿した固体を濾取し、水で洗浄した。標題の化合物を白色固体として得た ( 0 . 5 \text{ g} , 2 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 6 . 5 5 ( 1 H , d , J = 1 6 \text{ Hz} ) ; 7 . 5 8 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 \text{ Hz} ) ; 7 . 6 5 ( 4 H , s ) ; 8 . 1 5 ( 1 H , br s ) .

## 【 0 6 3 2】

## 実施例 1 6 7

3 - ( 4 - フェニルスルファモイル - フェニル ) - アクリル酸 ( 4 3 a )

## 【化 1 8 2】



アニリン ( 0 . 3 5 \text{ g} , 3 . 7 5 \text{ mmol} ) とピリジン ( 1 \text{ ml} ) との混合物に、 3

- (4-クロロスルホニル-フェニル)-アクリル酸(42)(0.45 g, 1.82 mmol)のジクロロメタン(3 ml)溶液を添加し、生じた溶液を40℃で1時間攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと6N HClとに分配した。有機層を水、飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で蒸発させて標題の化合物を得た(0.30 g, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.93 - 7.43 (5H, m); 7.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz); 10.35 (1H, s)。

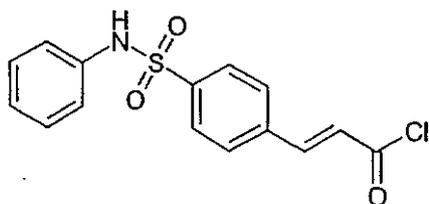
【0633】

10

実施例 168

3-(4-フェニルスルファモイル-フェニル)-アクリロイルクロライド(44a)

【化183】



3-(4-フェニルスルファモイル-フェニル)-アクリル酸(43a)(0.25 g, 0.82 mmol)のジクロロメタン(4.7 ml)懸濁液に塩化オキサリル(0.32 ml, 3.68 mmol)及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た(0.24 g, 92%)。

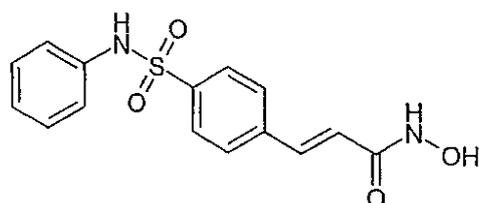
20

【0634】

実施例 169

N-ヒドロキシ-3-(4-フェニルスルファモイルフェニル)-アクリルアミド(45a)(PX117450)

【化184】



30

ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.21 g, 3.01 mmol)のテトラヒドロフラン(4.0 ml)懸濁液に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2.6 ml)を添加し、生じた混合物を周囲温度で25分間攪拌した。その混合物に、3-(4-フェニルスルファモイル-フェニル)-アクリロイルクロライド(44a)(0.19 g, 0.59 mmol)のテトラヒドロフラン(2.5 ml)溶液を添加し、その混合物を周囲温度で2時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと2N HClとに分配した。有機層を水及び飽和NaClで連続的に洗浄し、溶媒を除去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標題の化合物を白色結晶として得た(0.074 g, 39%)。m.p. 176 - 177.5℃。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.54 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.96 - 7.32 (5H, m); 7.47 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.76 (4H, s); 9.14 (1H, br s); 10.29 (1H, br s); 10.86 (1H, s)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80。実測値, %: 55.82, H 4.38, N 9.01。

40

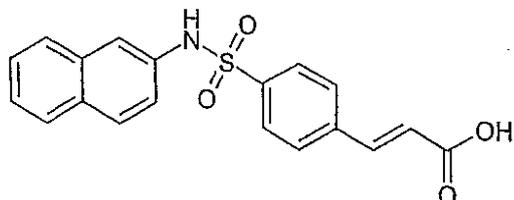
【0635】

50

実施例 170

3 - [ 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸 ( 43 b )

【化185】



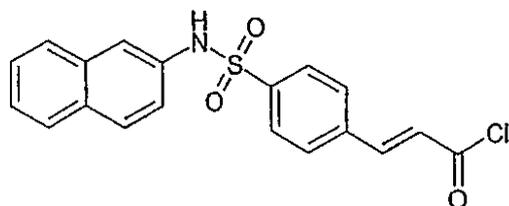
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 4 - クロロスルホニル - フェニル ) - アクリル酸 ( 42 ) 及び 2 - アミノナフタレンから得た。収率 49%。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 6.62 ( 1H , d , J = 16.0 Hz ) ; 7.19 ( 1H , dd , J = 8.0 and 2.0 Hz ) ; 7.34 - 8.14 ( 11H , m ) ; 10.32 ( 1H , br s )。

【0636】

実施例 171

3 - [ 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 44 b )

【化186】



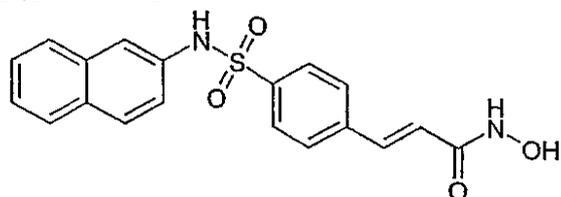
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリル酸 ( 43 b ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率約 98% (黄色油状物)。

【0637】

実施例 172

N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリルアミド ( 45 b ) ( P X 1 1 7 7 3 6 )

【化187】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファモイル) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 44 b ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 25%。M. p. 198.5 - 199.5 . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 6.54 ( 1H , d , J = 16.0 Hz ) ; 7.16 ( 1H , dd , J = 8.0 and 2.0 Hz ) ; 7.29 - 8.12 ( 11H , m ) ; 9.11 ( 1H , br s ) ; 10.07 ( 1H , s ) ; 10.87 ( 1H , s ) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 1.8% ( カラムサイズ 3.9 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 ( pH 2.5 ) , 35 : 65 ; 検出器 UV 254 nm ; 流速 1.5 ml / 分 ; 試料濃度 0.5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>19</sub> H<sub>16</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S · 0.2 H

10

20

30

40

50

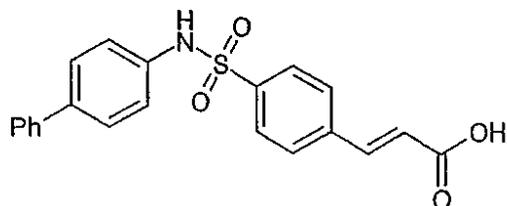
2 O についての計算値, % : C 61.34, H 4.44, N 7.53. 実測値,  
% : C 60.96, H 4.28, N 7.56.

【0638】

実施例 173

3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 43c )

【化188】



10

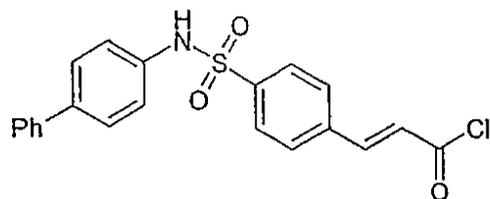
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 4 - クロロスルホニル - フェニル ) - アクリル酸 ( 42 ) 及び 4 - アミノビフェニル から得た。収率 67%。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ), : 6.62 ( 1H, d, J = 16.0 Hz ); 7.19 ( 2H, d, J = 8.0 Hz ); 7.25 - 7.75 ( 9H, m ); 7.77 - 7.95 ( 4H, m ); 10.46 ( 1H, br s )。

【0639】

実施例 174

3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 44c )

【化189】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 43c ) 及び塩化オキサリル から得た。粗生成物の収率約 79% ( 黄色油状物 )。

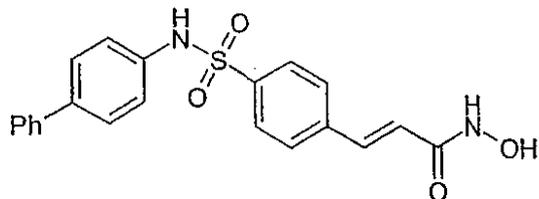
30

【0640】

実施例 175

N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリルアミド ( 45c ) ( PX117792 )

【化190】



40

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 44c ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 から得た。収率 32%。M.p. 211 - 211.5. <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ), : 6.53 ( 1H, d, J = 16.0 Hz ); 7.19 ( 2H, d, J = 8.0 Hz ); 7.32 - 7.69 ( 8H, m ); 7.72 - 7.92 ( 4H, m ); 9.09 ( 1H, br s ); 10.45 ( 1H, s ); 10.85 ( 1H, br s ). Zorbax SB - C18 カラムによる HPLC 分

50

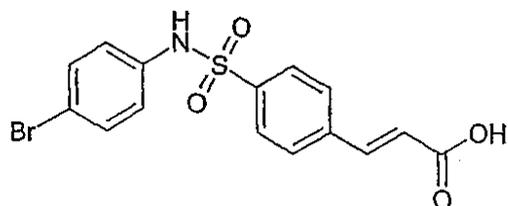
析：不純物 3 % (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 50 ~ 100 % のグラジエント (10 分); 検出器 UV 254 nm; 流速 1.0 ml / 分; 試料濃度 0.65 mg / ml)。元素分析：C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 63.94, H 4.60, N 7.10. 実測値, %: C 63.51, H 4.37, N 7.11。

【0641】

実施例 176

3 - [4 - (4 - ブロモ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (43 d)

【化191】



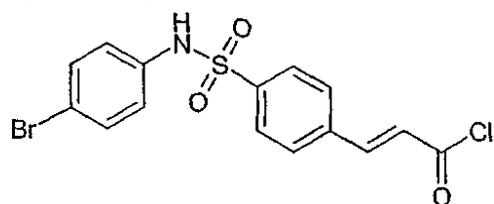
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - (4 - クロロスルホニル - フェニル) - アクリル酸 (42) 及び 4 - ブロモアニリンから得た。収率 66 %。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.60 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.73 - 7.85 (4H, m); 10.49 (1H, br s)。

【0642】

実施例 177

3 - [4 - (4 - ブロモ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロライド (44 d)

【化192】



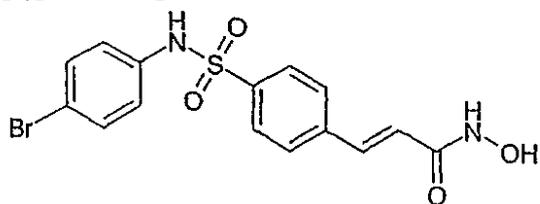
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [4 - (4 - ブロモ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (43 d) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率約 91 % (黄色油状物)。

【0643】

実施例 178

N - ヒドロキシ - 3 - [4 - (4 - ブロモ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリルアミド (45 d) (PX117795)

【化193】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [4 - (4 - ブロモ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロライド (44 d) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 59 %。M.p. 219 - 220.5. <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>

10

20

30

40

50

, HMDSO),  $\delta$ : 6.54 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.49 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.63 - 7.87 (4H, m); 9.11 (1H, br s); 10.45 (1H, s); 10.83 (1H, br s). Zorbax SB-C18カラムによるHPLC分析: 不純物 3% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 30 ~ 100%のグラジエント (15分); 検出器 UV 254 nm; 流速 1.0 ml/分; 試料濃度 0.65 mg/ml). 元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値, %: C 45.35, H 3.30, N 7.05. 実測値, %: C 45.44, H 3.28, N 7.05.

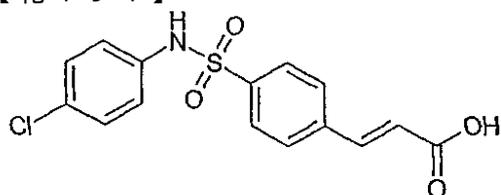
10

【0644】

実施例 179

3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (43e)

【化194】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - (4 - クロロスルホニル - フェニル) - アクリル酸 (42) 及び 4 - クロロアニリンから得た。収率 83%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 6.63 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.72 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.84 (2H, d, J = 8.0 Hz); 10.47 (1H, br s)。

【0645】

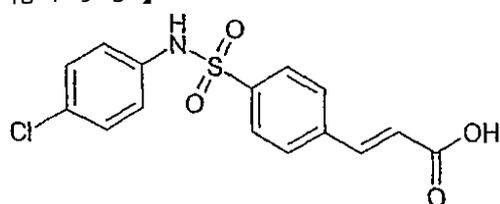
実施例 180

3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリロイルクロラ

30

イド (44e)

【化195】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリル酸 (43e) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率

40

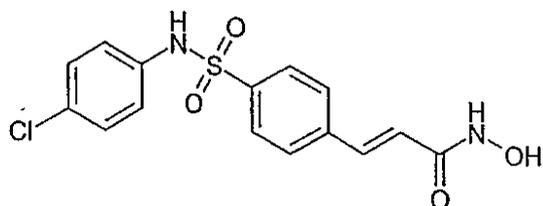
約 71% (黄色油状物)。

【0646】

実施例 181

N - ヒドロキシ - 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルスルファモイル) - フェニル] - アクリルアミド (45e) (PX117796)

【化196】



類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - ( 4 - クロロ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 4 4 e ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 33%。M. p. 201 - 202 . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , H MDSO ) , : 6.52 ( 1H , d , J = 16.0 Hz ) ; 7.08 ( 2H , d , J = 8.0 Hz ) ; 7.29 ( 2H , d , J = 8.0 Hz ) ; 7.45 ( 1H , d , J = 16.0 Hz ) ; 7.63 - 7.89 ( 5H , m ) ; 10.43 ( 1H , br s ) ; 10.83 ( 1H , br s ) . Zorbax SB - C18 カラムによる HPLC 分析 : 不純物 6% ( カラムサイズ 4.6 x 150 mm ; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> , 30 ~ 100% のグラジエント ( 15 分 ) ; 検出器 UV 254 nm ; 流速 1.0 ml / 分 ; 試料濃度 0.5 mg / ml ) . 元素分析 : C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 , % : C 51.07 , H 3.71 , N 7.94 . 実測値 , % : C 51.14 , H 3.70 , N 7.86 .

10

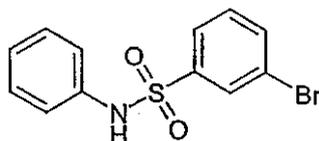
20

【0647】

## 実施例 182

3 - プロモ - N - フェニル - ベンゼンスルホンアミド ( 5 2 a )

【化197】



3 - プロモベンゼンスルホニルクロライド ( 5 1 a ) ( 1.0 g , 3.9 mmol ) を、アニリン ( 0.47 g , 5.1 mmol ) を含むアセトニトリル ( 10 ml ) と炭酸ナトリウム ( 1.3 g , 12.3 mmol ) を含む水 ( 10 ml ) との混合物に添加した。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、反応性生物を酢酸エチル ( 30 ml ) で抽出した。抽出物を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、溶媒を減圧下で除去して標題の化合物を油状物 ( 放置しておくとも固体化した ) として得た ( 1.15 g , 94% ) 。 M. p. 98 - 100 . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , H MDSO ) : 6.94 - 7.48 ( 5H , m , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) ; 7.50 - 7.96 ( 4H , m , C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ) ; 10.36 ( 1H , s , NH ) .

30

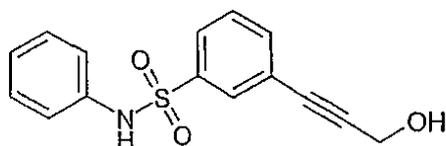
【0648】

## 実施例 183

3 - ( 3 - ヒドロキシプロパ - 1 - インイル ( y n y l ) ) - N - フェニルベンゼンスルホンアミド ( 5 3 a )

40

【化198】



3 - プロモ - N - フェニル - ベンゼンスルホンアミド ( 5 2 a ) ( 1.0 g , 3.2 mmol ) 、ベンゼン ( 2.4 ml ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.4 g , 0.34 mmol ) 、ヨウ化銅 ( 0.032 g , 0.16

50

mmol)、トリエチルアミン(2.4 ml, 17.2 mmol)、及びプロパルギルアルコール(1.0 ml, 17.2 mmol)との混合物をアルゴン下で30分還流した。その反応混合物を5% HCl(50 ml)で希釈し、生成物を酢酸エチル(50 ml)で抽出した。抽出物を5% NaHCO<sub>3</sub>、水で連続的に洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、生成物を酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)を溶離液とするシリカゲルで精製した。標題の化合物を油状物として得た(0.59 g, 64%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 4.29(2H, d, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 5.36(1H, t, J=6.0 Hz, OH); 6.94-7.32(5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.35-7.91(4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.32(1H, s, NH)。

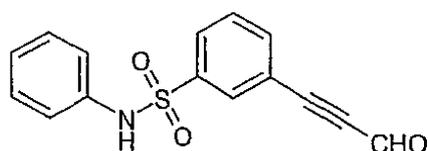
10

【0649】

実施例 184

3-(3-オキソプロパ-1-インイル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(54a)

【化199】



20

3-(3-ヒドロキシプロパ-1-インイル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(53a)(0.55 g, 1.9 mmol)をデスマーチン(Desmarchin)試薬を含む塩化メチレン(0.157 g/ml)(8.2 ml)溶液に溶解し、生じた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。その混合物を水(50 ml)とエーテル(50 ml)とに分配し、エーテル溶液を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、水で連続的に洗浄し、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去して標題の化合物を油状物として得た(0.47 g, 72%)。粗生成物54aは、追加の精製をすることなく先の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 6.96-7.41(5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.54-8.07(4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.45(1H, s, CH); 10.41(1H, s, NH)。

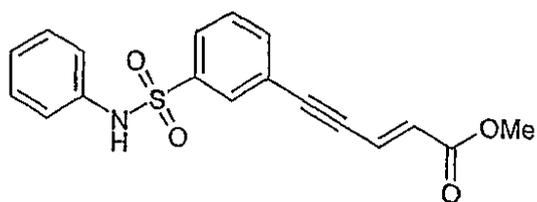
30

【0650】

実施例 185

(E)-5-(3-フェニルスルファモイルフェニル)ペンタ-2-エン-4-イン酸(ynoic acid)メチルエステル(55a)

【化200】



40

トリメチルホスホノ酢酸(0.81 g, 4.5 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、15-20℃で水素化ナトリウム(0.12 g, 5.0 mmol)を添加した。その混合物を周囲温度で1時間攪拌し、3-(3-オキソプロパ-1-インイル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(54a)(0.44 g, 1.5 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を15-20℃で滴下した。その反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、3% HCl(20 ml)で反応を停止させた。生成物を酢酸エチル(50 ml)で抽出し、抽出物を5% NaHCO<sub>3</sub>、水で洗浄して、乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去して、残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフ

50

イーにかけて標題の化合物を白色固体として得た (0.39 g, 74%)。M.p. 134 - 136 .  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 3.73 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 6.49 (1H, d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ , CH); 7.03 (1H, d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ , CH); 7.01 - 7.38 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.41 - 7.89 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.34 (1H, s, NH)。

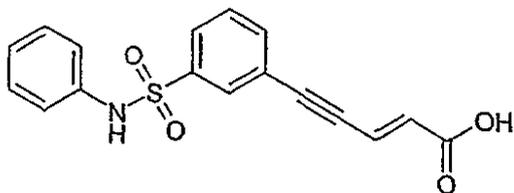
【0651】

実施例 186

(E)-5-(3-フェニルスルファモイルフェニル)ペンタ-2-エン-4-イン酸 (56a)

10

【化201】



E-5-(3-フェニルスルファモイルフェニル)ペンタ-2-エン-4-イン酸 メチルエステル (55a) (0.34 g, 1 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム (3 ml) 溶液を添加し、混合物を周囲温度で3時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、残渣に水 (5 ml) を添加して、その混合物を3% HCl で酸性化した。沈殿した固体を濾取して水で洗浄し、乾燥して標題の化合物を白色結晶として得た (0.31 g, 95%)。M.p. 188 - 190 .  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 6.36 (1H, d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , CH); 6.92 (1H, d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , CH); 7.01 - 7.36 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.38 - 7.89 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.32 (1H, s, NH)。

20

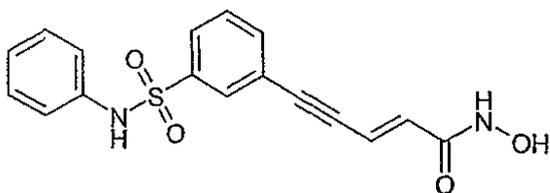
【0652】

実施例 187

(E)-5-(3-フェニルスルファモイルフェニル)ペンタ-2-エン-4-イン酸 ヒドロキシアミド (58a) (PX116238)

30

【化202】



(E)-5-(3-フェニルスルファモイルフェニル)ペンタ-2-エン-4-イン酸 (56a) (0.25 g 0.77 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、塩化オキサリル (0.42 g 3.1 mmol) を添加した。生じた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物 (57a) をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、得られた溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.3 g, 4.3 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (0.3 g, 3.6 mmol) を含む水 (8 ml) との混合物に添加した。その反応混合物を10分間攪拌し、生成物を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。抽出物を10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で洗浄し、水層を3% HCl で酸性化した。沈殿を濾取し、乾燥して標題の化合物を得た (0.12 g, 46%)。M.p. 88 - 90 .  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 6.41 (1H, d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , CH); 6.82 (1H, d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , CH); 6.92 - 7.41 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.47 - 8.01 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ )

40

50

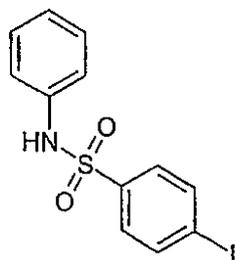
4) ; 8.94 - 11.21 (3H, br s, NH, NH, OH). 元素分析 :  
 $C_{17}H_{14}N_2O_4S \cdot 0.4H_2O$  についての計算値 : C 58.58, H 4.27, N 8.01. 実測値 : C 58.12, H 4.03, N 7.80.

【0653】

実施例 188

4 - ヨード - N - フェニル - ベンゼンスルホンアミド (52b)

【化203】



10

類似の方法を用いて、標題の化合物を 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロライド (51b) 及びアニリンから得た。収率 86%, m.p. 135 - 137.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 6.85 - 7.36 (5H, m,  $C_6H_5$ ); 7.52 (2H, d,  $J=8.5$  Hz,  $C_6H_2$ ); 7.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz,  $C_6H_2$ ); 10.32 (1H, s, NH).

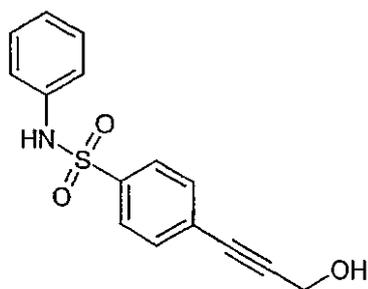
20

【0654】

実施例 189

4 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - インイル) - N - フェニルベンゼンスルホンアミド (53b)

【化204】



30

類似の方法を用いて、標題の化合物を 4 - ヨード - N - フェニル - ベンゼンスルホンアミド (52b) 及びプロパルギルアルコールから得た。収率 86%, m.p. 161 - 163.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO) : 4.29 (2H, d,  $J=6.0$  Hz,  $CH_2$ ); 5.38 (1H, t,  $J=6.0$  Hz, OH); 6.92 - 7.38 (5H, m,  $C_6H_5$ ); 7.54 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $C_6H_2$ ); 7.73 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $C_6H_2$ ); 10.29 (1H, s, NH).

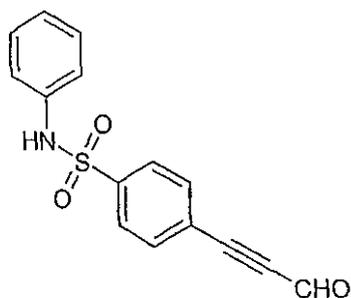
40

【0655】

実施例 190

4 - (3 - オキソプロパ - 1 - インイル) - N - フェニルベンゼンスルホンアミド (54b)

【化205】



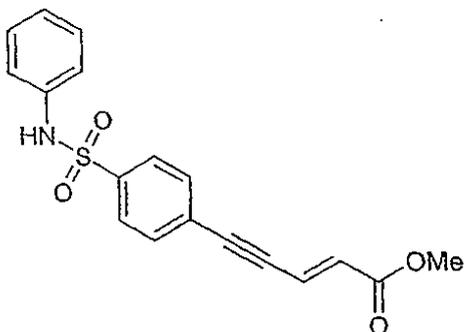
類似の方法を用いて、標題の化合物を 4 - ( 3 - ヒドロキシプロパ - 1 - インイル ) - N - フェニルベンゼンスルホンアミド ( 53 b ) 及びデスマーチン試薬から得た。収率 70 % , m . p . 161 - 163 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 6 . 92 - 7 . 41 ( 5H , m , C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ) ; 7 . 83 ( 4H , s , C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> ) ; 9 . 43 ( 1H , s , CH ) ; 10 . 42 ( 1H , s , NH ) 。

【 0656 】

実施例 191

E - 5 - ( 4 - フェニルスルファモイルフェニル ) ペンタ - 2 - エン - 4 - イン酸 メチルエステル ( 55 b )

【 化 206 】



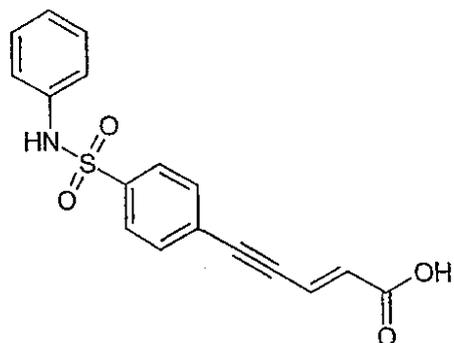
類似の方法を用いて、標題の化合物を 4 - ( 3 - オキソプロパ - 1 - インイル ) - N - フェニルベンゼンスルホンアミド ( 54 b ) 及びトリメチルホスホノ酢酸から得た。収率 49 % , m . p . 153 - 155 . <sup>1</sup> H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) : 3 . 72 ( 3H , s , CH<sub>3</sub> ) ; 6 . 49 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 98 ( 1H , d , J = 16 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 92 - 7 . 38 ( 5H , m , C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ) ; 7 . 64 ( 2H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 7 . 76 ( 2H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 10 . 32 ( 1H , s , NH ) 。

【 0657 】

実施例 192

5 - ( 4 - フェニルスルファモイルフェニル ) ペンタ - 2 - エン - 4 - イン酸 ( 56 b )

【 化 207 】



10

20

30

40

50

類似の方法を用いて、標題の化合物を E - 5 - ( 4 - フェニルスルファモイルフェニル ) ペンタ - 2 - エン - 4 - イン酸 メチルエステル ( 5 5 b ) から得た。収率 8 1 % , m . p . 2 3 4 - 2 3 6 .  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) : 6 . 3 9 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 9 5 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 9 4 - 7 . 3 9 ( 5 H , m , C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ) ; 7 . 6 9 ( 2 H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 7 . 8 3 ( 2 H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 1 0 . 3 6 ( 1 H , s , NH ) , 1 2 . 7 7 ( 1 H , br s , OH ) 。

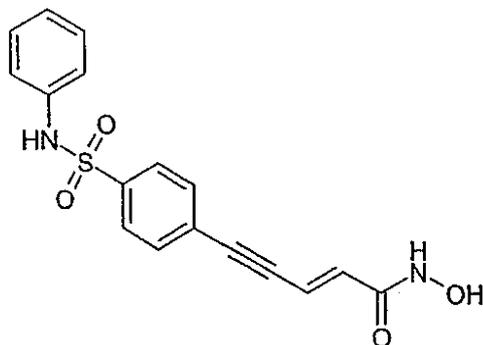
【 0 6 5 8 】

実施例 1 9 3

10

E - 5 - ( 4 - フェニルスルファモイルフェニル ) ペンタ - 2 - エン - 4 - イン酸 ヒドロキシアミド ( 5 8 b ) ( P X 1 1 7 4 5 3 )

【 化 2 0 8 】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物を ( E ) - 5 - [ 4 - フェニルスルファモイルフェニル ] - 2 - ペンテン - 4 - インオイル ( y n o y l ) クロライド ( 5 7 b ) を経由して 5 - ( 4 - フェニルスルファモイルフェニル ) ペンタ - 2 - エン - 4 - イン酸 ( 5 6 b ) から得た。収率 5 9 % , m . p . 1 6 1 - 1 6 3 .  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) : 6 . 3 8 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 7 8 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 Hz , CH ) ; 6 . 8 9 - 7 . 4 3 ( 5 H , m , C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ) ; 7 . 6 7 ( 2 H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 7 . 7 8 ( 2 H , d , J = 9 . 0 Hz , C<sub>6</sub> H<sub>2</sub> ) ; 1 0 . 0 5 ( 3 H , br s , NH , NH , OH ) . 元素分析 : C<sub>17</sub> H<sub>14</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S · 0 . 2 5 H<sub>2</sub> O についての計算値 : C 5 8 . 8 6 , H 4 . 2 1 , N 8 . 0 8 . 実測値 : C 5 8 . 3 6 , H 3 . 9 3 , N 7 . 8 2 .

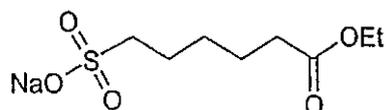
30

【 0 6 5 9 】

実施例 1 9 4

6 - エトキシ - 6 - オキソ - 1 - ヘキサンスルホン酸ナトリウム ( 6 2 b )

【 化 2 0 9 】



40

エチル 6 - ブロモヘキサノエート ( 6 1 b ) ( 2 . 4 8 g , 1 1 . 0 mmol ) のエタノール ( 6 ml ) 溶液に、亜硫酸ナトリウム ( 2 . 1 6 g , 2 0 . 6 mmol ) の水 ( 9 ml ) 溶液を添加し、生じた混合物を 1 時間還流した。その反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた固体をソックスレー抽出装置で沸騰エタノールにより 1 5 - 2 0 時間抽出した。抽出物を蒸発させ、残渣をエタノール - ジエチルエーテル ( 1 : 1 0 ) から結晶化させて標題の化合物を白色固体物質の形態で得た ( 2 . 7 1 g , 9 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , HMDSO ) , : 1 . 0 5 - 1 . 7 8 ( 6 H , m ) ; 1 . 1 7 ( 3 H , t , J = 7 . 2 Hz ) ; 2 . 2 6 ( 4 H , t , J = 7 . 5

50

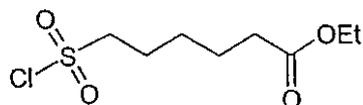
H z ) ; 4 . 0 5 ( 2 H , q , J = 7 . 2 H z ) 。

【 0 6 6 0 】

実施例 195

エチル 6 - ( クロロスルホニル ) ヘキサノエート ( 6 3 b )

【 化 2 1 0 】



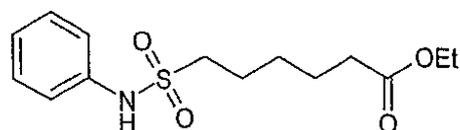
6 - エトキシ - 6 - オキシ - 1 - ヘキサンスルホン酸ナトリウム ( 6 2 b ) ( 1 . 6 8 g , 6 . 8 m m o l ) を五塩化リンと混合し、その混合物を乳鉢で注意深くすりつぶした。反応が終了 ( 反応混合物の泡立ちが止む ) した後、その混合物を乾燥ベンゼン ( 5 0 m l ) で抽出した。抽出物を減圧下で蒸発させ、残渣を真空中で乾燥させて粗製の標題の化合物を吸湿性の油状物として得た ( 1 . 0 3 g , 6 1 % ) 。その塩化物 ( 6 3 b ) は追加の精製をすることなく先の反応に使用した。

【 0 6 6 1 】

実施例 196

エチル 6 - ( アニリノスルホニル ) ヘキサノエート ( 6 4 b )

【 化 2 1 1 】



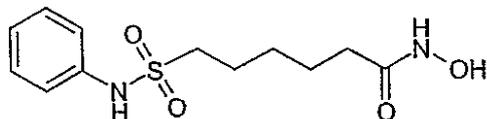
エチル 6 - ( クロロスルホニル ) ヘキサノエート ( 6 3 b ) ( 0 . 5 g , 2 . 0 m m o l ) のベンゼン ( 5 m l ) 溶液に、アニリン ( 0 . 8 g , 8 . 5 m m o l ) を添加し、生じた溶液を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 1 N H C l とに分配した。有機層を水、飽和 N a C l で連続的に洗浄し、乾燥した ( N a 2 S O 4 ) 。溶媒を蒸発させ、残渣を石油エーテル - t e r t - ブチルメチル エーテル ( 3 : 2 , v / v ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて標題の化合物を油状物として得た ( 0 . 4 5 g , 7 5 % ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d 6 , H M D S O ) , : 1 . 0 3 - 1 . 8 1 ( 6 H , m ) ; 1 . 1 5 ( 3 H , t , J = 7 . 1 H z ) ; 2 . 2 3 ( 2 H , t , J = 6 . 8 H z ) ; 3 . 0 7 ( 2 H , t , J = 7 . 6 H z ) ; 4 . 0 4 ( 2 H , q , J = 7 . 1 H z ) ; 7 . 0 0 - 7 . 4 7 ( 5 H , m ) ; 9 . 7 6 ( 1 H , s ) 。

【 0 6 6 2 】

実施例 197

6 - ( アニリノスルホニル ) - N - ヒドロキシヘキサンアミド ( 6 7 b ) ( P X 1 1 7 2 3 4 )

【 化 2 1 2 】



エチル 6 - ( アニリノスルホニル ) ヘキサノエート ( 6 4 b ) とヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 4 3 g , 6 . 2 m m o l ) を含むメタノール ( 5 m l ) との混合物に、 3 . 4 3 N ナトリウムメトキシド ( 2 . 6 2 m l , 9 . 0 m m o l ) メタノール溶液を添加し、その反応を周囲温度で 4 0 分攪拌した。その反応混合物を飽和 N a H 2 P O 4 ( 1 5 m l ) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和 N a C l で連続的に洗浄し、乾燥した ( N a 2 S O 4 ) 。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、

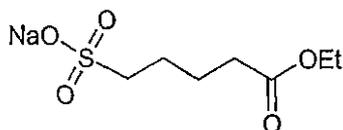
酢酸エチルから結晶化させた。標題の化合物を白色結晶として得た (0.3 g, 69%)。m.p. 97 - 98。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.02 - 1.78 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (br t, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.06 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 6.94 - 7.60 (m, 5H, 芳香環); 8.66 (br s, 1H, NH); 9.76 (br s, 1H, NH); 10.36 (br s, 1H, OH)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 3.5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 30:70; 検出器 UV 220 nm; 流速 1.1 ml/分; 試料濃度 0.4 mg/ml)。元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 50.33, H 6.34, N 9.78, S 11.20。実測値, %: C 50.10, H 6.22, N 9.83, S 11.10。

【0663】

実施例 198

5 - エトキシ - 5 - オキシ - 1 - ペンタンスルホン酸ナトリウム (62a)

【化213】



20

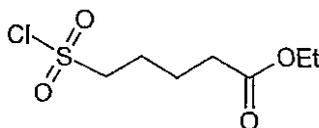
類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 5 - プロモペンタノエート (61a) 及び亜硫酸ナトリウムから白色結晶の形態で得た。収率 98%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.37 - 1.73 (4H, m); 2.12 - 2.56 (4H, m, DMSO のシグナルと部分的にオーバーラップしている); 4.04 (2H, q, J = 7.0 Hz)。

【0664】

実施例 199

エチル 6 - (クロロスルホニル) ペンタノエート (63a)

【化214】



30

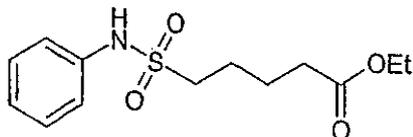
類似の方法を用いて、標題の化合物を 5 - エトキシ - 5 - オキシ - 1 - ペンタンスルホン酸ナトリウム (62a) 及び五塩化リンから得た。粗生成物の収率 約 90% (吸湿性油状物)。

【0665】

実施例 200

エチル 6 - (アニリノスルホニル) ペンタノエート (64a)

【化215】



40

類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - (クロロスルホニル) ペンタノエート (63a) 及びアニリンから油状物として得た。収率 38%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.48 - 1.81 (4H, m); 2.27 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.09 (2H, t, J = 6.7 Hz); 4.04 (2H, q, J = 7.0 Hz); 6.98 - 7.48 (5H, m); 9.78 (1H, s)。

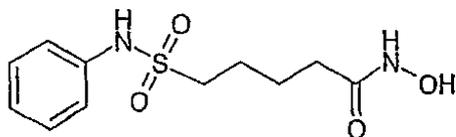
50

## 【0666】

## 実施例 201

5 - (アニリノスルホニル) - N - ヒドロキシペンタンアミド (67a) (PX117233)

## 【化216】



類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - (アニリノスルホニル) ペンタノエート (64a) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 49%, m.p. 128 - 129 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1.37 - 1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (t, 2H, J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.07 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 6.97 - 7.47 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.69 (s, 1H, NH); 9.78 (s, 1H, NH); 10.33 (s, 1H, OH)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 1.2% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 25:75; 検出器 UV 220 nm; 流速 1.2 ml/分; 試料濃度 0.5 mg/ml)。元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 48.52, H 5.92, N 10.29, S 11.77。実測値, %: C 48.57, H 5.92, N 10.21, S 11.65。

10

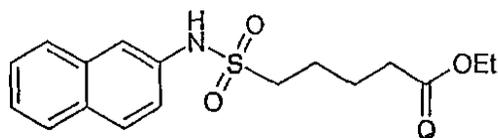
20

## 【0667】

## 実施例 202

エチル 5 - [(2-ナフチルアミノ)スルホニル]ペンタノエート (64e)

## 【化217】



30

類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - (クロロスルホニル) ペンタノエート (63a) 及び 2 - ナフチルアミンから茶色結晶として得た。収率 20%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.35 - 1.88 (4H, m); 2.25 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.18 (2H, t, J = 6.7 Hz); 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz); 7.27 - 7.97 (7H, m); 10.03 (1H, s)。

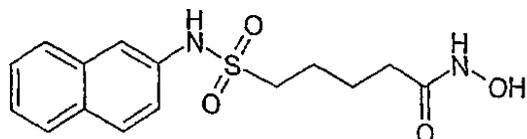
## 【0668】

## 実施例 203

N - ヒドロキシ - 5 - [(2-ナフチルアミノ)スルホニル]ペンタンアミド (67e) (PX117235)

40

## 【化218】



類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 5 - [(2-ナフチルアミノ)スルホニル]ペンタノエート (64e) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 55%, m.p. 163 - 164 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.35 - 1.88 (4H, m); 2.25 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.18 (2H, t, J = 6.7 Hz); 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz); 7.27 - 7.97 (7H, m); 10.03 (1H, s)。

50

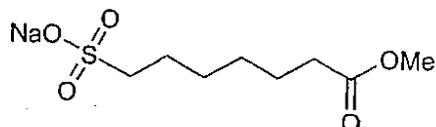
D S O ) : 1 . 3 9 - 1 . 7 8 ( m , 4 H , C H <sub>2</sub> ) ; 1 . 9 3 ( t , 2 H , J = 6 . 4 H z , C H <sub>2</sub> ) ; 3 . 1 6 ( m , 2 H , D M S O - d <sub>6</sub> から H <sub>2</sub> O シグナルとオーバーラップしている , C H <sub>2</sub> ) ; 7 . 3 0 - 7 . 6 1 ( m , 3 H , 芳香環 ) ; 7 . 6 7 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z , 芳香環 ) ; 7 . 7 6 - 7 . 9 9 ( m , 3 H , 芳香環 ) ; 8 . 6 7 ( b r s , 1 H , N H ) ; 1 0 . 0 0 ( b r s , 1 H , N H ) ; 1 0 . 3 1 ( b r s , 1 H , O H ) . シンメトリー ( S y m m e t r y ) C <sub>18</sub> カラムによる H P L C 分析 : 不純物 1 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( p H 2 . 5 ) , 3 5 : 6 5 ; 検出器 U V 2 3 0 n m ; 流速 1 . 1 m l / 分 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ) . 元素分析 : C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S についての計算値 , % : C 5 5 . 8 9 , H 5 . 6 3 , N 8 . 6 9 , S 9 . 9 5 . 実測値 , % : C 5 5 . 8 3 , H 5 . 5 2 , N 8 . 6 8 , S 9 . 9 5 .

【 0 6 6 9 】

実施例 2 0 4

7 - メトキシ - 7 - オキシ - 1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム ( 6 2 c )

【 化 2 1 9 】



20

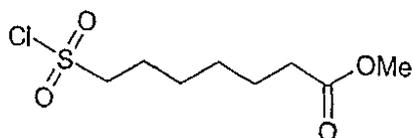
類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 7 - プロモヘプタノエート ( 6 1 c ) 及び亜硫酸ナトリウムから白色結晶として得た。収率 9 8 % 。 <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 1 . 0 5 - 1 . 7 6 ( 8 H , m ) ; 2 . 2 7 ( 4 H , t , D M S O のシグナルと部分的にオーバーラップしている , J = 6 . 6 H z ) ; 3 . 5 8 ( 3 H , s ) .

【 0 6 7 0 】

実施例 2 0 5

メチル 7 - ( クロロスルホニル ) ヘプタノエート ( 6 3 c )

【 化 2 2 0 】



30

類似の方法を用いて、標題の化合物を 7 - メトキシ - 7 - オキシ - 1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム ( 6 2 c ) 及び五塩化リンから得た。粗生成物の収率 約 7 3 % ( 吸湿性油状物 ) .

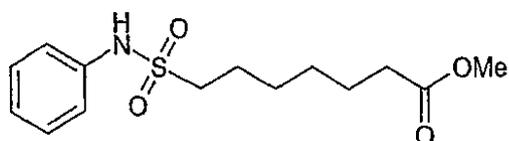
【 0 6 7 1 】

実施例 2 0 6

メチル 7 - ( アニリルスルホニル ) ヘプタノエート ( 6 4 c )

40

【 化 2 2 1 】



類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 7 - ( クロロスルホニル ) ヘプタノエート ( 6 3 c ) 及びアニリンから油状物として得た。収率 5 3 % 。 <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , H M D S O ) , : 1 . 0 5 - 1 . 8 3 ( 8 H , m ) ; 2 . 2 4 ( 2 H , t , J = 6 . 8 H z ) ; 3 . 0 6 ( 2 H , t , J = 7 . 4 H z ) ; 3 . 5 7

50

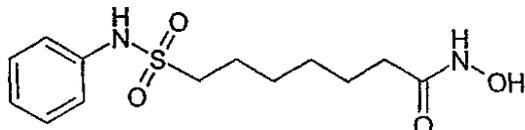
(3H, s); 6.97 - 7.45 (5H, m); 9.76 (1H, s)。

【0672】

実施例 207

5 - (アニリノスルホニル) - N - ヒドロキシヘプタンアミド (67c) (PX117236)

【化222】



10

類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 7 - (アニリノスルホニル)ヘプタノエート (64c) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 74%, m.p. 94 - 95 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1.07 - 1.51 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.53 - 1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.89 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.04 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 7.03 - 7.40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.67 (s, 1H, NH); 9.78 (s, 1H, NH); 10.33 (s, 1H, OH)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 3.5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 35:65; 検出器 UV 220 nm; 流速 0.9 ml / 分; 試料濃度 0.3 mg / ml)。元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 51.98, H 6.71, N 9.33, S 10.67。実測値, %: C 51.83, H 6.64, N 9.23, S 10.65。

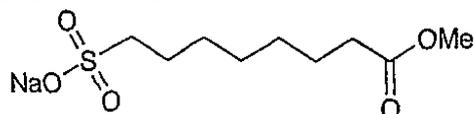
20

【0673】

実施例 208

8 - メトキシ - 8 - オキソ - 1 - オクタンスルホン酸ナトリウム (62d)

【化223】



30

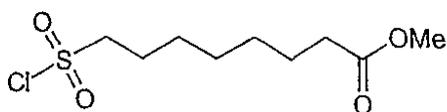
類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - ブロモオクタノエート (61d) 及び亜硫酸ナトリウムから白色結晶として得た。収率 98%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.00 - 1.75 (10H, m); 2.28 (4H, t, DMSO のシグナルと部分的にオーバーラップしている, J = 7.8 Hz); 3.58 (3H, s)。

【0674】

実施例 209

メチル 8 - (クロロスルホニル) オクタノエート (63d)

【化224】



40

類似の方法を用いて、標題の化合物を 8 - メトキシ - 8 - オキソ - 1 - オクタンスルホン酸ナトリウム (62d) 及び五塩化リンから得た。粗生成物の収率 約 73% (吸湿性油状物)。

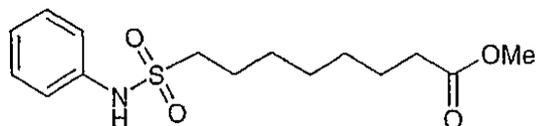
【0675】

実施例 210

メチル 8 - (アニリノスルホニル) オクタノエート (64d)

50

## 【化 2 2 5】



類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - (クロロスルホニル) オクタノエート (6 3 d) 及びアニリンから油状物として得た。収率 5 4 %。<sup>1</sup> H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1 . 0 1 - 1 . 8 0 (1 0 H, m); 2 . 2 5 (2 H, t, J = 6 . 9 Hz); 3 . 0 6 (2 H, t, J = 7 . 5 Hz); 3 . 5 7 (3 H, s); 6 . 9 9 - 7 . 4 6 (5 H, m); 9 . 7 5 (1 H, s)。

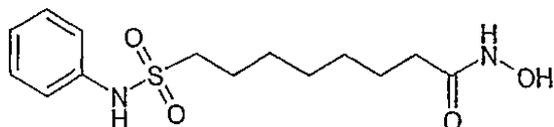
10

## 【0 6 7 6】

## 実施例 2 1 1

5 - (アニリノスルホニル) - N - ヒドロキシオクタンアミド (6 7 d) (P X 1 1 7 2 4 5)

## 【化 2 2 6】



20

類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - (アニリノスルホニル) オクタノエート (6 4 d) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 7 6 % , m . p . 8 7 - 8 8 (酢酸エチルから) . <sup>1</sup> H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1 . 0 8 - 1 . 5 1 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>); 1 . 5 2 - 1 . 7 3 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 1 . 9 0 (t, 2 H, J = 7 . 2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3 . 0 5 (t, 2 H, J = 7 . 6 Hz, CH<sub>2</sub>); 7 . 0 2 - 7 . 3 9 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8 . 6 6 (s, 1 H, NH); 9 . 7 4 (s, 1 H, NH); 1 0 . 3 2 (s, 1 H, OH) . Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 3 % (カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 mm; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 (pH 2 . 5), 3 5 : 6 5; 検出器 UV 2 2 0 nm; 流速 1 . 1 ml / 分; 試料濃度 0 . 4 mg / ml) . 元素分析: C<sub>1 4</sub> H<sub>2 2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S についての計算値, % : C 5 3 . 4 8, H 7 . 0 5, N 8 . 9 1, S 1 0 . 2 0 . 実測値, % : C 5 3 . 2 3, H 7 . 0 5, N 8 . 8 2, S 1 0 . 2 5 .

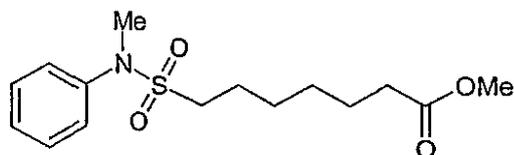
30

## 【0 6 7 7】

## 実施例 2 1 2

メチル 7 - [(メチルアニリノ)スルホニル]ヘプタノエート (6 5 c)

## 【化 2 2 7】



40

類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 7 - (クロロスルホニル) ヘプタノエート (6 3 c) 及び N - メチルアニリンから白色結晶として得た。収率 7 0 % . <sup>1</sup> H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1 . 1 0 - 1 . 7 7 (8 H, m); 2 . 2 6 (2 H, t, J = 6 . 8 Hz); 3 . 1 1 (2 H, t, J = 7 . 4 Hz); 3 . 2 5 (3 H, s); 3 . 5 7 (3 H, s); 7 . 2 4 - 7 . 5 1 (5 H, m) .

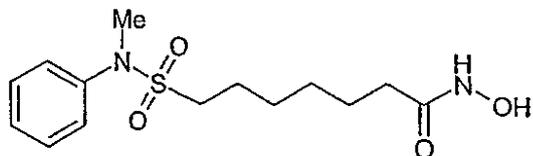
## 【0 6 7 8】

50

実施例 213

N - ヒドロキシ - 7 - [ (メチルアニリノ) スルホニル ] ヘプタンアミド (68c) (P  
X 117260)

【化228】



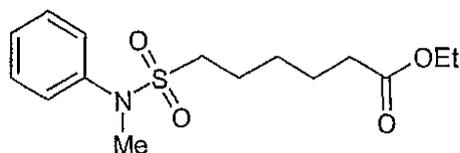
類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 7 - (メチルアニリノスルホニル) ヘプタ  
ノエート (65c) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 59%, m.p.  
69 - 70 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  
: 1.11 - 1.70 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (t, 2H, J = 7.2  
Hz, CH<sub>2</sub>); 3.09 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.25  
(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.21 - 7.45 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.65  
(br s, 1H, NH); 10.32 (s, 1H, OH)。シンメトリー (Sy  
mmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.  
9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)  
, 30:70; 検出器 UV 220 nm; 流速 1.1 ml/分; 試料濃度 0.5  
mg/ml)。元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 53  
.48, H 7.05, N 8.91, S 10.20。実測値, %: C 53.44  
, H 7.05, N 8.86, S 10.13。

【0679】

実施例 214

エチル 6 - [ (メチルアニリノ) スルホニル ] ヘキサノエート (65b)

【化229】



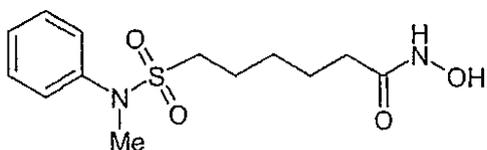
類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - (クロロスルホニル) ヘキサノエート  
(63b) 及び N - メチルアニリンから油状物として得た。収率 43%。<sup>1</sup>H NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.10 - 1.77 (8H, m); 2.2  
6 (2H, t, J = 6.8 Hz); 3.11 (2H, t, J = 7.4 Hz);  
3.25 (3H, s); 3.57 (3H, s); 7.24 - 7.51 (5H, m  
)

【0680】

実施例 215

N - ヒドロキシ - 6 - [ (メチルアニリノ) スルホニル ] ヘキサンアミド (68b) (P  
X 117410)

【化230】



類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - (メチルアニリノスルホニル) ヘキサ  
ノエート (65b) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 40%, m.p.  
121 - 122 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO  
50

) : 1.13 - 1.72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.22 - 7.46 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.68 (s, 1H, NH); 10.35 (s, 1H, OH). Zorbax SB-C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 ~ 6% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 メタノール - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 50:50 ~ 90:10 のグラジエント; 検出器 UV 230 nm; 流速 1.5 ml/分; 試料濃度 0.5 mg/ml). 元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 51.98, H 6.71, N 9.33, S 10.67. 実測値, %: C 51.76, H 6.63, N 9.29, S 10.63.

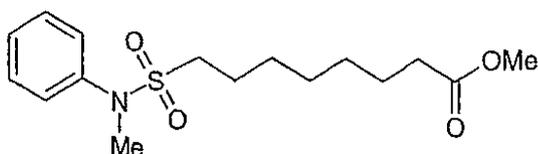
10

## 【0681】

## 実施例 216

メチル 8 - [(メチルアニリノ)スルホニル]オクタノエート (65d)

## 【化231】



類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - (クロルスルホニル)オクタノエート (63d) 及び N - メチルアニリンから油状物として得た。収率 68%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.05 - 1.76 (10H, m); 2.27 (2H, t, J = 7.0 Hz); 3.11 (2H, t, J = 7.3 Hz); 3.25 (3H, s); 3.57 (3H, s); 7.23 - 7.51 (5H, m)。

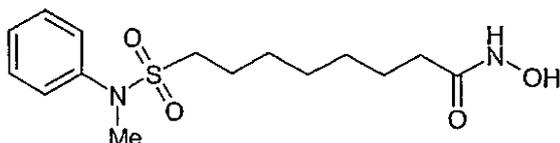
20

## 【0682】

## 実施例 217

N - ヒドロキシ - 8 - [(メチルアニリノ)スルホニル]オクタンアミド (68d) (PX117411)

## 【化232】



類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - (メチルアニリノスルホニル)オクタノエート (65d) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 66%, m.p. 65.5 - 66.5 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1.06 - 1.72 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.21 - 7.50 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.64 (s, 1H, NH); 10.31 (s, 1H, OH). Zorbax SB-C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 ~ 6% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 メタノール - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 50:50 ~ 90:10 のグラジエント; 検出器 UV 230 nm; 流速 1.5 ml/分; 試料濃度 0.7 mg/ml). 元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 54.86, H 7.37, N 8.53, S 9.76. 実測値, %: C 54.68, H 7.30, N 8.55, S 9.70.

40

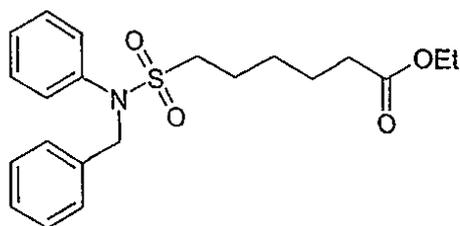
## 【0683】

## 実施例 218

50

エチル 6 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] ヘキサノエート ( 6 6 b )

【化 2 3 3】



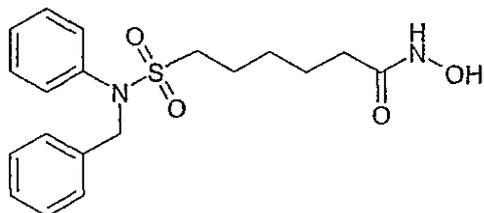
エチル 6 - ( アニリノスルホニル ) ヘキサノエート ( 6 4 b ) ( 0 . 8 6 g , 2 . 8 8 m m o l ) を含む 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 5 m l ) の冷溶液 ( 氷浴 ) に、 6 0 % 水素化ナトリウム ( 0 . 1 2 g , 3 . 0 m m o l ) 鉱油懸濁液及び臭化ベンジル ( 0 . 4 9 g , 2 . 8 8 m m o l ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 3 m l ) 溶液を添加し、 生じた溶液を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、 生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 。溶媒を蒸発させ、残渣を石油エーテル - tert - ブチルメチルエーテル ( 3 : 2 , v / v ) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて標題の化合物を油状物として得た ( 0 . 5 6 g , 5 0 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , H MDSO ) , : 1 . 1 6 ( 3 H , t , J = 7 . 0 H z ) ; 1 . 2 1 - 1 . 8 7 ( 6 H , m ) ; 2 . 2 7 ( 2 H , t , J = 6 . 6 H z ) ; 3 . 2 1 ( 2 H , t , H<sub>2</sub>Oシグナルと部分的にオーバーラップしている , J = 7 . 6 H z ) ; 4 . 0 5 ( 2 H , q , J = 7 . 0 H z ) ; 4 . 8 9 ( 2 H , s ) ; 7 . 1 4 - 7 . 5 8 ( 1 0 H , m ) 。

【 0 6 8 4 】

実施例 2 1 9

6 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] - N - ヒドロキシヘキサナムド ( 6 9 b ) ( P X 1 1 7 4 1 4 )

【化 2 3 4】



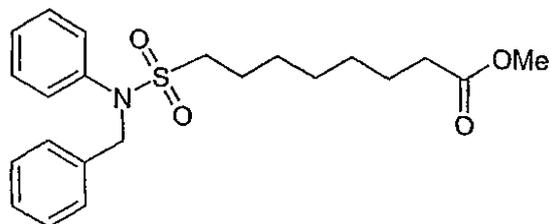
類似の方法を用いて、標題の化合物をエチル 6 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] ヘキサノエート ( 6 6 b ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 9 3 % , m . p . 1 2 9 - 1 2 9 . 5 ( 酢酸エチルから ) 。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , H MDSO ) : 1 . 1 1 - 1 . 5 6 ( m , 4 H , CH<sub>2</sub> ) ; 1 . 6 1 - 1 . 7 9 ( m , 2 H , CH<sub>2</sub> ) ; 1 . 9 3 ( t , 2 H , J = 7 . 2 H z , CH<sub>2</sub> ) ; 3 . 1 9 ( t , 2 H , J = 7 . 5 H z , CH<sub>2</sub> ) ; 4 . 8 9 ( s , 2 H , CH<sub>2</sub> Ph ) ; 7 . 1 6 - 7 . 4 1 ( m , 1 0 H , 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) ; 8 . 6 7 ( s , 1 H , NH ) ; 1 0 . 3 6 ( s , 1 H , OH ) 。 シンメトリー ( Symmetry ) C<sub>1 8</sub> カラムによる HPLC 分析 : 不純物 3 % ( カラムサイズ 3 . 9 x 1 5 0 m m ; アセトニトリル - 0 . 1 M リン酸緩衝液 ( pH 2 . 5 ) , 4 0 : 6 0 ; 検出器 UV 2 2 0 n m ; 流速 1 . 2 m l / 分 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ) 。 元素分析 : C<sub>1 9</sub>H<sub>2 4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 , % : C 6 0 . 6 2 , H 6 . 4 3 , N 7 . 4 4 , S 8 . 5 2 。 実測値 , % : C 6 0 . 3 7 , H 6 . 3 5 , N 7 . 4 5 , S 8 . 4 6 。

【 0 6 8 5 】

実施例 220

メチル 8 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] オクタノエート (66d)

【化235】



10

類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - (アニリノスルホニル) オクタノエート (64d)、60%水素化ナトリウム鉍油懸濁液、及びベンジルアミンから白色結晶として得た。収率 23%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 1.06 - 1.87 (10H, m); 2.28 (2H, t, J = 6.8 Hz); 3.21 (2H, t, J = 7.8 Hz); 3.58 (3H, s); 4.89 (2H, s); 7.14 - 7.45 (10H, m)。

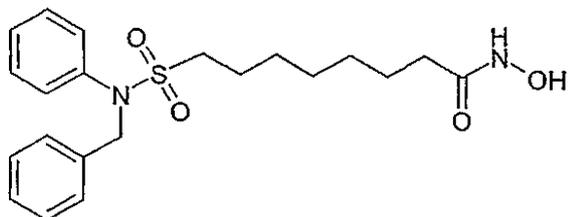
【0686】

実施例 221

8 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] - N - ヒドロキシオクタンアミド (69d) (PX117412)

20

【化236】



類似の方法を用いて、標題の化合物をメチル 8 - [ (ベンジルアニリノ) スルホニル ] オクタノエート (66d) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 83%, m.p. 119 - 119.5 (酢酸エチルから)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) : 1.11 - 1.57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.60 - 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.93 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.20 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub> Ph); 7.17 - 7.41 (m, 10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.67 (s, 1H, NH); 10.34 (s, 1H, OH)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 5.6% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; アセトニトリル - 0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 50:50; 検出器 UV 220 nm; 流速 1.3 ml/分; 試料濃度 0.5 mg/ml)。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.25 H<sub>2</sub>O についての計算値, %: C 61.67, H 7.02, N 6.85, S 7.84。実測値, %: C 61.50, H 6.87, N 6.85, S 7.89。

30

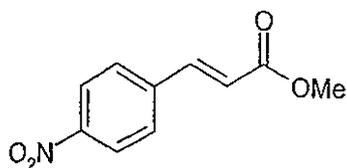
40

【0687】

実施例 222

3 - (4 - ニトロ - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (72)

【化237】



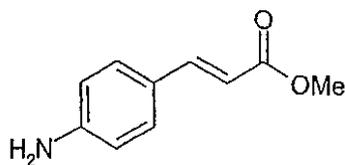
塩化チオニル (28.8 ml, 0.4 mol) をメタノール (450 ml) に -10 で滴下した。得られた溶液に 3-(4-ニトロフェニル)-アクリル酸 (71) (38.63 g, 0.2 mol) を添加し、反応混合物を 0 で 3 時間、周囲温度で 24 時間、そして 40 で 1 時間攪拌した。生じた沈殿を濾取してメタノール (2 x 10 ml) で洗浄し、乾燥して標題の化合物を黄色結晶の形態で得た (39.55 g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.69 (2H, br s); 3.77 (3H, s); 6.87 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.67 - 8.39 (5H, m)。

【0688】

#### 実施例 223

3-(4-アミノフェニル)-アクリル酸メチルエステル (73)

【化238】



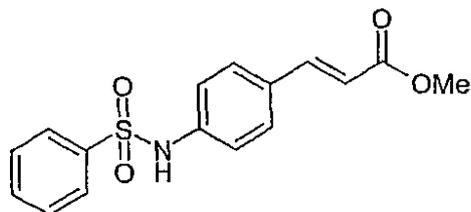
3-(4-ニトロフェニル)-アクリル酸メチルエステル (72) (39.54 g, 0.191 mol) と SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (220 g, 0.98 mol) を含む無水エタノール (300 ml) との混合物を 50 で 1 時間及び 75 で 1 時間加熱した。その反応混合物を 10 まで冷却し、20% NaOH 溶液で処理して pH 8-9 とし、酢酸エチル (3 x 200 ml) で抽出した。有機層を飽和 NaCl (3 x 150 ml) で洗浄して乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で蒸発させた。イソプロパノール (180 ml) から再結晶して純粋な標題の化合物を黄色がかった結晶の形態で得た (17.938 g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.64 (3H, s); 5.73 (2H, s); 6.22 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.50 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

【0689】

#### 実施例 224

3-(4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)-アクリル酸メチルエステル (74)

【化239】



3-(4-アミノフェニル)-アクリル酸メチルエステル (73) (1.740 g, 6.18 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に、ベンゼンスルホニルクロライド (1.094 g, 6.20 mmol) 及びピリジン (0.563 g, 7.00 mmol) を添加した。生じた懸濁液を 15 で 24 時間攪拌して濾過した。沈殿を塩化メチレン (10 ml)、NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml)、及び水 (2 x 20 ml) で洗浄した。得られた固体を乾燥して標題の化合物を得た (1.962 g, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), : 3.71 (3H, s); 6.

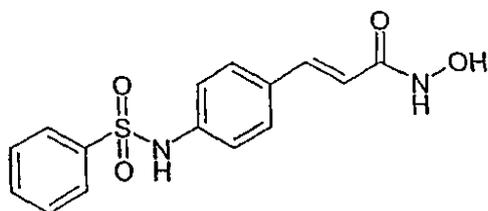
5.1 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.57 - 8.11 (10H, m); 10.59 (1H, s)。

【0690】

実施例 225

3 - (4 - ベンゼンスルホニルアミノフェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (75) (PX106499)

【化240】



10

ジオキサン (25 ml)、メタノール (3 ml)、及び水 (1 ml) からなる混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.834 g, 12 mmol) 及び NaOH (0.960 g, 24 mmol)、次いで 3 - (4 - ベンゼンスルホニルアミノ - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (74) (1.735 g, 4.1 mmol) を添加した。生じた混合物を周囲温度で 24 時間激しく攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣を温水 (50 ) と混合して濾過した。水層を塩酸で酸性化して pH 4 とし、濾過した。沈殿を水 (2 x 10 ml)、酢酸エチル (10 ml) で洗浄し、アセトニトリル (15 ml) から結晶化させて標題の化合物を黄色固体として得た (0.405 g, 31%)。M.p. 189 - 191 . <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO) : 6.30 (d, 1H, J = 15.8 Hz); 7.12 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 7.32 (d, 1H, J = 15.8 Hz); 7.45 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.48 - 7.86 (6H, m); 9.01 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 10.72 (s, 1H)。Zorbax SB - C18 カラムによる HPLC 分析: 不純物 1.8% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 30:70 ~ 100:0 のグラジエント; 試料濃度 1.0 mg/ml; 検出器 UV 220 nm)。元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80, S 10.07。実測値, %: C 56.03, H 4.24, N 8.66, S 10.02。

20

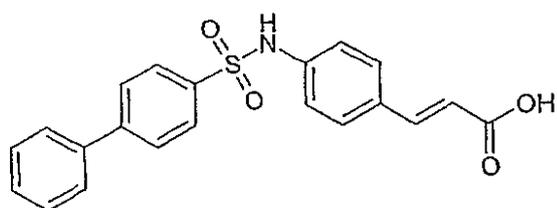
30

【0691】

実施例 226

3 - [4 - (ピフェニル - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - アクリル酸 (82a)

【化241】



40

3 - (4 - アミノフェニル) - アクリル酸塩酸塩 (81) (0.3 g, 1.5 mmol) を含むジオキサン (10 ml) 及び 0.63 M NaHCO<sub>3</sub> (9.56 ml, 6.0 mmol) 溶液に、ピフェニル - 4 - スルホニルクロライド (0.5 g, 1.78 mmol) を添加し、生じた混合物を室温で 60 分攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリルから結晶化させて標題の化合物を得た (0.27 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO), : 6.37 (1H, d, J = 16.0 Hz); 7.19 (2H, d, J

50

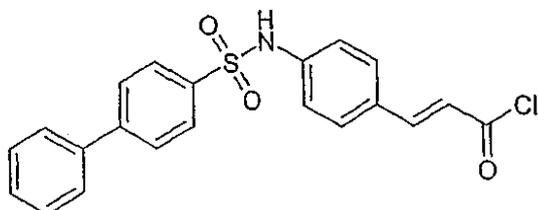
= 8.0 Hz); 7.36 - 7.80 (8H, m); 7.86 (5H, m); 10.66 (1H, br s)。

【0692】

実施例 227

3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 83a )

【化242】



10

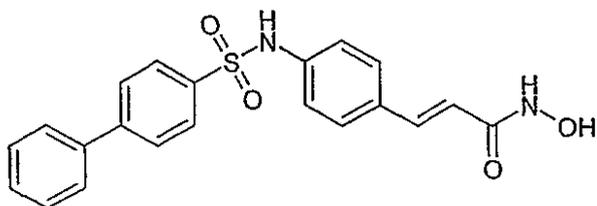
3 - [ 4 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 82a ) ( 0.27 g, 0.71 mmol ) のジクロロメタン ( 3 ml ) 懸濁液に塩化オキサリル ( 0.3 ml, 3.39 mmol ) 及び 1 滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た ( 0.277 g, 98% )。

【0693】

実施例 228

( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 4 - ビフェニルスルホニルアミノ ) - フェニル ] - 2 - プロペンアミド ( 84a ) ( P X 1 1 7 7 9 3 )

【化243】



20

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0.27 g, 3.88 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 ml ) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 3 ml ) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - [ 3 - ( 3 - メトキシ - フェニルスルファモイル ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 83a ) ( 0.27 g, 0.68 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 3.5 ml ) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣をアセトニトリルから結晶化させ、ジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た ( 0.1 g, 37% )。M.p. 190 - 191.5. <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO ) : 6.29 ( 1H, d, J = 16.0 Hz ); 7.16 ( 2H, d, J = 8.0 Hz ); 7.24 - 7.78 ( 8H, m ); 7.86 ( 4H, m ); 8.94 ( 1H, br s ); 10.57 ( 1H, s ); 10.66 ( 1H, br s )。Zorbax SB - C18 カラムによる HPLC 分析: 不純物 4% ( カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 30 ~ 100% のグラジエント; 試料濃度 0.2 mg/ml; 流速 1.0 ml/分; 検出器 UV 254 nm )。元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値, %: C 63.94, H 4.60, N 7.10. 実測値, %: C 63.64, H 4.45, N 7.00。

30

40

【0694】

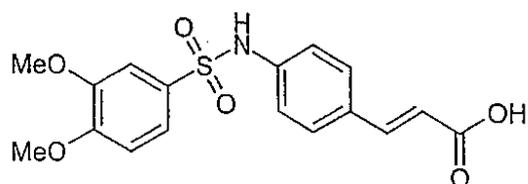
実施例 229

3 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル

50

酸 ( 8 2 b )

【化 2 4 4】



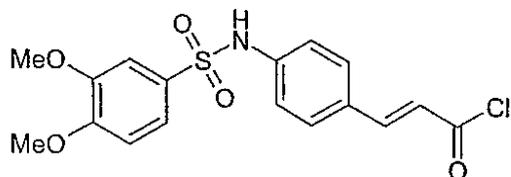
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - アクリル酸塩酸塩 ( 8 1 ) 及び 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドから白色固体として得た。 10  
 収率 56 %。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 7 4 ( 3 H , s ) ; 3 . 7 7 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 4 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 6 . 9 4 - 7 . 6 9 ( 8 H , m ) ; 1 0 . 3 6 ( 1 H , b r s ) 。

【 0 6 9 5 】

実施例 2 3 0

3 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 8 3 b )

【化 2 4 5】



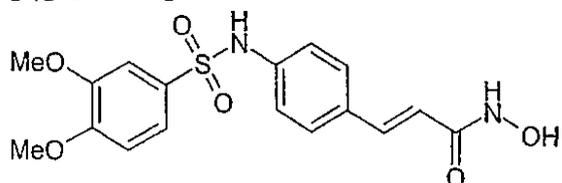
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリル酸 ( 8 2 b ) 及び塩化オキサリルから得た。粗生成物の収率約 76 %。

【 0 6 9 6 】

実施例 2 3 1

( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルホニルアミノ ) - フェニル ] - 2 - プロペンアミド ( 8 4 b ) ( P X 1 1 7 7 9 4 )

【化 2 4 6】



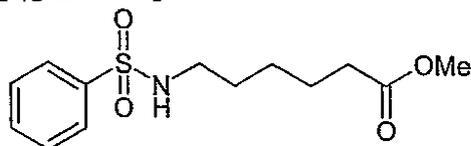
類似の方法を用いて、標題の化合物を 3 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホニルアミノ ) - フェニル ] - アクリロイルクロライド ( 8 3 b ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得た。収率 35 %。M . p . 1 7 8 . 5 - 1 7 9 . 1<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , HMDSO ) , : 3 . 7 2 ( 3 H , s ) ; 3 . 7 8 ( 3 H , s ) ; 6 . 3 2 ( 1 H , d , J = 1 6 . 0 H z ) ; 7 . 0 0 - 7 . 6 5 ( 8 H , m ) ; 8 . 9 8 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 3 2 ( 1 H , b r s ) ; 1 0 . 6 9 ( 1 H , s ) . Z o r b a x S B - C 1 8 カラムによる H P L C 分析 : 不純物 3 . 5 % ( カラムサイズ 4 . 6 x 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 , 1 M リン酸緩衝液 ( p H 2 . 5 ) , 2 5 : 7 5 ; 試料濃度 0 . 5 m g / m l ; 流速 1 . 0 m l / 分 ; 検出器 U V 2 5 4 n m ) . 元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値 , % : C 5 3 . 9 6 , H 4 . 7 9 , N 7 . 4 0 . 実測値 , % : C 5 3 . 5 8 , H 4 . 5 6 , N 7 . 6 2 .

【 0 6 9 7 】

## 実施例 232

6 - ベンゼンスルホニルアミノヘキサン酸 メチルエステル (93a)

【化247】



ベンゼンスルホニルクロライド (92a) (0.88 g, 5.0 mmol) をメチル 6 - アミノヘキサノエート 塩酸塩 (91) (1.82 g, 10 mmol) を含むアセトニトリル (10 ml) と炭酸ナトリウム (2.6 g, 24.6 mmol) を含む水 (10 ml) との混合物に添加した。その混合物を周囲温度で6時間攪拌し、生成物を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。抽出物を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。生成物を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。標題の化合物を油状物として得た (1.28 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 0.90 - 1.63 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 2.21 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.71 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N); 3.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 7.40 - 7.72 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.72 - 7.89 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)。

10

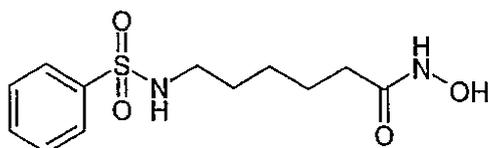
20

【0698】

## 実施例 233

6 - ベンゼンスルホニルアミノヘキサン酸 ヒドロキシアミド (94a) (PX106522)

【化248】



類似の方法により、標題の化合物を6 - ベンゼン - スルホニルアミノヘキサン酸 メチルエステル (93a) から得た。収率47%, m.p. 80 - 82. <sup>1</sup>H NMR (90 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 0.98 - 1.58 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 1.87 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.69 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N); 7.38 - 7.69 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, NH); 7.69 - 7.87 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 8.58 (1H, s, NH); 10.27 (1H, s, OH). シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 25 : 75; 検出器 UV 220 nm; 試料濃度 1.0 mg/ml). 元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値: C 50.33, H 6.34, N 9.78. 実測値: C 50.48, H 6.25, N 9.69.

30

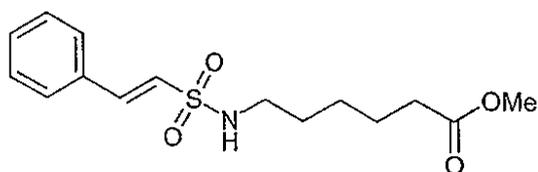
40

【0699】

## 実施例 234

6 - (E - 2 - フェニルエテン - スルホニルアミノ)ヘキサン酸 メチルエステル (93b)

【化249】



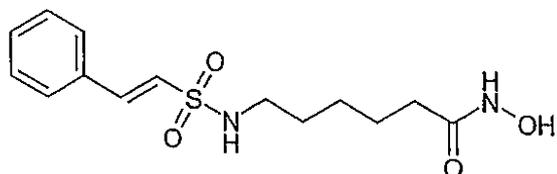
類似の方法により、標題の化合物を2-フェニル-エテンスルホニルクロライド(92b)及びメチル6-アミノヘキサノエート塩酸塩(91)から実施例2の方法により得た。収率56%, m.p. 47-49.  $^1\text{H NMR}$  H (90 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.98-1.66 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1.91 (2H, t,  $J=6.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.83 (2H, t,  $J=6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3.59 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 7.14 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 7.33 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 7.33-7.89 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ )。 10

【0700】

#### 実施例 235

6-(2-フェニルエテンスルホニルアミノ)ヘキサノ酸ヒドロキシアミド(94b) (PX117429)

【化250】



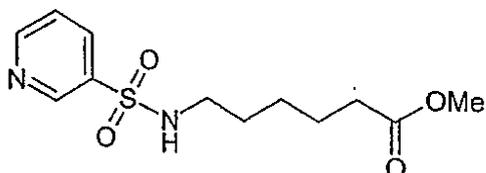
類似の方法により、標題の化合物を6-(E-2-フェニルエテンスルホニルアミノ)ヘキサノ酸メチルエステル(93b)から得た。収率62%, m.p. 107-109.  $^1\text{H NMR}$  H (90 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.03-1.670 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2.25 (2H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.86 (2H, t,  $J=6.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 7.13 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 7.36 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 7.36-7.87 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.38-9.43 (3H, br s, NH, NH, OH). シンメトリー(Symmetry)  $\text{C}_{18}$  カラムによるHPLC分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 30:70; 検出器 UV 230 nm; 試料濃度 0.11 mg/ml). 元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  についての計算値: C 53.83, H 6.45, N 8.97. 実測値: C 53.30, H 6.32, N 8.53. 30

【0701】

#### 実施例 236

6-(ピリジン-3-スルホニルアミノ)ヘキサノ酸メチルエステル(93c) 40

【化251】



ピリジン-3-スルホニルクロライド塩酸塩(92c)(1.8 g, 5.0 mmol)をメチル6-アミノヘキサノエート塩酸塩(91)(1.82 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン(3.03 g, 30 mmol)を含むアセトニトリル(30 ml)溶液に添加した。その混合物を周囲温度で1時間攪拌して濾過し、溶媒を減圧下で 50

除去した。油状生成物を水 (15 ml) に溶解し、エチルエーテル (50 ml) で抽出した。抽出物を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。標題の化合物を油状物として得て (1.09 g, 76%)、追加の精製をすることなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.80 - 1.51 (6 H, m, CH<sub>2</sub>); 1.83 (2 H, t, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.76 (2 H, t, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N); 3.58 (3 H, s, CH<sub>3</sub>); 7.54 (1 H, dd, J = 5.0 Hz, J = 8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.12 (1 H, dt, J = 2.0 Hz, J = 8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.61 (1 H, dd, J = 2.0 Hz, J = 5.0 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.81 (1 H, d, J = 2.0 Hz, C<sub>5</sub>HN)。

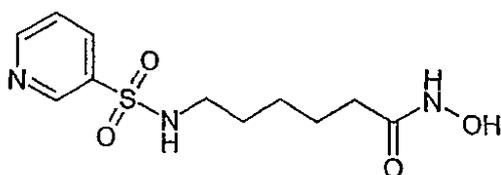
10

【0702】

実施例 237

6 - (ピリジン - 3 - スルホニルアミノ) ヘキサン酸 ヒドロキシアミド オキサレート (94c) (PX117432)

【化252】



20

ナトリウムメトキシド (12 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液をヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.56 g, 8 mmol) のメタノール (16 ml) 溶液に添加した。この混合物を10分間攪拌し、NaClを濾別した。6 - (ピリジン - 3 - スルホニルアミノ) ヘキサン酸 メチルエステル (93c) (0.58 g, 2 mmol) をその濾液に添加し、その混合物を周囲温度で終夜放置した。沈殿を濾取し、水 (20 ml) に溶解して、その溶液にシュウ酸 (0.36 g, 4 mmol) を添加した。水を減圧下で除去し、生成物をメタノールから結晶化させた。標題の化合物を白色固体として得た (0.33 g, 44%)。M. p. 132 - 134 . <sup>1</sup>H NMR (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.78 - 1.49 (6 H, m, CH<sub>2</sub>); 1.83 (2 H, t, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.76 (2 H, t, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N); 7.54 (1 H, dd, J = 5.0 Hz, J = 8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.12 (1 H, dt, J = 2.0 Hz, J = 8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.61 (1 H, dd, J = 2.0 Hz, J = 5.0 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.81 (1 H, d, J = 2.0 Hz, C<sub>5</sub>HN)。シンメトリー (Symmetry) C<sub>18</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 5:95; 検出器 UV 254 nm; 試料濃度 1.0 mg/ml)。元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S · (COOH)<sub>2</sub> についての計算値: C 41.38, H 5.07, N 11.13。実測値: C 41.53, H 5.10, N 19.83。

30

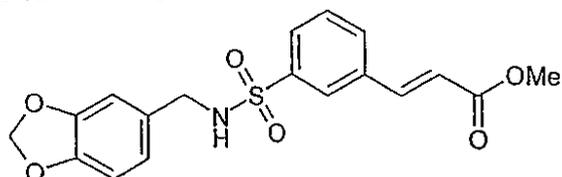
40

【0703】

実施例 238

3 - {3 - [(ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - アクリル酸メチルエステル

【化253】



50

3 - (3 - クロロスルホニルフェニル) アクリル酸メチルエステル (0.4 g, 1.53 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液をピペロニル (piperonyl) アミン (0.23 g, 1.52 mmol) を含むジオキサン (1 ml) と  $\text{NaHCO}_3$  (0.25 g, 3.06 mmol) を含む水 (3 ml) との混合物に添加し、生じた溶液を反応が完了するまで (TLCにより監視)、室温で攪拌した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を除去して、残渣を石油エーテル - 酢酸エチル (2 : 1, v/v) を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を白色固体として得た (0.47 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.72 (3H, s); 3.96 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz); 5.94 (2H, s); 6.66 - 6.85 (3H, m); 6.71 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz); 7.49 - 8.07 (5H, m); 8.14 (1H, br t,  $J = 6.4$  Hz)。

10

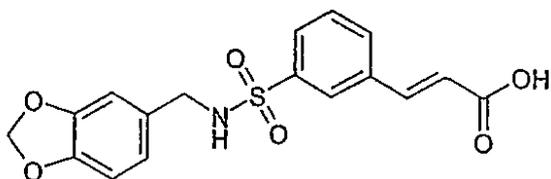
【0704】

実施例 239

3 - {3 - [(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - アクリル酸

【化254】

20



3 - {3 - [(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - アクリル酸メチルエステル (0.47 g, 1.25 mmol) のメタノール (6 ml) 懸濁液に 1 N NaOH 溶液 (3.75 ml, 3.75 mmol) を添加し、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水層を 2 N HCl 溶液で酸性化し、30分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して  $\text{P}_2\text{O}_5$  のデシケーターで乾燥した。標題の化合物を白色固体として得た (0.39 g, 87%)。

30

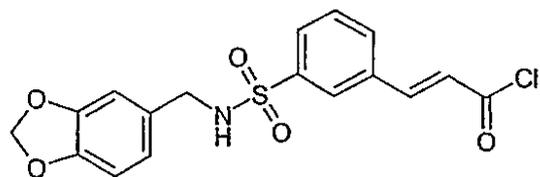
【0705】

実施例 240

3 - {3 - [(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - アクリロイルクロライド

【化255】

40



3 - {3 - [(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - アクリル酸 (0.39 g, 1.08 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に塩化オキサリル (0.28 ml, 3.24 mmol) 及び1滴のジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を 40 で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して粗製の標題の化合物を得た (0.41 g, 定量的)。

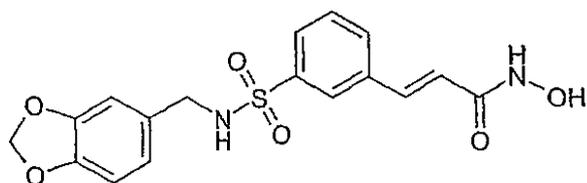
【0706】

実施例 241

3 - {3 - [(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル) - スルファモイル] - フェニル} - N - ヒドロキシ - アクリルアミド (PX117226)

50

## 【化 2 5 6】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.37 g, 5.40 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 懸濁液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (4.5 ml) を添加し、生じた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。その混合物に、粗 3 - { 3 - [ (ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルメチル) - スルファモイル ] - フェニル } - アクリロイルクロライド (0.41 g) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を添加し、その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 2 N HCl とに分配した。有機層を水及び飽和 NaCl で連続的に洗浄し、次いで溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルから結晶化させ、ジエチルエーテルで洗浄して標題の化合物を得た (0.14 g, 35%)。M.p. 163 . <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, HMDSO) : 3.92 (2H, d, J = 6.4 Hz); 5.92 (2H, s); 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.67 (3H, s); 7.34 - 7.89 (5H, m); 8.12 (1H, t, J = 6.4 Hz); 9.07 (1H, br s); 10.78 (1H, br s)。Symmetry C<sub>8</sub> カラムによる HPLC 分析: 不純物 3.5% (カラムサイズ 3.9 x 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5), 30:70; 試料濃度 0.25 mg/ml; 流速 1.2 ml/分; 検出器 UV 254 nm)。元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値, %: C 54.25, H 4.28, N 7.44。実測値, %: C 54.19, H 4.20, N 7.33。

## 【0707】

生物学的活性

候補化合物を、デアセチラーゼ活性を阻害する能力 (生化学アッセイ) 及び細胞増殖を抑制する能力 (細胞に基づく抗増殖アッセイ) について、以下に記載のように評価した。

## 【0708】

一次アッセイ: デアセチラーゼ活性

簡単に説明すると、本アッセイは、HDAC 酵素の作用による、放射標識したヒストン断片からの放射性酢酸の放出に基づいている。HDAC を阻害する試験化合物は、放射性酢酸の収率を低下させる。試験化合物の存在下と不在下とで測定したシグナル (例えば、シンチレーションカウント) は、HDAC 活性阻害化合物の能力の指標を与える。活性の減少は試験化合物による阻害の増加を示す。

## 【0709】

該ヒストン断片はヒストン H4 由来の N 末端配列であり、それを放射標識したアセチル基により、トリチウム化アセチル補酵素 A (CoA) と転写活性化補助因子 p300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼドメインである酵素とを一緒に用いて、標識した。ペプチド H4 (通常の方法を用いて合成したヒストン H4 の N 末端 20 個のアミノ酸) 0.33 mg を、His6 - タグ付き p300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼドメイン (アミノ酸 1195 - 1673、大腸菌 (E. coli) 株 BLR (DE3) pLysS (Novagen、カタログ番号 69451-3) に発現された) および 3H - アセチル CoA (3.95 Ci/mmol の 10 µL; Amersham から) とともに、全容積 300 µL の HAT バッファー (TrisCl pH 8.5 50 mM、グリセロール 5%、KCl 50 mM、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 0.1 mM、ジチオトレイトール (DTT) 1 mM、及び 4 - (2 - アミノエチル) - ベンゼンスルホニルフルオリド (AEBSF) 1 mM) 中でインキュベートした。混合物を 30 で 45 分間インキュベートした後、His - p300 をニッケル - トリニトリロ酢酸アガロース (Qiagen 50

、カタログ番号30210)を用いて除去した。次いで、アセチル化ペプチドを遊離のアセチルCoAからサイズ排除クロマトグラフィによりSephadex G-15 (Sigma G-15-120)上で、蒸留水を移動相として用いて分離した。放射標識したヒストン断片を精製した後、それをHDAC供与源(例えば、HeLa細胞抽出物(HDACの豊富な供与源)、遺伝子組換えによって産生したHDAC1またはHDAC2)とともにインキュベートし、放出された酢酸を有機相に抽出してシンチレーションカウントによって定量した。HDAC供与源と共に試験化合物を含有させることによって、HDACを阻害する化合物の能力を決定した。

【0710】

#### HeLa細胞抽出物

HeLa細胞抽出物は、HeLa細胞(ATCC参照番号CCL-2)から、TrisClpH8.060mM、NaCl450mM、グリセロール30%中で凍結-融解を3回繰り返して作製した。細胞容積の2倍の抽出バッファーを用いて、微粒子状物質を遠心分離した(20800g、4、10分)。デアセチラーゼ活性を有する上清抽出液のアリコートをとって凍結して貯蔵した。

10

【0711】

#### 遺伝子組換えで産生したHDAC1及びHDAC2

組換えプラスミドを次のように調製した。

【0712】

全長ヒトHDAC1をPCRによりgt11JurkatcDNAライブラリー(Clontech-HL5012b)を用いてクローニングした。増幅した断片を、Flagタグのフレーム内のpFlag-CTCベクター(Sigma-E5394)のEcoRI-SalI部位中に挿入した。Flagタグと融合したHDAC1を含有する断片を増幅する目的で、第2のPCRを実施した。

20

【0713】

得られる断片をバキュロウイルス導入ベクターpAcHTL-C(Pharmingen-21466P)のEcoRI-SacI部位中にサブクローニングした。

【0714】

全長ヒトHDAC2を、HDAC2-pFlag-CTC構築物からのEcoRI-SacI断片のPCR増幅によって、バキュロウイルス導入ベクターpAcHLT-A(Pharmingen-21464P)中にサブクローニングした。

30

【0715】

組換えタンパク質発現および精製は次のとおり実施した。

【0716】

HDAC1及びHDAC2組換えバキュロウイルスをBaculoGoldトランスフェクションキット(Pharmingen-554740)を用いて構築した。導入ベクターをSF9昆虫細胞(Pharmingen-21300C)中に同時トランスフェクトした。組換えウイルスの増幅はPharmingen指示マニュアルによって実施した。SF9細胞を無血清SF900培地(Gibco10902-096)に維持した。

【0717】

タンパク質産生のために、 $2 \times 10^7$ 細胞を適当な組換えウイルスに3日間感染させた。次いで、細胞を収穫し、3,000rpmで5分間回転した。次いでPBS中で2回洗浄し、ペレットの2倍容積の溶解バッファー(HEPESpH7.925mM、EDTA0.1mM、KCl400mM、グリセロール10%、NP-400.1%、AEB SF1mM)中に再懸濁した。最懸濁した細胞を3回、ドライアイス上で凍結して37で融解し、そして10分間14,000rpmで遠心分離した。上清を採集し、300 $\mu$ lの50%Ni-NTAアガロースビーズスラリー(Qiagen-30210)とともにインキュベートした。インキュベーションは、4にて1時間回転ホイール上で実施した。次いでスラリーを500gで5分間遠心分離した。ビーズを2回、1mlの洗浄バッファー(HEPESpH7.925mM、EDTA0.1mM、KCl150mM

40

50

、グリセロール10%、NP-40 0.1%、AEBSF 1mM) 中で洗浄した。タンパク質を3回、増加する濃度のイミダゾール：0.2M、0.5M及び1Mを含有する300µl 溶出バッファー(HEPES pH7.9 25mM、EDTA 0.1mM、KCl 250mM、グリセロール10%、NP-40 0.1%、AEBSF 1mM) 中に溶出させた。それぞれの溶出は、5分間、室温にて実施した。溶出したタンパク質は50%グリセロール中で-70℃にて保存した。

【0718】

#### アッセイ法

HDACの供与源(例えば、上記の粗HeLa抽出物2µL、HDAC1またはHDAC2 5µLを含む溶出バッファー)を、3µLの放射標識したペプチドならびに候補化合物の適当な希釈物(1.5µL)とともに全容積150µLのバッファー(Tris pH7.4 20mM、グリセロール10%) 中でインキュベートした。反応は37℃にて1時間実施し、その後、反応を1M HCl/0.4M 酢酸ナトリウム20µLを加えることにより停止した。次いで、酢酸エチル750µLを加え、サンプルをボルテックス攪拌し、遠心分離(14000rpm、5分)の後に、上相から得た600µLをシンチレーション液(Ultima Gold、Packard、カタログ番号6013329) 3mLを含有するバイアルに移した。放射能をTri-Carb 2100TR液体シンチレーション分析計(Packard)を用いて測定した。

10

【0719】

各試験化合物に対するパーセント活性(%活性)は次のとおり計算した：

20

$$\% \text{活性} = \{ (S^c - B) / (S^o - B) \} \times 100$$

ここに、 $S^c$  は酵素及び試験化合物の存在下で測定したシグナルを示し、 $S^o$  は酵素の存在下でしかし試験化合物の不在下で測定したシグナルを示し、そしてBは酵素と試験化合物の両方の不在下で測定したバックグラウンドシグナルを示す。IC50は、50%活性を達成する濃度に対応する。

【0720】

本アッセイを用いて決定した複数の本発明の化合物に対するIC50データも、以下の表1に示す。

【0721】

試験化合物の増加する濃度の存在下における様々な時点での細胞生存率の測定値を用いて、該化合物の細胞傷害性および細胞増殖に対する影響の両方を評価した。

30

【0722】

#### 二次アッセイ：細胞増殖

一次アッセイを用いて確認したHDAC阻害活性をもつ化合物を、次に、細胞に基づく二次アッセイを用いて評価した。次の細胞系を使用した。

【0723】

HeLa - ヒト子宮頸腺癌細胞系(ATCC参照番号CCL-2)

K11 - Pidder Jansen - Duerr (Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Innsbruck, オーストリア) より提供を受けた、HPV E7トランスフォームしたヒトケラチノサイト系

40

NHEK - Ad - 一次ヒト成人ケラチノサイト系(Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, USA)

JURKAT - ヒトT細胞系(ATCC番号TIB-152)。

【0724】

#### アッセイ方法

細胞を候補化合物に曝して培養し、ある時間インキュベートし、次いでBoehringer Mannheim (カタログ番号1,644,807) 由来の細胞増殖試薬WST-1を用いて、生存細胞数を以下のとおり評価した。

【0725】

50

細胞を、培地 100  $\mu$ L 中  $3 \sim 10 \times 10^3$  細胞/ウエルで 96 ウエルプレートにまいた。翌日、様々な濃度の候補化合物を加えて、細胞を 37  $^{\circ}$ C で 48 時間インキュベートした。次いで、WST-1 試薬 10  $\mu$ L/ウエルを加え、細胞を 1 時間、再インキュベートした。インキュベーション時間の後、吸収を測定した。

【0726】

WST-1 は細胞酵素によって切断されてホルマザン染料となるテトラゾリウム塩である。生存細胞数の拡大は、サンプル中のミトコンドリアのデヒドロゲナーゼの総合活性を増加する。この酵素活性の増加は、培養中の代謝活性のある細胞数と直接、相関のあるホルマザン染料の生成量を増加する。生成したホルマザン染料を、走査マルチウエル分光光度計により 450 nm 波長 (参照波長 690 nm) の染料溶液の吸収を測定することによって定量する。

10

【0727】

生存細胞数の減少のパーセント活性 (% 活性) は各試験化合物に対して、次のとおり計算した：

$$\% \text{ 活性} = \{ (S^C - B) / (S^{\circ} - B) \} \times 100$$

ここに、 $S^C$  は酵素及び試験化合物の存在下で測定したシグナルを示し、 $S^{\circ}$  は酵素の存在下でしかし試験化合物の不在下で測定したシグナルを示し、そして B は培地だけを含有するブランクウエルで測定したバックグラウンドシグナルを示す。IC50 は、50% 活性を達成する濃度に対応する。IC50 値はソフトウェアパッケージ Prism 3.0 (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA) を用いて

20

【0728】

本アッセイを用いて決定した本発明の複数の化合物に対する IC50 データも、以下の表 2 に示す。

【0729】

異なる時点での増加する試験化合物濃度の存在下における細胞生存率の測定値を用いて、該化合物の細胞傷害性および細胞増殖に対する影響の両方を評価した。

【0730】

生物学的データ

上記アッセイを用いて決定した本発明の複数の化合物に対する IC50 (またはパーセント活性) データを、以下の表 1 及び表 2 に総括した。

30

【0731】

【表 1】

表1  
生化学アッセイデータ

| 化合物 |          | HDAC阻害<br>(他に明示しない限り、IC50) |       |       |
|-----|----------|----------------------------|-------|-------|
| No. | 参照       | HeLa                       | HDAC1 | HDAC2 |
|     | TSA      | 5                          | 15    | 17    |
|     | オキサムフラチン | 38                         | -     | -     |
| 1   | PX089342 | 125                        | 50    | -     |
| 2   | PX089344 | 89                         | -     | 172   |
| 3   | PX106499 | 35                         | -     | -     |
| 4   | PX106522 | 1580                       | -     | -     |
| 5   | PX117432 | 24% @ 500                  | -     | -     |
| 6   | PX117780 | 125                        | -     | -     |
| 7   | PX117781 | 58                         | -     | -     |
| 8   | PX117793 | 50                         | -     | -     |
| 9   | PX117794 | 24                         | -     | -     |
| 10  | PX089343 | 24% @ 1 $\mu$ M            | -     | -     |
| 11  | PX105684 | 19.5                       | -     | 124   |
| 12  | PX105685 | 238                        | -     | 600   |
| 13  | PX105844 | 15                         | 29    | -     |
| 14  | PX106508 | 31                         | 90    | -     |
| 15  | PX106509 | 6                          | -     | -     |
| 16  | PX106510 | 12                         | -     | -     |
| 17  | PX106511 | 35                         | -     | -     |
| 18  | PX106512 | 22                         | 458   | -     |
| 19  | PX116238 | 14                         | -     | -     |
| 20  | PX116242 | 9% @ 500                   | -     | -     |
| 21  | PX117225 | 640                        | -     | -     |
| 22  | PX117226 | 26.3                       | -     | -     |
| 23  | PX117227 | 50                         | -     | -     |
| 24  | PX117228 | 7                          | -     | -     |
| 25  | PX117233 | 21% @ 500                  | -     | -     |
| 26  | PX117234 | 59% @ 500                  | -     | -     |
| 27  | PX117235 | 40% @ 500                  | -     | -     |
| 28  | PX117236 | 54% @ 500                  | -     | -     |
| 29  | PX117245 | 16                         | -     | -     |
| 30  | PX117250 | 192                        | -     | -     |
| 31  | PX117260 | 35% @ 500                  | -     | -     |
| 32  | PX117410 | 40% @ 500                  | -     | -     |
| 33  | PX117411 | 39% @ 500                  | -     | -     |
| 34  | PX117412 | 54% @ 500                  | -     | -     |

10

20

30

40

| 表1<br>生化学アッセイデータ |          |                            |       |       |
|------------------|----------|----------------------------|-------|-------|
| 化合物              |          | HDAC阻害<br>(他に明示しない限り、IC50) |       |       |
| No.              | 参照       | HeLa                       | HDAC1 | HDAC2 |
| 35               | PX117414 | 46% @ 500                  | -     | -     |
| 36               | PX117429 | 73% @ 500                  | -     | -     |
| 37               | PX117445 | 2                          | -     | -     |
| 38               | PX117446 | 18                         | -     | -     |
| 39               | PX117447 | 3% @ 500                   | -     | -     |
| 40               | PX117448 | 3% @ 500                   | -     | -     |
| 41               | PX117450 | 20                         | -     | -     |
| 42               | PX117453 | 45                         | -     | -     |
| 43               | PX117710 | 125                        | -     | -     |
| 44               | PX117712 | 14                         | -     | -     |
| 45               | PX117713 | 138                        | -     | -     |
| 46               | PX117715 | 10                         | -     | -     |
| 47               | PX117734 | 8                          | -     | -     |
| 48               | PX117735 | 6                          | -     | -     |
| 49               | PX117736 | 6                          | -     | -     |
| 50               | PX117773 | 67                         | -     | -     |
| 51               | PX117774 | 396                        | -     | -     |
| 52               | PX117775 | 16                         | -     | -     |
| 53               | PX117778 | >400                       | -     | -     |
| 54               | PX117779 | 250                        | -     | -     |
| 55               | PX117782 | 38                         | -     | -     |
| 56               | PX117787 | 67                         | -     | -     |
| 57               | PX117788 | 36                         | -     | -     |
| 58               | PX117789 | 30                         | -     | -     |
| 59               | PX117790 | 175                        | -     | -     |
| 60               | PX117791 | 250                        | -     | -     |
| 61               | PX117792 | 48                         | -     | -     |
| 62               | PX117795 | 13                         | -     | -     |
| 63               | PX117796 | 19                         | -     | -     |
| 64               | PX117798 | 50                         | -     | -     |

10

20

30

40

【表2】

| 化合物 |          | 細胞増殖阻害WST-1<br>(他に明示しない限り、IC50) |                |         |        |
|-----|----------|---------------------------------|----------------|---------|--------|
| No. | 参照       | HeLa                            | K11            | NHEK-AD | Jurkat |
|     | TSA      | 0.350                           | 0.38           | 0.2     | 0.042  |
|     | オキサムフラチン | 1.1                             | 4.56           | 3.53    | 0.260  |
|     | MS-275   | -                               | 9.16           | 3.1     | 0.365  |
|     | SAHA     | -                               | 6.82           | 5.37    | 0.750  |
| 1   | PX089342 | 4.1                             | -              | -       | -      |
| 2   | PX089344 | 8.9                             | -              | -       | -      |
| 3   | PX106499 | 3.8                             | -              | -       | -      |
| 4   | PX106522 | 16.7                            | -              | -       | -      |
| 5   | PX117432 | -                               | -              | -       | -      |
| 6   | PX117780 | 16.8                            | 10.5           | -       | 4.0    |
| 7   | PX117781 | 3.4                             | 2.2            | -       | 0.8    |
| 8   | PX117793 | 2.0                             | 2.7            | -       | 0.5    |
| 9   | PX117794 | 3.3                             | 2.3            | -       | 0.6    |
| 10  | PX089343 | -                               | -              | -       | -      |
| 11  | PX105684 | 2.2                             | 2.4            | 1.5     | 0.2    |
| 12  | PX105685 | 7.3                             | -              | -       | -      |
| 13  | PX105844 | 0.4                             | -              | -       | -      |
| 14  | PX106508 | 1.6                             | 3.5            | -       | 0.30   |
| 15  | PX106509 | 2.0                             | 2.0            | -       | 0.33   |
| 16  | PX106510 | 2.3                             | 4.2            | -       | 0.25   |
| 17  | PX106511 | 0.38                            | 2.5            | -       | 0.235  |
| 18  | PX106512 | 1.9                             | 2.4            | -       | 0.21   |
| 19  | PX116238 | 0.8                             | -              | -       | -      |
| 20  | PX116242 | -                               | -              | -       | -      |
| 21  | PX117225 | 11.9                            | 26%@20 $\mu$ M | -       | 3.3    |
| 22  | PX117226 | 0.5                             | 2.8            | -       | 0.10   |
| 23  | PX117227 | 1.2                             | 4.7            | -       | 0.36   |
| 24  | PX117228 | 0.8                             | 1.4            | 1.2     | 0.15   |
| 25  | PX117233 | -                               | -              | -       | -      |
| 26  | PX117234 | -                               | -              | -       | -      |
| 27  | PX117235 | -                               | -              | -       | -      |
| 28  | PX117236 | -                               | -              | -       | -      |
| 29  | PX117245 | 0.31                            | -              | 0.52    | 1.1    |
| 30  | PX117250 | 7.8                             | -              | -       | 1.0    |
| 31  | PX117260 | -                               | -              | -       | -      |
| 32  | PX117410 | -                               | -              | -       | -      |

10

20

30

40

| 化合物 |          | 細胞増殖阻害WST-1<br>(他に明示しない限り、IC50) |      |         |        |
|-----|----------|---------------------------------|------|---------|--------|
| No. | 参照       | HeLa                            | K11  | NHEK-AD | Jurkat |
| 33  | PX117411 | -                               | -    | -       | -      |
| 34  | PX117412 | -                               | -    | -       | -      |
| 35  | PX117414 | -                               | -    | -       | -      |
| 36  | PX117429 | -                               | -    | -       | -      |
| 37  | PX117445 | 1.1                             | 1.2  | 0.75    | 0.13   |
| 38  | PX117446 | 6.0                             | 3.7  | -       | 0.43   |
| 39  | PX117447 | 77.8                            | -    | -       | -      |
| 40  | PX117448 | 88.9                            | -    | -       | -      |
| 41  | PX117450 | 1.6                             | -    | -       | -      |
| 42  | PX117453 | 5.7                             | 4.2  | -       | 1.1    |
| 43  | PX117710 | 5.0                             | 4.0  | -       | 0.42   |
| 44  | PX117712 | 1.1                             | 0.65 | -       | 0.13   |
| 45  | PX117713 | 5.1                             | 9.2  | -       | 0.62   |
| 46  | PX117715 | 1.5                             | 0.93 | -       | 0.29   |
| 47  | PX117734 | 2.1                             | 0.88 | -       | 0.079  |
| 48  | PX117735 | -                               | 3.1  | -       | 0.074  |
| 49  | PX117736 | -                               | 0.80 | -       | 0.12   |
| 50  | PX117773 | 3.4                             | 6.2  | -       | 1.2    |
| 51  | PX117774 | 6.4                             | 7.0  | -       | 1.0    |
| 52  | PX117775 | 2.1                             | 5.3  | -       | 0.53   |
| 53  | PX117778 | -                               | >30  | -       | >10    |
| 54  | PX117779 | 9.6                             | 1.4  | -       | 1.1    |
| 55  | PX117782 | 2.9                             | 15.6 | -       | 0.35   |
| 56  | PX117787 | 2.6                             | 1.2  | -       | 0.50   |
| 57  | PX117788 | 2.0                             | 1.7  | -       | 0.29   |
| 58  | PX117789 | 1.1                             | 0.8  | -       | 0.3    |
| 59  | PX117790 | 12.5                            | 8.0  | -       | 2.1    |
| 60  | PX117791 | 3.6                             | 6.7  | -       | 1.3    |
| 61  | PX117792 | 1.4                             | 0.4  | -       | 0.43   |
| 62  | PX117795 | 3.4                             | 1.5  | -       | 0.51   |
| 63  | PX117796 | 2.6                             | 1.2  | -       | 0.56   |
| 64  | PX117798 | 0.9                             | 0.35 | -       | 3.6    |

10

20

30

40

### 活性

(1) (A) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバーズ(reverse)”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を採用する。そのような化合物は、“フォワード(forward)”スルホンアミド(即ち、-SO<sub>2</sub>NH-)類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

#### 【0732】

(2) (B1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を採用する。そのような化合物は、そのオルト及びパラ類

50

縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0733】

(3) (B2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物は $Q^2$ としてフェニレン-メタ-エチレン結合を採用する。そのような化合物は、そのオルト及びパラ類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0734】

(4) (C1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物は $Q^1$ として共有結合か又は少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーか、のいずれかを採用する。そのような化合物は、 $Q^1$ として1個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを含む類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。 10

【0735】

(5) (C2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物は $Q^1$ として共有結合を採用する。そのような化合物は、 $Q^1$ として1個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを含む類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0736】

(6) (C3) 上述のように、ある実施形態では、該化合物は $Q^1$ として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを採用する。そのような化合物は、 $Q^1$ として1個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを含む類縁体と比較して、及びしばしば $Q^1$ として共有結合を有する類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。 20

【0737】

(7) (A+B1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、 $-NH SO_2-$ )を；そして $Q^2$ としてフェニレン-メタ- $C_{1-7}$ アルキレン結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0738】

(8) (A+B2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、 $-NH SO_2-$ )を；そして $Q^2$ としてフェニレン-メタ-エチレン結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。 30

【0739】

(9) (A+C1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、 $-NH SO_2-$ )を；そして $Q^1$ として：共有結合か、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーか、のいずれかを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0740】

(10) (A+C2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、 $-NH SO_2-$ )を；そして $Q^1$ として共有結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。 40

【0741】

(11) (A+C3) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、 $-NH SO_2-$ )を；そして $Q^1$ として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

【0742】

(12) (B1+C1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物は $Q^2$ としてフェ 50

ニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として：共有結合か、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーかのいずれかを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0743】

(13) (B1+C2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として共有結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0744】

(14) (B1+C3) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

10

## 【0745】

(15) (B2+C1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を；Q<sup>1</sup>として：共有結合か、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーかのいずれかを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ

20

## 【0746】

(16) (B2+C2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として共有結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0747】

(17) (B2+C3) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用して

30

## 【0748】

(18) (A+B1+C1) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を；Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として：共有結合か、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーかのいずれかを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0749】

(19) (A+B1+C2) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を；Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として共有結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ

40

## 【0750】

(20) (A+B1+C3) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を；Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を；そしてQ<sup>1</sup>として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリアルリーダーを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用して

50

## 【0751】

(21) (A + B<sub>2</sub> + C<sub>1</sub>) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を； Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を； そしてQ<sup>1</sup>として： 共有結合か、又は： 少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダーかのいずれかを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0752】

(22) (A + B<sub>2</sub> + C<sub>2</sub>) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を； Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を； そしてQ<sup>1</sup>として共有結合を採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

10

## 【0753】

(23) (A + B<sub>2</sub> + C<sub>3</sub>) 上述のように、ある実施形態では、該化合物はJとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を； Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-エチレン結合を； そしてQ<sup>1</sup>として少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダーを採用する。そのような化合物は、これらの基を採用していない類縁体と比較して、優れた活性という驚くべき且つ予想外の性質を有する。

## 【0754】

スルホンアミドの向きについての比較データ

化学構造中の唯一の差異がスルホンアミドの向きである化合物群についての比較データを以下に示す。

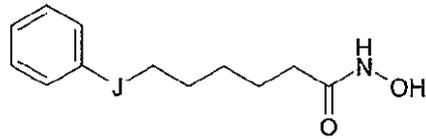
## 【0755】

Jとして“リバース”スルホンアミド結合(即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)を採用する化合物は、“フォワード”スルホンアミド(即ち、-SO<sub>2</sub>NH-)類縁体と比較して、驚くべきことに且つ予想外に優れた活性を有する。

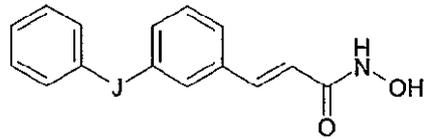
## 【0756】

## 【表3】

20

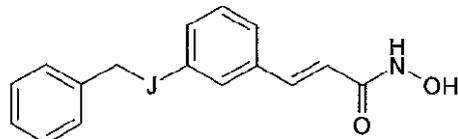


| 化合物      | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50    |
|----------|----------------|----------------------|-------|--------------|
| PX117234 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | -     | 59% @ 500 nM |
| PX106522 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | -     | 1.6 μM       |



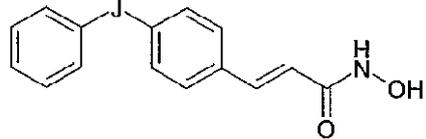
| 化合物      | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------|
| PX105684 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 20 nM     |
| PX089344 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM     |

10



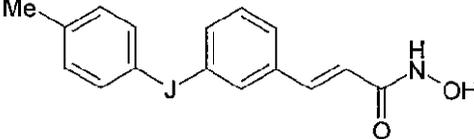
| 化合物      | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC50  |
|----------|--------------------|----------------------|-------|------------|
| PX106511 | -CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 35 nM      |
| PX089343 | -CH <sub>2</sub> - | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 24% @ 1 μM |

20



| 化合物      | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------|
| PX117450 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 20 nM     |
| PX106499 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | p     | 35 nM     |

30



| 化合物      | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------|
| PX106508 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 31 nM     |
| PX089342 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 125 nM    |

40

| 化合物      | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX116238 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 14 nM                 |
| オキサムフラチン | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 38 nM                 |

10

## 【0757】

フェニレン-アルキレン酸リーダーの配向についての比較データ

化学構造中の唯一の差異がフェニレン-アルキレン酸リーダーのオルト/メタ/パラの配向である化合物群についての比較データを以下に示す。

## 【0758】

いくつかの実施形態では、Q<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合を採用する化合物は、そのオルト及びパラ類縁体と比較して、驚くべきことに且つ予想外に優れた活性を有する。

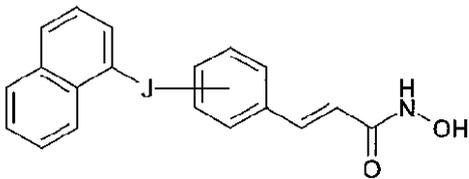
## 【0759】

“フォワード”スルホンアミド結合を有する化合物については、パラ類縁体はメタ類縁体よりもより活性である。驚くべきことに且つ予想外に、“リバース”スルホンアミド結合を有する化合物については、メタ類縁体はパラ類縁体と同等の活性化、又はより活性である。したがって、Jとして“リバース”スルホンアミド結合（即ち、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-）、そしてQ<sup>2</sup>としてフェニレン-メタ-C<sub>1-7</sub>アルキレン結合の両方を採用する化合物は、その“フォワード”類縁体と比較して、驚くべきことに且つ予想外により優れた活性を有する。

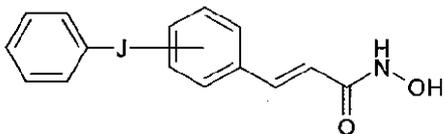
20

## 【0760】

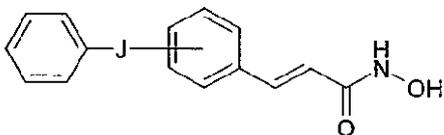
## 【表4】

|  |                |                      |       |             |
|---|----------------|----------------------|-------|-------------|
| 化合物   | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50   |
| PX117447  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | o     | 3% @ 500 nM |
| PX117228  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 7 nM        |

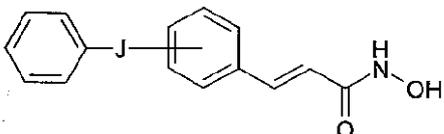
10

|  |                |                       |       |             |
|---|----------------|-----------------------|-------|-------------|
| 化合物   | Q <sup>1</sup> | J                     | o/m/p | HeLa IC50   |
| PX117448  | -              | -NMeSO <sub>2</sub> - | o     | 3% @ 500 nM |
| PX105685  | -              | -NMeSO <sub>2</sub> - | m     | 238 nM      |

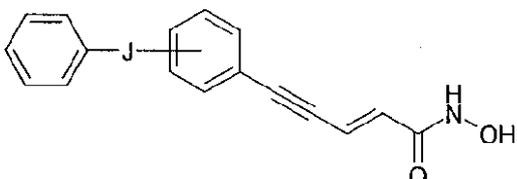
20

|  |                |                      |       |             |
|--|----------------|----------------------|-------|-------------|
| 化合物  | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50   |
| PX116242   | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | o     | 9% @ 500 nM |
| PX105684   | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 20 nM       |
| PX117450   | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 20 nM       |

30

|  |                |                      |       |           |
|---|----------------|----------------------|-------|-----------|
| 化合物   | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
| PX089344  | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM     |
| PX106499  | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | p     | 35 nM     |

40

|  |                |                      |       |           |
|---|----------------|----------------------|-------|-----------|
| 化合物   | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
| PX116238  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 14 nM     |
| PX117453  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 45 nM     |

【 0 7 6 1 】

アリールリーダー - Q<sup>1</sup> についての比較データ

50

化学構造中の唯一の差異がアリールリーダーである化合物群についての比較データを以下に示す。

【0762】

Q<sup>1</sup>として：共有結合か、又は：少なくとも2個の炭素原子による主骨格を有するアリールリーダーかのいずれかを採用する化合物は、Q<sup>1</sup>として1個の炭素原子による主骨格による主骨格を有するアリールリーダーを含むその類縁体と比較して、驚くべきことに且つ予想外により優れた活性を有する。Q<sup>1</sup>として1個原子の主骨格とすると共有結合と比較して実質的に活性が低減するが、2個原子の主骨格とすると1個原子の主骨格と比較して実質的に活性が改善されるという観察は、驚くべきことであり且つ予想外である。

【0763】

【表5】

| 化合物      | Q <sup>1</sup>                     | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|------------------------------------|----------------------|-------|-----------|
| PX105684 | -                                  | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 19.5 nM   |
| PX106511 | -CH <sub>2</sub> -                 | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 35 nM     |
| PX106512 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 22 nM     |

| 化合物      | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC50  |
|----------|--------------------|----------------------|-------|------------|
| PX089344 | -                  | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM      |
| PX089343 | -CH <sub>2</sub> - | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 24% @ 1 μM |
| PX117446 | -CH=CH-            | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 18 nM      |

| 化合物      | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|--------------------|----------------------|-------|-----------|
| PX117228 | -                  | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 7 nM      |
| PX117225 | -CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 640 nM    |

参考文献

本発明及び本発明に関する分野の状態をより十分に記載及び開示するために、本明細書において数多くの特許及び刊行物を引用した。これらの引用文献についての全ての引用が本明細書に提供される。本明細書においてこれらの引用文献の各々は参照によりその全体が本発明の開示に組み込まれる。

【0764】

Andrews et al., 2000, *Int. J. Parasitol.*, 30巻, 6号, 761-768頁.

Bernhard, D. et al., 1999, “ヒト白血病リンパ芽球における

10

20

30

40

50

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤ナトリウムブチレートにより誘発されるアポトーシス (Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts) ” FASEB J., 13巻, 14号, 1991-2001頁.

Bernstein et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97巻, 25号, 13708-13713頁.

Brehm, A., et al., 1998, “網膜芽細胞腫タンパク質は転写を抑制するためにヒストンデアセチラーゼを漸加する (Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription)” Nature, 1998, 391巻, 597-601頁.

Breslow et al., 1994, “終期分化の潜在的なインデューサー及びその使用方法 (Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof)” 米国特許第5,369,108号, 1994年11月29日発行.

Breslow et al., 1995, “末端分化の潜在的な新規なインデューサー及びその使用方法 (Novel potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof)” 国際公開番号 (PCT) WO95/31977号, 1995年11月30日発行.

Breslow et al., 1997, “末端分化の潜在的なインデューサー及びその使用方法 (Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof)” 米国特許第5,700,811号, 1997年12月23日発行.

Chang et al., 2000, Nucleic Acids Res., 28巻, 20号, 3918-3925頁.

Corneil et al., 1998, 特開平10-114681号公報 (JP 10114681 A2).

Dangond et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., 242巻, 3号, 648-652頁.

David, G., et al., 1998, Oncogene, 16(19)巻, 2549-2556頁.

Davie, J.R., 1998, “ヒストンの共有結合性修飾: クロマチックテンプレートからの発現 (Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates)” Curr. Opin. Genet. Dev., 8巻, 173-178頁.

Delorme et al., 2001, “ヒストンデアセチラーゼの阻害 (Inhibitors of Histone Deacetylase)” 国際公開公報 (PCT) WO 01/38322号, 2001年5月31日発行.

Desai et al., 1999, Proc. AACR, 40巻, 要約 #2396.

Emiliani, S., et al., 1998, “ヒトRPD3オルソログHDAC3の同定 (Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3)” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95巻, 2795-2800頁.

Finnin et al., 1999, Nature, 401巻, 188-193頁.

Furukawa et al., 1998, 米国特許第5834,249号, “タンパク質の生産方法 (Process for production of protein)”, 1998年11月10日.

10

20

30

40

50

- Geerts et al., 1998, 欧州特許出願公開公報EP 0 827 742 A1号, 1998年3月11日発行.
- Glick, R.D., et al., 1999, “ハイブリッドポラーヒストンデアセチラーゼ阻害剤はヒト神経芽細胞腫におけるアポトーシス及びCD95/CD95リガンドの発現を誘発する (Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma)” Cancer Research, 59巻, 17号, 4392-4399号.
- Grozinger et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96巻, 4868-4873頁. 10
- Hashimoto, N., et al., 1989, “細胞増殖阻害剤 (Cell proliferation inhibitors)” 欧州特許出願公開第EP 0 301 861 A1号.
- Hoshikawa, Y., et al., 1994, Exp. Cell. Res., 214(1)巻, 189-197頁.
- Howe, L., et al., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., 9(3-4)巻, 231-243頁.
- Iavarone et al., 1999, Mol. Cell Biol., 19巻, 1号, 916-922頁. 20
- Jung et al., 1997, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7巻, 13号, 1655-1658頁.
- Jung et al., 1999, J. Med. Chem., 42巻, 4669-4679頁.
- Kao et al., 2000, Genes & Dev., 14巻, 55-66頁.
- Kato et al., 1998, 米国特許第5,804,601号, “芳香族ヒドロキサム酸化合物、それらの製造及び使用 (Aromatic hydroxamic acid compounds, their production and use)”, 1998年9月8日.
- Kijima et al., 1993, J. Biol. Chem., 268巻, 22429-22435頁. 30
- Kim et al., 1999, Oncogene, 18(15)巻, 2461-2470頁.
- Kim et al., 2001, Nature Medicine, 7巻, 4号, 437-443頁.
- Kim, M.S., et al., 2001 “ヒストンデアセチラーゼは腫瘍抑制遺伝子のネガティブレギュレーションにより血管新生を誘導する (Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes)” Nature Medicine, 7巻, 4号, 437-443頁. 40
- Kimura et al., 1994, Biol. Pharm. Bull., 17巻, 3号, 399-402頁.
- Kitamura, K., et al., 2000, Br. J. Haematol., 108(4)巻, 696-702頁.
- Kouzarides, T., 1999, “細胞増殖におけるヒストンアセチラーゼ及びデアセチラーゼ (Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation)” Curr. Opin. Genet. Dev., 9巻, 1号, 40-48頁.
- Kuusisto et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., 280巻, 1号, 223-228頁. 50

Kwon et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 95巻, 3356 - 3361頁.

Laherty, C.D., et al., 1997, Cell, 89(3)巻, 349 - 356頁.

Lea and Tulsyan, 1995, Anticancer Res., 15巻, 879 - 883頁.

Lea et al., 1999, Int. J. Oncol., 2巻, 347 - 352頁.

Lin, R.J., et al., 1998, Nature, 391(6669)巻, 811 - 814頁.

Massa et al., 2001年5月26日, Journal of Medicinal Chemistry, 44巻, 13号, 2069 - 2072頁.

McCaffrey et al., 1997, Blood, 90巻, 5号, 2075 - 2083頁.

Mielnicki, L.M., et al., 1999, Exp. Cell. Res., 249(1)巻, 161 - 176頁.

Ng, H.H. and Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., 25(3)巻, 121 - 126頁.

Niki et al., 1999, Hepatology, 29巻, 3号, 858 - 867頁.

Nokajima et al., 1998, Exp. Cell Res., 241巻, 126 - 133頁.

Ohtani et al., 1993, “芳香族スルホンアミドに基づくヒドロキサム酸誘導体 (Hydroxamic acid derivatives based on aromatic sulfonamide)” 国際公開公報 (PCT) 第WO 93/12075号, 1993年6月24日発行.

Ohtani et al., 1996, “*trans*ランスフォーメーションの新規且つ潜在的な阻害剤としての (2E) - 5 - [3 - [(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル] - ペンタ - 2 - エン - 4 - イノ - ヒドロキサム酸及びその誘導体 ((2E) - 5 - [3 - [(Phenylsulfonyl)amino] phenyl] - pent - 2 - en - 4 - yno - hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of *trans*formation)” J. Medicinal Chemistry, 39巻, 15号, 2871 - 2873頁.

Onishi et al., 1996, Science, 274巻, 939 - 940頁.

Parsons et al., 1998, “抗癌及び抗寄生虫の性質を有するヒドロキサム酸化合物 (Hydroxamic acid compounds having anticancer and anti-parasitic properties)” 国際公開公報 (PCT) 第WO98/55449号, 1998年12月10日発行.

Pazin, M.J., et al., 1997, “ヒストンデアセチル化及び転写に何が起きているか? (What's up and down with histone deacetylation and transcription?)” Cell, 89巻, 3号, 325 - 328頁.

Richon et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 93巻, 5705 - 5708頁.

Richon et al., 1998, “形質転換された細胞分化のハイブリッドポラーインデューサーのクラスはヒストンデアセチラーゼを阻害する (A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetyl

10

20

30

40

50

- ases) ” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95巻, 3003 - 3007頁.
- Richon et al., 2001, “細胞分化剤及びヒストンデアセチラーゼ阻害剤の新規なクラス、及びそれらの使用方法 (Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof)” 国際公開公報 (PCT) 第WO01/18171号, 2001年3月15日発行.
- Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96巻, 4592 - 4597頁.
- Saunders, N. et al, 1999 “潜在的な抗皮膚癌剤としてのヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (Histone deacetylase inhibitor as potential anti-skin cancer agents)” Cancer Res., 59巻, 2号, 399 - 404頁. 10
- Sonoda, H. et al., 1996, Oncogene, 13巻, 143 - 149頁.
- Spencer, V.A. and Davie, J.R., 1999, Gene, 240(1)巻, 1 - 12頁.
- Suzuki et al., 1998, 特開平10-182583号, 1998年7月7日発行.
- Suzuki et al., 1999, “新規なベンズアミド誘導体の合成及びヒストンデアセチラーゼ阻害活性 (Synthesis and histone deacetylase inhibitory activity of new benzamide derivatives)” J. Med. Chem., 42巻, 3001 - 3003頁. 20
- Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), 49巻, 5号, 453 - 457頁.
- Takahashi, I., et al, 1996, “哺乳類ヒストンデアセチラーゼの潜在的な阻害剤、トリコスタチンAによるIL-2遺伝子発現の選択的阻害 (Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase)” J. Antibiot. (Tokyo), 49巻, 5号, 453 - 457頁. 30
- Tauton, J., et al., 1996, “酵母転写レギュレーター Rpd3pに関連する哺乳類ヒストンデアセチラーゼ (A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p)” Science, 272巻, 408 - 411頁.
- Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), 29巻, 1号, 1 - 6頁.
- Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), 47(3)巻, 315 - 323頁. 40
- Vanden Wyngaert et al., 2000, FEBS, 478巻, 77 - 83頁.
- Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., 7巻, 4号, 971 - 976頁.
- Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., 90巻, 1621 - 1625頁.
- Wong, J., et al., 1998, EMBO J., 17(2)巻, 520 - 534頁.
- Yang, W.M., et al., 1996, “YY1の転写抑制は酵母の全体的 50

- なレギュレーター RPD3 の哺乳類相同体との相互作用により介在される (Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3) ” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 巻, 12845 - 12850 頁.
- Yang, W.M., et al., 1997, “ヒトヒストンデアセチラーゼ遺伝子ファミリーの追加メンバーに相当する cDNA の単離及び同定 (Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family) ” J. Biol. Chem. 10, 272 巻, 28001 - 28007 頁.
- Yoshida et al., 1995, Bioessays, 17 巻, 423 - 430 頁.
- Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., 886 巻, 23 - 36 頁.
- Yoshida, M., Beppu, T., 1988, “G1 及び G2 の両フェーズにおけるトリコスタチン A によるラット 3Y1 線維芽細胞の増殖の可逆的な抑止 (Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A) ” Exp. Cell. Res. 20, 177 巻, 122 - 131 頁.
- Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., 265 (28) 巻, 17174 - 17179 頁.
- Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), 43 (9) 巻, 1101 - 1106 頁.

## 【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/30879 A2(51) International Patent Classification: C07C 311/21,  
C07D 317/58, 307/52, 213/65, 213/42, 209/88, A61K  
31/64, 31/69, 31/36, 31/24, A61P 35/00, 1/06

(21) International Application Number: PC17/1801/04326

(22) International Filing Date:  
27 September 2001 (27.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0020986.3 29 September 2000 (29.09.2000) GB  
60/297,784 14 June 2001 (14.06.2001) US  
60/208,136 30 July 2001 (30.07.2001) US21, LV-1006 Riga (LV), VORONA, Maxim (LV/LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), PISKUNOVA, Irina (LV/LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), STARCHENKOV, Igor (—/LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), ADRIANOV, Victor I. (LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), HARRIS, C., John (GB/GB),  
Biofocus plc, Sittingbourne Research Centre, Sitting-  
bourne, Kent ME9 8AZ (GB), DUFFY, James, E., S.  
(GB/GB), Biofocus plc, Sittingbourne Research Centre,  
Sittingbourne, Kent ME9 8AZ (GB).(74) Agents: ARMITAGE, Ian, M. et al., Moxburn Ellis, York  
House, 23 Kingsway, London, Greater London WC2B 6HP  
(GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, PA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIP0 patent (GL, GM,  
KH, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, UZ, UZ, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE,  
IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).Published:  
without international search report and to be republished  
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(71) Applicant (for all designated States except US): PRO-  
LIFIX LIMITED (GB/GB), 91 Milton Park, Abingdon,  
Oxfordshire OX14 4RY (GB).(72) Inventors: and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): WATKINS, Clare,  
J. (GB/GB), Profix Limited, 91 Milton Park, Abingdon,  
Oxfordshire OX14 4RY (GB), ROMERO-MARTIN,  
Moria-Rosario (ES/GB), Profix Limited, 91 Milton  
Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB), MOORE,  
Kathryn, G. (GB/GB), Profix Limited, 91 Milton Park,  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB), RITCHIE,  
James (GB/GB), Profix Limited, 91 Milton Park,  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB), FINN, Paul, W.  
(GB/GB), Profix Limited, 91 Milton Park, Abingdon, Ox-  
fordshire OX14 4RY (GB), KALVINSH, Ivars (LV/LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), LOZA, Einars (LV/LV), Lat-  
vian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), DIRKOVSKA, Klara (LV/LV),  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV), GAILITE, Vija (LV/LV), Lat-  
vian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street

WO 02/30879 A2

(54) Title: CARBAMIC ACID COMPOUNDS COMPRISING A SULFONAMIDE LINKAGE AS HDAC INHIBITORS

(57) Abstract: This invention pertains to certain active carbamic acid compounds which inhibit HDAC activity and which have the following formula: (1) A is an aryl group; Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group; J is a sulfonamide linkage selected from: -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>- and -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> is a sulfonamido substituent; and, Q<sup>2</sup> is an acid leader group; with the proviso that if J is -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-, then Q<sup>1</sup> is an aryl leader group, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof. The present invention also pertains to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both *in vitro* and *in vivo*, to inhibit HDAC, and, e.g., to inhibit proliferative conditions, such as cancer and psoriasis.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 1 -

**CARBAMIC ACID COMPOUNDS COMPRISING A SULFONAMIDE LINKAGE  
AS HDAC INHIBITORS**

RELATED APPLICATIONS

5

This application claims priority to United Kingdom Patent Application Number GB 0023986.3 filed 29 September 2000; U.S. Provisional Patent Application Number 60/297,784 filed 14 June 2001; and, U.S. Provisional Patent Application Number 60/308,136 filed 30 July 2001; the contents of each of which are  
10 incorporated herein by reference in their entirety.

TECHNICAL FIELD

This invention pertains generally to the field of biologically active compounds, and  
15 more specifically to certain active carbamic acid compounds which inhibit HDAC (histone deacetylase) activity. The present invention also pertains to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both *in vitro* and *in vivo*, to inhibit HDAC, and, e.g., to inhibit proliferative conditions, such as cancer and psoriasis.

20

BACKGROUND

DNA in eukaryotic cells is tightly complexed with proteins (histones) to form chromatin. Histones are small, positively charged proteins which are rich in basic  
25 amino acids (positively charged at physiological pH), which contact the phosphate groups (negatively charged at physiological pH) of DNA. There are five main classes of histones, H1, H2A, H2B, H3, and H4. The amino acid sequences of histones H2A, H2B, H3, and H4 show remarkable conservation between species, whereas H1 varies somewhat, and in some cases is replaced by another histone,  
30 e.g., H5. Four pairs of each of H2A, H2B, H3, and H4 together form a disk-shaped octomeric protein core, around which DNA (about 140 base pairs) is wound to form a nucleosome. Individual nucleosomes are connected by short

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 2 -

stretches of linker DNA associated with another histone molecule (e.g., H1, or in certain cases, H5) to form a structure resembling a beaded string, which is itself arranged in a helical stack, known as a solenoid.

- 5 The majority of histones are synthesised during the S phase of the cell cycle, and newly synthesised histones quickly enter the nucleus to become associated with DNA. Within minutes of its synthesis, new DNA becomes associated with histones in nucleosomal structures.
- 10 A small fraction of histones, more specifically, the amino side chains thereof, are enzymatically modified by post-translational addition of methyl, acetyl, or phosphate groups, neutralising the positive charge of the side chain, or converting it to a negative charge. For example, lysine and arginine groups may be methylated, lysine groups may be acetylated, and serine groups may be
- 15 phosphorylated. For lysine, the  $-(CH_2)_4-NH_2$  sidechain may be acetylated, for example by an acetyltransferase enzyme, to give the amide  $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$ . Methylation, acetylation, and phosphorylation of amino termini of histones which extend from the nucleosomal core affects chromatin structure and gene expression. (See, for example, Spencer and Davie, 1999).
- 20 Acetylation and deacetylation of histones is associated with transcriptional events leading to cell proliferation and/or differentiation. Regulation of the function of transcription factors is also mediated through acetylation. Recent reviews of histone deacetylation include Kouzarides, 1999 and Pazin et al., 1997.
- 25 The correlation between the acetylation status of histones and the transcription of genes has been known for over 30 years (see, for example, Howe et al., 1999). Certain enzymes, specifically acetylases (e.g., histone acetyltransferase, HAT) and deacetylases (e.g., histone deacetylase, HDAC), which regulate the
- 30 acetylation state of histones have been identified in many organisms and have been implicated in the regulation of numerous genes, confirming the link between acetylation and transcription. See, for example, Davie, 1998. In general, histone

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 3 -

acetylation correlates with transcriptional activation, whereas histone deacetylation is associated with gene repression.

5 A growing number of histone deacetylases (HDACs) have been identified (see, for example, Ng and Bird, 2000). The first deacetylase, HDAC1, was identified in 1996 (see, for example, Tauton et al., 1996). Subsequently, two other nuclear mammalian deacetylases has been found, HDAC2 and HDAC3 (see, for example, Yang et al., 1996, 1997, and Emiliani et al., 1998). See also, Grozinger et al., 1999; Kao et al., 2000; and Van den Wyngaert et al., 2000.

10

Eight human HDACs have been cloned so far:

HDAC1 (Genbank Accession No. NP\_004955)  
HDAC2 (Genbank Accession No. NP\_001518)  
HDAC3 (Genbank Accession No. O15739)  
15 HDAC4 (Genbank Accession No. AAD29046)  
HDAC5 (Genbank Accession No. NP\_005465)  
HDAC6 (Genbank Accession No. NP\_006035)  
HDAC7 (Genbank Accession No. AAF63491)  
HDAC8 (Genbank Accession No. AAF73426)

20

These eight human HDACs fall in two distinct classes: HDACs 1,2,3 and 8 are in class I, and HDACs 4,5,6 and 7 are in class II.

There are a number of histone deacetylases in yeast, including the following:

25 RPD3 (Genbank Accession No. NP\_014069)  
HDA1 (Genbank Accession No. P53973)  
HOS1 (Genbank Accession No. Q12214)  
HOS2 (Genbank Accession No. P53096)  
HOS3 (Genbank Accession No. Q02959)

30

There are also numerous plant deacetylases, for example, HD2, in *Zea mays* (Genbank Accession No. AF254073\_1).

WO 02/30879

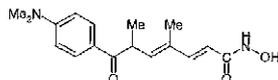
PCT/GB01/04326

- 4 -

HDACs function as part of large multiprotein complexes, which are tethered to the promoter and repress transcription. Well characterised transcriptional repressors such as Mad (Laherty et al., 1997), pRb (Brehm et al., 1998), nuclear receptors 5 (Wong et al., 1998) and YY1 (Yang et al., 1997) associate with HDAC complexes to exert their repressor function.

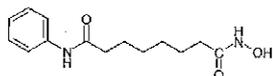
The study of inhibitors of histone deacetylases indicates that these enzymes play an important role in cell proliferation and differentiation. The inhibitor Trichostatin 10 A (TSA) (Yoshida et al., 1990a) causes cell cycle arrest at both G1 and G2 phases (Yoshida and Beppu, 1988), reverts the transformed phenotype of different cell lines, and induces differentiation of Friend leukaemia cells and others (Yoshida et al., 1990b). TSA (and SAHA) have been reported to inhibit cell growth, induce terminal differentiation, and prevent the formation of tumours in 15 mice (Finnin et al., 1999).

Trichostatin A (TSA)



20

Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA)



Cell cycle arrest by TSA correlates with an increased expression of gelsolin (Hoshikawa et al., 1994), an actin regulatory protein that is down regulated in 25 malignant breast cancer (Mielnicki et al., 1999). Similar effects on cell cycle and differentiation have been observed with a number of deacetylase inhibitors (Kim et al., 1999).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 5 -

Trichostatin A has also been reported to be useful in the treatment of fibrosis, e.g., liver fibrosis and liver cirrhosis. See, e.g., Geerts et al., 1998.

5 Recently, certain compounds that induce differentiation have been reported to inhibit histone deacetylases. Several experimental antitumour compounds, such as trichostatin A (TSA), trapoxin, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), and phenylbutyrate have been reported to act, at least in part, by inhibiting histone deacetylase (see, e.g., Yoshida et al., 1990; Richon et al., 1998; Kijima et al., 1993). Additionally, diallyl sulfide and related molecules (see, e.g., Lea et al., 10 1999), oxamflatin (see, e.g., Kim et al., 1999), MS-27-275, a synthetic benzamide derivative (see, e.g., Saito et al., 1999; Suzuki et al., 1999; note that MS-27-275 was later re-named as MS-275), butyrate derivatives (see, e.g., Lea and Tulsyan, 1995), FR801228 (see, e.g., Nakajima et al., 1998), depudecin (see, e.g., Kwon et al., 1998), and m-carboxycinnamic acid bishydroxamide (see, e.g., Richon et al., 15 1998) have been reported to inhibit histone deacetylases. *In vitro*, some of these compounds are reported to inhibit the growth of fibroblast cells by causing cell cycle arrest in the G1 and G2 phases, and can lead to the terminal differentiation and loss of transforming potential of a variety of transformed cell lines (see, e.g., Richon et al., 1996; Kim et al., 1999; Yoshida et al., 1995; Yoshida & Beppu, 20 1988). *In vivo*, phenylbutyrate is reported to be effective in the treatment of acute promyelocytic leukemia in conjunction with retinoic acid (see, e.g., Warrell et al., 1998). SAHA is reported to be effective in preventing the formation of mammary tumours in rats, and lung tumours in mice (see, e.g., Desai et al., 1999).

25 The clear involvement of HDACs in the control of cell proliferation and differentiation suggest that aberrant HDAC activity may play a role in cancer. The most direct demonstration that deacetylases contribute to cancer development comes from the analysis of different acute promyelocytic leukaemias (APL). In most APL patients, a translocation of chromosomes 15 and 17 (t(15;17)) results in 30 the expression of a fusion protein containing the N-terminal portion of PML gene product linked to most of RAR $\alpha$  (retinoic acid receptor). In some cases, a different translocation (t(11;17)) causes the fusion between the zinc finger protein PLZF

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 6 -

- and RAR $\alpha$ . In the absence of ligand, the wild type RAR $\alpha$  represses target genes by tethering HDAC repressor complexes to the promoter DNA. During normal hematopoiesis, retinoic acid (RA) binds RAR $\alpha$  and displaces the repressor complex, allowing expression of genes implicated in myeloid differentiation. The
- 5 RAR $\alpha$  fusion proteins occurring in APL patients are no longer responsive to physiological levels of RA and they interfere with the expression of the RA-inducible genes that promote myeloid differentiation. This results in a clonal expansion of promyelocytic cells and development of leukaemia. *In vitro* experiments have shown that TSA is capable of restoring RA-responsiveness to
- 10 the fusion RAR $\alpha$  proteins and of allowing myeloid differentiation. These results establish a link between HDACs and oncogenesis and suggest that HDACs are potential targets for pharmaceutical intervention in APL patients. (See, for example, Kitamura et al., 2000; David et al., 1998; Lin et al., 1998).
- 15 Furthermore, different lines of evidence suggest that HDACs may be important therapeutic targets in other types of cancer. Cell lines derived from many different cancers (prostate, colorectal, breast, neuronal, hepatic) are induced to differentiate by HDAC inhibitors (Yoshida and Horinouchi, 1999). A number of HDAC inhibitors have been studied in animal models of cancer. They reduce
- 20 tumour growth and prolong the lifespan of mice bearing different types of transplanted tumours, including melanoma, leukaemia, colon, lung and gastric carcinomas, etc. (Ueda et al., 1994; Kim et al., 1999).
- Psoriasis is a common chronic disfiguring skin disease which is characterised by
- 25 well-demarcated, red, hardened scaly plaques: these may be limited or widespread. The prevalence rate of psoriasis is approximately 2%, i.e., 12.5 million sufferers in the triad countries (US/Europe/Japan). While the disease is rarely fatal, it clearly has serious detrimental effects upon the quality of life of the patient: this is further compounded by the lack of effective therapies. Present
- 30 treatments are either ineffective, cosmetically unacceptable, or possess undesired side effects. There is therefore a large unmet clinical need for effective and safe drugs for this condition.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 7 -

Psoriasis is a disease of complex etiology. Whilst there is clearly a genetic component, with a number of gene loci being involved, there are also undefined environmental triggers. Whatever the ultimate cause of psoriasis, at the cellular level, it is characterised by local T-cell mediated inflammation, by keratinocyte hyperproliferation, and by localised angiogenesis. These are all processes in which histone deacetylases have been implicated (see, e.g., Saunders et al., 1999; Bernhard et al, 1999; Takahashi et al, 1996; Kim et al , 2001). Therefore HDAC inhibitors may be of use in therapy for psoriasis. Candidate drugs may be screened, for example, using proliferation assays with T-cells and/or keratinocytes.

Thus, one aim of the present invention is the provision of compounds which are potent inhibitors of histone deacetylases (HDACs). There is a pressing need for such compounds, particularly for use as antiproliferatives, for example, anti-cancer agents, agents for the treatment of psoriasis, etc.

Such molecules desirably have one or more of the following properties and/or effects:

- (a) easily gain access to and act upon tumour cells;
- (b) down-regulate HDAC activity;
- (c) inhibit the formation of HDAC complexes;
- (d) inhibit the interactions of HDAC complexes;
- (e) inhibit tumour cell proliferation;
- (e) promote tumour cell apoptosis;
- (f) inhibit tumour growth; and,
- (g) complement the activity of traditional chemotherapeutic agents.

A number of carbamic acid compounds have been described.

30

Amides

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

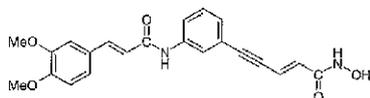
- 8 -

Hashimoto et al., 1989 describe hydroxamic acid compounds which are claimed to inhibit cell proliferation. Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenyl-dione group linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via an aryl-substituted alkylene group.

5

Ohtani et al., 1993 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to be inhibitors of ras transformation. A few of the compounds are carbamic acid compounds having a phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a phenylene-meta-alkylene group having a carbon-carbon triple bond. See, for example, compounds I-29 (page 69), I-39 (page 87), and I-41 (page 90). Compound I-41, shown below, employs an aryl leader.

10



15 Onishi et al., 1996, describe several hydroxamic acid compounds which have a phenyl (or substituted phenyl) group linked via an oxazole group to a carbamic acid group. These compounds were reported to inhibit a deacetylase enzyme critical in the biosynthesis of lipid A (a component of the outer membrane of Gram-negative bacteria).

20

Parsons et al., 1998 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to selectively prevent the growth of a variety of human tumour cell lines.

Some of the compounds are carbamic acid compounds having an arylamide group linked to a carbamic acid group via a methylene or substituted methylene group (see, for example, pages 16 and 17).

25

Some of the compounds are carbamic acid compounds having a phenylamido group (-CONHPh) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a long alkylene

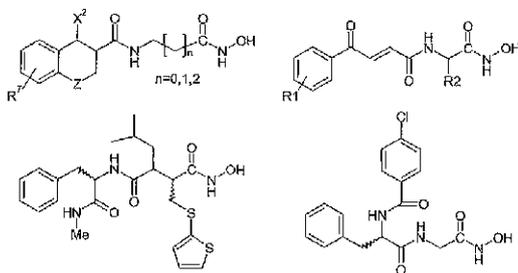
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 9 -

chain,  $-(CH_2)_n-$ , wherein  $n$  is from 4 to 7 (see, for example, pages 47, 48, and 58 therein).

- 5 Some of the compounds are carbamic acid compounds having an aryl group linked via a short chain to an amide group (-CONH-), which in turn is linked via a short chain (e.g., 3 atoms or less) to a carbamic acid group (-CONHOH). See, for example, page 16, 2nd formula; page 46, 4th formula; page 51, compound 7; and page 61, 2nd formula.



10

Richon et al., 1998 describe several hydroxamic acid compounds, including SAHA, which apparently inhibit HDAC activity, and induce terminal differentiation and/or apoptosis in various transformed cells (see, for example, Table 1 therein).

- 15 Suzuki et al., 1998 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to have antitumour activity. Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylamido group (-CONHPh) linked to a carbamic acid (-CONHOH) group via a phenylene-meta-ethynylene or phenylene-para-ethynylene group (see, for example, pages 8 and 9, compounds 31-50).

20

Breslow et al., 1994, 1995, 1997 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to selectively induce terminal differentiation of neoplastic cells.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

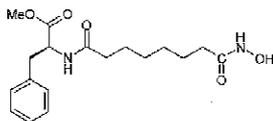
- 10 -

Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a carbamic acid (-CONHOH) group via a long alkylene chain,  $-(CH_2)_n-$ , wherein n is from 4 to 8

- 5 Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylamido group (-CONHPh) or phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a carbamic acid (-CONHOH) group via a long alkylene chain,  $-(CH_2)_n-$ , wherein n is from 4 to 8 (see, for example, columns 7 and 13 of Breslow et al., 1997), or via a phenylene group (see, for example, columns 24, 30-31 and compounds 20-55 in  
10 Table 1 of Breslow et al., 1997).

One of the compounds is a carbamic acid compound having benzylamido group (-CONHCH<sub>2</sub>Ph) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a  $-(CH_2)_6-$  group (see, for example, compound 19 in Table 1, at column 37 of Breslow et al., 1997).

- 15 Jung et al., 1997, 1999, describe several aromatic hydroxamic acid compounds which apparently inhibit HDAC. Some of the compounds have a phenylamido group (PhCONH-). One compound, a peptide analog, is shown below (see, e.g., compound 6 in Jung et al., 1997; compound 4 in Jung et al., 1999).



20

Kato et al., 1998, describe a number of aromatic hydroxamic acid compounds, comprising an aryl group linked via an alkylene group to a carbamic acid group, which are apparently active in the treatment of neurodegenerative conditions.

- 25 One compound, 4-1 at columns 63-64, has a phenylamido group (PhCONH-) linked via a  $-(CH_2)_6-$  group to a carbamic acid group.

Glick et al., 1999, describe the apparent apoptotic and differentiating effects of m-carboxy-cinnamic acid bishydroxamide (CBHA) on various tumour cell lines.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 11 -

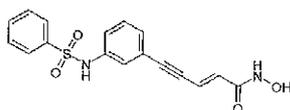
Massa et al., 2001, describe various hydroxamic acid compounds which have a benzoyl (or substituted benzoyl) group linked via a pyrrolyl group and an  $C_2$ alkylene group (-CH=CH- or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) to a carbamic acid group. The compounds apparently showed HDAC inhibitory activity in the micromolar range.

#### Sulfonamides

Oxamflatin, also known as (2E)-5-[3-[(phenylsulfonyl)amino] phenyl]-pent-2-en-4-ynohydroxamic acid, shown below, has been reported to have *in vitro* antiproliferative activity against various mouse and human tumour cell lines, and *in vivo* antitumour activity against B16 melanoma (see, e.g., Sonoda et al., 1996; Kim et al., 1999).

15

Oxamflatin



Ohtani et al., 1993, describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to be inhibitors of ras transformation. Many of the compounds are hydroxamic acid compounds which have a sulfonamide group, and which employ an acid leader which is: a phenylene-ortho-alkylene (e.g., I-10); phenylene-meta-alkylene (e.g., I-24); phenylene-para-alkylene (e.g., I-12); or naphthylen-1,2-diyl (e.g., I-20). However, in every case, the sulfonamide group is -SO<sub>2</sub>NR-, as opposed to -NRSO<sub>2</sub>-. Also, in every case, the terminal aryl group is linked directly to the -SO<sub>2</sub>NR- sulfonamide group, without an intervening aryl leader. Ohtani et al., 1996, describe similar compounds.

Richon et al., 2001, describe various branched compounds which apparently inhibit histone deacetylase. See the table at pages 96-101 therein. Some of the

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 12 -

compounds are carbamic acid compounds having a carbamic acid group (-CONHOH) linked to a branch point, from which two aryl groups are appended. A few linear carbamic acid compounds are also described, including a single -SO<sub>2</sub>NH- sulfonamide carbamic acid with a -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- acid leader (compound 671).

5

Delorme et al., 2001, describe various carbamic acid compounds, including compounds having, inter alia, a sulfonamide group. Of the 108 compounds in the table at pages 114-123 therein, 88 are carbamic acids (-CONHOH), and the remainder are terminal amides, -CONHR. Of the 88 carbamic acid compounds, 54 have a sulfonamide linkage.

10

Of the 54 sulfonamide carbamic acids, 51 are indicated to have a -SO<sub>2</sub>NR- sulfonamide group, and 3 (compounds 98, 161, and 162) are indicated to have a -NRSO<sub>2</sub>- sulfonamide group.

15

All of the 54 sulfonamide carbamic acids employ a phenylene-alkylene acid leader group (analogous to Q<sup>2</sup> herein). Of the 54 compounds, 52 employ a phenylene-para-alkylene group, and only 2 (compounds 41 and 26) employ a phenylene-meta-alkylene group (-Ph-CH<sub>2</sub>- and -Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, respectively). Compounds 41 and 26 both have a -SO<sub>2</sub>NR- sulfonamide group, as opposed to a -NRSO<sub>2</sub>- sulfonamide group; the former has a benzothiophenyl group, and the latter has a phenyl group.

20

All but one of the 54 sulfonamide carbamic acids have an aryl group linked directly to the sulfonamide; compound 100 has a benzyl group (Ph-CH<sub>2</sub>-) linked a -SO<sub>2</sub>NR- sulfonamide group linked to phenylene-para-ethylene.

25

#### SUMMARY OF THE INVENTION

30 One aspect of the invention pertains to active carbamic acid compounds, as described herein, which inhibit HDAC activity.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 13 -

Another aspect of the invention pertains to active compounds, as described herein, which treat a proliferative condition, such as cancer or psoriasis.

- 5 Another aspect of the invention pertains to active compounds, as described herein, which treat conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A).

- 10 Another aspect of the present invention pertains to a composition comprising a compound as described herein and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 15 Another aspect of the present invention pertains to methods of inhibiting HDAC in a cell, comprising contacting said cell with an effective amount of an active compound, as described herein.

- 20 Another aspect of the present invention pertains to methods of inhibiting cell proliferation, comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound, as described herein, whether *in vitro* or *in vivo*.

- 25 Another aspect of the present invention pertains to methods of treating a proliferative condition in a patient comprising administering to said patient a therapeutically-effective amount of an active compound, as described herein. In one preferred embodiment, the proliferative condition is cancer. In one preferred embodiment, the proliferative condition is psoriasis.

- 30 Another aspect of the present invention pertains to methods of treating a condition in a patient which is known to be mediated by HDAC, or which is known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A), comprising administering to said patient a therapeutically-effective amount of an active compound, as described herein.

- Another aspect of the present invention pertains to an active compound, as described herein, for use in a method of treatment of the human or animal body.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 14 -

Another aspect of the present invention pertains to use of an active compound, as described herein, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a proliferative condition. In one preferred embodiment, the proliferative condition is cancer. In one preferred embodiment, the proliferative condition is psoriasis.

5

Another aspect of the present invention pertains to use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A), as discussed herein.

10

Another aspect of the present invention pertains to a kit comprising (a) the active compound, preferably provided as a pharmaceutical composition and in a suitable container and/or with suitable packaging; and (b) instructions for use, for example, written instructions on how to administer the active compound.

15

Another aspect of the present invention pertains to compounds obtainable by a method of synthesis as described herein, or a method comprising a method of synthesis as described herein.

20

Another aspect of the present invention pertains to compounds obtained by a method of synthesis as described herein, or a method comprising a method of synthesis as described herein.

25

Another aspect of the present invention pertains to novel intermediates, as described herein, which are suitable for use in the methods of synthesis described herein.

30

Another aspect of the present invention pertains to the use of such novel intermediates, as described herein, in the methods of synthesis described herein.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

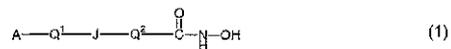
- 15 -

As will be appreciated by one of skill in the art, features and preferred embodiments of one aspect of the invention will also pertain to other aspects of the invention.

5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds

10 In one embodiment, the present invention pertains to carbamic acid compounds of the formula:

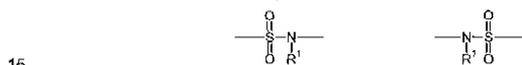


wherein:

A is an aryl group;

Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group;

J is a sulfonamide linkage selected from:



R<sup>1</sup> is a sulfonamido substituent; and,

Q<sup>2</sup> is an acid leader group;

with the proviso that if J is:



20 then Q<sup>1</sup> is an aryl leader group;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof.

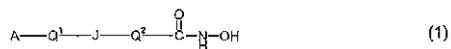
25 In preferred embodiments, the carbamic acid group, -C(=O)NHOH, is unmodified (e.g., is not an ester).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 16 -

In one preferred embodiment, the present invention pertains to carbamic acid compounds of the formula:



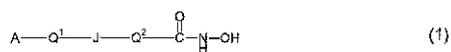
wherein:

- 5 A is an aryl group;  
 Q<sup>1</sup> is an aryl leader group;  
 J is a sulfonamide linkage selected from:



- 10 R<sup>1</sup> is a sulfonamido substituent; and,  
 Q<sup>2</sup> is an acid leader group.

In one preferred embodiment, the present invention pertains to carbamic acid compounds of the formula:



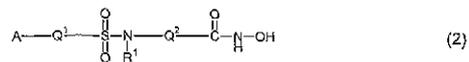
wherein:

- 15 A is an aryl group;  
 Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group;  
 J is a sulfonamide linkage selected from:



- 20 R<sup>1</sup> is a sulfonamido substituent; and,  
 Q<sup>2</sup> is an acid leader group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is an aryl leader group, J is -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-, and the compounds have the following formula:

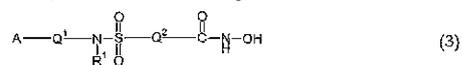


WO 02/30879

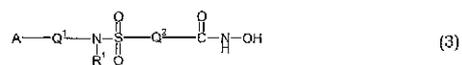
PCT/GB01/04326

- 17 -

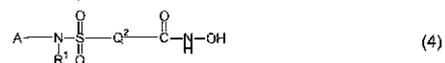
In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond or an aryl leader group, J is  $-NR^1SO_2-$ , and the compounds have the following formula:



5 In one preferred embodiment,  $Q^1$  is an aryl leader group, J is  $-NR^1SO_2-$ , and the compounds have the following formula:



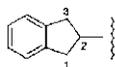
In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond, J is  $-NR^1SO_2-$ , and the compounds have the following formula:



10 In one embodiment, where  $Q^1$  is an aryl leader, the aryl group, A, is linked to  $Q^1$  via a covalent single bond.

In one embodiment, where  $Q^1$  is a cyclic aryl leader, the aryl group, A, may be fused to  $Q^1$  and so the moiety  $A-Q^1-$  forms a fused polycyclic structure. For

15 example, the moiety 2,3-dihydro-1H-indene-2-yl, derived from indan (2,3-dihydro-1H-indene), is considered to be a phenyl group (A) fused to a  $C_8$ cycloalkyl group ( $Q^1$ ):

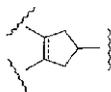


20 In such cases, the tridentate aryl leader,  $Q^1$ , may be denoted as:

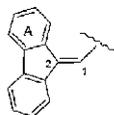
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 18 -

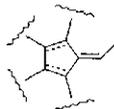


In a similar example, the moiety 9H-fluorene-9-yl, derived from fluorene, is considered to be two phenyl groups (either of which is A), fused to a C<sub>5</sub>cycloalkyl group, which forms part of Q<sup>1</sup>:



5

In such cases, the pentadentate aryl leader, Q<sup>1</sup>, may be denoted as:



#### 10 The Aryl Group, A

The aryl group, A, is a C<sub>5-20</sub>aryl group, and is optionally substituted.

15 In one preferred embodiment, A is a C<sub>5-20</sub>heteroaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C<sub>5-20</sub>heteroaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C<sub>5-8</sub>heteroaryl group, and is optionally substituted.

20 In one preferred embodiment, A is a C<sub>5-20</sub>carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C<sub>5-20</sub>carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C<sub>5-8</sub>carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a phenyl group, and is optionally substituted.

WO 02/30879

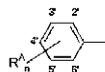
PCT/GB01/04326

- 19 -

In one preferred embodiment, A is a C<sub>5-20</sub>aryl group derived from one of the following: benzene, pyridine, furan, indole, pyrrole, imidazole, naphthalene, quinoline, benzimidazole, benzothiofuran, fluorene, acridine, and carbazole.

5

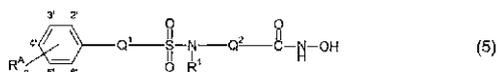
In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group of the formula:



wherein n is an integer from 0 to 5, and each R<sup>A</sup> is independently a substituent as defined herein.

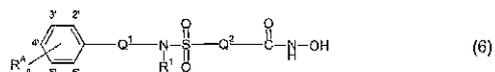
10

Thus, in one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, Q<sup>1</sup> is an aryl leader group, J is -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>, and the compounds have the following formula:

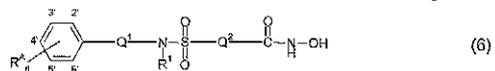


15

In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group, J is -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>, and the compounds have the following formula:



20 In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, Q<sup>1</sup> is an aryl leader group, J is -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>, and the compounds have the following formula:

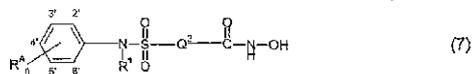


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 20 -

In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, Q<sup>1</sup> is a covalent bond, J is -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-, and the compounds have the following formula:



- In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 5. In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 4. In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 3. In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 2. In one preferred embodiment, n is 0 or 1.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 5.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 4.
- 10 In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 3.
- In one preferred embodiment, n is 1 or 2.
- In one preferred embodiment, n is 5.
- In one preferred embodiment, n is 4.
- In one preferred embodiment, n is 3.
- 15 In one preferred embodiment, n is 2.
- In one preferred embodiment, n is 1.
- In one preferred embodiment, n is 0.

- If the phenyl group has less than the full complement of ring substituents, R<sup>A</sup>, they may be arranged in any combination. For example, if n is 1, R<sup>A</sup> may be in the 2-, 3-, 4-, 5-, or 6'-position. Similarly, if n is 2, the two R<sup>A</sup> groups may be in, for example, the 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, or 3',5'-positions. If n is 3, the three R<sup>A</sup> groups may be in, for example, the 2',3',4'-, 2',3',5'-, 2',3',6'-, or 3',4',5'-positions.

- 25 In one preferred embodiment, n is 1, and the R<sup>A</sup> group is in the 4'-position.

- In one preferred embodiment, n is 2, and one R<sup>A</sup> group is in the 4'-position, and the other R<sup>A</sup> group is in the 2'-position.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 21 -

In one preferred embodiment, n is 2, and one R<sup>A</sup> group is in the 4'-position, and the other R<sup>A</sup> group is in the 3'-position.

Each aryl substituent, R<sup>A</sup>, is a substituent as defined herein.

5

Examples of preferred aryl substituents, R<sup>A</sup>, include, but are not limited to, the following: fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyano, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, phenoxy, methylthio, trifluoromethylthio, hydroxymethyl, amino, dimethylamino,

10 diethylamino, morpholino, amido (unsubstituted, i.e., -CONH<sub>2</sub>), acetamido, acetyl, nitro, sulfonamido (unsubstituted, i.e., -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), and phenyl.

In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

15 para-(fluoro)phenyl; ortho-(fluoro)phenyl; meta-(fluoro)phenyl;  
para-(chloro)phenyl; ortho-(chloro)phenyl; meta-(chloro)phenyl;  
para-(bromo)phenyl; ortho-(bromo)phenyl; meta-(bromo)phenyl;  
para-(iodo)phenyl; ortho-(iodo)phenyl; meta-(iodo)phenyl;  
para-(methyl)phenyl; ortho-(methyl)phenyl; meta-(methyl)phenyl;  
para-(ethyl)phenyl; ortho-(ethyl)phenyl; meta-(ethyl)phenyl;  
20 para-(isopropyl)phenyl; ortho-(isopropyl)phenyl; meta-(isopropyl)phenyl;  
para-(t-butyl)phenyl; ortho-(t-butyl)phenyl; meta-(t-butyl)phenyl;  
para-(cyano)phenyl; ortho-(cyano)phenyl; meta-(cyano)phenyl;  
para-(trifluoromethyl)phenyl; ortho-(trifluoromethyl)phenyl; meta-  
(trifluoromethyl)phenyl;  
25 para-(hydroxy)phenyl; ortho-(hydroxy)phenyl; meta-(hydroxy)phenyl;  
para-(methoxy)phenyl; ortho-(methoxy)phenyl; meta-(methoxy)phenyl;  
para-(ethoxy)phenyl; ortho-(ethoxy)phenyl; meta-(ethoxy)phenyl;  
para-(isopropoxy)phenyl; ortho-(isopropoxy)phenyl;  
meta-(isopropoxy)phenyl;  
30 para-(trifluoromethoxy)phenyl; ortho-(trifluoromethoxy)phenyl;  
meta-(trifluoromethoxy)phenyl;  
para-(phenoxy)phenyl; ortho-(phenoxy)phenyl; meta-(phenoxy)phenyl;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 22 -

para-(methylthio)phenyl; ortho-(methylthio)phenyl; meta-(methylthio)phenyl;  
para-(trifluoromethylthio)phenyl; ortho-(trifluoromethylthio)phenyl;  
meta-(trifluoromethylthio)phenyl;  
5 para-(hydroxymethyl)phenyl; ortho-(hydroxymethyl)phenyl;  
meta-(hydroxymethyl)phenyl;  
para-(amino)phenyl; ortho-(amino)phenyl; meta-(amino)phenyl;  
para-(dimethylamino)phenyl; ortho-(dimethylamino)phenyl;  
meta-(dimethylamino)phenyl;  
10 para-(diethylamino)phenyl; ortho-(diethylamino)phenyl;  
meta-(diethylamino)phenyl;  
para-(morpholino)phenyl; ortho-(morpholino)phenyl;  
meta-(morpholino)phenyl;  
para-(amido)phenyl; ortho-(amido)phenyl; meta-(amido)phenyl;  
15 para-(acetamido)phenyl; ortho-(acetamido)phenyl;  
meta-(acetamido)phenyl;  
para-(acetyl)phenyl; ortho-(acetyl)phenyl; meta-(acetyl)phenyl;  
para-(nitro)phenyl; ortho-(nitro)phenyl; meta-(nitro)phenyl;  
para-(sulfonamido)phenyl; ortho-(sulfonamido)phenyl;  
meta-(sulfonamido)phenyl; and,  
20 para-(phenyl)phenyl; ortho-(phenyl)phenyl; meta-(phenyl)phenyl.

In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

para-(fluoro)phenyl;  
para-(chloro)phenyl;  
25 para-(bromo)phenyl;  
para-(iodo)phenyl;  
para-(methyl)phenyl;  
para-(ethyl)phenyl;  
para-(isopropyl)phenyl;  
30 para-(t-butyl)phenyl;  
para-(cyano)phenyl;  
para-(trifluoromethyl)phenyl;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 23 -

para-(hydroxy)phenyl;  
para-(methoxy)phenyl;  
para-(ethoxy)phenyl;  
para-(isopropoxy)phenyl;  
5 para-(trifluoromethoxy)phenyl;  
para-(phenoxy)phenyl;  
para-(methylthio)phenyl;  
para-(trifluoromethylthio)phenyl;  
para-(hydroxymethyl)phenyl;  
10 para-(amino)phenyl;  
para-(dimethylamino)phenyl;  
para-(diethylamino)phenyl;  
para-(morphino)phenyl;  
para-(amido)phenyl;  
15 para-(acetamido)phenyl;  
para-(acetyl)phenyl;  
para-(nitro)phenyl;  
para-(sulfonamido)phenyl; and,  
para-(phenyl)phenyl.

20

In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

ortho,para-di(methoxy)phenyl;  
ortho,para-di(halo)phenyl;  
25 ortho,para-di(fluoro)phenyl;  
ortho-(methoxy),para-(methyl)phenyl;  
ortho-(methoxy),para-(trifluoromethyl)phenyl;  
ortho-(trifluoromethyl),para-(halo)phenyl;  
30 ortho,meta-di(trifluoromethyl)phenyl;  
ortho-(halo),meta-(trifluoromethyl)phenyl;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 24 -

- meta,para-di(halo)phenyl;  
 meta,para-di(hydroxy)phenyl;  
 meta,para-di(methyl)phenyl;  
 meta,para-di(methoxy)phenyl;  
 5 meta-(halo),para-(nitro)phenyl;
- 3',5'-di(trifluoromethyl)phenyl;  
 3'-(trifluoromethyl),5'-(methoxy)phenyl;  
 3'-(trifluoromethyl),5'-(halo)phenyl;  
 10 2'-(halo),5'-(methyl)phenyl;
- 2',6'-di(methyl)phenyl;  
 2',6'-di(halo)phenyl;  
 15 2',6'-di(isopropyl)phenyl;
- 2',4',6'-tri(halo)phenyl;  
 3',4',5'-tri(halo)phenyl;  
 3',4',5'-tri(methoxy)phenyl;  
 20 2',5'-di(halo)-4'-(hydroxy)phenyl; and  
 3'-(trifluoromethyl),5',6'-di(halo)phenyl.

The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>

- 25 As mentioned above, in some embodiments, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group; in some embodiments, Q<sup>1</sup> is a covalent bond; in some embodiments, Q<sup>1</sup> is an aryl leader group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond.

- 30 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 25 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.

- 5 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a saturated C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a saturated C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a partially unsaturated C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a partially unsaturated  
10 C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is an aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 15 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a linear C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a branched C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 20 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is an alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a saturated aliphatic  
25 C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a saturated linear  
30 C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a saturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 26 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a saturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a saturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 5 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a saturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a saturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 10 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 15 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a partially unsaturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a partially unsaturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

20

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a covalent bond or a partially unsaturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group. In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is a partially unsaturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

- 25 The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>, Backbone Length

- 30 In one embodiment, the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, has a backbone of at least 2 carbon atoms; that is, the shortest chain of atoms linking the aryl group, A, and the sulfonamide group, J, has 2 or more atoms, more specifically, 2 or more carbon atoms. In this way, groups such as methylene (-CH<sub>2</sub>-) and substituted methylene (-CR<sub>2</sub>- and -CHR-) are excluded.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 27 -

If there are two or more paths linking the aryl group, A, and the sulfonamide group, J, then the shortest path is relevant. For example, in the embodiments shown below, where the moiety A-Q<sup>1</sup>- is derived from indan (2,3-dihydro-1H-indene), A is considered to be a phenyl group fused to Q<sup>1</sup>, a C<sub>8</sub>cycloalkyl group:



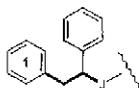
5

In each case, there are two paths to the aryl group. In the first case, one path has 1 carbon atom, and the other path has 3 carbon atoms, and so the relevant backbone length is 1. In the second case, both paths have 2 carbon atoms, and so the relevant backbone length is 2.

10

If the group A-Q<sup>1</sup>- has two or more aryl groups, the aryl group furthest from the sulfonamide group, J, as measured by counting chain atoms, is identified as A; the relevant backbone is then the shortest chain of atoms linking that aryl group and the sulfonamide group, J. For example, where the group A-Q<sup>1</sup>- is as shown

15 below, the phenyl group marked "1" is identified as the A, Q<sup>1</sup> is -CH<sub>2</sub>CH(Ph)- (i.e., substituted ethylene), and the backbone length is 2.

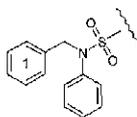


If the sulfonamide group is -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- (as opposed to -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-), and substituent,  
20 R<sup>1</sup>, discussed below, is or comprises an aryl group (or two or more aryl groups), then the aryl group furthest from the sulfonamide group nitrogen atom, as measured by counting chain atoms, is identified as A. For example, where the group A-Q<sup>1</sup>-NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>- is as shown below, the phenyl group marked "1" is identified as the A, Q<sup>1</sup> is -CH<sub>2</sub>-, and the backbone length is 1.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 28 -



- In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 3 carbon atoms.
- 5 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 4 carbon atoms.  
In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 5 carbon atoms.
- 10 In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of:  
from 2 to 7 carbon atoms;  
from 2 to 6 carbon atoms; or,  
from 2 to 5 carbon atoms.
- 15 In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of:  
from 3 to 7 carbon atoms;  
from 3 to 6 carbon atoms; or,  
from 3 to 5 carbon atoms.
- 20 In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of:  
from 4 to 7 carbon atoms;  
from 4 to 6 carbon atoms; or,  
from 4 to 5 carbon atoms.
- 25 In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 2 carbon atoms.  
In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 3 carbon atoms.  
In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 4 carbon atoms.  
In one embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 5 carbon atoms.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 29 -

The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>: Alkylene

In one embodiment, the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is an alkylene group, and has a backbone of at least 2 carbon atoms.

5

In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a C<sub>3-7</sub>alkylene group.

10

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated C<sub>3-7</sub>alkylene group.

15

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated C<sub>3-7</sub>alkylene group.

20

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is an aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is an aliphatic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

25

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a linear C<sub>3-7</sub>alkylene group.

30

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 30 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a branched C<sub>3-7</sub>alkylene group.

5 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is an alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is an alicyclic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

10 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated aliphatic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

15 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated linear C<sub>3-7</sub>alkylene group.

20 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated branched C<sub>3-7</sub>alkylene group.

25 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated alicyclic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

30 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated aliphatic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 31 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

5 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated linear C<sub>3-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

10 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated branched C<sub>3-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

15 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated alicyclic C<sub>3-7</sub>alkylene group.

The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>: Backbone Length of 0 or 2 or more

20 In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a C<sub>2-7</sub>alkylene group.

25 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a saturated C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a partially unsaturated C<sub>2-7</sub>alkylene group.

30 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is an aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 32 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

- 5 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is an alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

10

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a saturated aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

- 15 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a saturated linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a saturated branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

- 20 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a saturated alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a partially unsaturated aliphatic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

25

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a partially unsaturated linear C<sub>2-7</sub>alkylene group.

- 30 In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a partially unsaturated branched C<sub>2-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 33 -

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is either: a covalent bond, or: has a backbone of at least 2 carbon atoms and is a partially unsaturated alicyclic C<sub>2-7</sub>alkylene group.

- Note that, as discussed below in the context of isomers, where unsaturation permits isomers, e.g., cis- and trans, E- and Z-, etc., and combinations thereof, a reference to one isomer is to be considered a reference to all such isomers, unless otherwise specified.

The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>: Substituents

10

In one embodiment, Q<sup>1</sup> is unsubstituted.

In one embodiment, Q<sup>1</sup> is optionally substituted.

In one embodiment, Q<sup>1</sup> is substituted.

- 15 Examples of substituents on Q<sup>1</sup> include, but are not limited to, those described under the heading "Substituents" below.

In one preferred embodiment, substituents on Q<sup>1</sup>, if present, are independently selected from: halo, hydroxy, ether (e.g., C<sub>1-7</sub>alkoxy), C<sub>5-20</sub>aryl, acyl, amido, and  
20 oxo.

In one preferred embodiment, substituents on Q<sup>1</sup>, if present, are independently selected from -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, and =O.

- 25 In one preferred embodiment, substituents on Q<sup>1</sup>, if present, are -OH or -Ph.

In one preferred embodiment, substituents on Q<sup>1</sup>, if present, are -Ph.

- For example, in one embodiment, Q<sup>1</sup> is unsubstituted ethylene, and is -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
30 in one embodiment, Q<sup>1</sup> is oxo (=O) substituted ethylene, and is -C(=O)-CH<sub>2</sub>-; in one embodiment, Q<sup>1</sup> is hydroxy (-OH) substituted ethylene, and is -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-; in one embodiment, Q<sup>1</sup> is phenyl (-Ph) substituted ethylene, and is -CH<sub>2</sub>CH(Ph)-.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 34 -

The Aryl Leader Group, Q<sup>1</sup>: Certain Embodiments

Note that, for embodiments excluding, e.g., a covalent bond, certain backbone lengths, etc., it is to be understood that the corresponding species listed below are similarly excluded from the respective embodiments discussed below.

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is selected from the following:

- 10 a covalent bond;
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- where n is an integer from 1 to 7;
- CH(CH<sub>3</sub>)-;
- 15 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;
- 20 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- 25 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, and
- 30 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- CH=CH-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 35 -

- CH=CHCH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;
- 5 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;
- C(CH<sub>3</sub>)=CH- and -CH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 10 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH-, and -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)-;
- CH=CHCH=CH-;  
 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-, and -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 15 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-,  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-,  
 and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-;
- C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-, and  
 20 -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;
- C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-, and -CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;
- 25 -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -C≡CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)C≡CCH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C≡C- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;  
 -C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, and -C≡CC≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;
- 30 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH=CHCH=CH-, -CH=CHC≡C-CH=CH-, and -CH=CHCH=CHC≡C-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 36 -

$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;

- cyclopentylene and cyclopentenylene; and,  
 5 cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

In one preferred embodiment,  $\text{Q}^1$  is selected from:

a covalent bond;

- $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ , and  $-(\text{CH}_2)_6-$ ;  
 10  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 15  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;

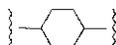
(cyclopent-1,3-ylene)



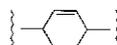
(4-cyclopenten-1,3-ylene)



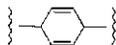
(cyclohex-1,4-ylene)



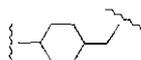
(2-cyclohexen-1,4-ylene)



(2,5-cyclohexadien-1,4-ylene)



(cyclohex-1,4-ylene-methylene)

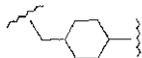


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 37 -

(methylene-cyclohex-1,4-ylene)

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is selected from:

- a covalent bond;  
 -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;  
 5 -CH=CH-;  
 -CH=CH-CH=CH-;  
 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-, and  
 -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; and,  
 (cyclopent-1,3-ylene) (4-cyclopenten-1,3-ylene)



10

In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is selected from: a covalent bond, -CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, and -CH=CH-CH=CH-.

- In one preferred embodiment, Q<sup>1</sup> is selected from: a covalent bond, -CH<sub>2</sub>-,  
 15 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, and C<sub>6</sub>cycloalkyl  
 (e.g., cyclopentylene and cyclopentenylene, e.g., as in indan, fluorene, etc.).

#### The Sulfonamido Substituent, R<sup>1</sup>

- 20 The sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is hydrogen, C<sub>1-7</sub>alkyl (including, e.g., C<sub>5-20</sub>aryl-  
 C<sub>1-7</sub>alkyl), C<sub>3-20</sub>heterocyclyl, or C<sub>5-20</sub>aryl.

Note that R<sup>1</sup> is a monodentate species. It is not intended that R<sup>1</sup> be additionally  
 linked to A, Q<sup>1</sup>, and/or Q<sup>2</sup>, thereby forming a cyclic group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 38 -

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1-7</sub>alkyl, or C<sub>5-20</sub>aryl.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1-7</sub>alkyl.

5 In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen, saturated C<sub>1-7</sub>alkyl, or C<sub>5-20</sub>aryl.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen or saturated C<sub>1-7</sub>alkyl.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen, saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkyl, or C<sub>5-20</sub>aryl.

10 In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is hydrogen or saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkyl.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -tBu, -Ph, or -Bn.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, or -tBu.

15

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is -H, -Me, -Et, -Ph, or -Bn.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is -H, -Me, or -Et.

In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is -H.

20

The Acid Leader Group, Q<sup>2</sup>

The acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>1-7</sub>alkylene; C<sub>5-20</sub>arylene; C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene; C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene; or an ether linkage (i.e. -R<sup>2</sup>-X-R<sup>3</sup>-); and is optionally

25 substituted.

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>alkylene; C<sub>5-20</sub>arylene;

C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene; or C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene; and is optionally substituted.

30

In one embodiment, Q<sup>2</sup> is unsubstituted.

In one embodiment, Q<sup>2</sup> is optionally substituted.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 39 -

In one embodiment, Q<sup>2</sup> is substituted.

The Acid Leader Group, Q<sup>2</sup>: Alkylene

- 5 In one preferred embodiment, the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>1-7</sub>alkylene and is optionally substituted.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- 10 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a saturated C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a partially unsaturated C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is an aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- 15 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- 20 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is an alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a saturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- 25 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a saturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a saturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.
- 30 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 40 -

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

5 In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a partially unsaturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is a partially unsaturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

10 Note that, for embodiments excluding, e.g., unsaturation, etc., it is to be understood that the corresponding species listed below are similarly excluded from the respective embodiments discussed below.

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is selected from:

15

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- where n is an integer from 1 to 7;

-CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

20

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

25

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

30

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 41 -

- $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ;
- 5      $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- 10      $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  and  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;  
 15      $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;
- $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 20      $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;
- $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 25      $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;
- $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ , and  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 30      $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  and  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 42 -

-C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, and -C≡CC≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH=CHCH=CH-, -CH=CHC≡C-CH=CH-, and -CH=CHCH=CHC≡C-;

5

-C(CH<sub>3</sub>)=CHC≡C-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)C≡C-, -C≡C(CH<sub>3</sub>)=CH-, and  
 -C≡CCH=C(CH<sub>3</sub>)-;

cyclopentylene and cyclopentenylene; and,

10 cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is selected from:

-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

15 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;

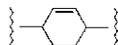
(cyclopent-1,3-ylene)

(4-cyclopenten-1,3-ylene)



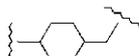
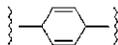
(cyclohex-1,4-ylene)

(2-cyclohexen-1,4-ylene)

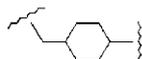


(2,5-cyclohexadien-1,4-ylene)

(cyclohex-1,4-ylene-methylene)



(methylene-cyclohex-1,4-ylene)



WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 43 -

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is selected from:

- CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; and,
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-.

5

The Acid Leader Group, Q<sup>2</sup>: Arylene

In one preferred embodiment, the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>5-20</sub>arylene, and is optionally substituted.

10

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-20</sub>arylene. In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-6</sub>arylene. In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is phenylene.

The Acid Leader Group, Q<sup>2</sup>:

15 Alkylene-Arylene and Arylene-Alkylene

In one preferred embodiment, the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene or C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene, and is optionally substituted.

20

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-6</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene or C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-6</sub>arylene, and is optionally substituted.

25 

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene. In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-6</sub>arylene.

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene. In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-6</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene.

30 

In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>alkylene-phenylene. In one preferred embodiment, Q<sup>2</sup> is methylene-phenylene, ethylene-phenylene, propylene-phenylene, and ethenylene-phenylene (also known as vinylene-phenylene).

WO 02/30879

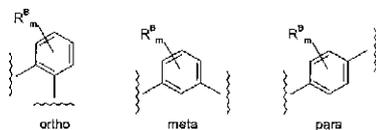
PCT/GB01/04326

- 44 -

In one preferred embodiment,  $Q^2$  is phenylene- $C_{1-7}$ alkylene. In one preferred embodiment,  $Q^2$  is phenylene-methylene, phenylene-ethylene, phenylene-propylene, or phenylene-ethynylene (also known as phenylene-vinylene).

5

In the above alkylene-phenylene and phenylene-alkylene groups, the phenylene linkage may be ortho, meta, or para, and the phenylene group is optionally substituted with from 1 to 4 aryl substituents,  $R^B$ .



10

In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta or para. In one preferred embodiment, the phenylene linkage is para. In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta.

15

In one preferred embodiment,  $m$  is an integer from 0 to 4.

In one preferred embodiment,  $m$  is an integer from 0 to 3.

In one preferred embodiment,  $m$  is an integer from 0 to 2.

In one preferred embodiment,  $m$  is 0 or 1.

In one preferred embodiment,  $m$  is an integer from 1 to 4.

20

In one preferred embodiment,  $m$  is an integer from 1 to 3.

In one preferred embodiment,  $m$  is 1 or 2.

In one preferred embodiment,  $m$  is 4.

In one preferred embodiment,  $m$  is 3.

In one preferred embodiment,  $m$  is 2.

25

In one preferred embodiment,  $m$  is 1.

In one preferred embodiment,  $m$  is 0.

Each aryl substituent,  $R^B$ , is a substituent as defined herein.

WO 02/30879

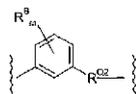
PCT/GB01/04326

- 45 -

Examples of preferred aryl substituents,  $R^B$ , include, but are not limited to, the following: fluoro, chloro, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio, amino, dimethylamino, diethylamino, morpholino, acetamido, nitro, and phenyl.

5

In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta, and  $Q^2$  has the following formula, wherein  $R^{Q2}$  is  $C_{1-7}$ alkylene and is optionally substituted (referred to herein as "phenylene-meta- $C_{1-7}$ alkylene\*");



10

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a saturated  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a partially unsaturated  $C_{1-7}$ alkylene group.

15

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is an aliphatic  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a linear  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a branched  $C_{1-7}$ alkylene group.

20

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is an alicyclic  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a saturated aliphatic  $C_{1-7}$ alkylene group.

25

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a saturated linear  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a saturated branched  $C_{1-7}$ alkylene group.

In one preferred embodiment,  $R^{Q2}$  is a saturated alicyclic  $C_{1-7}$ alkylene group.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 46 -

In one preferred embodiment, R<sup>Q2</sup> is a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>Q2</sup> is a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>Q2</sup> is a partially unsaturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

10 In one preferred embodiment, R<sup>Q2</sup> is a partially unsaturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>Q2</sup> is selected from:

- 15       -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- where n is an integer from 1 to 7;  
           -CH(CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and  
 20       -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
           -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and  
           -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- 25       -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
           -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
           -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;
- 30       -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
           -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and  
           -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 47 -

- CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;
- 5 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;
- 10 -C(CH<sub>3</sub>)=CH- and -CH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH-, and -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)-;
- 15 -CH=CHCH=CH-;  
 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-, and -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, and  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-,  
 and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-;
- 20 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-, and  
 -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;
- C≡C-;
- 25 -C≡CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-, and -CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -C≡CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)C≡CCH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C≡C- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;
- 30 -C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, and -C≡CC≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 48 -

$-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ;

$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;

5

cyclopentylene and cyclopentenylene; and,  
 cyclohexylene, cyclohexanylene, and cyclohexadienylene.

In one preferred embodiment,  $\text{R}^{\text{Q}2}$  is selected from:

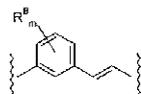
10  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ , and  $-(\text{CH}_2)_6-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

In one preferred embodiment,  $\text{R}^{\text{Q}2}$  is cis or trans  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

In one preferred embodiment,  $\text{R}^{\text{Q}2}$  is cis  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

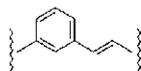
15 In one preferred embodiment,  $\text{R}^{\text{Q}2}$  is trans  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

In one preferred embodiment,  $\text{R}^{\text{Q}2}$  is  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , and  $\text{Q}^2$  is (referred to herein as  
 "phenylene-meta-trans-ethylene"):



20

In one preferred embodiment,  $m$  is 0, and  $\text{Q}^2$  is (referred to herein as  
 "unsubstituted phenylene-meta-trans-ethylene"):



WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 49 -

The Acid Leader Group, Q<sup>2</sup>: Ether

- 5 In one embodiment, Q<sup>2</sup> is an ether linkage, -R<sup>2</sup>-X-R<sup>3</sup>-, wherein X is an ether heteroatom, and is -O- or -S- and each of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is independently an ether group.
- Each of the ether groups, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, is independently a C<sub>1-7</sub>-alkylene group, and is optionally substituted.
- 10 In one embodiment, each of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is unsubstituted. In one embodiment, each of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is optionally substituted. In one embodiment, each of R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is substituted.
- In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a saturated C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- 15 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a partially unsaturated C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is an aliphatic C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- 20 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a linear C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a branched C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- 25 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is an alicyclic C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>-alkylene group.
- 30 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a saturated linear C<sub>1-7</sub>-alkylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 50 -

In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a saturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

5 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a saturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

10 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a partially unsaturated branched C<sub>1-7</sub>alkylene group.

15 In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is a partially unsaturated alicyclic C<sub>1-7</sub>alkylene group.

In one preferred embodiment, R<sup>2</sup> and/or R<sup>3</sup> is selected from:

20

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- where n is an integer from 1 to 7;

-CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

25

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and

30

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 51 -

- $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ;  
 5  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ;  
  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 10  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 15  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  and  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 20  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;  
  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ , and  
 25  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ;  
  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;  
 30  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ , and  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 52 -

- $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  and  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 5  $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ , and  $-\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ , and  $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ;  
 10  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ , and  
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;

cyclopentylene and cyclopentenylene; and,  
 cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

15

In one preferred embodiment,  $\text{R}^2$  and/or  $\text{R}^3$  is selected from:

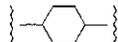
- $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ , and  $-(\text{CH}_2)_6-$ ;  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;  
 20  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 (cyclopent-1,3-ylene) (4-cyclopenten-1,3-ylene)



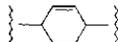
(cyclohex-1,4-ylene)



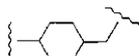
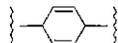
(2-cyclohexen-1,4-ylene)



(2,5-cyclohexadien-1,4-ylene)



(cyclohex-1,4-ylene-methylene)

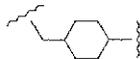


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 53 -

(methylene-cyclohex-1,4-ylene)



In one preferred embodiment, each of  $R^2$  and  $R^3$  is a saturated  $C_{1-7}$ alkylene group.

- 5 In one preferred embodiment, each of  $R^2$  and  $R^3$  is selected from  $-(CH_2)_n-$ , wherein  $n$  is an integer from 1 to 5.

In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:

- 10  $-CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2-$ ;  
 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2CH_2-S-CH_2-$ ;  
 $-CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2-S-CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2-S-CH_2-$ ;  
15  $-CH_2-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2-S-CH_2CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2-S-CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-S-CH_2-$ ;  
 $-CH_2-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;  
20  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2-S-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2-S-CH_2CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-S-CH_2CH_2-$ ;  
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-S-CH_2-$ ;

- 25 In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:  
 $-CH_2-O-CH_2-$  and  $-CH_2-S-CH_2-$ .

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 54 -

In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ .

5 In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ .

10 In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ .

15

In one preferred embodiment, the group  $R^2-X-R^3$  is selected from the following:

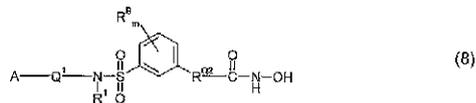
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

20

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ .

#### Certain Embodiments

25 In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond or an aryl leader group,  $J$  is  $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$ ,  $Q^2$  is meta-phenylene- $C_{1-7}$ alkylene, and the compounds have the following formula:

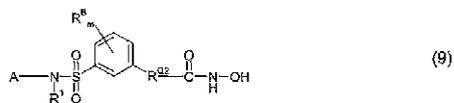


WO 02/30879

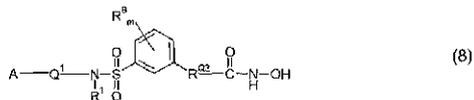
PCT/GB01/04326

- 55 -

In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond,  $J$  is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is meta-phenylene- $C_{1-7}$ alkylene, and the compounds have the following formula:



5 In one preferred embodiment,  $Q^1$  is an aryl leader group,  $J$  is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is meta-phenylene- $C_{1-7}$ alkylene, and the compounds have the following formula:



In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 2 carbon atoms.

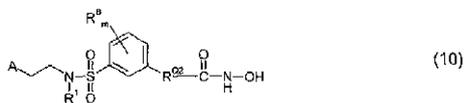
10 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 3 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 4 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 5 carbon atoms.

15

In one preferred embodiment,  $Q^1$  is  $-CH_2CH_2-$ ,  $J$  is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is meta-phenylene- $C_{1-7}$ alkylene, and the compounds have the following formula:

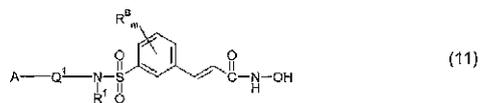


20 In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond or an aryl leader group,  $J$  is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:

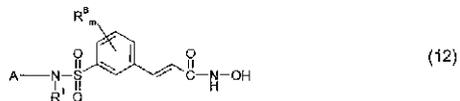
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

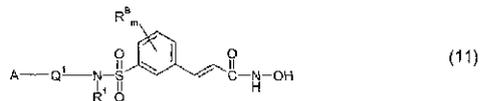
- 56 -



In one preferred embodiment,  $Q^1$  is a covalent bond,  $J$  is  $-NR^1SO_2$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:



5 In one preferred embodiment,  $Q^1$  is an aryl leader group,  $J$  is  $-NR^1SO_2$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:



In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 2 carbon atoms.

10 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 3 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 4 carbon atoms.

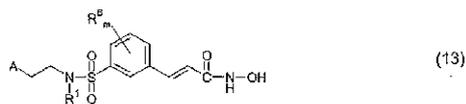
15 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 5 carbon atoms.

In one preferred embodiment,  $Q^1$  is  $-CH_2CH_2-$ ,  $J$  is  $-NR^1SO_2$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:

WO 02/30879

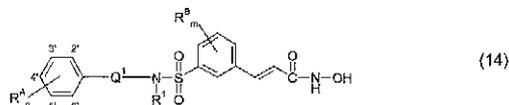
PCT/GB01/04326

- 57 -



(13)

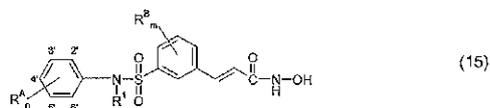
In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group,  $Q^1$  is a covalent bond or an aryl leader group, J is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:



(14)

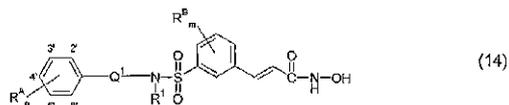
5

In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group,  $Q^1$  is a covalent bond, J is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:



(15)

10 In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group,  $Q^1$  is an aryl leader group, J is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the compounds have the following formula:



(14)

15 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 2 carbon atoms.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 58 -

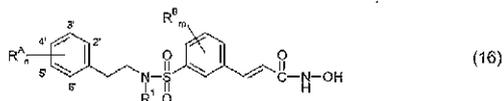
In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 3 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 4 carbon atoms.

- 5 In one preferred embodiment, the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 5 carbon atoms.

In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group,  $Q^1$  is  $-CH_2CH_2-$ , J is  $-NR^1SO_2-$ ,  $Q^2$  is phenylene-meta-trans-ethylene, and the

- 10 compounds have the following formula:



#### Examples of Specific Embodiments

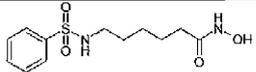
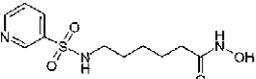
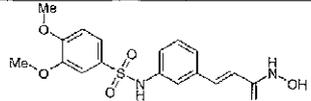
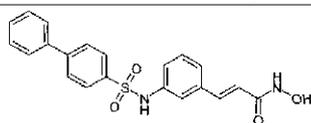
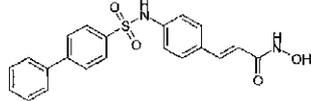
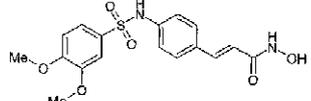
15 Examples of compounds with J as  $-SO_2NR^1-$  and no  $Q^1$  group (i.e., where  $Q^1$  is a covalent bond) are shown below, for comparison purposes.

|   |  |          |
|---|--|----------|
| 1 |  | PX089342 |
| 2 |  | PX089344 |
| 3 |  | PX106499 |

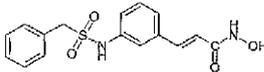
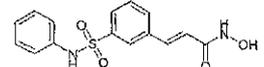
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 59 -

|   |   |          |
|---|---|----------|
| 4 |  | PX106522 |
| 5 |  | PX117432 |
| 6 |  | PX117780 |
| 7 |  | PX117781 |
| 8 |  | PX117793 |
| 9 |  | PX117794 |

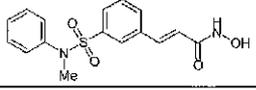
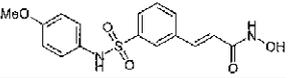
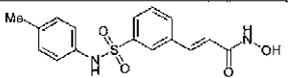
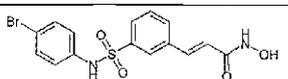
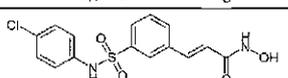
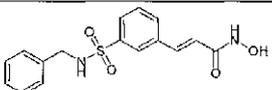
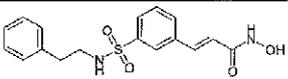
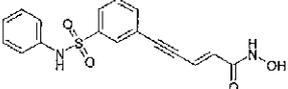
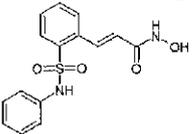
Some individual embodiments of the present invention include the following compounds.

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 10 |  | PX089343 |
| 11 |  | PX105684 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

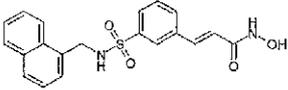
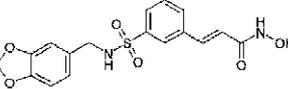
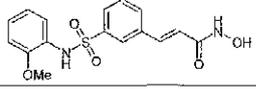
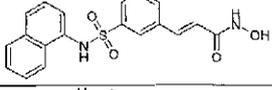
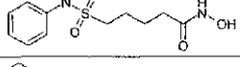
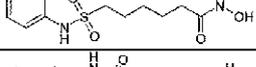
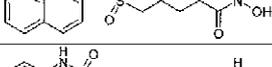
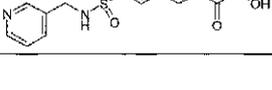
- 60 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 12 |    | PX105685 |
| 13 |    | PX105844 |
| 14 |    | PX106508 |
| 15 |    | PX106509 |
| 16 |    | PX106510 |
| 17 |    | PX106511 |
| 18 |    | PX106512 |
| 19 |    | PX116238 |
| 20 |  | PX116242 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

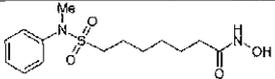
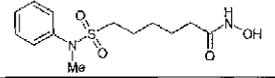
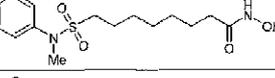
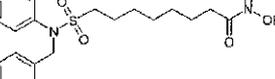
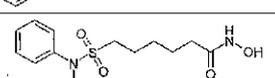
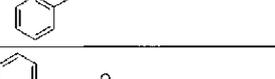
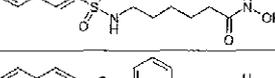
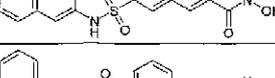
- 61 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 21 |    | PX117225 |
| 22 |    | PX117226 |
| 23 |    | PX117227 |
| 24 |    | PX117228 |
| 25 |    | PX117233 |
| 26 |    | PX117234 |
| 27 |    | PX117235 |
| 28 |   | PX117236 |
| 29 |  | PX117245 |
| 30 |  | PX117250 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

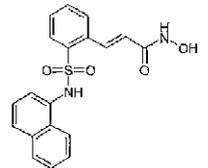
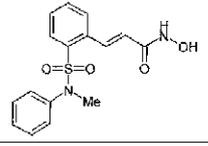
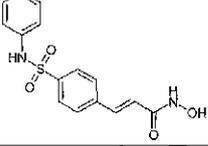
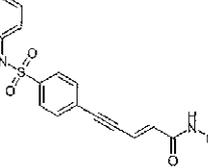
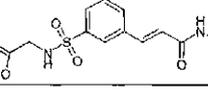
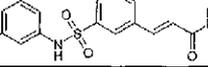
- 62 -

|    |  |          |
|----|--|----------|
| 31 |   | PX117260 |
| 32 |   | PX117410 |
| 33 |   | PX117411 |
| 34 |   | PX117412 |
| 35 |   | PX117414 |
| 36 |   | PX117429 |
| 37 |   | PX117445 |
| 38 |  | PX117446 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

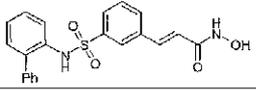
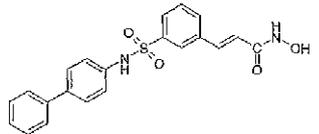
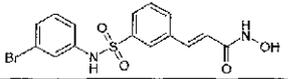
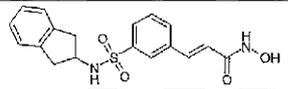
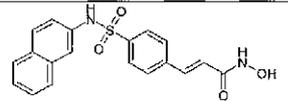
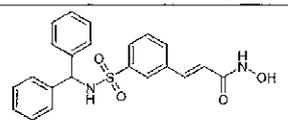
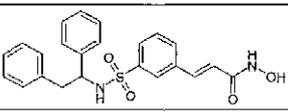
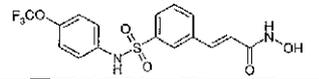
- 63 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 39 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3ccccc3c2</chem>         | PX117447 |
| 40 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N(C)c2ccccc2</chem>            | PX117448 |
| 41 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccccc2</chem>               | PX117450 |
| 42 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)C#CCc2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3ccccc3</chem> | PX117453 |
| 43 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3ccoc3cc2</chem>          | PX117710 |
| 44 | <br><chem>O=C(O)C=Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc(OC)cc2</chem>         | PX117712 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

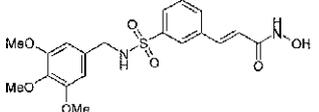
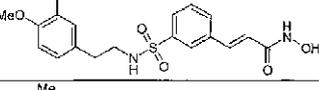
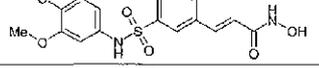
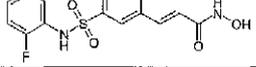
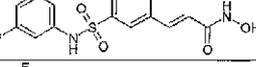
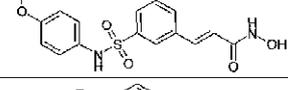
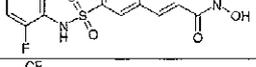
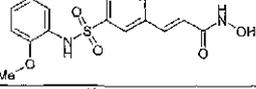
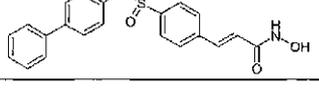
- 64 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 45 |    | PX117713 |
| 46 |    | PX117715 |
| 47 |    | PX117734 |
| 48 |    | PX117735 |
| 49 |    | PX117736 |
| 50 |    | PX117773 |
| 51 |   | PX117774 |
| 52 |  | PX117775 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

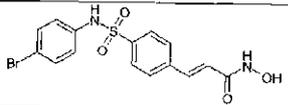
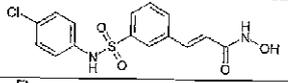
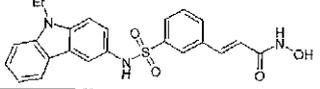
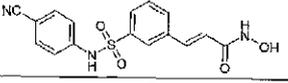
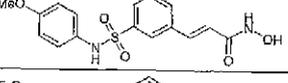
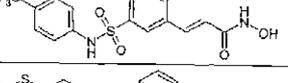
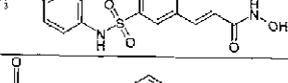
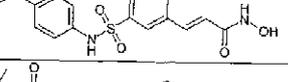
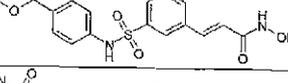
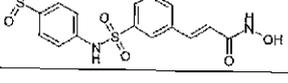
- 65 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 53 |    | PX117778 |
| 54 |    | PX117779 |
| 55 |    | PX117782 |
| 56 |    | PX117787 |
| 57 |    | PX117788 |
| 58 |    | PX117789 |
| 59 |    | PX117790 |
| 60 |  | PX117791 |
| 61 |  | PX117792 |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

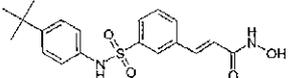
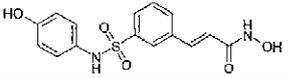
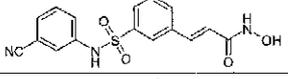
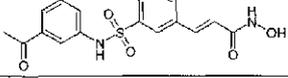
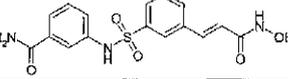
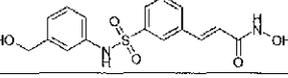
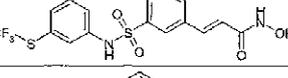
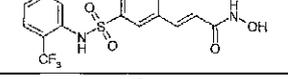
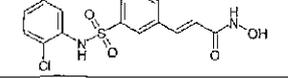
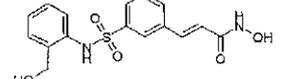
- 66 -

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 62 |    | PX117795 |
| 63 |    | PX117796 |
| 64 |    | PX117798 |
| 65 |    |          |
| 66 |    |          |
| 67 |    |          |
| 68 |    |          |
| 69 |   |          |
| 70 |  |          |
| 71 |  |          |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

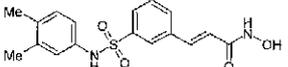
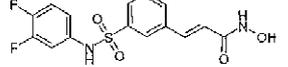
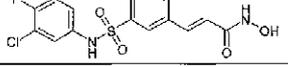
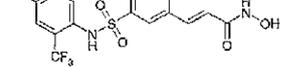
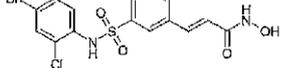
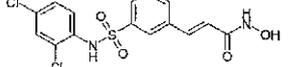
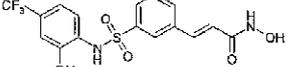
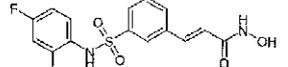
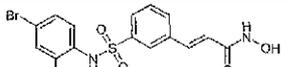
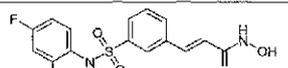
- 67 -

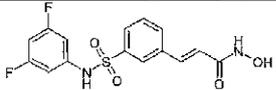
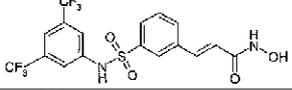
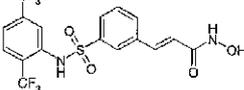
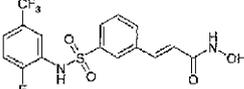
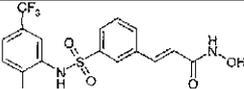
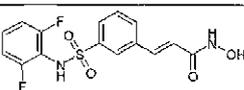
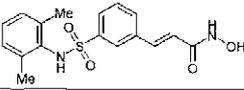
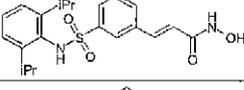
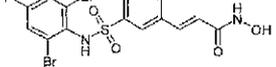
|    |   |  |
|----|---|--|
| 72 |    |  |
| 73 |    |  |
| 74 |    |  |
| 75 |    |  |
| 76 |    |  |
| 77 |    |  |
| 78 |    |  |
| 79 |   |  |
| 80 |  |  |
| 81 |  |  |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 68 -

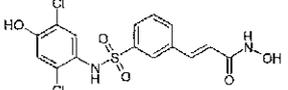
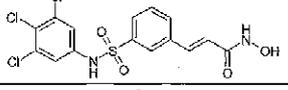
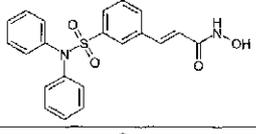
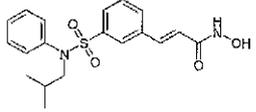
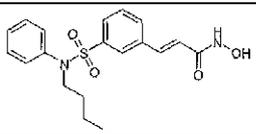
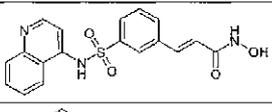
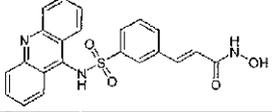
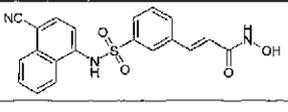
|    |   |  |
|----|---|--|
| 82 |    |  |
| 83 |    |  |
| 84 |    |  |
| 85 |    |  |
| 86 |    |  |
| 87 |    |  |
| 88 |    |  |
| 89 |    |  |
| 90 |  |  |
| 91 |  |  |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 92  |    |  |
| 93  |    |  |
| 94  |    |  |
| 95  |    |  |
| 96  |    |  |
| 97  |    |  |
| 98  |    |  |
| 99  |  |  |
| 100 |  |  |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

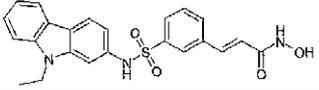
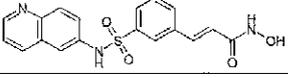
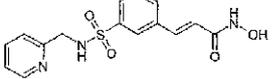
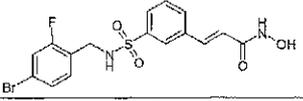
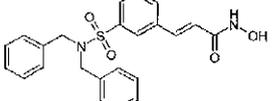
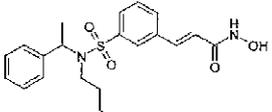
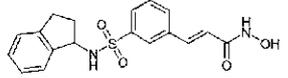
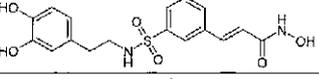
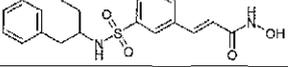
- 70 -

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 101 |    |  |
| 102 |    |  |
| 103 |    |  |
| 104 |    |  |
| 105 |    |  |
| 106 |    |  |
| 107 |   |  |
| 108 |  |  |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 71 -

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 109 |    |  |
| 110 |    |  |
| 111 |    |  |
| 112 |    |  |
| 113 |    |  |
| 114 |    |  |
| 115 |   |  |
| 116 |  |  |
| 117 |  |  |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 72 -

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 118 |  |  |
| 119 |  |  |
| 120 |  |  |
| 121 |  |  |
| 122 |  |  |
| 123 |  |  |
| 124 |  |  |
| 125 |  |  |

Chemical Terms

- The term "carbo," "carbyl," "hydrocarbo," and "hydrocarbyl," as used herein,  
 5 pertain to compounds and/or groups which have only carbon and hydrogen atoms.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 73 -

The term "hetero," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have at least one heteroatom, for example, multivalent heteroatoms (which are also suitable as ring heteroatoms) such as boron, silicon, nitrogen, phosphorus, oxygen, and sulfur, and monovalent heteroatoms, such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

The term "saturated," as used herein, pertains to compounds and/or groups which do not have any carbon-carbon double bonds or carbon-carbon triple bonds.

10 The term "unsaturated," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have at least one carbon-carbon double bond or carbon-carbon triple bond.

The term "aliphatic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which are linear or branched, but not cyclic (also known as "acyclic" or "open-chain" groups).

15 The term "cyclic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged).

20 The term "ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 3 to 8 covalently linked atoms.

The term "aromatic ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 5 to 8 covalently linked atoms, which ring is aromatic.

25 The term "heterocyclic ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 3 to 8 covalently linked atoms, wherein at least one of the ring atoms is a multivalent ring heteroatom, for example, nitrogen, phosphorus, silicon, oxygen, and sulfur, though more commonly nitrogen, oxygen, and sulfur.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 74 -

The term "alicyclic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged), wherein said ring(s) are not aromatic.

- 5 The term "aromatic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., fused), wherein at least one of said ring(s) is aromatic.

- 10 The term "heterocyclic," as used herein, pertains to cyclic compounds and/or groups which have one heterocyclic ring, or two or more heterocyclic rings (e.g., spiro, fused, bridged), wherein said ring(s) may be alicyclic or aromatic.

- 15 The term "heteroaromatic," as used herein, pertains to cyclic compounds and/or groups which have one heterocyclic ring, or two or more heterocyclic rings (e.g., fused), wherein said ring(s) is aromatic.

#### Substituents

- 20 The phrase "optionally substituted," as used herein, pertains to a parent group which may be unsubstituted or which may be substituted.

- 25 Unless otherwise specified, the term "substituted," as used herein, pertains to a parent group which bears one or more substituents. The term "substituent" is used herein in the conventional sense and refers to a chemical moiety which is covalently attached to, appended to, or if appropriate, fused to, a parent group. A wide variety of substituents are well known, and methods for their formation and introduction into a variety of parent groups are also well known.

- 30 In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from: halo; hydroxy; ether (e.g., C<sub>1-7</sub>alkoxy); formyl; acyl (e.g., C<sub>1-7</sub>alkylacyl, C<sub>5-20</sub>arylacyl); acylhalide; carboxy; ester; acyloxy; amido; acylamido; thioamido; tetrazolyl; amino; nitro; nitroso; azido; cyano; isocyanato;

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 75 -

- cyanato; isocyanato; thiociano; isothiociano; sulfhydryl; thioether (e.g., C<sub>1-7</sub>-alkylthio); sulfonic acid; sulfonate; sulfone; sulfonyloxy; sulfinyloxy; sulfamino; sulfonamino; sulfenamino; sulfamyl; sulfonamido; C<sub>1-7</sub>alkyl (including, e.g., C<sub>1-7</sub>-haloalkyl, C<sub>1-7</sub>-hydroxyalkyl, C<sub>1-7</sub>-carboxyalkyl, C<sub>1-7</sub>-aminoalkyl, C<sub>5-20</sub>aryl-5 C<sub>1-7</sub>alkyl); C<sub>2-20</sub>heterocyclyl; or C<sub>5-20</sub>aryl (including, e.g., C<sub>5-20</sub>carboaryl, C<sub>5-20</sub>heteroaryl, C<sub>1-7</sub>alkyl-C<sub>5-20</sub>aryl and C<sub>5-20</sub>haloaryl).
- In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from:
- 10 -F, -Cl, -Br, and -I;  
 -OH;  
 -OMe, -OEt, -O(tBu), and -OCH<sub>2</sub>Ph;  
 -SH;  
 -SMe, -SEt, -S(tBu), and -SCH<sub>2</sub>Ph;
- 15 -C(=O)H;  
 -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), and -C(=O)Ph;  
 -C(=O)OH;  
 -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, and -C(=O)O(tBu);  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe<sub>2</sub>, and -C(=O)NHEt;
- 20 -NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph, succinimidyl, and maleimidyl;  
 -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -N(nPr)<sub>2</sub>,  
 -N(nBu)<sub>2</sub>, and -N(tBu)<sub>2</sub>;  
 -CN;  
 -NO<sub>2</sub>;
- 25 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;  
 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, and  
 -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, and -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;
- 30 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; and,  
 optionally substituted phenyl.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 76 -

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -SH, -SMe, -SEt, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -N(tPr)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -Me, -Et, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, and -Ph.

5

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from: hydroxy; ether (e.g., C<sub>1-7</sub>alkoxy); ester; amido; amino; and, C<sub>1-7</sub>alkyl (including, e.g., C<sub>1-7</sub>haloalkyl, C<sub>1-7</sub>hydroxyalkyl,

10 C<sub>1-7</sub>carboxyalkyl, C<sub>1-7</sub>aminoalkyl, C<sub>5-20</sub>aryl-C<sub>1-7</sub>alkyl).

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from:

-OH;

15 -OMe, -OEt, -O(tBu), and -OCH<sub>2</sub>Ph;

-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, and -C(=O)O(tBu);

-C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe<sub>2</sub>, and -C(=O)NHEt;

-NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -N(nPr)<sub>2</sub>,

-N(nBu)<sub>2</sub>, and -N(tBu)<sub>2</sub>;

20 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;

-CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, and -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH; and,

-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

25 The substituents are described in more detail below.

C<sub>1-7</sub>alkyl: The term "C<sub>1-7</sub>alkyl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a C<sub>1-7</sub>hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon atoms, which may be aliphatic or alicyclic, or a combination

30 thereof, and which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 77 -

Examples of (unsubstituted) saturated linear C<sub>1-7</sub>alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, and n-pentyl (amyl).

5 Examples of (unsubstituted) saturated branched C<sub>1-7</sub>alkyl groups include, but are not limited to, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, and neo-pentyl.

10 Examples of saturated alicyclic (also carbocyclic) C<sub>1-7</sub>alkyl groups (also referred to as "C<sub>3-7</sub>cycloalkyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and norbornane, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups), such as methylcyclopropyl, dimethylcyclopropyl, methylcyclobutyl, dimethylcyclobutyl, methylcyclopentyl, dimethylcyclopentyl, methylcyclohexyl, dimethylcyclohexyl, cyclopropylmethyl and cyclohexylmethyl.

15 Examples of (unsubstituted) unsaturated C<sub>1-7</sub>alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C<sub>2-7</sub>alkenyl" groups) include, but are not limited to, ethenyl (vinyl, -CH=CH<sub>2</sub>), 2-propenyl (allyl, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), isopropenyl (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), butenyl, pentenyl, and hexenyl.

20 Examples of (unsubstituted) unsaturated C<sub>1-7</sub>alkyl groups which have one or more carbon-carbon triple bonds (also referred to as "C<sub>2-7</sub>alkynyl" groups) include, but are not limited to, ethynyl (ethinyl) and 2-propynyl (propargyl).

25 Examples of unsaturated alicyclic (also carbocyclic) C<sub>1-7</sub>alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C<sub>3-7</sub>cycloalkenyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, and cyclohexenyl, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups) such as cyclopropenylmethyl and cyclohexenylmethyl.

30 Additional examples of substituted C<sub>3-7</sub>cycloalkyl groups include, but are not limited to, those with one or more other rings fused thereto, for example, those

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 78 -

derived from: indene (C<sub>9</sub>), Indan (2,3-dihydro-1H-indene) (C<sub>9</sub>), tetraline (1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (C<sub>10</sub>), adamantane (C<sub>10</sub>), decalin (decahydronaphthalene) (C<sub>12</sub>), fluorene (C<sub>13</sub>), phenalene (C<sub>13</sub>). For example, 2H-inden-2-yl is a C<sub>5</sub>cycloalkyl group with a substituent (phenyl) fused thereto.

5

C<sub>3-20</sub>heterocyclyl: The term "C<sub>3-20</sub>heterocyclyl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a ring atom of a C<sub>3-20</sub>heterocyclic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged), and having from 3 to 20 ring atoms, of which from 1 to 10 are ring heteroatoms, and wherein at least one of said ring(s) is a heterocyclic ring. Preferably, each ring has from 3 to 7 ring atoms, of which from 1 to 4 are ring heteroatoms.

10

In this context, the prefixes (e.g., C<sub>3-20</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) denote the number of ring atoms, or range of number of ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. For example, the term "C<sub>5-6</sub>heterocyclyl," as used herein, pertains to a heterocyclyl group having 5 or 6 ring atoms. Examples of groups of heterocyclyl groups include C<sub>3-20</sub>heterocyclyl, C<sub>3-7</sub>heterocyclyl, C<sub>5-7</sub>heterocyclyl.

15

20 Examples of (non-aromatic) monocyclic heterocyclyl groups include, but are not limited to, those derived from:

N<sub>1</sub>: aziridine (C<sub>3</sub>), azetidine (C<sub>4</sub>), pyrrolidine (tetrahydropyrrole) (C<sub>5</sub>), pyrroline (e.g., 3-pyrroline, 2,5-dihydropyrrole) (C<sub>5</sub>), 2H-pyrrole or 3H-pyrrole (isopyrrole, isoazole) (C<sub>5</sub>), piperidine (C<sub>6</sub>), dihydropyridine (C<sub>6</sub>), tetrahydropyridine (C<sub>6</sub>), azepine (C<sub>7</sub>);

25

O<sub>1</sub>: oxirane (C<sub>3</sub>), oxetane (C<sub>4</sub>), oxolane (tetrahydrofuran) (C<sub>5</sub>), oxole (dihydrofuran) (C<sub>5</sub>), oxane (tetrahydropyran) (C<sub>6</sub>), dihydropyran (C<sub>6</sub>), pyran (C<sub>6</sub>), oxepin (C<sub>7</sub>);

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 79 -

S<sub>1</sub>: thirane (C<sub>3</sub>), thietane (C<sub>4</sub>), thiolane (tetrahydrothiophene) (C<sub>5</sub>), thiane (tetrahydrothiopyran) (C<sub>6</sub>), thiopane (C<sub>7</sub>);

O<sub>2</sub>: dioxolane (C<sub>5</sub>), dioxane (C<sub>6</sub>), and dioxepane (C<sub>7</sub>);

5

O<sub>3</sub>: trioxane (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidine (C<sub>5</sub>), pyrazolidine (diazolidine) (C<sub>6</sub>), imidazoline (C<sub>5</sub>), pyrazoline (dihydropyrazole) (C<sub>6</sub>), piperazine (C<sub>6</sub>);

10

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: tetrahydrooxazole (C<sub>5</sub>), dihydrooxazole (C<sub>5</sub>), tetrahydroisoxazole (C<sub>5</sub>), dihydroisoxazole (C<sub>6</sub>), morpholine (C<sub>6</sub>), tetrahydrooxazine (C<sub>6</sub>), dihydrooxazine (C<sub>6</sub>), oxazine (C<sub>6</sub>);

15 N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: thiazoline (C<sub>5</sub>), thiazolidine (C<sub>5</sub>), thiomorpholine (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazine (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxathiole (C<sub>5</sub>) and oxathiane (thioxane) (C<sub>6</sub>); and,

20

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxathiazine (C<sub>6</sub>).

Examples of substituted (non-aromatic) monocyclic heterocyclyl groups include saccharides, in cyclic form, for example, furanoses (C<sub>5</sub>), such as arabinofuranose, 25 lyxofuranose, ribofuranose, and xylofuranose, and pyranoses (C<sub>6</sub>), such as allopyranose, altropyranose, glucopyranose, mannopyranose, gulopyranose, idopyranose, galactopyranose, and talopyranose.

30 Examples of heterocyclyl groups which are also heteroaryl groups are described below with aryl groups.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 80 -

C<sub>5-20</sub>aryl: The term "C<sub>5-20</sub>aryl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from an aromatic ring atom of a C<sub>5-20</sub>aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., fused), and having from 5 to 20 ring atoms, and wherein at least one of said

5 ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms. In this context, the prefixes (e.g., C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) denote the number of ring atoms, or range of number of ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. For example, the term "C<sub>5-6</sub>aryl," as used herein, pertains to an aryl group having

10 C<sub>5-6</sub>aryl.

The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboaryl groups" (e.g., C<sub>5-20</sub>carboaryl).

15 Examples of carboaryl groups include, but are not limited to, those derived from benzene (i.e., phenyl) (C<sub>6</sub>), naphthalene (C<sub>10</sub>), azulene (C<sub>10</sub>), anthracene (C<sub>14</sub>), phenanthrene (C<sub>14</sub>), naphthacene (C<sub>18</sub>), and pyrene (C<sub>16</sub>).

20 Examples of aryl groups which comprise fused rings, at least one of which is an aromatic ring, include, but are not limited to, groups derived from indene (C<sub>9</sub>), isoindene (C<sub>9</sub>), and fluorene (C<sub>13</sub>).

Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulfur, as in "heteroaryl groups." In this case,

25 "C<sub>5-20</sub>" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

30 Examples of monocyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, those derived from:

N<sub>1</sub>: pyrrole (azole) (C<sub>5</sub>), pyridine (azine) (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>: furan (oxole) (C<sub>5</sub>);

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 81 -

- S<sub>1</sub>: thiophene (thiole) (C<sub>5</sub>);  
 N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazole (C<sub>5</sub>), isoxazole (C<sub>5</sub>), isoxazine (C<sub>6</sub>);  
 N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazole (furazan) (C<sub>5</sub>);  
 N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazole (C<sub>5</sub>);  
 5 N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: thiazole (C<sub>5</sub>), isothiazole (C<sub>5</sub>);  
 N<sub>2</sub>: imidazole (1,3-diazole) (C<sub>5</sub>), pyrazole (1,2-diazole) (C<sub>5</sub>), pyridazine (1,2-diazine) (C<sub>6</sub>), pyrimidine (1,3-diazine) (C<sub>6</sub>) (e.g., cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine) (C<sub>6</sub>);  
 N<sub>3</sub>: triazole (C<sub>5</sub>), triazine (C<sub>6</sub>); and,  
 10 N<sub>4</sub>: tetrazole (C<sub>5</sub>).

Examples of heterocyclic groups (some of which are also heteroaryl groups) which comprise fused rings, include, but are not limited to:

- C<sub>9</sub>heterocyclic groups (with 2 fused rings) derived from benzofuran (O<sub>1</sub>),  
 15 isobenzofuran (O<sub>1</sub>), indole (N<sub>1</sub>), isoindole (N<sub>1</sub>), purine (N<sub>4</sub>) (e.g., adenine, guanine), benzimidazole (N<sub>2</sub>), benzoxazole (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzisoxazole (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxole (O<sub>2</sub>), benzofurazan (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazole (N<sub>3</sub>), benzothiofuran (S<sub>1</sub>), benzothiazole (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzothiadiazole (N<sub>2</sub>S);  
 C<sub>10</sub>heterocyclic groups (with 2 fused rings) derived from benzodioxan (O<sub>2</sub>),  
 20 quinoline (N<sub>1</sub>), isoquinoline (N<sub>1</sub>), benzoxazine (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodiazine (N<sub>2</sub>), pyridopyridine (N<sub>2</sub>), quinoxaline (N<sub>2</sub>), quinazoline (N<sub>2</sub>);  
 C<sub>13</sub>heterocyclic groups (with 3 fused rings) derived from carbazole (N<sub>1</sub>), dibenzofuran (O<sub>1</sub>), dibenzothiophene (S<sub>1</sub>); and,  
 C<sub>14</sub>heterocyclic groups (with 3 fused rings) derived from acridine (N<sub>1</sub>),  
 25 xanthene (O<sub>1</sub>), phenoxathiin (O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), phenazine (N<sub>2</sub>), phenoxazine (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), phenothiazine (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), thianthrene (S<sub>2</sub>), phenanthridine (N<sub>1</sub>), phenanthroline (N<sub>2</sub>), phenazine (N<sub>2</sub>).

- Heterocyclic groups (including heteroaryl groups) which have a nitrogen ring atom  
 30 in the form of an -NH- group may be N-substituted, that is, as -NR-. For example, pyrrole may be N-methyl substituted, to give N-methylpyrrole. Examples of N-

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 82 -

substituents include, but are not limited to C<sub>1-7</sub>alkyl, C<sub>3-20</sub>heterocyclyl, C<sub>5-20</sub>aryl, and acyl groups.

5 Heterocyclic groups (including heteroaryl groups) which have a nitrogen ring atom in the form of an -N= group may be substituted in the form of an N-oxide, that is, as -N( $\rightarrow$ O)= (also denoted -N\*( $\rightarrow$ O)=). For example, quinoline may be substituted to give quinoline N-oxide; pyridine to give pyridine N-oxide; benzofurazan to give benzofurazan N-oxide (also known as benzofuroxan).

10 Cyclic groups may additionally bear one or more oxo (=O) groups on ring carbon atoms. Monocyclic examples of such groups include, but are not limited to, those derived from:

C<sub>5</sub>: cyclopentanone, cyclopentenone, cyclopentadienone;

15 C<sub>6</sub>: cyclohexanone, cyclohexenone, cyclohexadienone;

O<sub>1</sub>: furanone (C<sub>5</sub>), pyrone (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>: pyrrolidone (pyrrolidinone) (C<sub>5</sub>), piperidinone (piperidone) (C<sub>6</sub>), piperidinedione (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidone (imidazolidinone) (C<sub>5</sub>), pyrazolone (pyrazolinone) (C<sub>5</sub>),

20 piperazinone (C<sub>6</sub>), piperazinedione (C<sub>6</sub>), pyridazinone (C<sub>6</sub>), pyrimidinone (C<sub>6</sub>) (e.g., cytosine), pyrimidinedione (C<sub>6</sub>) (e.g., thymine, uracil), barbituric acid (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: thiazolone (C<sub>5</sub>), isothiazolone (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazolinone (C<sub>5</sub>).

25 Polycyclic examples of such groups include, but are not limited to, those derived from:

C<sub>9</sub>: indenedione;

N<sub>1</sub>: oxindole (C<sub>9</sub>);

O<sub>1</sub>: benzopyrone (e.g., coumarin, isocoumarin, chromone) (C<sub>10</sub>);

30 N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: benzoxazolinone (C<sub>9</sub>), benzoxazolinone (C<sub>10</sub>);

N<sub>2</sub>: quinazolininedione (C<sub>10</sub>);

N<sub>4</sub>: purinone (C<sub>9</sub>) (e.g., guanine).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 83 -

Still more examples of cyclic groups which bear one or more oxo (=O) groups on ring carbon atoms include, but are not limited to, those derived from:

- cyclic anhydrides (-C(=O)-O-C(=O)- in a ring), including but not limited to
- 5 maleic anhydride (C<sub>5</sub>), succinic anhydride (C<sub>5</sub>), and glutaric anhydride (C<sub>6</sub>);
- cyclic carbonates (-O-C(=O)-O- in a ring), such as ethylene carbonate (C<sub>3</sub>) and 1,2-propylene carbonate (C<sub>3</sub>);
- imides (-C(=O)-NR-C(=O)- in a ring), including but not limited to, succinimide (C<sub>5</sub>), maleimide (C<sub>5</sub>), phthalimide, and glutarimide (C<sub>6</sub>);
- 10 lactones (cyclic esters, -O-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β-propiolactone, γ-butyrolactone, δ-valerolactone (2-piperidone), and ε-caprolactone;
- lactams (cyclic amides, -NR-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β-propiolactam (C<sub>4</sub>), γ-butyrolactam (2-pyrrolidone) (C<sub>5</sub>), δ-valerolactam (C<sub>6</sub>), and
- 15 ε-caprolactam (C<sub>7</sub>);
- cyclic carbamates (-O-C(=O)-NR- in a ring), such as 2-oxazolidone (C<sub>5</sub>);
- cyclic ureas (-NR-C(=O)-NR- in a ring), such as 2-imidazolidone (C<sub>5</sub>) and pyrimidine-2,4-dione (e.g., thymine, uracil) (C<sub>6</sub>).
- 20 The above C<sub>1-7</sub>alkyl, C<sub>3-20</sub>heterocyclyl, and C<sub>6-20</sub>aryl groups, whether alone or part of another substituent, may themselves optionally be substituted with one or more groups selected from themselves and the additional substituents listed below.
- Hydrogen: -H. Note that if the substituent at a particular position is hydrogen, it
- 25 may be convenient to refer to the compound as being "unsubstituted" at that position.
- Halo: -F, -Cl, -Br, and -I.
- 30 Hydroxy: -OH.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 84 -

Ether: -OR, wherein R is an ether substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group (also referred to as a C<sub>1-7</sub>alkoxy group, discussed below), a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group (also referred to as a C<sub>3-20</sub>heterocycloxy group), or a C<sub>5-20</sub>aryl group (also referred to as a C<sub>5-20</sub>aryloxy group), preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group.

5

C<sub>1-7</sub>alkoxy: -OR, wherein R is a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of C<sub>1-7</sub>alkoxy groups include, but are not limited to, -OCH<sub>3</sub> (methoxy), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (ethoxy) and -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tert-butoxy).

- 10 Oxo (keto, -one): =O. Examples of cyclic compounds and/or groups having, as a substituent, an oxo group (=O) include, but are not limited to, carbocyclics such as cyclopentanone and cyclohexanone; heterocyclics, such as pyrone, pyrrolidone, pyrazolinone, pyrazolinone, piperidone, piperidinedione, piperazinedione, and imidazolidone; cyclic anhydrides, including but not limited to maleic anhydride and succinic anhydride; cyclic carbonates, such as propylene carbonate; imides, including but not limited to, succinimide and maleimide; lactones (cyclic esters, -O-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β-propiolactone, γ-butyrolactone, δ-valerolactone, and ε-caprolactone; and lactams (cyclic amides, -NH-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β-propiolactam, γ-butyrolactam, δ-valerolactam, and ε-caprolactam.
- 20

Imino (imine): =NR, wherein R is an imino substituent, for example, hydrogen, C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably hydrogen or a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of imino groups include, but are not limited to, =NH, =NMe, =NEt, and =NPh.

25

Formyl (carbaldehyde, carboxaldehyde): -C(=O)H.

- 30 Acyl (keto): -C(=O)R, wherein R is an acyl substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group (also referred to as C<sub>1-7</sub>alkylacyl or C<sub>1-7</sub>alkanoyl), a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group (also referred to as C<sub>3-20</sub>heterocyclylacyl), or a C<sub>5-20</sub>aryl group (also referred to as C<sub>5-20</sub>arylacyl), preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of acyl groups include, but

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 85 -

are not limited to,  $-C(=O)CH_3$  (acetyl),  $-C(=O)CH_2CH_3$  (propionyl),  $-C(=O)C(CH_3)_3$  (butyryl), and  $-C(=O)Ph$  (benzoyl, phenone).

5 Acylhalide (haloformyl, halocarbonyl):  $-C(=O)X$ , wherein X is -F, -Cl, -Br, or -I, preferably -Cl, -Br, or -I.

Carboxy (carboxylic acid):  $-COOH$ .

10 Ester (carboxylate, carboxylic acid ester, oxycarbonyl):  $-C(=O)OR$ , wherein R is an ester substituent, for example, a  $C_{1-7}$ alkyl group, a  $C_{3-20}$ heterocyclyl group, or a  $C_{5-20}$ aryl group, preferably a  $C_{1-7}$ alkyl group. Examples of ester groups include, but are not limited to,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)OC(CH_3)_3$ , and  $-C(=O)OPh$ .

15 Acyloxy (reverse ester):  $-OC(=O)R$ , wherein R is an acyloxy substituent, for example, a  $C_{1-7}$ alkyl group, a  $C_{3-20}$ heterocyclyl group, or a  $C_{5-20}$ aryl group, preferably a  $C_{1-7}$ alkyl group. Examples of acyloxy groups include, but are not limited to,  $-OC(=O)CH_3$  (acetoxyl),  $-OC(=O)CH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-OC(=O)Ph$ , and  $-OC(=O)CH_2Ph$ .

20 Amido (carbamoyl, carbamyl, aminocarbonyl, carboxamide):  $-C(=O)NR^1R^2$ , wherein  $R^1$  and  $R^2$  are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups include, but are not limited to,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)NH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$ , and  $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ , as well as amido groups in which  $R^1$  and  $R^2$ , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic structure as in, for example, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, thiomorpholinocarbonyl, and piperazinocarbonyl.

30 Acylamido (acylamino):  $-NR^1C(=O)R^2$ , wherein  $R^1$  is an amide substituent, for example, a  $C_{1-7}$ alkyl group, a  $C_{3-20}$ heterocyclyl group, or a  $C_{5-20}$ aryl group, preferably a  $C_{1-7}$ alkyl group, and  $R^2$  is an acyl substituent, for example, a  $C_{1-7}$ alkyl

WO 02/30879

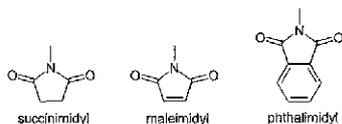
PCT/GB01/04326

- 86 -

group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group.

Examples of acylamido groups include, but are not limited to, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, and -NHC(=O)Ph. R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may together form a cyclic structure, as in, for example, for example, succinimidyl, maleimidyl, and

5 phthalimidyl:



Thioamido (thiocarbamyl): -C(=S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups

10 include, but are not limited to, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=S)NHCH<sub>3</sub>, -C(=S)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, and -C(=S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Tetrazolyl: a five membered aromatic ring having four nitrogen atoms and one carbon atom,



15

Amino: -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are independently amino substituents, for example, hydrogen, a C<sub>1-7</sub>alkyl group (also referred to as C<sub>1-7</sub>alkylamino or di-

20 C<sub>1-7</sub>alkylamino), a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably H or a C<sub>1-7</sub>alkyl group, or, in the case of a "cyclic" amino group, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms. Examples of amino groups include, but are not limited to, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, and -NHPh.

Examples of cyclic amino groups include, but are not limited to, aziridino,

25 azetidino, piperidino, piperazino, morpholino, and thiomorpholino.

Nitro: -NO<sub>2</sub>.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 87 -

Nitroso: -NO.

Azido: -N<sub>3</sub>.

5

Cyano (nitrile, carbonitrile): -CN.

Isocyano: -NC.

10 Cyanato: -OCN.

Isocyanato: -NCO.

Thiocyano (thiocyanato): -SCN.

15

Isothiocyano (isothiocyanato): -NCS.

Sulfhydryl (thiol, mercapto): -SH.

20 Thioether (sulfide): -SR, wherein R is a thioether substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group (also referred to as a C<sub>1-7</sub>alkylthio group), a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>6-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of C<sub>1-7</sub>alkylthio groups include, but are not limited to, -SCH<sub>3</sub> and -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25 Sulfonic acid (sulfo): -S(=O)<sub>2</sub>OH.

Sulfonate (sulfonic acid ester): -S(=O)<sub>2</sub>OR, wherein R is a sulfonate substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfonate groups include, but are not  
30 limited to, -S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> and -S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 88 -

Sulfone (sulfonyl):  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , wherein R is a sulfone substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfone groups include, but are not limited to,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  (methanesulfonyl, mesyl),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , and 4-methylphenylsulfonyl (tosyl).

Sulfonyloxy:  $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$ , wherein R is a sulfonyloxy substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfonyloxy groups include, but are not limited to,  $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  and  $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Sulfinyloxy:  $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$ , wherein R is a sulfinyloxy substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfinyloxy groups include, but are not limited to,  $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$  and  $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Sulfamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , wherein R<sup>1</sup> is an amino substituent, as defined for amino groups. Examples of sulfamino groups include, but are not limited to,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$  and  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ .

Sulfonamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , wherein R<sup>1</sup> is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfonamino substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfonamino groups include, but are not limited to,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  and  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

Sulfinamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , wherein R<sup>1</sup> is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfinamino substituent, for example, a C<sub>1-7</sub>alkyl group, a C<sub>3-20</sub>heterocyclyl group, or a C<sub>5-20</sub>aryl group, preferably a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of sulfinamino groups include, but are not limited to,  $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$  and  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ .

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 89 -

Sulfamyl:  $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , wherein  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of sulfamyl groups include, but are not limited to,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , and  $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPH}$ .

5

Sulfonamido:  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ , wherein  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of sulfonamido groups include, but are not limited to,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , and  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPH}$ .

10

As mentioned above, a  $\text{C}_{1-7}$ alkyl group may be substituted with, for example, hydroxy (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ hydroxyalkyl group),  $\text{C}_{1-7}$ alkoxy (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ alkoxyalkyl group), amino (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ aminoalkyl group), halo (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ haloalkyl group), carboxy (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ carboxyalkyl group), and  $\text{C}_{5-20}$ aryl (also referred to as a  $\text{C}_{5-20}$ aryl- $\text{C}_{1-7}$ alkyl group).

15

Similarly, a  $\text{C}_{5-20}$ aryl group may be substituted with, for example, hydroxy (also referred to as a  $\text{C}_{5-20}$ hydroxyaryl group), halo (also referred to as a  $\text{C}_{5-20}$ haloaryl group), amino (also referred to as a  $\text{C}_{5-20}$ aminoaryl group, e.g., as in aniline),  $\text{C}_{1-7}$ alkyl (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{C}_{5-20}$ aryl group, e.g., as in toluene), and  $\text{C}_{1-7}$ alkoxy (also referred to as a  $\text{C}_{1-7}$ alkoxy- $\text{C}_{5-20}$ aryl group, e.g., as in anisole).

20

These and other specific examples of such substituted groups are also discussed below.

25

$\text{C}_{1-7}$ haloalkyl group: The term " $\text{C}_{1-7}$ haloalkyl group," as used herein, pertains to a  $\text{C}_{1-7}$ alkyl group in which at least one hydrogen atom (e.g., 1, 2, 3) has been replaced with a halogen atom (e.g., F, Cl, Br, I). If more than one hydrogen atom has been replaced with a halogen atom, the halogen atoms may independently be the same or different. Every hydrogen atom may be replaced with a halogen atom, in which case the group may conveniently be referred to as a

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 90 -

C<sub>1-7</sub>perhaloalkyl group." Examples of C<sub>1-7</sub>haloalkyl groups include, but are not limited to, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- C<sub>1-7</sub>hydroxyalkyl: The term "C<sub>1-7</sub>hydroxyalkyl group," as used herein, pertains to a C<sub>1-7</sub>alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with a hydroxy group. Examples of C<sub>1-7</sub>hydroxyalkyl groups include, but are not limited to, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, and -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

- C<sub>1-7</sub>carboxyalkyl: The term "C<sub>1-7</sub>carboxyalkyl group," as used herein, pertains to a C<sub>1-7</sub>alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with a carboxy group. Examples of C<sub>1-7</sub>carboxyalkyl groups include, but are not limited to, -CH<sub>2</sub>COOH and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

- C<sub>1-7</sub>aminoalkyl: The term "C<sub>1-7</sub>aminoalkyl group," as used herein, pertains to a C<sub>1-7</sub>alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with an amino group. Examples of C<sub>1-7</sub>aminoalkyl groups include, but are not limited to, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

- C<sub>1-7</sub>alkyl-C<sub>5-20</sub>aryl: The term "C<sub>1-7</sub>alkyl-C<sub>5-20</sub>aryl," as used herein, describes certain C<sub>5-20</sub>aryl groups which have been substituted with a C<sub>1-7</sub>alkyl group. Examples of such groups include, but are not limited to, tolyl (as in toluene), xylyl (as in xylene), mesityl (as in mesitylene), styryl (as in styrene), and cumenyl (as in cumene).

- C<sub>5-20</sub>aryl-C<sub>1-7</sub>alkyl: The term "C<sub>5-20</sub>aryl-C<sub>1-7</sub>alkyl," as used herein, describes certain C<sub>1-7</sub>alkyl groups which have been substituted with a C<sub>5-20</sub>aryl group. Examples of such groups include, but are not limited to, benzyl (phenylmethyl), tolylmethyl, phenylethyl, and triphenylmethyl (trityl).

- C<sub>5-20</sub>haloaryl: The term "C<sub>5-20</sub>haloaryl," as used herein, describes certain C<sub>5-20</sub>aryl groups which have been substituted with one or more halo groups. Examples of such groups include, but are not limited to, halophenyl (e.g., fluorophenyl),

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 91 -

chlorophenyl, bromophenyl, or iodophenyl, whether ortho-, meta-, or para-substituted), dihalophenyl, trihalophenyl, tetrahalophenyl, and pentahalophenyl.

#### Bidentate Substituents

5

Some substituents are bidentate, that is, have two points for covalent attachment.

For example, a bidentate group may be covalently bound to two different atoms on two different groups, thereby acting as a linker therebetween. Alternatively, a bidentate group may be covalently bound to two different atoms on the same

10 group, thereby forming, together with the two atoms to which it is attached (and any intervening atoms, if present) a cyclic or ring structure. In this way, the bidentate substituent may give rise to a heterocyclic group/compound and/or an aromatic group/compound. Typically, the ring has from 3 to 8 ring atoms, which ring atoms are carbon or divalent heteroatoms (e.g., boron, silicon, nitrogen, 15 phosphorus, oxygen, and sulfur, typically nitrogen, oxygen, and sulfur), and wherein the bonds between said ring atoms are single or double bonds, as permitted by the valencies of the ring atoms. Typically, the bidentate group is covalently bound to vicinal atoms, that is, adjacent atoms, in the parent group.

20 C<sub>1-7</sub>-alkylene: The term "C<sub>1-7</sub>-alkylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety obtained by removing two hydrogen atoms, either both from the same carbon atom, or one from each of two different carbon atoms, of a C<sub>1-7</sub>-hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon atoms, which may be aliphatic or alicyclic, or a combination thereof, and which may be saturated, 25 partially unsaturated, or fully unsaturated.

Examples of linear saturated C<sub>1-7</sub>-alkylene groups include, but are not limited to,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- where n is an integer from 1 to 7, for example, -CH<sub>2</sub>- (methylene),

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (ethylene), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (propylene), and -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

30 (butylene).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 92 -

Examples of branched saturated C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

5

Examples of linear partially unsaturated C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, -CH=CH- (vinylene), -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, and -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-.

10

Examples of branched partially unsaturated C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-, and -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-

Examples of alicyclic saturated C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, cyclopentylene (e.g., cyclopent-1,3-ylene), and cyclohexylene (e.g., cyclohex-1,4-ylene).

Examples of alicyclic partially unsaturated C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, cyclopentenylene (e.g., 4-cyclopenten-1,3-ylene), cyclohexenylene (e.g., 2-cyclohexen-1,4-ylene, 3-cyclohexen-1,2-ylene, 2,5-cyclohexadien-1,4-ylene).

C<sub>5-20</sub>arylene: The term "C<sub>5-20</sub>arylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety obtained by removing two hydrogen atoms, one from each of two different ring atoms of a C<sub>5-20</sub>aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., fused), and having from 5 to 20 ring atoms, and wherein at least one of said ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms.

The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboarylene groups," in which case the group may conveniently be referred to as a "C<sub>5-20</sub>carboarylene" group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 93 -

Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulfur, as in "heteroarylene groups." In this case, the group may conveniently be referred to as a "C<sub>5-20</sub>heteroarylene" group, wherein "C<sub>5-20</sub>" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms.

- 5 Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

Examples of C<sub>5-20</sub>arylene groups which do not have ring heteroatoms (i.e., C<sub>5-20</sub>carboarylene groups) include, but are not limited to, those derived from  
 10 benzene (i.e., phenyl) (C<sub>6</sub>), naphthalene (C<sub>10</sub>), anthracene (C<sub>14</sub>), phenanthrene (C<sub>14</sub>), and pyrene (C<sub>16</sub>).

- Examples of C<sub>5-20</sub>heteroarylene groups include, but are not limited to, C<sub>5</sub>heteroarylene groups derived from furan (oxole), thiophene (thiole), pyrrole  
 15 (azole), imidazole (1,3-diazole), pyrazole (1,2-diazole), triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, and oxatriazole; and C<sub>6</sub>heteroarylene groups derived from isoxazine, pyridine (azine), pyridazine (1,2-diazine), pyrimidine (1,3-diazine; e.g., cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine), triazine, tetrazole, and oxadiazole (furazan).

- 20 C<sub>5-20</sub>Arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene: The term "C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety comprising a C<sub>5-20</sub>arylene moiety, -Arylene-, linked to a C<sub>1-7</sub>alkylene moiety, -Alkylene-, that is, -Arylene-Alkylene-.

- 25 Examples of C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene groups include, but are not limited to, phenylene-methylene, phenylene-ethylene, phenylene-propylene, and phenylene-ethenylene (also known as phenylene-vinylene).

- 30 C<sub>5-20</sub>Alkylene-C<sub>1-7</sub>arylene: The term "C<sub>5-20</sub>alkylene-C<sub>1-7</sub>arylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety comprising a C<sub>5-20</sub>alkylene moiety, -Alkylene-, linked to a C<sub>1-7</sub>arylene moiety, -Arylene-, that is, -Alkylene-Arylene-.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 94 -

Examples of C<sub>5-20</sub>alkylene-C<sub>1-7</sub>arylene groups include, but are not limited to, methylene-phenylene, ethylene-phenylene, propylene-phenylene, and ethenylene-phenylene (also known as vinylene-phenylene).

- 5 Included in the above are the well known ionic, salt, solvate (e.g., hydrate), and protected forms of these substituents. For example, a reference to carboxylic acid (-COOH) also includes carboxylate (-COO<sup>-</sup>). Similarly, a reference to an amino group includes a salt, for example, a hydrochloride salt, of the amino group. A reference to a hydroxyl group also includes conventional protected forms of a hydroxyl group. Similarly, a reference to an amino group also includes conventional protected forms of an amino group.

#### Acronyms

- 15 For convenience, many chemical moieties are represented herein using well known abbreviations, including but not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (nPr), iso-propyl (iPr), n-butyl (nBu), tert-butyl (tBu), n-hexyl (nHex), cyclohexyl (cHex), phenyl (Ph), biphenyl (biPh), benzyl (Bn), naphthyl (naph), methoxy (MeO), ethoxy (EtO), benzoyl (Bz), and acetyl (Ac).

- 20 For convenience, many chemical compounds are represented herein using well known abbreviations, including but not limited to, methanol (MeOH), ethanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), methyl ethyl ketone (MEK), acetic acid (AcOH), dichloromethane (methylene chloride, DCM), trifluoroacetic acid (TFA),  
25 dimethylformamide (DMF), and tetrahydrofuran (THF).

#### Isomers, Salts, Solvates, Protected Forms, and Prodrugs

- A certain compound may exist in one or more particular geometric, optical,  
30 enantiomeric, diastenomeric, epimeric, stereoisomeric, tautomeric, conformational, or anomeric forms, including but not limited to, cis- and trans-forms; E- and Z-forms; c-, t-, and r- forms; endo- and exo-forms; R-, S-, and

WO 02/30879

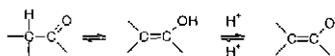
PCT/GB01/04326

- 95 -

meso-forms; D- and L-forms; (+) and (-) forms; keto-, enol-, and enolate-forms; syn- and anti-forms; syndinal- and anticlinal-forms;  $\alpha$ - and  $\beta$ -forms; axial and equatorial forms; boat-, chair-, twist-, envelope-, and halfchair-forms; and combinations thereof, hereinafter collectively referred to as "isomers" (or "isomeric forms").

Note that, except as discussed below for tautomeric forms, specifically excluded from the term "isomers," as used herein, are structural (or constitutional) isomers (i.e., isomers which differ in the connections between atoms rather than merely by the position of atoms in space). For example, a reference to a methoxy group,  $-\text{OCH}_3$ , is not to be construed as a reference to its structural isomer, a hydroxymethyl group,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . Similarly, a reference to ortho-chlorophenyl is not to be construed as a reference to its structural isomer, meta-chlorophenyl. However, a reference to a class of structures may well include structurally isomeric forms falling within that class (e.g.,  $\text{C}_{1-7}$ alkyl includes n-propyl and isopropyl; butyl includes n-, iso-, sec-, and tert-butyl; methoxyphenyl includes ortho-, meta-, and para-methoxyphenyl).

The above exclusion does not pertain to tautomeric forms, for example, keto-, enol-, and enolate-forms, as in, for example, the following tautomeric pairs: keto/enol (illustrated below), imine/enamine, amide/imino alcohol, amidine/amidine, nitroso/oxime, thioketone/enethiol, N-nitroso/hydroxyazo, and nitro/aci-nitro.



Note that specifically included in the term "isomer" are compounds with one or more isotopic substitutions. For example, H may be in any isotopic form, including  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), and  $^3\text{H}$  (T); C may be in any isotopic form, including  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{14}\text{C}$ ; O may be in any isotopic form, including  $^{16}\text{O}$  and  $^{18}\text{O}$ ; and the like.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 96 -

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound includes all such isomeric forms, including racemic and other mixtures thereof. Methods for the preparation (e.g., asymmetric synthesis) and separation (e.g., fractional crystallisation and chromatographic means) of such isomeric forms are either  
5 known in the art or are readily obtained by adapting the methods taught herein in a known manner.

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound also includes ionic, salt, solvate (e.g., hydrate), protected forms, and prodrugs thereof, for  
10 example, as discussed below.

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding salt of the active compound, for example, a pharmaceutically-acceptable salt. Examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in  
15 Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

For example, if the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., -COOH may be -COO<sup>-</sup>), then a salt may be formed with a suitable  
20 cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>, alkaline earth cations such as Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>, and other cations such as Al<sup>3+</sup>. Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) and substituted ammonium ions (e.g., NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Examples of some suitable substituted  
25 ammonium ions are those derived from: ethylamine, diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine. An example of a common quaternary ammonium ion is N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

If the compound is cationic, or has a functional group which may be cationic (e.g., -NH<sub>2</sub> may be -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), then a salt may be formed with a suitable anion. Examples of suitable inorganic anions include, but are not limited to, those derived from the following inorganic acids: hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric,

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 97 -

sulfurous, nitric, nitrous, phosphoric, and phosphorous. Examples of suitable organic anions include, but are not limited to, anions from the following organic acids: acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, 5 sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and valeric.

10 It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding solvate of the active compound. The term "solvate" is used herein in the conventional sense to refer to a complex of solute (e.g., active compound, salt of active compound) and solvent. If the solvent is water, the solvate may be conveniently referred to as a hydrate, for example, a mono-hydrate, a di-hydrate, a tri-hydrate, etc.

15 It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in a chemically protected form. The term "chemically protected form," as used herein, pertains to a compound in which one or more reactive functional groups are protected from undesirable chemical reactions, that is, are in the form of a protected or protecting group (also known as a masked or masking group).  
20 By protecting a reactive functional group, reactions involving other unprotected reactive functional groups can be performed, without affecting the protected group; the protecting group may be removed, usually in a subsequent step, without substantially affecting the remainder of the molecule. See, for example, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1991), and  
25 Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

For example, a hydroxy group may be protected as an ether (-OR) or an ester (-OC(=O)R), for example, as: a t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl  
30 (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or t-butyl(dimethylsilyl) ether; or an acetyl ester (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 98 -

For example, an aldehyde or ketone group may be protected as an acetal or ketal, respectively, in which the carbonyl group ( $>C=O$ ) is converted to a diether ( $>C(OR)_2$ ), by reaction with, for example, a primary alcohol. The aldehyde or ketone group is readily regenerated by hydrolysis using a large excess of water in the presence of acid.

For example, an amine group may be protected, for example, as an amide ( $-NRCO-R$ ) or a urethane ( $-NRCO-OR$ ), for example, as: a methyl amide ( $-NHCO-CH_3$ ); a benzyloxy amide ( $-NHCO-OCH_2C_6H_5$ ,  $-NH-Cbz$ ); as a t-butoxy amide ( $-NHCO-OC(CH_3)_3$ ,  $-NH-Boc$ ); a 2-biphenyl-2-propoxy amide ( $-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ ,  $-NH-Bpoc$ ), as a 9-fluorenylmethoxy amide ( $-NH-Fmoc$ ), as a 6-nitroveratryloxy amide ( $-NH-Nvoc$ ), as a 2-trimethylsilylethoxy amide ( $-NH-Teoc$ ), as a 2,2,2-trichloroethoxy amide ( $-NH-Troc$ ), as an allyloxy amide ( $-NH-Alloc$ ), as a 2-(phenylsulfonyl)ethoxy amide ( $-NH-Psec$ ); or, in suitable cases (e.g., cyclic amines), as a nitroxide radical ( $>N-O\cdot$ ).

For example, a carboxylic acid group may be protected as an ester or an amide, for example, as: a benzyl ester; a t-butyl ester; a methyl ester; or a methyl amide.

For example, a thiol group may be protected as a thioether ( $-SR$ ), for example, as: a benzyl thioether; an acetamidomethyl ether ( $-S-CH_2NHC(=O)CH_3$ ).

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in the form of a prodrug. The term "prodrug," as used herein, pertains to a compound which, when metabolised, yields the desired active compound. Typically, the prodrug is inactive, or less active than the active compound, but may provide advantageous handling, administration, or metabolic properties. For example, some prodrugs are esters of the active compound; during metabolism, the ester group is cleaved to yield the active drug. Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound. For example, the prodrug

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 99 -

may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

## 5 Synthesis

Several methods for the chemical synthesis of compounds of the present invention are described herein. These methods may be modified and/or adapted in known ways in order to facilitate the synthesis of additional compounds within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention may be prepared, for example, by the methods described herein, or by adapting these or other well known methods in well known ways.

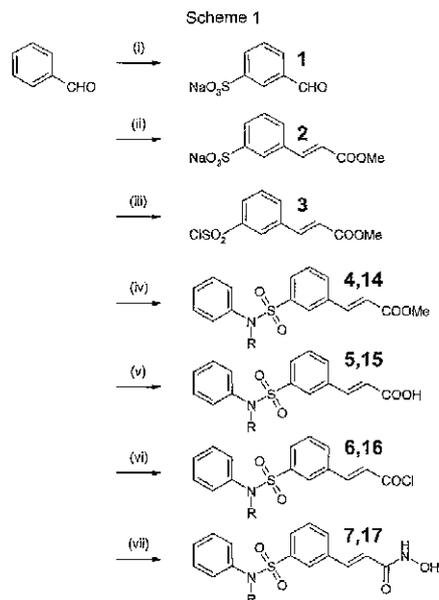
In one method, an arylaldehyde is reacted with oleum to form a sulfonyl-arylaldehyde product. The aldehyde group is then reacted with a phosphono ester, to form a pendant carboxylic acid ester. The sulfonyl group is then reacted with  $\text{SOCl}_2$  to form a sulfonyl halide group. The product is then reacted with an amine (e.g., an aryl amine) to form the corresponding sulfonamide. The carboxylic acid ester is then deprotected by reaction with base, and subsequently converted to an acyl halide. The acyl halide is reacted with hydroxylamine to form the corresponding carbamic acid.

One example of this approach is illustrated below, in Scheme 1, wherein the reaction conditions are as follows: (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ , 30°C at mixing, mixing 40°C for 10 hours, mixing at room temperature overnight, add cold  $\text{H}_2\text{O}$ , add  $\text{CaCO}_3$ ; (ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $(\text{MeO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , room temperature, 30 min.; (iii) thionyl chloride, benzene, DMF, reflux, one hour; (iv) aniline, pyridine, DCM, 50°C, 1 hour; (v)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (vi) oxalyl chloride, DMF, DCM, 40°C, 1 hour; (vii) hydroxylamine hydrochloride and  $\text{NaHCO}_3$  in THF, room temperature, 1 hour.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 100 -



By using amines instead of aniline, the corresponding products may be obtained.

- 5 The use of aniline, 4-methoxyaniline, 4-methylaniline, 4-bromoaniline, 4-chloroaniline, 4-benzylamine, and 4-phenethylamine, among others, is described in the Examples below.

- 10 In another method, a suitable amino acid (e.g.,  $\omega$ -amino acid) having a protected carboxylic acid (e.g., as an ester) and an unprotected amino group is reacted with a sulfonyl chloride compound (e.g.,  $\text{RSC}_2\text{Cl}$ ) to give the corresponding sulfonamide having a protected carboxylic acid. The protected carboxylic acid is then deprotected using base to give the free carboxylic acid, which is then reacted

WO 02/30879

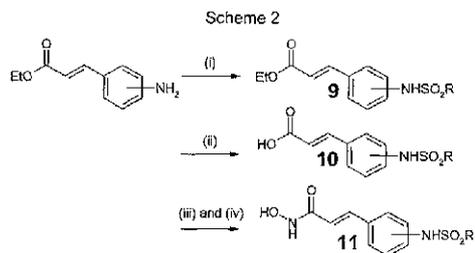
PCT/GB01/04326

- 101 -

with, for example, hydroxylamine 2-chlorotrityl resin followed by acid (e.g., trifluoroacetic acid), to give the desired carbamic acid.

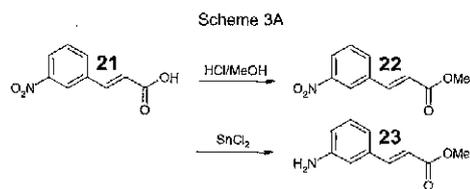
- One example of this approach is illustrated below, in Scheme 2, wherein the reaction conditions are as follows: (i)  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ , pyridine, DCM, room temperature, 12 hours; (ii) 1 M LiOH or 1 M NaOH, dioxane, room temperature, 3-48 hours; (iii) hydroxylamine 2-chlorotrityl resin, HOAt, HATU, DIPEA, DCM, room temperature, 16 hours; and (iv) TFA/DCM (5:95, v/v), room temperature, 1.5 hours.

10



Additional methods for the synthesis of compounds of the present invention are illustrated below and are exemplified in the examples below.

15

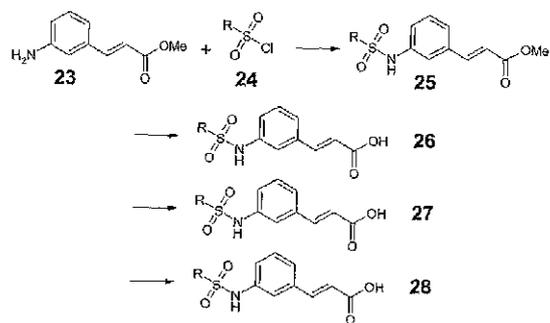


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

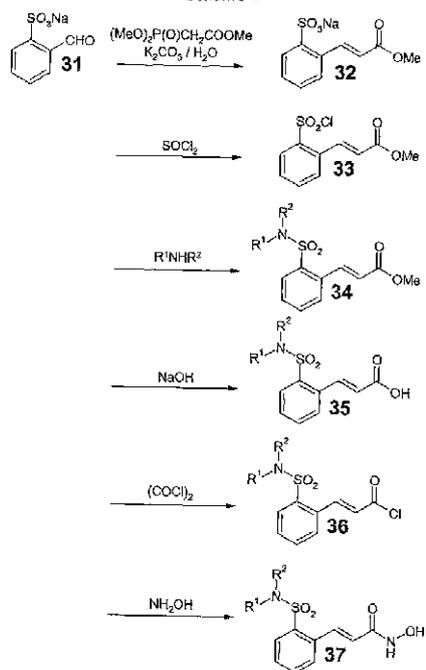
- 102 -

Scheme 3B



- 103 -

Scheme 4

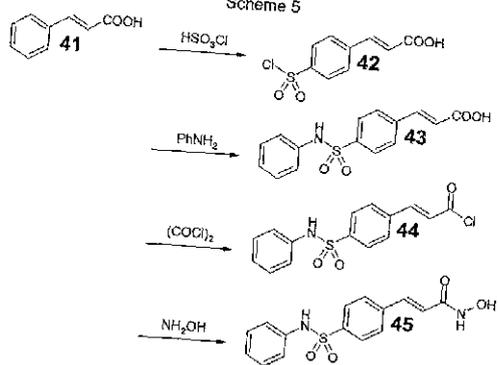


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 104 -

Scheme 5

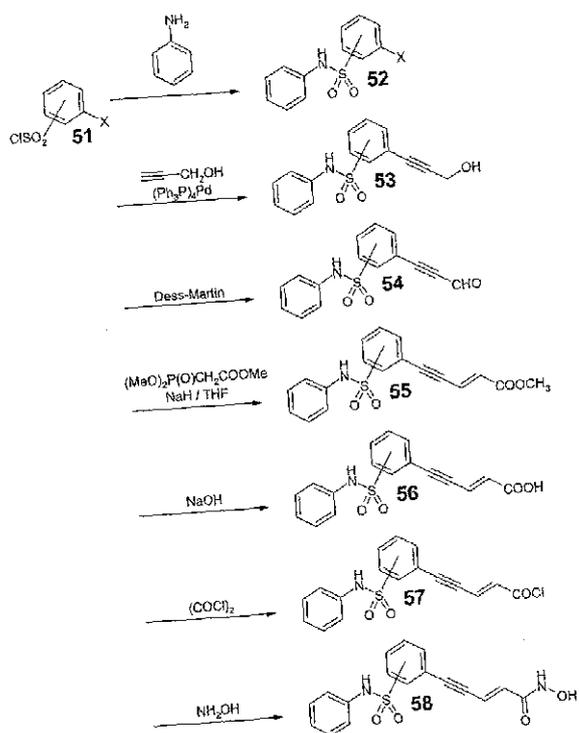


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

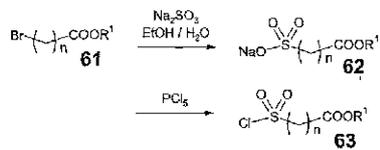
- 105 -

Scheme 6

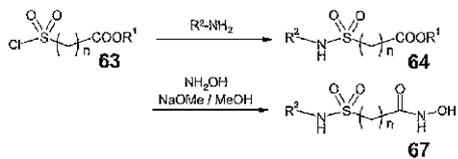


- 106 -

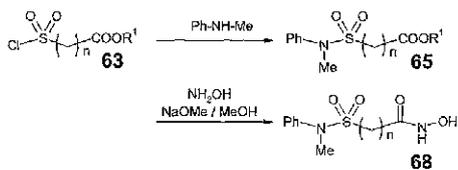
Scheme 7A



Scheme 7B



Scheme 7C

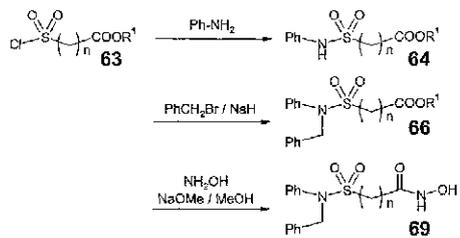


WO 02/30879

PCT/GB01/04326

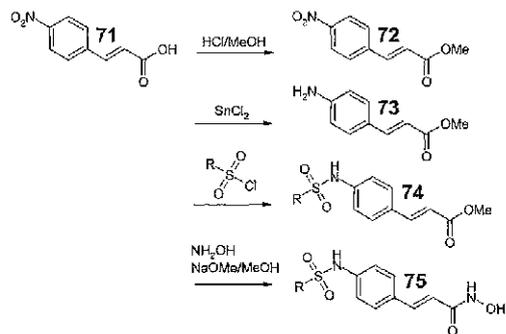
- 107 -

Scheme 7D



5

Scheme 8

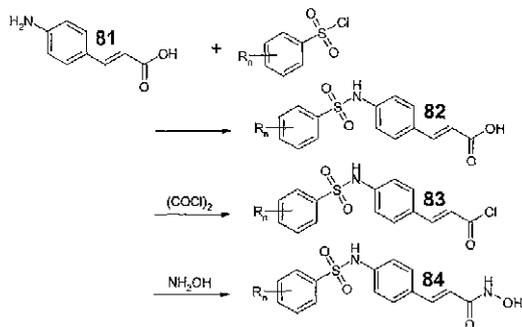


WO 02/30879

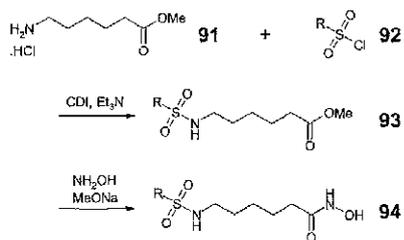
PCT/GB01/04326

- 108 -

Scheme 9



Scheme 10



5

Uses

- The present invention provides active compounds which are capable of inhibiting HDAC (for example, inhibiting HDAC activity, inhibiting formation of HDAC complexes, inhibiting activity of HDAC complexes), as well as methods of inhibiting HDAC activity, comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound, whether *in vitro* or *in vivo*.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 109 -

The term "active," as used herein, pertains to compounds which are capable of inhibiting HDAC activity, and specifically includes both compounds with intrinsic activity (drugs) as well as prodrugs of such compounds, which prodrugs may themselves exhibit little or no intrinsic activity.

5

One of ordinary skill in the art is readily able to determine whether or not a candidate compound is active, that is, capable of inhibiting HDAC activity. For example, assays which may conveniently be used to assess the inhibition offered by a particular compound are described in the examples below.

10

For example, a sample of cells (e.g., from a tumour) may be grown *in vitro* and a candidate compound brought into contact with the cells, and the effect of the compound on those cells observed. As examples of "effect," the morphological status of the cells may be determined (e.g., alive or dead), or the expression levels of genes regulated by HDAC. Where the candidate compound is found to exert an influence on the cells, this may be used as a prognostic or diagnostic marker of the efficacy of the compound in methods of treating a patient carrying cells of the same type (e.g., the tumour or a tumour of the same cellular type).

15

20

In one aspect, the present invention provides antiproliferative agents. The term "antiproliferative agent" as used herein, pertains to a compound which treats a proliferative condition (i.e., a compound which is useful in the treatment of a proliferative condition).

25

The terms "cell proliferation," "proliferative condition," "proliferative disorder," and "proliferative disease," are used interchangeably herein and pertain to an unwanted or uncontrolled cellular proliferation of excessive or abnormal cells which is undesired, such as, neoplastic or hyperplastic growth, whether *in vitro* or *in vivo*. Examples of proliferative conditions include, but are not limited to,

30

pre-malignant and malignant cellular proliferation, including but not limited to, malignant neoplasms and tumours, cancers, leukemias, psoriasis, bone diseases, fibroproliferative disorders (e.g., of connective tissues), and atherosclerosis. Any

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 110 -

type of cell may be treated, including but not limited to, lung, colon, breast, ovarian, prostate, liver, pancreas, brain, and skin.

Antiproliferative compounds of the present invention have application in the treatment of cancer, and so the present invention further provides anticancer agents. The term "anticancer agent" as used herein, pertains to a compound which treats a cancer (i.e., a compound which is useful in the treatment of a cancer). The anti-cancer effect may arise through one or more mechanisms, including but not limited to, the regulation of cell proliferation, the inhibition of angiogenesis (the formation of new blood vessels), the inhibition of metastasis (the spread of a tumour from its origin), the inhibition of invasion (the spread of tumour cells into neighbouring normal structures), or the promotion of apoptosis (programmed cell death).

15 The compounds of the present invention may also be used in the treatment of conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A). Examples of such conditions include, but are not limited to, the following:

20 Cancer (see, e.g., Vigushin et al., 2001).

Psoriasis (see, e.g., Iavarone et al., 1999).

Fibroproliferative disorders (e.g., liver fibrosis) (see, e.g., Niki et al., 1999; Corneil  
25 et al., 1998).

Smooth muscle proliferative disorder (e.g., atherosclerosis, restenosis) (see, e.g., Kimura et al., 1994).

30 Neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, spino-cerebellar degeneration) (see, e.g., Kuusisto et al., 2001).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 111 -

Inflammatory disease (e.g., osteoarthritis, rheumatoid arthritis) (see, e.g., Dangond et al., 1998; Takahashi et al., 1996).

- 5 Diseases involving angiogenesis (e.g., cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis, diabetic retinopathy) (see, e.g., Kim et al., 2001).

Haematopoietic disorders (e.g., anaemia, sickle cell anaemia, thalassaemia) (see, e.g., McCaffrey et al., 1997).

10

Fungal infection (see, e.g., Bernstein et al., 2000; Tsuji et al., 1976).

Parasitic infection (e.g., malaria, trypanosomiasis, helminthiasis, protozoal infections) (see, e.g., Andrews et al., 2000).

15

Bacterial infection (see, e.g., Onishi et al., 1986).

Viral infection (see, e.g., Chang et al., 2000).

20

Conditions treatable by immune modulation (e.g., multiple sclerosis, autoimmune diabetes, lupus, atopic dermatitis, allergies, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease; and for improving grafting of transplants) (see, e.g., Dangond et al., 1998; Takahashi et al., 1996).

25

The invention further provides active compounds for use in a method of treatment of the human or animal body. Such a method may comprise administering to such a subject a therapeutically-effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

30

The term "treatment," as used herein in the context of treating a condition, pertains generally to treatment and therapy, whether of a human or an animal (e.g., in veterinary applications), in which some desired therapeutic effect is

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 112 -

achieved, for example, the inhibition of the progress of the condition, and includes a reduction in the rate of progress, a halt in the rate of progress, amelioration of the condition, and cure of the condition. Treatment as a prophylactic measure is also included.

5

The term "therapeutically-effective amount," as used herein, pertains to that amount of an active compound, or a material, composition or dosage form comprising an active compound, which is effective for producing some desired therapeutic effect, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

10

The term "treatment" includes combination treatments and therapies, in which two or more treatments or therapies are combined, for example, sequentially or simultaneously. Examples of treatments and therapies include, but are not limited to, chemotherapy (the administration of active agents, including, e.g., drugs, antibodies (e.g., as in immunotherapy), prodrugs (e.g., as in photodynamic therapy, GDEPT, ADEPT, etc.); surgery; radiation therapy; and gene therapy.

15

The invention further provides the use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of a proliferative condition, as discussed above.

20

The invention further provides the use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A), as discussed above.

25

The invention further provides a method for inhibiting HDAC in a cell comprising said cell with an effective amount of an active compound.

30

The invention further provides a method of treatment of the human or animal body, the method comprising administering to a subject in need of treatment a

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 113 -

therapeutically-effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

Active compounds may also be used, as described above, in combination  
5 therapies, that is, in conjunction with other agents, for example, cytotoxic agents.

Active compounds may also be used as part of an *in vitro* assay, for example, in order to determine whether a candidate host is likely to benefit from treatment with the compound in question.

10 Active compounds may also be used as a standard, for example, in an assay, in order to identify other active compounds, other antiproliferative agents, etc.

The compounds of the present invention may also be used in methods of  
15 improving protein production by cultured cells (see, e.g., Furukawa et al., 1998).

#### Routes of Administration

The active compound or pharmaceutical composition comprising the active  
20 compound may be administered to a subject by any convenient route of administration, whether systemically/ peripherally or topically (i.e., at the site of desired action).

Routes of administration include, but are not limited to, oral (e.g., by ingestion);  
25 buccal; sublingual; transdermal (including, e.g., by a patch, plaster, etc.); transmucosal (including, e.g., by a patch, plaster, etc.); intranasal (e.g., by nasal spray); ocular (e.g., by eyedrops); pulmonary (e.g., by inhalation or insufflation therapy using, e.g., via an aerosol, e.g., through the mouth or nose); rectal (e.g., by suppository or enema); vaginal (e.g., by pessary); parenteral, for example, by  
30 injection, including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarterial, intracardiac, intrathecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subcuticular, intraarticular, subarachnoid,

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 114 -

and intrasternal; by implant of a depot or reservoir, for example, subcutaneously or intramuscularly.

The Subject

- 5 The subject may be a prokaryote (e.g., bacteria) or a eukaryote (e.g., protoctista, fungi, plants, animals).
- The subject may be a protoctista, an alga, or a protozoan.
- 10 The subject may be a plant, an angiosperm, a dicotyledon, a monocotyledon, a gymnosperm, a conifer, a ginkgo, a cycad, a fern, a horsetail, a clubmoss, a liverwort, or a moss.
- 15 The subject may be an animal.
- The subject may be a chordate, an invertebrate, an echinoderm (e.g., starfish, sea urchins, brittlestars), an arthropod, an annelid (segmented worms) (e.g., earthworms, lugworms, leeches), a mollusk (cephalopods (e.g., squids, octopi),
- 20 pelecypods (e.g., oysters, mussels, clams), gastropods (e.g., snails, slugs)), a nematode (round worms), a platyhelminthes (flatworms) (e.g., planarians, flukes, tapeworms), a cnidaria (e.g., jelly fish, sea anemones, corals), or a porifera (e.g., sponges).
- 25 The subject may be an arthropod, an insect (e.g., beetles, butterflies, moths), a chilopoda (centipedes), a diplopoda (millipedes), a crustacean (e.g., shrimps, crabs, lobsters), or an arachnid (e.g., spiders, scorpions, mites).
- The subject may be a chordate, a vertebrate, a mammal, a bird, a reptile (e.g.,
- 30 snakes, lizards, crocodiles), an amphibian (e.g., frogs, toads), a bony fish (e.g., salmon, plaice, eel, lungfish), a cartilaginous fish (e.g., sharks, rays), or a jawless fish (e.g., lampreys, hagfish).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 115 -

- The subject may be a mammal, a placental mammal, a marsupial (e.g., kangaroo, wombat), a monotreme (e.g., duckbilled platypus), a rodent (e.g., a guinea pig, a hamster, a rat, a mouse), murine (e.g., a mouse), a lagomorph (e.g., a rabbit),
- 5 avian (e.g., a bird), canine (e.g., a dog), feline (e.g., a cat), equine (e.g., a horse), porcine (e.g., a pig), ovine (e.g., a sheep), bovine (e.g., a cow), a primate, simian (e.g., a monkey or ape), a monkey (e.g., marmoset, baboon), an ape (e.g., gorilla, chimpanzee, orangutang, gibbon), or a human.
- 10 Furthermore, the subject may be any of its forms of development, for example, a spore, a seed, an egg, a larva, a pupa, or a foetus.

In one preferred embodiment, the subject is a human.

15 Formulations

- While it is possible for the active ingredient to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g., formulation) comprising at least one active ingredient, as defined above, together with one or
- 20 more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials well known to those skilled in the art and optionally other therapeutic agents.

- Thus, the present invention further provides pharmaceutical compositions, as
- 25 defined above, and methods of making a pharmaceutical composition comprising admixing at least one active ingredient, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials, as described herein.

- 30 The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of a subject

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 116 -

(e.g., human) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

5

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active

10

ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then if necessary shaping the product.

Formulations may be in the form of liquids, solutions, suspensions, emulsions, tablets, lozenges, granules, powders, capsules, cachets, pills, ampoules, suppositories, pessaries, ointments, gels, pastes, creams, sprays, foams, lotions, oils, boluses, electuaries, or aerosols.

15

Formulations suitable for oral administration (e.g., by ingestion) may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion; as a bolus; as an electuary; or as a paste.

20

25

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder (e.g., povidone, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant (e.g., sodium starch glycolate, cross-linked povidone, cross-linked sodium carboxymethyl cellulose), surface-active or dispersing agent. Moulded tablets

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 117 -

may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile. Tablets may optionally be provided with an enteric coating, to provide release in parts of the gut other than the stomach.

Formulations suitable for topical administration (e.g., transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual) may be formulated as an ointment, cream, suspension, lotion, powder, solution, paste, gel, spray, aerosol, or oil. Alternatively, a formulation may comprise a patch or a dressing such as a bandage or adhesive plaster impregnated with active ingredients and optionally one or more excipients or diluents.

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient.

Formulations suitable for nasal administration, wherein the carrier is a solid, include a coarse powder having a particle size, for example, in the range of about 20 to about 500 microns which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e., by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable formulations wherein the carrier is a liquid for administration as, for example, nasal spray, nasal drops, or by aerosol

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 118 -

administration by nebuliser, include aqueous or oily solutions of the active ingredient.

Formulations suitable for topical administration via the skin include ointments, 5 creams, and emulsions. When formulated in an ointment, the active ingredient may optionally be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, at least about 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e., an 10 alcohol having two or more hydroxyl groups such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include 15 dimethylsulfoxide and related analogues.

When formulated as a topical emulsion, the oily phase may optionally comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), or it may comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. 20 Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabiliser. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabiliser(s) make up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and/or fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the 25 cream formulations.

Suitable emulgents and emulsion stabilisers include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate and sodium lauryl sulfate. The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on 30 achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations may be very low. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 119 -

staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used, the last three being preferred esters. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

10

Formulations suitable for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate.

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient, such carriers as are known in the art to be appropriate.

Formulations suitable for parenteral administration (e.g., by injection, including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal), include aqueous and non-aqueous isotonic, pyrogen-free, sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, preservatives, stabilisers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents, and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood components or one or more organs. Examples of suitable isotonic vehicles for use in such formulations include Sodium Chloride Injection, Ringer's Solution, or Lactated Ringer's Injection. Typically, the concentration of the active ingredient in the solution is from about 1 ng/ml to about 10 µg/ml, for example from about 10 ng/ml to about 1 µg/ml. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, for example, ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 120 -

carrier, for example water for injections, immediately prior to use.

Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets. Formulations may be in the form of liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the  
5 active compound to blood components or one or more organs.

#### Dosage

It will be appreciated that appropriate dosages of the active compounds, and  
10 compositions comprising the active compounds, can vary from patient to patient. Determining the optimal dosage will generally involve the balancing of the level of therapeutic benefit against any risk or deleterious side effects of the treatments of the present invention. The selected dosage level will depend on a variety of factors including, but not limited to, the activity of the particular compound, the  
15 route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of the treatment, other drugs, compounds, and/or materials used in combination, and the age, sex, weight, condition, general health, and prior medical history of the patient. The amount of compound and route of administration will ultimately be at the discretion of the physician, although  
20 generally the dosage will be to achieve local concentrations at the site of action which achieve the desired effect.

Administration *in vivo* can be effected in one dose, continuously or intermittently throughout the course of treatment. Methods of determining the most effective  
25 means and dosage of administration are well known to those of skill in the art and will vary with the formulation used for therapy, the purpose of the therapy, the target cell being treated, and the subject being treated. Single or multiple administrations can be carried out with the dose level and pattern being selected by the treating physician.

30 In general, a suitable dose of the active compound is in the range of about 0.1 to about 250 mg per kilogram body weight of the subject per day. Where the active

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 121 -

ingredient is a salt, an ester, prodrug, or the like, the amount administered is calculated on the basis the parent compound and so the actual weight to be used is increased proportionately.

5 Kits

One aspect of the invention pertains to a kit comprising (a) the active ingredient, preferably provided in a suitable container and/or with suitable packaging; and  
10 (b) instructions for use, for example, written instructions on how to administer the active compound.

The written instructions may also include a list of indications for which the active ingredient is a suitable treatment.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 122 -

EXAMPLES

The following examples are provided solely to illustrate the present invention and are not intended to limit the scope of the invention, as described herein.

General

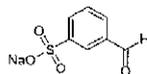
<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at ambient temperature with WH-90/DS or Mercury 200 (Varian) spectrometers. The HPLC measurements were performed on a Gilson Model 302 system equipped with a spectrophotometer. Elemental analyses were obtained with a Carlo Erba EA 1108 instrument. Melting points were measured on a "Boëtius" or "Fisher" micro melting point apparatus and are uncorrected. Silicagel, 0.035-0.070 mm, (Acros) was employed for column chromatography. All the solvents were purified before use by routine techniques. To isolate reaction products, the solvents were removed by evaporation using a vacuum rotary evaporator, the water bath temperature not exceeding 40°C.

Various reagents were purchased from Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, UK), Acros Organics (Janssens Pharmaceuticaaan 3A, 2440 Geel, Belgium), Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, UK), and Maybridge plc (Trevillet, Tingagel, Cornwall, PL34 0HW, UK).

25

Example 1

3-Formylbenzenesulfonic acid, sodium salt (1)



Oleum (5 ml) was placed in a reaction vessel and benzaldehyde (2.00 g, 18.84 mmol) was slowly added not exceeding the temperature of the reaction mixture more than 30°C. The obtained solution was stirred at 40°C for ten hours and at

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

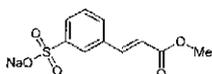
- 123 -

ambient temperature overnight. The reaction mixture was poured into ice and extracted with ethyl acetate. The aqueous phase was treated with  $\text{CaCO}_3$  until the evolution of  $\text{CO}_2$  ceased (pH=6-7), then the precipitated  $\text{CaSO}_4$  was filtered off and washed with water. The filtrate was treated with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  until the pH of the reaction medium increased to pH 8, obtained  $\text{CaCO}_3$  was filtered off and water solution was evaporated in vacuum. The residue was washed with methanol, the washings were evaporated and the residue was dried in desiccator over  $\text{P}_2\text{O}_5$  affording the title compound (2.00 g, 51%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 7.56-8.40 (4H, m); 10.04 ppm (1H, s).

10

Example 2

3-(3-Sulfophenyl)acrylic acid methyl ester, sodium salt (2)

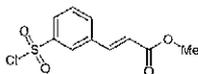


Sodium salt of 3-formylbenzenesulfonic acid (1) (1.00 g, 4.80 mmol), potassium carbonate (1.32 g, 9.56 mmol), trimethyl phosphonoacetate (1.05 g, 5.77 mmol) and water (2 ml) were stirred at ambient temperature for 30 min., precipitated solid was filtered and washed with methanol. The filtrate was evaporated and the title compound (2) was obtained as a white solid (0.70 g, 55%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.68 (3H, s); 6.51 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.30-7.88 (5H, m).

20

Example 3

3-(3-Chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3)



To the sodium salt of 3-(3-sulfophenyl)acrylic acid methyl ester (2) (0.670 g, 2.53 mmol) benzene (2 ml), thionyl chloride (1.508 g, 0.9 ml, 12.67 mmol) and 3 drops of dimethylformamide were added and the resultant suspension was stirred at reflux for one hour. The reaction mixture was evaporated, the residue was

25

WO 02/30879

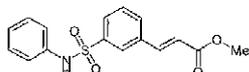
PCT/GB01/04326

- 124 -

dissolved in benzene (3 ml), filtered and the filtrate was evaporated to give the title compound (0.640 g, 97%).

Example 4

5 3-(3-Phenylsulfamoylphenyl)acrylic acid methyl ester (4a)



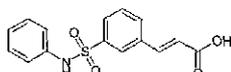
A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) (0.640 g, 2.45 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added to a mixture of aniline (0.465 g, 4.99 mmol) and pyridine (1 ml), and the resultant solution was stirred at 50°C for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 10% HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with chloroform-ethyl acetate (7:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.226 g, 29%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 6.34 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.68 (1H, br s); 6.92-7.89 (10H, m).

10

15

Example 5

3-(3-Phenylsulfamoylphenyl)acrylic acid (5a)



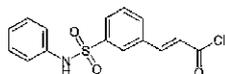
20 3-(3-Phenylsulfamoylphenyl)acrylic acid methyl ester (4a) (0.220 g, 0.69 mmol) was dissolved in methanol (3 ml), 1N NaOH (2.08 ml, 2.08 mmol) was added and the resultant solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 10% HCl and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> to give the title compound as a white solid (0.173 g, 82%).

25

WO 02/30879

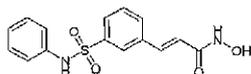
PCT/GB01/04326

- 125 -

**Example 6****3-(3-Phenylsulfamoylphenyl)acryloyl chloride (6a)**

To a suspension of 3-(3-phenylsulfamoylphenyl)acrylic acid (5a) (0.173 g, 0.57 mmol) in dichloromethane (2.3 ml) oxalyl chloride (0.17 ml, 1.95 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.185 g).

10

**Example 7****N-Hydroxy-3-(3-phenylsulfamoylphenyl)acrylamide (7a) (PX105684)**

To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.200 g, 2.87 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-(3-phenylsulfamoylphenyl)acryloyl chloride (6a) (0.185 g) solution in tetrahydrofuran (2.3 ml) was added and stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, the solvent was removed and the residue was washed with acetonitrile and diethyl ether.

The title compound was obtained as a white solid (0.066 g, 36%), m.p. 172°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.18-8.05 (10H, m); 9.16 (1H, br s); 10.34 (1H, s); 10.85 ppm (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 4% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; sample concentration 1mg/ml; flow rate 0.8 ml/

WO 02/30879

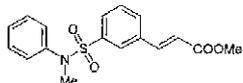
PCT/GB01/04326

- 126 -

min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for  $C_{15}H_{14}N_2O_4S$ , %: C 58.59, H 4.43, N 8.80. Found, %: C 56.28, H 4.44, N 8.56.

Example 8

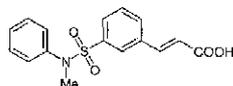
## 5 3-[3-(Methylphenylsulfamoyl)phenyl]acrylic acid methyl ester (4b)



A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) (0.440 g, 1.68 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added to a mixture of N-methylaniline (0.364 g, 3.40 mmol) and pyridine (0.5 ml), and the resultant solution was stirred at 50°C for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 10% HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with chloroform-ethyl acetate (15:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.155 g, 28%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.12 (3H, s); 3.74 (3H, s); 6.34 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.97-7.74 (10H, m).

Example 9

## 20 3-[3-(Methylphenylsulfamoyl)phenyl]acrylic acid (5b)

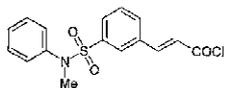


3-[3-(Methylphenylsulfamoyl)phenyl]acrylic acid methyl ester (4b) (0.150 g, 0.45 mmol) was suspended in methanol (2 ml), 1 N NaOH solution (1.35 ml, 1.35 mmol) was added and the resultant solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 10% HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed to give the title compound (0.135 g, 94%).

WO 02/30879

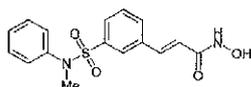
PCT/GB01/04326

- 127 -

Example 103-[3-(Methylphenylsulfamoyl)phenyl]acryloyl chloride (**6b**)

- 5 To a suspension of 3-[3-(methylphenylsulfamoyl)phenyl] acrylic acid (**5b**) (0.135 g, 0.42 mmol) in dichloromethane (2.3 ml) oxalyl chloride (0.17 ml, 1.95 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.142 g).

10

Example 11N-Hydroxy-3-[3-(methylphenylsulfamoyl)phenyl]acrylamide (**7b**) (PX105685)

- 15 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.200 g, 2.87 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-[3-(methylphenylsulfamoyl)phenyl]acryloyl chloride (**6b**) (0.142 g) solution in tetrahydrofuran (2.3 ml) was added and stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, the solvent was removed and the residue was washed with diethyl ether.

- The title compound was obtained as a white solid (0.062 mg, 42%), m.p. 152°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.16 (3H, s); 6.47 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.03-7.96 (10H, m); 9.09 (1H, br s); 10.78 ppm (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 1.7% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; sample concentration 1mg/ml; flow rate

25

WO 02/30879

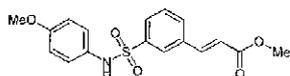
PCT/GB01/04326

- 128 -

1.0 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for  $C_{15}H_{15}N_2O_4S$ , %: C 57.82, H 4.85, N 8.43. Found, %: C 57.82, H 4.83, N 8.35.

Example 12

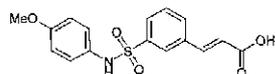
- 5 3-[3-(4-Methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]acrylic acid methyl ester (4c)



- A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) (2.0g, 7.23 mmol) in dioxane (10 ml) was added to a mixture of 4-methoxyaniline (0.89 g, 7.23 mmol) in dioxane (15 ml) and  $NaHCO_3$  (1.2g, 14.5 mmol) in water (20 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-ethyl acetate (20:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to the title compound (2.0 g, 80%).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.65 (3H, s); 3.74 (3H, s); 6.65 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.72-7.20 (4H, m); 7.56-8.18 (5H, m); 9.96 (1H, br s).
- 10
- 15

Example 13

- 20 3-[3-(4-Methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5c)

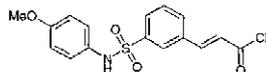


- To a suspension of 3-[3-(4-methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4c) (1.0g, 2.88 mmol) in methanol (15 ml) 1N NaOH solution (8.63 ml, 8.63 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $P_2O_5$  to give the title compound as a white solid (0.95 g, 99%).
- 25

WO 02/30879

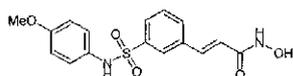
PCT/GB01/04326

- 129 -

**Example 14**3-[3-(4-Methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6c**)

- 5 To a suspension of 3-[3-(4-methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5c**) (0.95 g, 2.85 mmol) in dichloromethane (12.0 ml) oxalyl chloride (0.88 ml, 10.07 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (1.01 g).

10

**Example 15**N-Hydroxy-3-[3-(4-methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**7c**) (**PX105844**)

- 15 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.99 g, 14.38 mmol) in tetrahydrofuran (17.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (12.0 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of 3-[3-(4-methoxyphenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6c**) (1.01 g) in tetrahydrofuran (12.0 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned
- 20 between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed.

- The residue was crystallised from ethyl acetate-methanol affording the title compound (0.77 g, 77%), m.p. 186°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.67 (s, 3H); 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.72-8.03 (m, 9H); 9.14 (br s, 1H); 9.91 (s, 1H); 10.85 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 2.5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; sample concentration 0.25 mg/ml; flow rate 1.0 ml/ min; detector UV

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

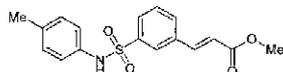
- 130 -

220 nm). Anal. Calcd for  $C_{16}H_{16}N_2O_5S$ , %: C 55.16, H 4.63, N 8.04, S 9.20.

Found, %: C 55.07, H 4.60, N 7.94, S 9.01.

**Example 16**

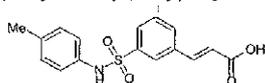
5      3-(3-p-Tolylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4d)



A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) (2.0g, 7.23 mmol) in dioxane (10 ml) was added to a mixture of 4-methylaniline (0.77 g, 7.23 mmol) in dioxane (20 ml) and  $NaHCO_3$  (1.2g, 14.5 mmol) in water (20 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-ethyl acetate (20:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (1.9 g, 79%).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2.16 (3H, s); 3.69 (3H, s); 6.65 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.00 (4H, s); 7.49-8.11 (5H, m); 10.14 (1H, br s).

**Example 17**

20      3-(3-p-Tolylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (5d)

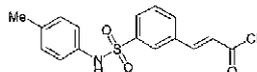


To a suspension of 3-(3-p-tolylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4d) (0.89g, 2.70 mmol) in methanol (12 ml) 1N NaOH solution (8.10 ml, 8.10 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $P_2O_5$  to give the title compound as a white solid (0.75 g, 87%).

WO 02/30879

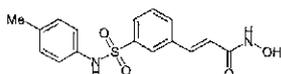
PCT/GB01/04326

- 131 -

**Example 18****3-(3-p-Tolylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (6d)**

- 5 To a suspension of 3-(3-p-tolylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (**5d**) (0.75 g, 2.36 mmol) in dichloromethane (10.0 ml) oxalyl chloride (0.62 ml, 7.08 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.79g).

10

**Example 19****N-Hydroxy-3-(3-p-tolylsulfamoyl)-phenyl)-acrylamide (7d) (PX106508)**

- 15 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.82 g, 11.80 mmol) in tetrahydrofuran (10.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (12.0 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of 3-(3-p-tolylsulfamoyl)-phenyl)-acryloyl chloride (**6d**) (0.79 g) in tetrahydrofuran (12.0 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between  
20 ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed.

- The residue was crystallised from ethyl acetate giving the title compound (0.67 g, 85%), m.p. 200°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2.16 (s, 3H); 6.47 (d, 1H, J=16.0 Hz); 6.98 (s, 4H); 7.29-7.98 (m, 5H); 9.09 (br s, 1H); 10.09 (s, 1H); 10.76 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 4% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 40 to 100%; sample concentration 0.6 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 270 nm). Anal.

25

WO 02/30879

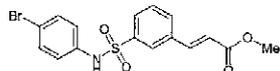
PCT/GB01/04326

- 132 -

Calcd for  $C_{16}H_{16}N_2O_4S$ , %: C 57.82, H 4.85, N 8.43. Found, %: C 57.61, H 4.93, N 8.16.

Example 20

5 3-[3-(4-Bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid methyl ester (4e)



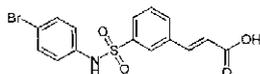
A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) (1.85g, 6.50 mmol) in dioxane (10 ml) was added to a mixture of 4-bromoaniline (1.12 g, 6.50 mmol) in dioxane (20 ml) and  $NaHCO_3$  (1.10g, 13.09 mmol) in water (15 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-ethyl acetate (20:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (1.62 g, 63 %).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.76 (3H, s); 6.69 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.98-7.23 (2H, m); 7.32-8.07 (7H, m); 10.47 (1H, br s).

10

15

Example 21

20 3-[(3-(4-Bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid (5e)



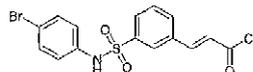
To a suspension of 3-[3-(4-bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid methyl ester (4e) (0.80g, 2.02 mmol) in methanol (10 ml) 1N NaOH solution (6.00 ml, 6.00 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $P_2O_5$  to give the title compound as a white solid (0.64 g, 84%).

25

WO 02/30879

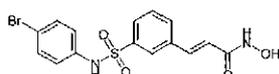
PCT/GB01/04326

- 133 -

**Example 22**3-[3-(4-Bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acryloyl chloride (**6e**)

- 5 To a suspension of 3-[3-(4-bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid (**5e**) (0.64 g, 1.67 mmol) in dichloromethane (8.0 ml) oxalyl chloride (0.44 ml, 5.02 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.67 g).

10

**Example 23**N-Hydroxy-3-[3-(4-bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylamide (**7e**) (**PX106509**)

- To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.58 g, 8.35 mmol) in tetrahydrofuran (8.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (8.0 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-[3-(4-bromo-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acryloyl chloride (**6e**) (0.67 g) solution in tetrahydrofuran (8.0 ml) was added and stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed.

- The residue was crystallised from ethyl acetate giving the title compound (0.52 g, 78%), m.p. 204°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.05 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.34-7.98 (m, 7H); 9.09 (br s, 1H); 10.47 (s, 1H); 10.80 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 40 to 100%; sample concentration 0.9 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 270 nm). Anal.

WO 02/30879

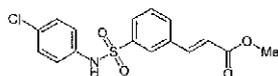
PCT/GB01/04326

- 134 -

Calcd for  $C_{15}H_{13}BrN_2O_4S$ , %: C 45.35, H 3.30, N 7.05. Found, %: C 45.73, H 3.33, N 6.81.

**Example 24**

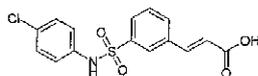
5 3-[3-(4-Chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid methyl ester (**4f**)



A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl) acrylic acid methyl ester (**3**) (1.10 g, 4.22 mmol) in dioxane (10 ml) was added to a mixture of 4-chloroaniline (0.53 g, 4.22 mmol) in dioxane (10 ml) and  $NaHCO_3$  (0.50g, 5.95 mmol) in water (10 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-ethyl acetate (20:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (1.01 g, 71 %).

**Example 25**

3-[3-(4-Chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid (**5f**)



20 To a suspension of 3-[3-(4-chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid methyl ester (**4f**) (0.77g, 2.12 mmol) in methanol (10 ml) 1N NaOH solution (6.57 ml, 6.57 mmol) was added and the resultant solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. 25 The aqueous layer was acidified with 2N HCl and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $P_2O_5$  to give the title compound as a white solid (0.64 g, 88%).

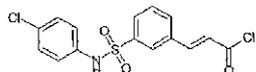
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 135 -

**Example 26**

3-[3-(4-Chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acryloyl chloride (6f)

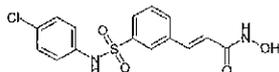


To a suspension of 3-[3-(4-chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylic acid (5f) (0.64 g, 1.89 mmol) in dichloromethane (8.0 ml) oxalyi chloride (0.50 ml, 5.68 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.65 g).

10

**Example 27**

N-Hydroxy-3-[3-(4-chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acrylamide (7f) (PX106510)



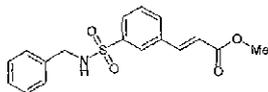
To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.66 g, 9.45 mmol) in tetrahydrofuran (12.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (8.0 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-[3-(4-chloro-phenylsulfamoyl-phenyl)]-acryloyl chloride (6f) (0.65 g) solution in tetrahydrofuran (8.0 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed.

The residue was crystallised from acetonitrile giving the title compound (0.47 g, 75 %), m.p. 198°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz); 6.98-8.05 (m, 9H); 9.16 (br s, 1H); 10.49 (s, 1H); 10.85 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30 to 100%; sample concentration 0.2 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 270 nm). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 51.07, H 3.71, N 7.94, S 9.09. Found, %: C 50.96, H 3.62, N 7.76, S 9.00.

WO 02/30879

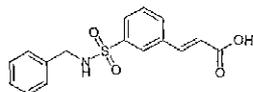
PCT/GB01/04326

- 136 -

**Example 28**3-(3-Benzylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**4g**)

- 5 A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl) acrylic acid methyl ester (**3**) (0.40g, 1.53 mmol) in dioxane (5.0 ml) was added to a mixture of 4-benzylamine (0.17 ml, 1.53 mmol) in dioxane (1.0 ml) and NaHCO<sub>3</sub> (0.26g, 3.06 mmol) in water (3.0 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.29 g, 57 %).

15

**Example 29**3-(3-Benzylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (**5g**)

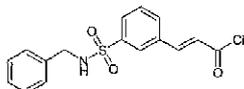
- To a suspension of 3-(3-benzylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**4g**) (0.29g, 0.87 mmol) in methanol (4.5 ml) 1N NaOH solution (2.60 ml, 2.60 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> to give the title compound as a white solid (0.22 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 4.05 (2H, d, J= 6.4 Hz); 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.27 (4H, s), 7.52-8.09 (6H, m); 8.20 (1H, t, J=6.4 Hz); 12.58 (1H, br s).

25

WO 02/30879

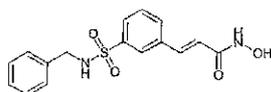
PCT/GB01/04326

- 137 -

**Example 30**3-(3-Benzylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (**6g**)

- 5 To a suspension of 3-(3-(benzylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (**5g**) (0.16 g, 0.52 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) oxaly chloride (0.16 ml, 1.79 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.17 g).

10

**Example 31**N-Hydroxy-3-(3-benzylsulfamoyl-phenyl)-acrylamide (**7g**) (**PX106511**)

- To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.18 g, 2.60 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-(3-benzylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (**6g**) (0.17 g) solution in tetrahydrofuran (2.0 ml) was added and stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed.

- The residue was crystallised from ethyl acetate giving the title compound (0.12 g, 68%), m.p. 179°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 4.02 (d, 2H, J= 6.4 Hz); 6.53 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.25 (s, 5H); 7.39-8.03 (m, 5H); 8.20 (t, 1H, J= 6.4 Hz); 9.12 (br s, 1H); 10.60 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient

25

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

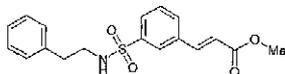
- 13B -

from 30 to 100%; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 230 nm). Anal. Calcd for  $C_{18}H_{18}N_2O_4S$ , %: C 57.82, H 4.85, N 8.43, S 9.6. Found, %: C 57.59, H 4.82, N 8.14, S 9.6.

5

Example 32

3-(3-Phenethylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4h)

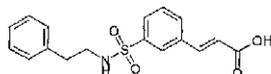


A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) (0.40g, 1.53 mmol) in dioxane (5.0 ml) was added to a mixture of 4-phenethylamine (0.19 ml, 1.53 mmol) in dioxane (1.0 ml) and  $NaHCO_3$  (0.26 g, 3.06 mmol) in water (3.0 ml) and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.43 g, 82 %).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2.69 (2H, m); 2.98 (2H, m); 3.72 (3H, s); 6.72 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.05-7.43 (5H, m); 7.54-8.14 (6H, m).

20

Example 33

3-(3-Phenethylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (5h)



To a suspension of 3-(3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4h) (0.20g, 0.58 mmol) in methanol (3.0 ml) 1N NaOH solution (1.75 ml, 1.75 mmol) was added and the resultant solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and extracted with ethyl

25

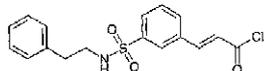
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 139 -

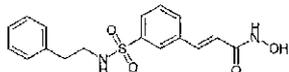
acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solvent was removed and the residue was washed with ether to give the title compound as a white solid (0.15 g, 77%).

5

**Example 34**3-(3-Phenethylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (**6h**)

To a suspension of 3-(3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (**5h**) (0.15 g, 0.45 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) oxalyl chloride (0.14 ml, 1.57 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.16 g).

15

**Example 35**N-Hydroxy-3-(3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-acrylamide (**7h**) (**PX106512**)

To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.16 g, 2.25 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 ml) a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (2.0 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a 3-(3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (**6h**) (0.16 g) solution in tetrahydrofuran (2.0 ml) was added and stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed.

25

The residue was crystallised from dichloromethane-ether giving the title compound (0.10 g, 66%), m.p. 114°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2.67 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 6.55 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz); 7.00-8.05 (m, 11H); 9.12 (br s, 1H);

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 140 -

10.78 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30 to 100%; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector: UV 230 nm). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 58.94, H 5.24, N 8.09, S 9.26. Found, %:  
5 C 58.81, H 5.16, N 8.00, S 9.05.

Example 36

## 3-[3-(3-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4i)

10 A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) (0.4 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of 3-methoxyphenylamine (0.189 g, 1.53 mmol) in dioxane (1 ml) and NaHCO<sub>3</sub> (0.25 g, 3.06 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the  
15 residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.44 g, 82%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR  
20 (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.60 (3H, s), 3.71 (3H, s); 6.52-6.74 (3H, m); 6.63 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.07 (1H, m); 7.43-8.05 (5H, m); 10.27 ppm (1H, br s).

Example 37

## 3-[3-(3-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5i)

25 To a suspension of 3-[3-(3-methoxyphenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4i) (0.42 g, 1.2 mmol) in methanol (5.5 ml) 1N NaOH solution (3.6 ml, 3.6 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water.  
30 The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound was obtained as a white solid (0.38 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 141 -

(DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$  3.65 (3H, s); 6.40-6.78 (4H, m); 7.16 (1H, m); 7.45–8.09 (5H, m); 10.32 (1H, br s).

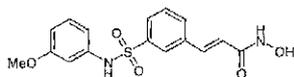
Example 38

5 3-[3-(3-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6i)

To a suspension of 3-[3-(3-methoxyphenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5i) (0.38 g, 1.14 mmol) in dichloromethane (4 ml) oxalyl chloride (0.3 ml, 3.43 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred  
10 at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.40 g, 100%).

Example 39

N-Hydroxy-3-[3-(3-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (7i) (PX117712)



15 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.39 g, 5.7 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (4.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[3-(3-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl  
20 chloride (6i) (0.40 g) in tetrahydrofuran (4 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate-acetonitrile affording the title compound (0.15 g,  
25 39%) as a lightly pink crystals. M.p. 137°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 3.65 (3H, s); 6.38-6.78 (4H, m); 6.98-7.27 (1H, m); 7.34-8.03 (5H, m); 9.14 (1H, br s); 10.30 (1H, s); 10.83 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry  $\text{C}_8$  column: impurities 5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 142 -

UV 254 nm). Anal. Calcd for  $C_{16}H_{16}N_2O_5S$  containing 1 % of inorganic impurities, %: C 54.67, H 4.50, N 8.09. Found, %: C 54.61, H 4.58, N 7.96.

Example 40

5 3-[3-(Biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4j)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) and 2-aminobiphenyl, as a white solid, yield 48%,  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.65 (3H, s); 6.56 (1H, d,

10  $J=16.0$  Hz); 6.93-8.02 (14H, m); 9.54 (1H, br s).

Example 41

3-[3-(Biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5j)

15 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4j) and sodium hydroxide, yield 89%.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 6.47 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.98-8.03 (14H, m); 9.54 (1H, br s).

20 Example 42

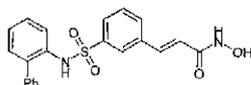
3-[3-(Biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6j)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5j) and oxalyl chloride in a form of a crude

25 product, yield ca. 97%.

Example 43

3-[3-(Biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7j) (PX117713)



WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 143 -

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6j) and hydroxylamine hydrochloride, yield 47%, foam. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.94-7.85 (14H, m); 9.07 (1H, br s); 9.58 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on
- 5 Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 6.4% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 50:50; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S \* 0.5 H<sub>2</sub>O, %: C 62.52, H 4.75, N 6.94. Found, %: C 62.58, H 4.66, N 6.65.

10 Example 44

3-[3-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4k)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 4-aminobiphenyl as a white
- 15 solid, yield 88%, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.71 (3H, s); 6.67 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.07-8.09 (14H, m); 10.36 ppm (1H, br s).

Example 45

3-[3-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5k)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4k) and sodium hydroxide, yield
- 20 88%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.56 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.09-8.12 (14H, m); 10.38 ppm (1H, br s).

25

Example 46

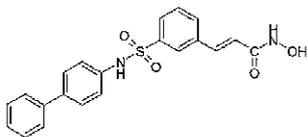
3-[3-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6k)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5k) and oxalyl chloride in a form of a crude
- 30 product, yield ca. 98%.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 144 -

**Example 47**3-[3-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (**7k**) (PX117715)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6k**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 78%. M.p. 188°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.07-8.07 (14H, m); 9.09 (1H, br s); 10.35 (1H, br s); 10.80 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 2.2% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 40:60; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + 0.2 H<sub>2</sub>O, %: C 63.37, H 4.66, N 7.04. Found, %: C 63.42, H 4.57, N 6.95.

**Example 48**15 3-[3-(3-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4l**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (**3**) and 3-bromoaniline as a white solid, yield 79%, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.73 (3H, s); 6.65 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.96-7.34 (4H, m); 7.49-8.07 (5H, m); 10.52 ppm (1H, br s).

**Example 49**3-[3-(3-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5l**)

25 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4l**) and sodium hydroxide, yield 85%.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 145 -

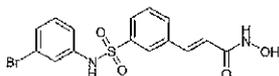
Example 50

3-[3-(3-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6I)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5I) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

Example 51

3-[3-(3-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7I) (PX117734)



Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6I) and hydroxylamine hydrochloride, yield 24%. M.p. 135.5-136.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.53 (1H, d, J=15.6 Hz); 7.07-7.28 (4H, m); 7.48 (1H, d, J=15.6 Hz); 7.60 (1H, t, J=7.6 Hz); 7.72 (1H, d, J=7.6 Hz); 7.81 (1H, d, J=7.6 Hz); 7.94 (1H, s); 9.15 (1H, br s); 10.60 (1H, br s); 10.84 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 2.5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 50:50; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 0.8 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 45.35, H 3.30, N 7.05. Found, C 45.38, H 3.03, N 6.96.

Example 52

3-[3-(Indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4m)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 2-aminoindane hydrochloride as a white solid, yield 80%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.65-2.93 (4H, m); 3.71 (3H, s); 3.93 (1H, m); 6.71 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.09 (4H, s); 7.49-8.27 ppm (6H, m).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 146 -

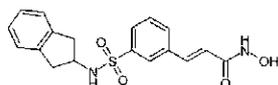
**Example 53****3-[3-(Indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5m)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4m) and sodium hydroxide, yield 86%.

**Example 54****3-[3-(Indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6m)**

10

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5m) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

**Example 55****N-Hydroxy-3-[3-(indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (7m) (PX117735)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6m) and hydroxylamine hydrochloride, yield 63%. M.p. 164°C (from acetonitrile). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.72 (2H, dd, J=15.8 and 7.0 Hz); 2.94 (2H, dd, J=15.8 and 7.4 Hz); 3.83-4.03 (1H, m); 6.59 (1H, d, J=15.9 Hz); 7.04-7.19 (4H, m); 7.55 (1H, d, J=15.9 Hz); 7.66 (1H, t, J=7.7 Hz); 7.84 (1H, d, J=7.2 Hz); 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz); 8.02 (1H, s); 8.11 (1H, br d, J=6.6 Hz); 9.15 (1H, br s); 10.84 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 45:55; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S \* 0.25 H<sub>2</sub>O, %: C 59.57, H 5.14, N 7.72. Found C 59.51, H 5.01, N 7.54.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 147 -

Example 563-[3-(Benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4n**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (**3**) and aminodiphenylmethane as a white solid, yield 73%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 5.60 (1H, d, J=9.0 Hz); 6.52 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00–7.83 (15H, m); 8.76 ppm (1H, d, J=9.0 Hz).

10

Example 573-[3-(Benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5n**)

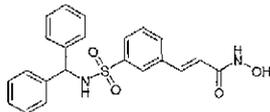
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4n**) and sodium hydroxide, yield 78%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 5.60 (1H, d, J=9.0 Hz); 6.43 (1H, d, J= 16.0 Hz); 6.94–7.83 (15H, m); 8.80 ppm (1H, d, J=9.0 Hz).

20

Example 583-[3-(Benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6n**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5n**) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

25

Example 593-[3-(Benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (**7n**) (PX117773)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(benzhydryl-sulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6n**) and hydroxylamine

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 148 -

- hydrochloride, yield 68%. M.p. 180°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 5.60 (1H, d, J= 9.0 Hz); 6.43 (1H, d, J= 16.0 Hz); 6.98-7.83 (15H, m); 8.85 (1H, d, J= 9.0 Hz); 9.14 (1H, br s); 10.80 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities <1% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 45:55; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.4 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 64.69, H 4.94, N 6.86. Found C 64.60, H 4.94, N 6.77.

Example 60

- 10 3-[3-(1,2-Diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4a)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 1,2-diphenylamine as a white solid, yield 96%, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.83 (2H, d, J=9.0 Hz); 3.78 (3H, s); 4.49 (1H, q, J=9.0 Hz); 6.54 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.94-7.83 (15H, m); 8.38 ppm (1H, d, J=9.0 Hz).

Example 61

- 20 3-[3-(1,2-Diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5a)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(1,2-diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4a) and sodium hydroxide, yield 70%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.85 (2H, d, J=9.0 Hz); 4.49 (1H, q, J=9.0 Hz); 6.40 (1H, d, J= 16.0 Hz); 6.85-7.78 (15H, m); 8.38 ppm (1H, d, J=9.0 Hz).

Example 62

- 30 3-[3-(1,2-Diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6a)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(1,2-diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5a) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

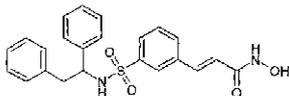
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 149 -

**Example 63**

3-[3-(1,2-Diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7o) (PX117774)



- 5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(1,2-diphenyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6o) and hydroxylamine hydrochloride, yield 72%. M.p. 150°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.83 (2H, d, J=9.0 Hz); 4.47 (1H, q, J= 9.0 Hz); 6.38 (1H, d, J= 16.0 Hz); 6.92-7.65 (15H, m); 8.38 (1H, d, J= 9.0 Hz); 9.12 (1H, br s); 10.80 (1H, br s). HPLC analysis on
- 10 Symmetry C<sub>8</sub> column; impurities 1% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 45:55; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.4 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. %: C 65.39, H 5.25, N 6.63. Found C 64.97, H 5.14, N 6.57.

15

**Example 64**

3-[3-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4p)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 4-trifluoromethoxyaniline as
- 20 a white solid, yield 82%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 3.82 (3H, s); 6.47 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.89–7.98 ppm (10H, m).

**Example 65**

3-[3-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5p)

25

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4p) and sodium hydroxide, yield 94%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.54 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.23 (4H, s) 7.47–8.14 (6H, m); 10.54 ppm (1H, br s).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

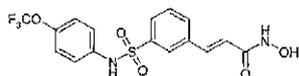
- 150 -

Example 663-[3-(4-trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6p**)

- 5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5p**) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

Example 67

- 10 N-Hydroxy-3-[3-(4-trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**7p**)  
(**PX117775**)



Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-trifluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6p**) and

- 15 hydroxylamine hydrochloride, yield 46%. M.p. 131°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.49 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.03-8.05 (9H, m); 8.98 (1H, br s); 10.54 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 45:55; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.4 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 47.76, H 3.26, N 6.96. Found C 47.68, H 3.15, N 6.91.
- 20

Example 683-[3-(3,4,5-Trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4q**)

- 25 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**3**) and 3,4,5-trimethoxybenzylamine as a white solid, yield 85%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ: 3.72 (6H, s); 3.78 (3H, s); 3.83 (3H, s); 4.14 (2H, d, J=8.0 Hz); 5.07 (1H, t, J=8.0 Hz); 6.38 (2H, s); 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.36-8.07 ppm (5H, m).
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 151 -

Example 69

3-[3-(3,4,5-Trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5q)

5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4q) and sodium hydroxide, yield 90%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.52 (3H, s); 3.65 (6H, s); 3.98 (2H, d, J=8.0 Hz); 6.43 (2H, s); 6.49 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.38–8.27 ppm (6H, m).

10

Example 70

3-[3-(3,4,5-Trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6q)

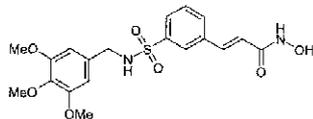
15 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5q) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 100%.

Example 71

N-Hydroxy-3-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (7q)

20

(PX117778)



Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6q) and hydroxylamine hydrochloride, yield 19%, foam. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.54 (3H, s); 3.65 (6H, s); 3.98 (2H, m); 6.46 (2H, s); 6.56 (1H, d, J=15.0 Hz); 7.32-7.98 (5H, m); 8.18 (1H, br t, J=5.5 Hz); 9.12 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 7% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 30:70; sample concentration 0.5

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 152 -

mg/ml; flow rate 1.4 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for  $C_{19}H_{22}N_2O_7S$  \* 0.25 EtOAc, containing 1.6% of inorganic impurities, %: C 53.18, H 5.36, N 6.20. Found C 53.13, H 5.31, N 6.02.

5

Example 72

3-{3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (4r)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine as a white solid, yield 81%,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz); 3.20 (2H, q, J=7.0 Hz); 3.80 (9H, s); 4.49 (1H, t, J=7.0 Hz); 6.36-6.87 (4H, m); 7.38-8.00 ppm (5H, m).

15

Example 73

3-{3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (5r)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-{3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (4r) and sodium hydroxide, yield 87%.  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2.58 (2H, t, partially overlapped with a signal of DMSO); 2.83-3.20 (2H, m, partially overlapped with a water signal of DMSO); 3.72 (6H, s); 6.43-6.89 (4H, m); 7.49-8.09 ppm (6H, m).

25

Example 74

3-{3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acryloyl chloride (6r)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-{3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (5r) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 100%.

30

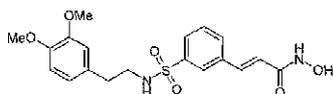
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 153 -

Example 75

3-[3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7r)  
(PX117779)



- 5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-acryloyl chloride (6r) and hydroxylamine hydrochloride, yield 32%, foam. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2.58 (2H, t, partially overlapped with a signal of DMSO, J=7.0 Hz); 2.85-3.16 (2H, m); 3.67 (6H, s); 6.38-6.94 (4H, m); 7.38-8.05 (6H, m); 9.16 (1H, br s); 10.76 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.6% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 30:70; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S containing 4.3 % of inorganic impurities, %: C 53.73, H 5.22, N 6.60. Found C 53.75, H 5.24, N 6.45.

15

Example 76

3-[3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4s)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 3,4-dimethoxyaniline as a white solid, yield 90%, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.60 (3H, s); 3.85 (3H, s); 3.76 (3H, s); 6.45-6.85 (4H, m); 7.47-8.05 (5H, m); 9.92 ppm (1H, br s).

Example 77

- 25 3-[3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5s)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4s) and sodium

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 154 -

hydroxide, yield 90%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{HMDSO}$ ),  $\delta$ : 3.60 (3H, s); 3.65 (3H, s); 6.29–6.89 (4H, m); 7.47–8.09 (5H, m); 9.93 ppm (1H, br s).

Example 78

5 3-[3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6s)

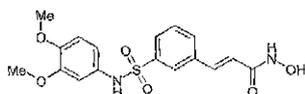
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5s) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 100%.

10

Example 79

3-[3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7s)

(PX117782)



15 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (VI<sub>12</sub>) and hydroxylamine hydrochloride, yield 45%. M.p. 191°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{HMDSO}$ ),  $\delta$ : 3.60 (3H, s); 3.65 (3H, s); 6.34–6.87 (4H, m); 7.32–8.03 (5H, m); 9.09 (1H, br s); 9.92 (1H, br s); 10.80 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 6%

20 (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 30:70; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.3 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S, %: C 53.96, H 4.79, N 7.40. Found C 53.84, H 4.78, N 7.25.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 155 -

Example 80

3-[3-(4-Difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4t)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 4-difluoromethoxyphenylamine as a white solid, yield 79%.

Example 81

3-[3-(4-Difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5t)

10

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4t) and sodium hydroxide, yield 71%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.11 (4H, s); 7.47-8.04 (6H, m).

15

Example 82

3-[3-(4-Difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6t)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5t) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

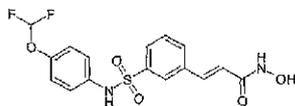
20

Example 83

3-[3-(4-Difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7t)

25

(PX117789)



Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(4-difluoromethoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6t) and hydroxylamine hydrochloride, yield 65%. M.p. 91-93°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 156 -

HMDSO)  $\delta$ : 6.47 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.96 (4H, s); 7.31-7.93 (6H, m). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 220 nm; flow rate 1.4 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub>S \* 0.2 H<sub>2</sub>O \* 0.5 EtOH, %: C 49.68, H 4.27, N 6.82, S 7.80. Found, %: C 49.46, H 3.95, N 6.65, S 7.39.

Example 84

10 3-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4u)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 9-ethyl-9H-carbazol-3-ylamine in a form of yellow solid, yield 86%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz); 3.78 (3H, s); 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz); 6.33 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.58 (1H, s); 7.02-8.04 (12H, m).

Example 85

20 3-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5u)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(9-ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4u) and sodium hydroxide, yield 65%.

Example 86

25 3-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6u)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(9-ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5u) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

30

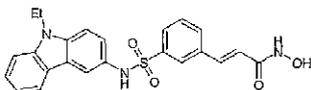
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 157 -

Example 87

3-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7u)  
(PX117798)



- 5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(9-ethyl-9H-carbazol-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6u) and hydroxylamine hydrochloride, yield 42%. M.p. 130-133°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.20 (3H, t, J=6.6 Hz); 4.34 (2H, q, J=6.6 Hz); 6.42 (1H, d, J=16 Hz); 6.93-8.07 (13H, m); 9.07 (1H, br. s); 10.3 (1H, br. s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: 10 impurities 10 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 1 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + 1 H<sub>2</sub>O, %: C 60.91, H 5.11, N 9.27, S 7.07. Found, %: C 61.01, H 5.15, N 8.75, S 6.65.

15

Example 88

3-[3-(2,6-Difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4v)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) and 2,4-difluorophenylamine in a form of yellow crystals, yield 70%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.82 (3H, s); 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00 (1H, t, J=8 Hz); 5.89-6.69 (7H, m).

25

Example 89

3-[3-(2,4-Difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5v)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2,4-difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4v) and sodium hydroxide in a form of white solid, yield 66%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.96-8.09 (9H, m); 10.13 (1H, br. s).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 158 -

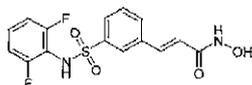
Example 90

3-[3-(2,4-Difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6v)

- 5 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2,4-difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5v) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

Example 91

- 10 3-[3-(2,4-Difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7v)  
(PX117790)



- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2,4-difluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6v) and hydroxylamine hydrochloride, yield 26%. M.p. 79-82°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.47 (1H, d, J=16.0Hz); 6.89-7.89 (8H, m); 9.07 (1H, br. s); 10.02 (1H, br. s); 10.73 (1H, br. s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column; impurities 7.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 1.4 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>S \* 1 EtOH, %: C 51.00, H 4.53, N 7.00, S 8.01. Found, %: C 50.84, H 4.60, N 6.78, S 7.76.
- 15  
20

Example 92

3-[3-(2-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4w)

- 25 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonyl-phenyl)acrylic acid methyl ester (3) and 2-fluorophenylamine in a form of white crystals, yield 65%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.80 (3H, s); 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.71-7.22 (4H, m); 7.44-7.93 (6H, m).
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

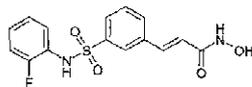
- 159 -

**Example 93****3-[3-(2-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5w)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4w**) and sodium hydroxide, yield 50%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.58 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.04-7.36 (4H, m); 7.51-8.09 (5H, m).

**Example 94****3-[3-(2-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6w)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**5w**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

**Example 95****3-[3-(2-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7w) (PX117787)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**6w**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 30%. M.p. 102-103°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.96-7.24 (4H, m); 7.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.49-7.91 (4H, m); 9.04 (1H, br s); 10.13 (1H, br s); 10.73 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 4.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 1.4 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>FS \* 0.9 EtOH, %: C 53.41, H 4.91, N 7.41. Found, %: C 53.79, H 4.62, N 7.13.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 160 -

Example 96

## 3-[3-(3-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4x)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonyl-phenyl)acrylic acid methyl ester (3) and 3-fluorophenylamine in a form of white crystals, yield 80%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.78 (3H, s); 6.42 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.64-8.02 (10H, m).

Example 97

## 10 3-[3-(3-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5x)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4x) and sodium hydroxide, yield 60%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.80-7.36 (4H, m); 7.49-8.09 (6H, m).

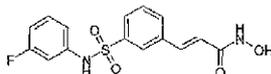
Example 98

## 3-[3-(3-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6x)

- 20 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5x) and oxalyl dichloride, ca. yield of the crude product 99% (yellow oil).

Example 99

## 25 3-[3-(3-Fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (7x) (PX117788)



- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3-fluoro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6x) and hydroxylamine hydrochloride, yield 65%. M.p. 130-133°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.52 (1H, d, J=15.8 Hz); 6.75-6.97 (4H, m); 7.17-7.32 (1H, m); 7.47 (1H, d, J=15.8 Hz); 7.58 (1H, t,

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 161 -

$J=7.8$  Hz); 7.67-7.85 (2H, m); 7.94 (1H, s); 9.19 (1H, br s); 10.89 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column; impurities 5.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 254 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>FS \* 0.65 EtOH, %: C 53.45, H 4.65, N 7.65, S 8.75. Found, %: C 53.54, H 4.32, N 7.37, S 8.50.

Example 100

10 3-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4y)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and 2-methoxy-5-(trifluoromethyl)aniline as a white solid, yield 55%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.68 (3H, s), 3.80 (3H, s); 6.39 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.77 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.11 (1H, s); 7.20–7.95 ppm (7H, m).

Example 101

20 3-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5y)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4y) and sodium hydroxide, yield 80%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.60 (3H, s); 6.54 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.07 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.45–7.97 (8H, m); 9.70 ppm (1H, br s).

Example 102

30 3-[3-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6y)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (5y) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

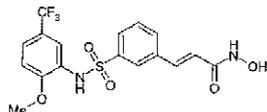
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 162 -

Example 103

N-Hydroxy-3-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide  
(7y) (PX117791)



5

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (6y) and hydroxylamine hydrochloride, yield 64%. M.p. 207°C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 3.57 (3H, s); 6.52 (1H, d, J=15.8 Hz); 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.36-8.09 (7H, m); 9.11 (1H, br s); 9.98 (1H, s); 10.82 (1H, s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1.8% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 254 nm; flow rate 0.9 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 49.04, H 3.63, N 6.78. Found, %: C 49.39, H 3.41, N 6.66.

15

Example 104

3-[(Furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4z)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(3-chlorosulfonylphenyl)-acrylic acid methyl ester (3) and furfurylamine as a white solid, yield 87%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.73 (3H, s); 4.05 (2H, d, J=6.4 Hz); 6.20 (2H, m); 6.71 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.38-8.38 (7H, m).

20

Example 105

3-[(Furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-acrylic acid (5z)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[(furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-acrylic acid methyl ester (4z) and sodium hydroxide, yield 89%.

25

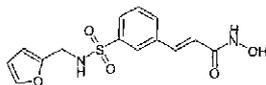
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 163 -

Example 106

3-{3-[(Furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-hydroxyacrylamide (7z) (PX117710)

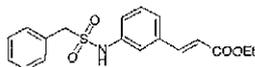


- 5 To a solution of 3-{3-[(furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (5z) (0.17 g, 0.55 mmol) in tetrahydrofuran (2.0 ml) at 0°C temperature ethylchloroformate (0.072g, 0.66 mmol) and triethylamine (0.1 ml, 0.72 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 15 min. To a stirred solution of KOH (0.058g, 1.04 mmol) in methanol (0.25ml) a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.072g,
- 10 1.04 mmol) in methanol (0.7ml) was added at 0°C. The mixture was stirred for 15 min., the precipitated KCl was removed and the filtrate was added to the first solution..The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the mixture was partitioned between 1N KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> solution and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The
- 15 solvent was evaporated and the residue was washed successively with dichloromethane and ethyl acetate affording the title compound (0.057 g, 32%). M.p. 165°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 4.03 (2H, d, J=6.4 Hz); 6.23 (2H, m); 6.54 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.38-8.05 (6H, m); 8.20 (1H, t, J=6.4 Hz); 9.09 (1H, br s); 10.83 (1H, br s). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities 8 %
- 20 (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase methanol - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30 to 90%; detector UV 270 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 52.17, H 4.38, N 8.69. Found, %: C 51.87, H 4.39, N 8.41.

25

Example 107

3-(4-(((Phenylmethyl)sulfonyl)amino)phenyl)acrylic acid ethyl ester (9)



WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 164 -

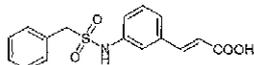
$\alpha$ -Toluenesulfonyl chloride (1.0 g, 5.2 mmol) was added to a mixture of 4-aminocinnamic acid ethyl ester (1.0 g, 5.2 mmol), pyridine (0.42 ml, 5.2 mmol) and dichloromethane (10 ml) and the resultant solution was stirred at ambient temperature for twelve hours. The solution was then heated at reflux for a further  
5 eight hours.

The mixture was allowed to cool to ambient temperature and was diluted with dichloromethane (100 ml) and was washed with 10 % aqueous citric acid (20 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20 ml), and water (2 x 20 ml).  
10 The organic extract was dried ( $MgSO_4$ ), filtered and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a gradient of ethyl acetate B hexane (1:10) to ethyl acetate as the eluent to afford  
15 the title compound as a yellow solid (0.80 g, 45%),  $t_R$  5.18 (254 nm, 3.0 ml/min<sup>-1</sup>, 5% ACN/95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA),  $m/z$  [ES] 368 [M - Na]<sup>+</sup>.

#### Example 108

20 3-(4-(((Phenylmethyl)sulfonyl)amino)phenyl)acrylic acid (10)



A 1 M aqueous solution of lithium hydroxide (2.9 ml, 2.9 mmol) was added to a solution of 3-(4-(((phenylmethyl) sulfonyl) amino)phenyl)acrylic acid ethyl ester (9)  
25 (500 mg, 1.45 mmol) in dioxane (4 ml). The resultant solution was stirred at ambient temperature for two hours. Additional 1 M aqueous lithium hydroxide (2.9 ml, 2.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The solution was stored at + 4 °C for sixteen hours.

The solvent was removed under reduced pressure and ethyl acetate (15 ml) was  
30 added to the residue. The resultant mixture was washed with water (2 x 10 ml).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 165 -

The aqueous extracts were combined and acidified to ~ pH 4 with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid. The acidified solution was extracted with ethyl acetate (4 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (10 ml), dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solvent was removed under reduced pressure.

5

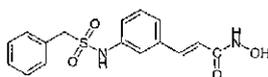
The crude product was purified by column chromatography on silica gel using of ethyl acetate as the eluent to afford the title compound as a yellow solid (320 mg, 70%), *t<sub>R</sub>* 4.56 (254 nm, 3.0 mlmin<sup>-1</sup>, 5% ACN/95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA), *m/z* [ES] 316 [M + TFA]<sup>+</sup> and 430 [M + TFA]<sup>+</sup>.

10

Example 109

3-(4-(((Phenylmethyl)sulfonyl)amino)phenyl)acrylic acid hydroxyamide (11)

(PX089343)



15

N-Fmoc-hydroxylamine 2-chlorotrityl resin (0.80 g, 0.57 mmol) (Calbiochem-Novabiochem Corp., Nottingham, UK) was swollen with a solution of piperidine in dichloromethane (20/80, v/v) (5 ml) and then agitated at ambient temperature for two hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidinone (5 ml), alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml) and finally with diethyl ether (5 ml).

20

The resin was placed in a reaction vessel and was swollen with dichloromethane (2 ml). The swollen resin was treated with 3-(4-(((Phenylmethyl)sulfonyl)amino)phenyl)acrylic acid (10) (90 mg, 0.28 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) (Aldrich, Dorset, UK) (77 mg, 0.57 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) (216 mg, 0.57 mmol) (Aldrich, Dorset, UK), N,N-diisopropylethylamine (198 µl, 1.14 mmol) and a mixture of dichloromethane and N,N-dimethylformamide (4:1, v/v) (5 ml). The resultant mixture was agitated at ambient temperature for sixteen hours.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

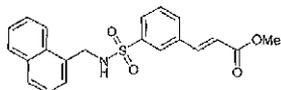
- 166 -

The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidinone (5 ml), alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml) and finally with diethyl ether (5 ml). The resin was placed in a reaction vessel and was swollen with dichloromethane (2 ml). The swollen resin was treated with a solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane (5 / 95, v/v) (3 ml) and the resultant mixture was agitated at ambient temperature for ninety minutes. The mixture was filtered and the resin was washed with methanol (2 x 5 ml). The solvent was removed from the combined filtrates under reduced pressure.

10 The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5  $\mu$ m Hypersil7 Elite C<sub>18</sub> column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin<sup>-1</sup> and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water. The title compound was obtained as a white solid (1.2 mg, 14%), t<sub>R</sub> 4.11 (254 nm, 3.0 mlmin<sup>-1</sup>, 5% ACN/95% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H<sub>2</sub>O + 0.2% TFA), m/z [ES] 317 [M - H]<sup>-</sup> and 311 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Example 110

3-{3-[(Naphthalen-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (14a)



25 A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) (0.4 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of 1-naphthalenemethylamine (0.24 g, 1.53 mmol) in dioxane (1 ml) and NaHCO<sub>3</sub> (0.25 g, 3.06 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic

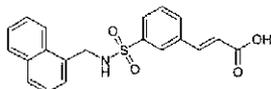
30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 167 -

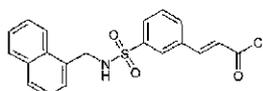
layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.44 g, 76%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.74 (3H, s); 4.47 (2H, d, J=6.0 Hz); 6.69 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.32-8.32 (13H, m).

**Example 111**3-{3-[(Naphthalen-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (**15a**)

10

To a suspension of 3-{3-[(naphthalen-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (**14a**) (0.44 g, 1.15 mmol) in methanol (5 ml) 1N NaOH solution (3.45 ml, 3.45 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound was obtained as a white solid (0.32 g, 76%).

20

**Example 112**3-{3-[(Naphthalen-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acryloyl chloride (**16a**)

To a suspension of 3-{3-[(naphthalen-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (**15a**) (0.32 g, 0.87 mmol) in dichloromethane (4 ml) oxalyl chloride (0.22 ml, 2.61 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.33 g, 98%).

25

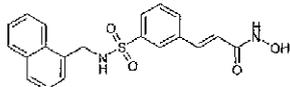
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 168 -

**Example 113**

N-Hydroxy-3-(3-[(naphthalen-1-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl)-acrylamide (17a)  
(PX117225)



5

To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.30 g, 4.35 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (4 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-(3-[(naphthalen-1-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl)-acryloyl chloride (16a) (0.33 g) in tetrahydrofuran (4 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate-acetonitrile affording the title compound (0.13 g, 40%) as a lightly pink crystals. M.p. 177°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 4.45 (2H, d, J=6.0 Hz); 6.58 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.29-8.38 (13H, m); 9.12 (1H, br s); 10.83 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1.5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; sample concentration 0.25 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 62.54, H 4.70, N 7.21. Found, %: C 62.81, H 4.74, N 7.32.

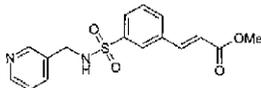
10

15

20

**Example 114**

3-(3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester (14b)



25

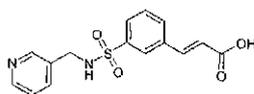
A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (3) (0.40 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of 3-(aminomethyl)pyridine (0.16

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 169 -

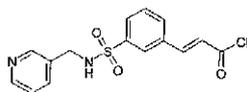
g, 1.48 mmol) in dioxane (1 ml) and  $\text{NaHCO}_3$  (0.37 g, 4.49 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-methanol (20:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.35 g, 71%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.76 (3H, s); 4.09 (2H, d,  $J=6.0$  Hz); 6.72 (1H, d,  $J=16.2$  Hz); 7.29 (1H, dd,  $J=8.0$  and  $5.0$  Hz); 7.51-8.12 (6H, m); 8.27 (1H, br t,  $J=6.0$  Hz); 8.31-8.50 (2H, m).

**Example 115**3-3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acrylic acid (**15b**)

15

To a suspension of 3-3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**14b**) (0.35 g, 1.05 mmol) in methanol (4.3 ml) 1N NaOH solution (3.15 ml, 3.15 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution to pH=5 of the reaction medium and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $\text{P}_2\text{O}_5$ . The title compound was obtained as a white solid (0.28 g, 84%).

25

**Example 116**3-3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acryloyl chloride (**16b**)

WO 02/30879

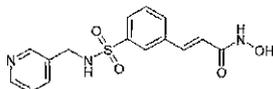
PCT/GB01/04326

- 170 -

To a suspension of 3-(3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acrylic acid (**15b**) (0.28 g, 0.88 mmol) in dichloromethane (3.5 ml) oxalyl chloride (0.23 ml, 2.64 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give  
 5 crude title compound (0.29 g, 98%).

**Example 117**

N-Hydroxy-3-(3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acrylamide (**17b**)  
 (PX117250)

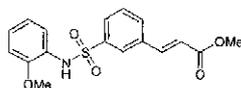


10 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.31 g, 4.40 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (6.8 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-(3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-acryloyl  
 15 chloride (**16b**) (0.29 g, 0.86 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was poured into water, the obtained solution was acidified with 2N HCl to pH=5 of the reaction medium and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was  
 20 removed. The residue was washed with hot ethyl acetate and methanol affording the title compound (0.12 g, 37%). M.p. 191°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 4.05 (2H, d, J=6.4 Hz); 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.16-8.05 (7H, m); 8.16-8.49 (3H, m); 9.12 (1H, br s); 10.80 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 8% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M  
 25 phosphate buffer (pH 2.5), 10:90; sample concentration 0.4 mg/ml; flow rate 1.3 ml/min; detector UV 270 nm). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S containing 0.5 % of inorganic impurities, %: C 53.77, H 4.51, N 12.54. Found, %: C 53.72, H 4.33, N 12.41.

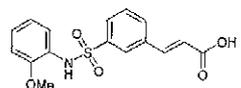
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 171 -

**Example 118****3-[3-(2-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (14c)**

A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**3**) (0.40 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of *o*-anisidine (0.19 g, 1.54 mmol) in dioxane (1 ml) and NaHCO<sub>3</sub> (0.26 g, 3.06 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether – ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.42 g, 79%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.43 (3H, s); 3.72 (3H, s); 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.72-7.27 (4H, m); 7.45-8.12 (5H, m); 9.47 (1H, s).

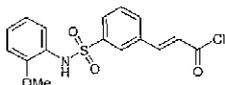
**Example 119****3-[3-(2-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (15c)**

To a suspension of 3-[3-(2-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**14c**) (0.42 g, 1.20 mmol) in methanol (5.5 ml) 1N NaOH solution (3.6 ml, 3.60 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated NaCl and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> to give the title compound as a white solid (0.37 g, 92%).

WO 02/30879

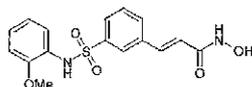
PCT/GB01/04326

- 172 -

Example 1203-[3-(2-Methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16c**)

- 5 To a suspension of 3-[3-(2-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**15c**) (0.36 g, 1.04 mmol) in dichloromethane (4 ml) oxalyl chloride (0.27 ml, 3.12 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.37 g, 97%).

10

Example 121N-Hydroxy-3-[3-(2-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**17c**)  
(PX117227)

- 15 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.36 g, 5.20 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (4.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[3-(2-methoxy-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16c**) (0.37 g, 1.05 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was poured into water, the obtained solution was acidified with 2N HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate and washed with diethyl ether affording the title compound (0.23 g, 64%). M.p. 181°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 3.45 (3H, s); 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.76-7.96 (9H, m); 9.09 (1H, br s); 9.54 (1H, s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1.3% (column size
- 20
- 25

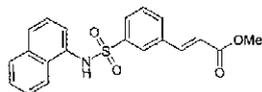
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 173 -

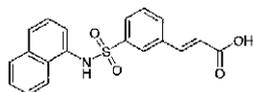
3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; sample concentration 0.15 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector UV 230 nm). Anal. Calcd for  $C_{16}H_{16}N_2O_5S$ , %: C 55.16, H 4.63, N 8.04. Found, %: C 55.14, H 4.52, N 7.99.

5

**Example 122**3-[3-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**14d**)

- A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**3**) (0.4 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of 1-aminonaphthalene (0.22 g, 1.53 mmol) in dioxane (1 ml) and  $NaHCO_3$  (0.26 g, 3.09 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (gradient from 2:1 to 1:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.29 g, 51%) as a white solid.  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.69 (3H, s); 6.56 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.16 (1H, dd,  $J=7.0$  and 1.4 Hz); 7.27-8.14 (11H, m); 10.25 (1H, s).

20

**Example 123**3-[3-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**15d**)

- To a suspension of 3-[3-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**14d**) (0.29 g, 0.79 mmol) in methanol (3 ml) 1N NaOH solution (2.4 ml, 2.4 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature

25

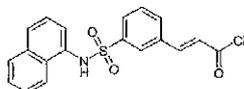
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 174 -

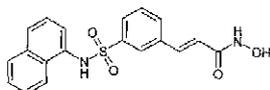
overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over  $P_2O_5$ . The title compound was obtained as a white solid (0.22 g, 79%).

5

**Example 124**3-[3-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16d**)

To a suspension of 3-[3-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**15d**) (0.22 g, 0.62 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) oxalyl chloride (0.16 ml, 1.86 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.23 g, 99%).

15

**Example 125**N-Hydroxy-3-[3-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**17d**) (PX117228)

To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.215 g, 3.1 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) a saturated  $NaHCO_3$  solution (2.7 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[3-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16d**) (0.23 g) in tetrahydrofuran (2.5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate affording the title compound (0.054 g, 24%). M.p. 180°C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.45 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.14 (1H, dd,

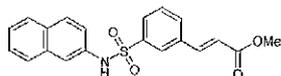
25

WO 02/30879

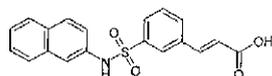
PCT/GB01/04326

- 175 -

- $J=7.0$  and  $1.4$  Hz);  $7.31-8.14$  (11H, m);  $9.09$  (1H, br s);  $10.27$  (1H, s);  $10.76$  (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry  $C_{18}$  column: impurities 4% (column size  $3.9 \times 150$  mm; mobile phase acetonitrile -  $0.1$  M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; sample concentration  $0.3$  mg/ml; flow rate  $1.2$  ml/min; detector UV 220 nm). Anal.
- 5 Calcd for  $C_{19}H_{16}N_2O_4S$ , %: C 61.94, H 4.38, N 7.60. Found, %: C 61.18, H 4.32, N 7.54.

**Example 126**3-[3-(Naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**14e**)

- 10 A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**3**) ( $1.0$  g,  $3.83$  mmol) in dioxane ( $10$  ml) was added to a mixture of 2-aminonaphthalene ( $0.55$  g,  $3.83$  mmol) and  $NaHCO_3$  ( $0.48$  g,  $5.71$  mmol) in water ( $6$  ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction
- 15 (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and  $2N$  HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $Na_2SO_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate ( $3:2$ , v/v) as eluent. The obtained product was crystallised from
- 20 petroleum ether-ethyl acetate to give the title compound ( $0.52$  g,  $34\%$ ) as a white solid.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ :  $3.73$  (3H, s);  $6.67$  (1H, d,  $J=16.0$  Hz);  $7.21-8.07$  (11H, m);  $8.16$  (1H, s);  $10.55$  (1H, s).

**Example 127**25 3-[3-(Naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**15e**)

To a suspension of 3-[3-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**14e**) ( $0.25$  g,  $0.68$  mmol) in methanol ( $3.5$  ml)  $2N$  NaOH solution ( $1.0$  ml,

WO 02/30879

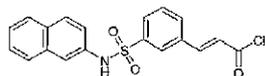
PCT/GB01/04326

- 176 -

2.0 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound was obtained as a white solid (0.21 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 8.56 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.21-8.01 (11H, m); 8.12 (1H, s); 10.56 (1H, br s); 12.54 (1H, br s).

**Example 128**

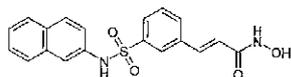
10 3-[3-(Naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16e**)



To a suspension of 3-[3-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**15e**) (0.21 g, 0.57 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) oxaly chloride (0.15 ml, 1.71 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.21 g, 95%).

**Example 129**

N-Hydroxy-3-[3-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**17e**) (PX117445)



20 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.2 g, 2.85 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2.3 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[3-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**16e**) (0.21 g) in tetrahydrofuran (2.5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was

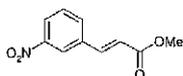
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 177 -

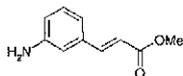
- washed with diethyl ether and petroleum ether-ethyl acetate (3:1) affording the title compound (0.14 g, 68%). M.p. 164°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.16-7.89 (12H, m); 7.98 (1H, br s); 10.52 (1H, s); 10.76 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 0.8 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 61.94, H 4.38, N 7.60. Found, %: C 61.44, H 4.39, N 7.48.

10

Example 1303-(3-Nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**22**)

- Acetyl chloride (6.5 ml, 0.09 mol) was added dropwise to methanol (130 ml) at -15°C temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min. simultaneously allowing to warm up to 0°C. 3-(3-Nitro-phenyl)-acrylic acid (**21**) (25 g, 0.13 mol) was added by small portions to the mixture at 0°C and the resulting reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature. The forming precipitate was filtered, washed with methanol and dried affording the title compound in a form of white crystals (26.58 g, 98%).

20

Example 1313-(3-Amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**23**)

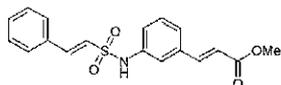
- A mixture of 3-(3-nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**22**) (10.0 g, 48 mmol) and SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (54 g, 240 mmol) in anhydrous ethanol (200 ml) was heated at 80°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, then the solvent was partially evaporated by vacuum rotary evaporator (up to ca. ½ volume). The residue was poured in ice water, neutralised (pH~7) with

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 178 -

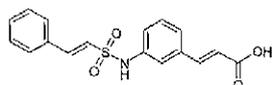
saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with saturated NaCl and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The extract was filtrated through a small amount of silicagel and evaporated to give pure title compound in a form of white crystals (8.5 g, 99%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.89 (2H, br s); 3.79 (3H, s); 6.39 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.61-7.03 (3H, m); 7.18 (1H, t,  $J=7.6$  Hz); 7.62 (1H, d,  $J=16.0$  Hz).

**Example 132**3-{3-[(E)-2-Phenylethenesulfonylamino]phenyl}acrylic acid methyl ester (**25a**)

10 A solution of (E)-2-phenylethenesulfonyl chloride (**24a**) (0.59 g, 2.82 mmol) in dioxane (3 ml) was added to a mixture of 3-(3-aminophenyl)-acrylic acid methyl ester (**23**) (0.50 g, 2.82 mmol) in dioxane (12 ml) and  $\text{NaHCO}_3$  (0.36 g, 4.28 mmol) in water (8 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature

15 until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with chloroform-ethyl acetate (100:2, v/v) as eluent to give the title

20 compound (0.68 g, 70%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.78 (3H, s); 6.39 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.77 (1H, d,  $J=15.8$  Hz); 6.78 (1H, s); 7.17-7.48 (9H, m); 7.49 (1H, d,  $J=15.8$  Hz); 7.58 (1H, d,  $J=16.0$  Hz).

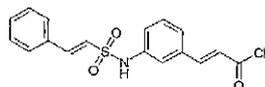
**Example 133**25 3-{3-[(E)-2-Phenylethenesulfonylamino]phenyl}acrylic acid (**26a**)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 179 -

To a suspension of 3-{3-[(E)-2-phenylethanesulfonylamino]phenyl}acrylic acid methyl ester (**25a**) (0.30 g, 0.87 mmol) in methanol (4 ml) 1N NaOH solution (2.62 ml, 2.62 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated NaCl and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated and the residue was dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound was obtained as a white solid (0.26 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.41 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.12-7.51 (9H, m); 7.55-7.81 (3H, m); 10.16 (1H, br s), 12.32 (1H, br s).

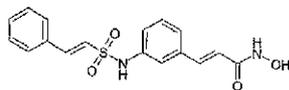
**Example 134**3-{3-[(E)-2-Phenylethanesulfonylamino]phenyl}acryloyl chloride (**27a**)

To a suspension of 3-{3-[(E)-2-phenylethanesulfonylamino]phenyl}acrylic acid (**26a**) (0.26 g, 0.79 mmol) in dichloromethane (3.5 ml) oxalyl chloride (0.21 ml, 2.37 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.27 g, 98%).

20

**Example 135**N-Hydroxy-3-{3-[(E)-2-phenylethanesulfonylamino]phenyl}acrylamide (**28a**)

(PX117446)



To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.27 g, 3.88 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

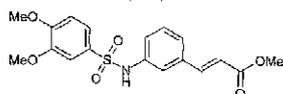
- 180 -

mixture a solution of crude 3-[3-[(E)-2-phenylethanesulfonylamino]phenyl]acryloyl chloride (**27a**) (0.27 g, 0.77 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate and washed with diethyl ether affording the title compound (0.115 g, 42%) as white crystals. M.p. 171°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.38 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.07-7.80 (m, 12H); 9.03 (br s, 1H); 10.16 (s, 1H); 10.76 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 1% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; sample concentration 0.4 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. %: C 59.29, H 4.68, N 8.13. Found, %: C 59.13, H 4.70, N 7.92.

15

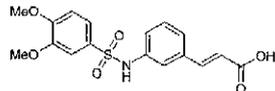
Example 136

3-[3-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester

**(25b)**

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3,4-dimethoxybenzenesulphonyl chloride (**24b**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester (**23**) as a white solid, yield 77%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.69(3H, s); 3.72 (3H, s); 3.78 (3H, s); 6.45 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.94-7.67 (8H, m); 10.23 ppm (1H, br s).

25

Example 1373-[3-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26b**)

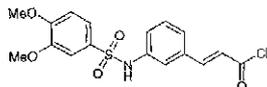
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 181 -

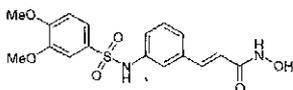
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25b**) and sodium hydroxide, ca. yield of the crude product 95%.

5

**Example 138**3-[3-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26b**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

10

**Example 139**3-[3-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (**28b**)**(PX117780)**

15

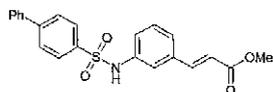
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 32%. M.p. 158°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 3.72 (3H, s); 3.80 (3H, s); 6.36 (1H, d, J = 16.0 Hz); 6.89-7.52 (8H, m); 9.03 (1H, br s); 10.16 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 254 nm; flow rate 1.3 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 53.96, H 4.79, N 7.40. Found, %: C 53.74, H 4.71, N 7.35.

25

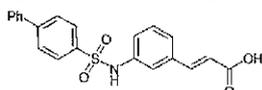
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

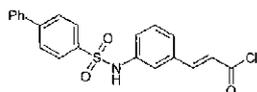
- 182 -

**Example 140**3-[3-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from biphenyl-4-sulfonyl chloride (**24c**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester (**23**) as a white solid, yield 78%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.71 (3H, s); 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.12-8.11 (14 H, m); 10.49 ppm (1H, br s).

**Example 141**3-[3-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25c**) and sodium hydroxide, ca. yield of the crude product 87%.

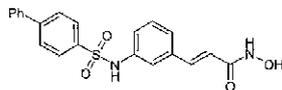
**Example 142**3-[3-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26c**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

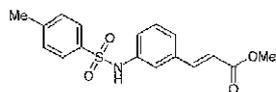
- 183 -

**Example 143**3-[3-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (**28c**) (PX117781)

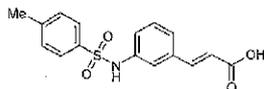
- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27c**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 20%. M.p. 115°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.38 (1H, d, J= 16.0 Hz); 6.98-7.65 (10H, m); 7.87 (4H, s); 9.03 (1H, br s); 10.45 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S containing 1.3 % of inorganic impurities, %: C 63.11, H 4.54, N 7.01. Found, %: C 63.16, H 4.53, N 6.93.

**Example 144**

- 15 3-[3-(Toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25d**)



- Using an analogous method, the title compound was obtained from tolylsulfonyl chloride (**24d**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester (**23**) as a white solid, yield 78%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS), δ: 2.38 (3H, s); 3.78 (3H, s); 6.34 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.80 (1H, br, s); 7.00-7.76 (9H, m).

**Example 145**3-[3-(Toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26d**)

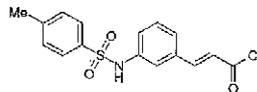
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 184 -

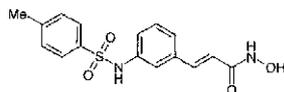
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25d**) and sodium hydroxide, ca. yield of the crude product 91%.

5

Example 1463-[3-(Toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27d**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26d**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

10

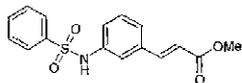
Example 147N-Hydroxy-3-[3-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylamide (**28d**) (PX089342)

- 15 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27d**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 82%. M.p. 147°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2.32 (s, 3H); 6.36 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.94-7.76 (m, 9H); 9.03 (br s, 1H); 10.32 (s, 1H); 10.78 ppm (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column; impurities <1% (column size 3.9 x 20
- 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. %: C 57.82, H 4.85, N 8.43. Found, %: C 57.73, H 4.86, N 8.36.

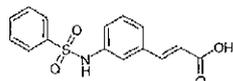
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 185 -

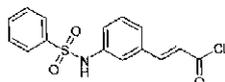
**Example 148**3-[3-(Benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25e**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from  
5 benzenesulfonyl chloride (**24e**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester  
(**23**) as a white solid, yield 85%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS), δ: 3.78 (3H, s); 6.34 (1H,  
d, J=16.0 Hz); 6.74 (1H, br, s); 6.98-7.83 (10H, m).

**Example 149**10 3-[3-(Benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26e**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-  
(benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**25e**) and sodium  
hydroxide, ca. yield of the crude product 88%.

15

**Example 150**3-[3-(Benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27e**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-  
20 (benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**26e**) and oxalyl chloride, ca. yield  
of the crude product 98% (yellow oil).

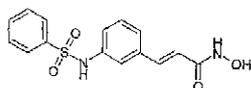
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 186 -

Example 151

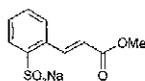
3-(3-Benzenesulfonylamino-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (PX089344)



- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[3-
- 5 (benzene-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**27e**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 86%. M.p. 172°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.96-7.92 (m, 10H); 9.03 (br s, 1H); 10.38 (s, 1H); 10.78 ppm (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities <3% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 0.8 ml/min; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80. Found, %: C 56.48, H 4.57, N 8.45.

Example 152

- 15 Sodium 2-(2-methoxycarbonyl-vinyl)benzenesulfonate (**32**)



- A mixture of sodium 2-formylbenzenesulfonate hydrate (**31**) (tech., purity 75%; 1.33 g, 4.79 mmol), potassium carbonate (1.32 g, 9.56 mmol), and trimethyl phosphonoacetate (1.05 g, 5.77 mmol) in water (2.5 ml) was vigorously stirred at
- 20 ambient temperature for 1 hour. The precipitate was filtered and carefully washed with methanol. The methanol extract was evaporated to give the title compound (0.66 g, 52%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.18-7.96 (4H, m); 8.83 (1H, d, J=16.0 Hz).

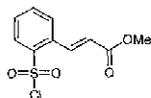
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 187 -

Example 153

3-(2-Chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (33)

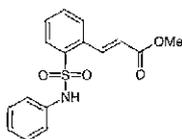


To a solution of 2-(2-methoxycarbonyl-vinyl)benzenesulfonate (32) (0.63 g, 2.38 mmol) in benzene (2 ml) thionyl chloride (1.43 g, 12.00 mmol) and three drops of dimethylformamide were added, and the resultant suspension was stirred at reflux temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue was dissolved in benzene (5 ml). The benzene solution was filtered and the filtrate was evaporated to give the title compound (0.47 g, 71%) as an oil.

10

Example 154

3-(2-Phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (34a)



To a mixture of aniline (0.33 g, 3.53 mmol) and pyridine (1 ml) a solution of 3-(2-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (33) (0.45 g, 1.72 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added and the resultant solution was stirred at 50°C for 1 hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 10% HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with ethyl acetate – chloroform (1:7, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.33 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.86 (3H, s); 6.27 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.89 (1H, br s); 6.87-7.67 (8H, m); 7.94-8.13 (1H, m); 8.49 (1H, d, J=16.0 Hz).

25

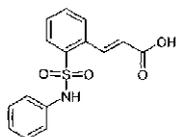
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 188 -

Example 155

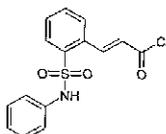
## 3-(2-Phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (35a)



- 3-(2-phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (34a) (0.30 g, 0.94 mmol) was dissolved in methanol (4 ml), 1N NaOH solution (2.82 ml, 2.82 mmol) was added and the resultant solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 10% HCl solution and stirred at ambient temperature for 1 hour. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound (0.2 g, 70%) was obtained as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.40 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.93-7.32 (5H, m); 7.45-8.00 (5H, m); 8.47 (1H, d, J=16.0 Hz); 10.59 (1H, br s).

Example 156

- 15 3-(2-Phenylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (36a)

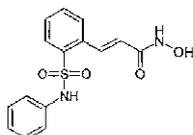


- To a suspension of 3-(2-phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (35a) (0.18 g, 0.59 mmol) in dichloromethane (3.0 ml) oxalyl chloride (0.18 ml, 2.06 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.19g, 99%).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 189 -

**Example 167****N-Hydroxy-3-(2-phenylsulfamoylphenyl)acrylamide (37a) (PX116242)**

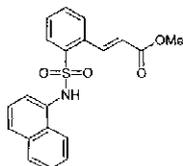
To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.21 g, 3.01 mmol) in  
5 tetrahydrofuran (4.0 ml) a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (2.6 ml) was added and the  
resultant mixture was stirred at ambient temperature for 25 min. To the reaction  
mixture a 3-(2-phenylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (36a) (0.19 g, 0.59 mmol)  
solution in tetrahydrofuran (2.5 ml) was added and the mixture was stirred at  
10 ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between  
ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water  
and saturated NaCl, and the solvent was removed. The residue was washed with  
diethyl ether and crystallised from acetonitrile to give the title compound (0.056 g,  
30%) as white crystals, m.p. 205-206.5°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 6.37  
(1H, d,  $J=16.0$  Hz); 6.99-8.04 (10H, m); 8.23 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 10.55 (1H, s);  
15 10.83 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry  $\text{C}_{18}$  column: impurities 6.4%  
(column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH  
2.5, 30:70; sample concentration 0.2 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector UV 220  
nm). Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ , %: C 56.28, H 8.75, N 4.47. Found,  
%: C 55.63, H 9.07, N 4.36.

20

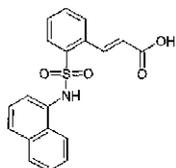
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 190 -

**Example 158**3-[2-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**34b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(2-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**33**) and 1-aminonaphthalene, yield 59%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO), δ: 3.76 (3H, s); 6.22 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.88-7.85 (11H, m); 7.94-8.12 (1H, m); 8.51 (1H, d, J=16.0 Hz).

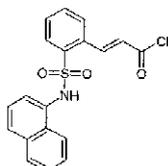
**Example 159**10 3-[2-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**35b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**34b**) and sodium hydroxide, yield 41%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.16 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.18-7.95 (12H, m); 8.29 (1H, d, J=16.0 Hz); 10.54 (1H, br s).

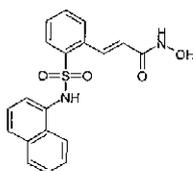
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 191 -

**Example 160**3-[2-(Naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**36b**)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**35b**) and oxalyl chloride in a form of a crude product, yield ca. 98%.

**Example 161**N-Hydroxy-3-[2-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**37b**) (**PX117447**)

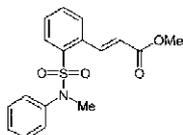
- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(naphthalen-1-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**36b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 38%, m.p. 186-187°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.29 (1H, d, J=15.0 Hz); 7.17-8.16 (11H, m); 8.36 (1H, d, J=15.0 Hz); 9.14 (1H, br s); 10.57 (1H, s); 10.83 (1H, s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 6.4% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer, pH 2.5, 35:65; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.6 ml/min; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + 0.4 H<sub>2</sub>O, %: C 60.76, H 4.51, N 7.46. Found, %: C 60.46, H 4.35, N 7.69.

20

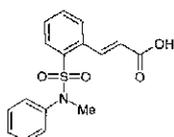
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

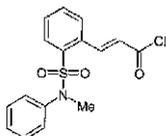
- 192 -

**Example 162**3-[2-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**34c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(2-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (**33**) and N-methylaniline, yield 54%.  
 5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.13 (3H, s); 3.67 (3H, s); 6.29 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.01-7.45 (5H, m); 7.52-8.09 (5H, m).

**Example 163**10 3-[2-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**35c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**34c**) and sodium hydroxide, yield 48%.  
 15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 3.17 (3H, s); 6.28 (1H, d,  $J=16.0$  Hz); 7.06-7.42 (5H, m); 7.53-8.20 (6H, m).

**Example 164**3-[2-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**36c**)

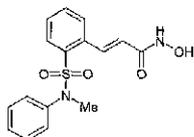
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 193 -

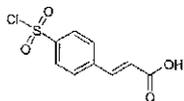
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**35c**) and oxalyl chloride in a form of the crude product, yield ca. 99%.

5

**Example 165**N-Hydroxy-3-[2-(methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**37c**) (PX117448)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[2-(methyl-phenyl-sulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**36c**) and hydroxylamine

- 10 hydrochloride, yield 40%, m.p. 144.5-145.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.16 (3H, s); 6.32 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00-7.86 (9H, m); 8.09 (1H, d, J=16.0 Hz); 9.12 (1H, br s); 10.80 (1H, s). HPLC analysis on Zorbax SB C<sub>18</sub> column: impurities 1.0% (column size 4.6x150 mm; mobile phase methanol-0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 50:50 to 90:10; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min;
- 15 detector UV 230 nm). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S \* 0.7 H<sub>2</sub>O, %: C 55.70, H 5.08, N 8.12. Found, %: C 55.17, H 4.65, N 8.05.

**Example 166**3-(4-Chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (**42**)

20

To neat chlorosulfonic acid (5.3 ml, 80 mmol) at 0-5°C temperature slowly cinnamic acid (**41**) (1.47 g, 10 mmol) was added. As the reaction proceeded hydrogen chloride gas evolved. The reaction mixture was stirred successively at 0°C for 1 hour, at ambient temperature for 2 hours and at 40-42°C for 2 hours.

- 25 The dark, viscous syrup was poured onto ice, the precipitated solid was filtered

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

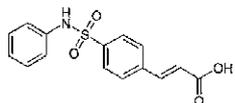
- 194 -

and washed with water. The title compound (0.5 g, 20%) as a white solid was obtained. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.55 (1H, d, J=16 Hz); 7.58 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.65 (4H, s); 8.15 (1H, br s).

5

Example 167

## 3-(4-Phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (43a)

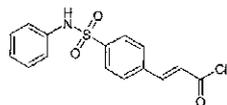


To a mixture of aniline (0.35 g, 3.75 mmol) and pyridine (1 ml) a solution of 3-(4-chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (42) (0.45 g, 1.82 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added and the resultant solution was stirred at 40°C for 1 hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 6N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (0.30 g, 54%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.93-7.43 (5H, m); 7.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.79 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J=8.0 Hz); 10.35 (1H, s).

15

Example 168

## 3-(4-Phenylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (44a)



20

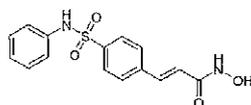
To a suspension of 3-(4-phenylsulfamoyl-phenyl)-acrylic acid (43a) (0.25 g, 0.82 mmol) in dichloromethane (4.7 ml) oxalyl chloride (0.32 ml, 3.68 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.24g, 92%).

25

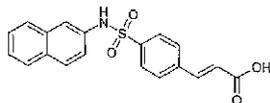
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 195 -

**Example 169****N-Hydroxy-3-(4-phenylsulfamoylphenyl)-acrylamide (45a) (PX117450)**

- To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.21 g, 3.01 mmol) in tetrahydrofuran (4.0 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2.6 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 25 min. To the reaction mixture a 3-(4-phenylsulfamoyl-phenyl)-acryloyl chloride (44a) (0.19 g, 0.59 mmol) solution in tetrahydrofuran (2.5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed. The residue was washed with diethyl ether to give the title compound (0.074 g, 39%) as white crystals, m.p. 176-177.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.54 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.96-7.32 (5H, m); 7.47 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.76 (4H, s); 9.14 (1H, br s); 10.29 (1H, br s); 10.86 (1H, s). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80. Found, %: 55.82, H 4.38, N 9.01.

**Example 170****3-[4-(Naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (43b)**

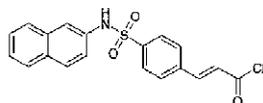
- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(4-chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (42) and 2-aminonaphthalene, yield 49%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.62 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.19 (1H, dd, J=8.0 and 2.0 Hz); 7.34-8.14 (11H, m); 10.32 (1H, br s).

25

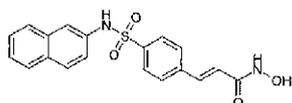
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

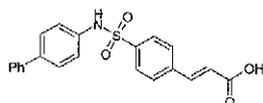
- 196 -

**Example 171**3-[4-(Naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44b**)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43b**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 98% (yellow oil).

**Example 172**N-Hydroxy-3-[4-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**45b**) (PX117736)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(naphthalen-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 25%. M.p. 198.5-199.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.54 (1H, d, J= 16.0 Hz); 7.16 (1H, dd, J=8.0 and 2.0 Hz); 7.29-8.12 (11H, m); 9.11 (1H, br s); 10.07 (1H, s); 10.87 (1H, s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1.8 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 254 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + 0.2 H<sub>2</sub>O, %: C 61.34, H 4.44, N 7.53. Found, %: C 60.96, H 4.28, N 7.56.

**Example 173**3-[4-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43c**)

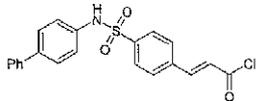
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 197 -

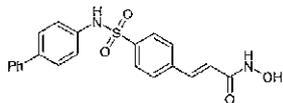
Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(4-chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (**42**) and 4-aminobiphenyl, yield 67%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.62 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.25-7.75 (9H, m); 7.77-7.95 (4H, m); 10.46 (1H, br s).

5

**Example 174**3-[4-(Biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43c**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 79% (yellow oil).

10

**Example 175**N-Hydroxy-3-[4-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**45c**) (PX117792)

15

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(biphenyl-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44c**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 32%. M.p. 211-211.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.53 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.32-7.69 (8H, m); 7.72-7.92 (4H, m); 9.09 (1H, br s); 10.45 (1H, s); 10.85 (1H, br s). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 3% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 50 to 100% (10 min); detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 0.65 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, %: C 63.94, H 4.60, N 7.10. Found, %: C 63.51, H 4.37, N 7.11.

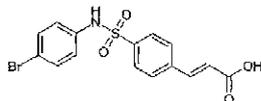
20

25

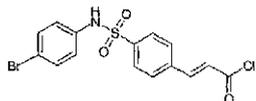
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 198 -

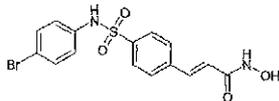
**Example 176**3-[4-(4-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43d**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(4-chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (**42**) and 4-bromoaniline, yield 66%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.09 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.73-7.85 (4H, m); 10.49 (1H, br s).

**Example 177**10 3-[4-(4-Bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44d**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(4-bromophenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43d**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 91% (yellow oil).

15

**Example 178**N-Hydroxy-3-[4-(4-bromo-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**45d**) (**PX117795**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(4-bromophenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44d**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 59%. M.p. 219-220.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.54 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.05 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.63-7.87 (4H, m); 9.11 (1H, br s); 10.45 (1H, s); 10.83 (1H, br s).

20

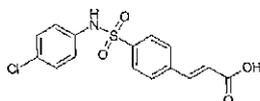
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 199 -

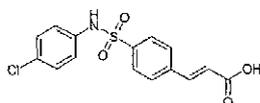
HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: Impurities 3 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile -0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> gradient from 30 to 100% (15 min); detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 0.65 mg/ml).  
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 45.35, H 3.30, N 7.05. Found, %: C 45.44, H

5 3.28, N 7.05.

Example 1793-[4-(4-Chloro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43e**)

- 10 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(4-chlorosulfonyl-phenyl)-acrylic acid (**42**) and 4-chloroaniline, yield 83%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.63 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.09 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.72 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.84 (2H, d, J=8.0 Hz); 10.47 (1H, br s).

15

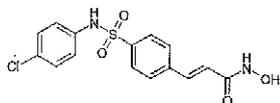
Example 1803-[4-(4-Chloro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44e**)

- 20 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(4-chloro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylic acid (**43e**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 71% (yellow oil).

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

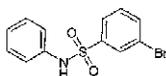
- 200 -

**Example 181**N-Hydroxy-3-[4-(4-chloro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acrylamide (**45e**) (**PX117796**)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(4-chloro-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**44e**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 33%. M.p. 201-202°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.52 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.08 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.29 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.45 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.63-7.89 (5H, m); 10.43 (1H, br s); 10.83 (1H, br s). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 6 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30 to 100% (15 min); detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 51.07, H 3.71, N 7.94. Found, %: C 51.14, H 3.70, N 7.86.

**Example 182**

- 15 3-Bromo-N-phenyl-benzenesulfonamide (**52a**)



- 3-Bromobenzenesulfonyl chloride (**51a**) (1.0 g, 3.9 mmol) was added to a mixture of aniline (0.47 g, 5.1 mmol) in acetonitrile (10 ml) and sodium carbonate (1.3 g, 12.3 mmol) in water (10 ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and the reaction product was extracted with ethyl acetate (30 ml). The extract was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and solvents were removed under reduced pressure to give the title compound (1.15 g, 94%) as an oil which solidified upon standing. M.p. 98-100°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.94-7.48 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.50-7.86 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.36 (1H, s, NH).

25

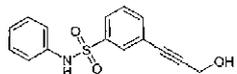
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 201 -

Example 183

## 3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (53a)

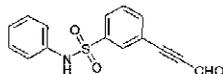


A mixture of 3-bromo-N-phenyl-benzenesulfonamide (52a) (1.0 g, 3.2 mmol),  
 5 benzene (2.4 ml), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.4 g, 0.34 mmol),  
 copper iodide (0.032 g, 0.16 mmol), triethylamine (2.4 ml, 17.2 mmol), and  
 propargyl alcohol (1.0 ml, 17.2 mmol) was refluxed under argon for 30 min. The  
 reaction mixture was diluted with 5% HCl (50 ml) and product was extracted with  
 ethyl acetate (50 ml). The extract was washed successively with 5% NaHCO<sub>3</sub>,  
 10 water and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvents were removed under reduced pressure  
 and the product was purified on silica gel with ethyl acetate – hexane (1:1, v/v) as  
 eluent. The title compound (0.59 g, 64%) was obtained as an oil. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-  
 d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 4.29 (2H, d, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 5.36 (1H, t, J=6.0 Hz, OH); 6.94-7.32  
 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.35-7.81 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.32 (1H, s, NH).

15

Example 184

## 3-(3-Oxoprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (54a)



3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (53a) (0.55 g, 1.9 mmol)  
 20 was dissolved in a solution of Dess-Martin reagent in methylene chloride (0.157  
 g/ml) (8.2 ml) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 30  
 min. The mixture was partitioned between water (50 ml) and ether (50 ml), and  
 ether solution was washed successively with 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, water, and dried  
 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvents were removed under reduced pressure to give the title  
 25 compound (0.47 g, 72%) as an oil. The crude product 54a was used in the further  
 step without an additional purification. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.96-7.41  
 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.54-8.07 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.45 (1H, s, CH); 10.41 (1H, s, NH).

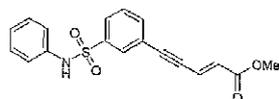
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 202 -

Example 185

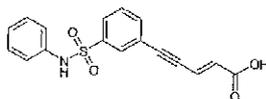
(E)-5-(3-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid methyl ester (55a)



- To a solution of trimethyl phosphonoacetate (0.81 g, 4.5 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 ml) under an argon atmosphere at 15-20°C sodium hydride (0.12 g, 5.0 mmol) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour, and a solution of 3-(3-oxoprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (54a) (0.44g, 1.5 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 ml) was added dropwise at 15-20°C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and quenched by 3% HCl (20 ml). The product was extracted with ethyl acetate (50 ml), the extract was washed with 5% NaHCO<sub>3</sub>, water and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvents were removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel with ethyl acetate - hexane (1:2, v/v) as eluent to give the title compound (0.39 g, 74%) as a white solid. M.p. 134-136°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ:
- 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 6.49 (1H, d, *J*=15.5 Hz, CH); 7.03 (1H, d, *J*=15.5 Hz, CH); 7.01-7.38 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.41-7.89 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.34 (1H, s, NH).

Example 186

(E)-5-(3-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid (56a)



- To a solution of E-5-(3-phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid methyl ester (55a) (0.34 g, 1 mmol) in methanol (3 ml) 1N solution of sodium hydroxide (3 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. Methanol was removed under reduced pressure, to the residue water (5 ml) was added and the mixture was acidified with 3% HCl. The precipitate was filtered, washed with water, and dried to give the title compound (0.31 g, 95%) as white

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 203 -

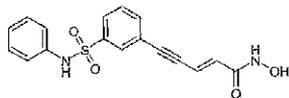
crystals. M.p. 188–190°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.36 (1H, d,  $J=15.8$  Hz, CH); 6.92 (1H, d,  $J=15.8$  Hz, CH); 7.01–7.36 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.38–7.89 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.32 (1H, s, NH).

5

Example 187

(E)-5-(3-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid hydroxyamide (58a)

(PX116238)

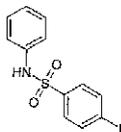


To a solution of (E)-5-(3-phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid (56a)  
 10 (0.25g 0.77 mmol) in methylene chloride (5 ml) oxalyl chloride (0.42g 3.1 mmol)  
 was added. The resultant mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature  
 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product (57a)  
 was dissolved in acetonitrile (5 ml) and the obtained solution to a mixture of  
 hydroxylamine hydrochloride (0.3 g, 4.3 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (0.3 g, 3.8 mmol) in  
 15 water (8 ml) was added. The reaction mixture was stirred for 10 min. and the  
 product was extracted with ethyl acetate (30 ml). The extract was washed with  
 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , and the aqueous phase was acidified with 3% HCl. The precipitate  
 was filtered and dried to give the title compound (0.12 g, (48%). M.p 88-90°C.  $^1\text{H}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.41 (1H, d,  $J=15.8$  Hz, CH); 6.82 (1H, d,  $J=15.8$  Hz,  
 20 CH); 6.92-7.41 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.47-8.01 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.94-11.21 (3H, br s, NH,  
 NH, OH). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C 58.58, H 4.27, N 8.01. Found:  
 C 58.12, H 4.03, N 7.80.

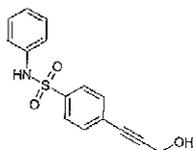
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 204 -

**Example 188**4-Iodo-N-phenyl-benzenesulfonamide (**52b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 4-iodobenzenesulfonyl chloride (**51b**) and aniline, yield 86%, m.p. 135-137°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.85-7.36 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 10.32 (1H, s, NH).

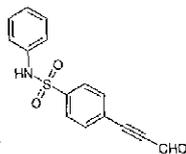
**Example 189**10 4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (**53b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 4-iodo-N-phenyl-benzenesulfonamide (**52b**) and propargyl alcohol, yield 86%, m.p. 161-163°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 4.29 (2H, d, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 5.38 (1H, t, J=6.0 Hz, OH); 6.92-7.38 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.54 (2H, d, J=9.0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 7.73 (2H, d, J=9.0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 10.29 (1H, s, NH).

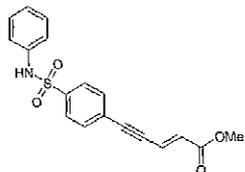
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 205 -

Example 1904-(3-Oxoprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (**54b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (**53b**) and Dess-Martin reagent, yield 70%, m.p. 161-163°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.92-7.41 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.83 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.43 (1H, s, CH); 10.42 (1H, s, NH).

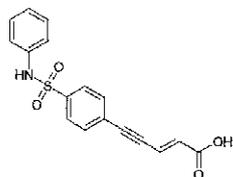
Example 191E-5-(4-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid methyl ester (**55b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 4-(3-oxoprop-1-ynyl)-N-phenylbenzenesulfonamide (**54b**) and trimethyl phosphonoacetate, yield 49%, m.p. 153-155°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 3.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 6.49 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.98 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.92-7.38 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.64 (2H, d,  $J=9.0$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.76 (2H, d,  $J=9.0$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.32 (1H, s, NH).

WO 02/30879

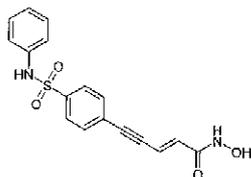
PCT/GB01/04326

- 206 -

**Example 192**5-(4-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid (**56b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from E-5-(4-phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid methyl ester (**55b**), yield 81%, m.p. 234-236°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.39 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.95 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.94-7.39 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.69 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ); 7.83 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ); 10.36 (1H, s, NH), 12.77 (1H, br s, OH).

10

**Example 193**E-5-(4-Phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid hydroxyamide (**58b**)  
(PX117453)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 5-(4-phenylsulfamoylphenyl)pent-2-en-4-ynoic acid (**56b**) via (E)-5-[4-phenylsulfamoylphenyl]-2-penten-4-ynoyl chloride (**57b**), yield 59%, m.p. 161-163°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 6.38 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.78 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, CH); 6.89-7.43 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.67 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ); 7.78 (2H, d,  $J=9.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ); 10.05 (3H, br s, NH, NH, OH). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C 58.86, H 4.21, N 8.08. Found: C 58.36, H 3.93, N 7.82.

20

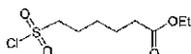
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

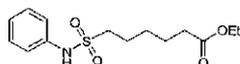
- 207 -

**Example 194****Sodium 6-ethoxy-6-oxo-1-hexanesulfonate (62b)**

- To a solution of ethyl 6-bromohexanoate (**61b**) (2.48 g, 11.0 mmol) in ethanol (8 ml) a solution of sodium sulfite (2.16 g, 20.6 mmol) in water (9 ml) was added and the resulting mixture was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the obtained solid was extracted with boiling ethanol in Soxhlet extraction apparatus for 15-20 hours. The extract was evaporated and the residue was crystallised from ethanol-diethyl ether (1:10) giving the title compound (2.71 g, 99%) in a form of a white solid material. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.05-1.78 (6H, m); 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz); 2.26 (4H, t, J=7.5 Hz); 4.05 (2H, q, J=7.2 Hz).

**Example 195****Ethyl 6-(chlorosulfonyl)hexanoate (63b)**

- Sodium 6-ethoxy-6-oxo-1-hexanesulfonate (**62b**) (1.68 g, 6.8 mmol) was mixed with phosphorus pentachloride and the mixture was carefully pestled in a mortar. After the reaction came to the end (the foaming of the reaction mixture ceased) the mixture was extracted with dry benzene (50 ml). The extract was evaporated under reduced pressure and the residue was dried in vacuum to give crude title compound (1.03 g, 61%) as a hygroscopic oil. The chloride (**63b**) was used in further reactions without additional purification.

**Example 196****Ethyl 6-(anilinosulfonyl)hexanoate (64b)**

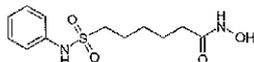
25

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 208 -

To a solution of ethyl 6-(chlorosulfonyl)hexanoate (**63b**) (0.5 g, 2.0 mmol) in benzene (5 ml) aniline (0.8 g, 8.5 mmol) was added and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether - *tert*-butylmethyl ether (3:2, v/v) as eluent to give the title compound (0.45 g, 75%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.03-1.81 (6H, m); 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.23 (2H, t, J=6.8 Hz); 3.07 (2H, t, J=7.6 Hz); 4.04 (2H, q, J=7.1 Hz); 7.00-7.47 (5H, m); 9.76 (1H, s).

Example 1976-(Anilinosulfonyl)-N-hydroxyhexanamide (**67b**) (PX117234)

To a mixture of ethyl 6-(anilinosulfonyl)hexanoate (**64b**) and hydroxylamine hydrochloride (0.43 g, 6.2 mmol) in methanol (5 ml) the 3.43 N solution of sodium methylate (2.62 ml, 9.0 mmol) in methanol was added and the reaction was stirred at ambient temperature for 40 min. The reaction mixture was poured into saturated NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (15 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated, the residue was washed with diethyl ether and crystallised from ethyl acetate. The title compound (0.3 g, 69%) was obtained as white crystals, m.p. 97-98°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.02-1.78 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (br t, 2H, J=6.4 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.06 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 6.94-7.60 (m, 5H, arom.); 8.66 (br s, 1H, NH); 9.76 (br s, 1H, NH); 10.36 (br s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.5% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 220 nm; flow rate 1.1 ml/min; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 50.33, H 6.34, N 9.78, S 11.20. Found, %: C 50.10, H 6.22, N 9.83, S 11.10.

30

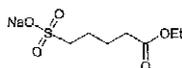
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 209 -

Example 198

Sodium 5-ethoxy-5-oxo-1-pentanesulfonate (62a)

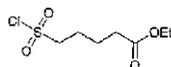


Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 5-bromopentanoate (61a) and sodium sulfite in a form of white crystals, yield 98%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz); 1.37-1.73 (4H, m); 2.12-2.56 (4H, m, partially overlapped with a signal of DMSO); 4.04 (2H, q, J=7.0 Hz).

Example 199

10

Ethyl 6-(chlorosulfonyl)pentanoate (63a)

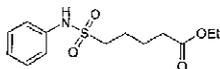


Using an analogous method, the title compound was obtained from sodium 5-ethoxy-5-oxo-1-pentanesulfonate (62a) and phosphorus pentachloride, ca. yield of the crude product 90% (hygroscopic oil).

15

Example 200

Ethyl 6-(anilinosulfonyl)pentanoate (64a)

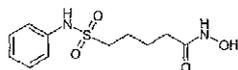


Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 6-(chlorosulfonyl)pentanoate (63a) and aniline as an oil, yield 38%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.15 (3H, t, J=7.0 Hz); 1.48-1.81 (4H, m); 2.27 (2H, t, J=6.2 Hz); 3.09 (2H, t, J=6.7 Hz); 4.04 (2H, q, J=7.0 Hz); 6.98-7.48 (5H, m); 9.78 (1H, s).

WO 02/30879

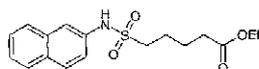
PCT/GB01/04326

- 210 -

Example 2015-(Anilinosulfonyl)-N-hydroxypentanamide (**67a**) (PX117233)

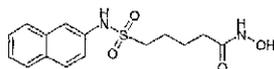
Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 6-  
 5 (anilinosulfonyl)pentanoate (**64a**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 49%,  
 m.p. 128-129°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.37-1.78  
 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (t, 2H, J=5.9 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.07 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 6.97-7.47  
 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.69 (s, 1H, NH); 9.78 (s, 1H, NH); 10.33 (s, 1H, OH). HPLC  
 analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 1.2% (column size 3.9 x 150 mm;  
 10 mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV  
 220 nm; flow rate 1.2 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for  
 C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 48.52, H 5.92, N 10.29, S 11.77. Found, %: C 48.57, H  
 5.92, N 10.21, S 11.65.

15

Example 202Ethyl 5-[(2-naphthylamino)sulfonyl]pentanoate (**64e**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl  
 6-(chlorosulfonyl)pentanoate (**63a**) and 2-naphthylamine as brown crystals, yield  
 20%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.11 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.35-1.88 (4H, m);  
 20 2.25 (2H, t, J=6.2 Hz); 3.18 (2H, t, J=6.7 Hz); 3.99 (2H, q, J=7.1 Hz); 7.27-7.97  
 (7H, m); 10.03 (1H, s).

25

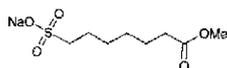
Example 203N-Hydroxy-5-[(2-naphthylamino)sulfonyl]pentanamide (**67e**) (PX117235)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

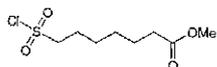
- 211 -

Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 5-[(2-naphthylamino)sulfonyl]pentanoate (**64e**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 55%, m.p. 163-164°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.39-1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.93 (t, 2H, J=6.4 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.16 (m, 2H, overlapped with a H<sub>2</sub>O signal from DMSO-d<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>); 7.30-7.61 (m, 3H, arom.); 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz, arom.); 7.76-7.99 (m, 3H, arom.); 8.67 (br s, 1H, NH); 10.00 (br s, 1H, NH); 10.31 (br s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities 1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; flow rate 1.1 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 55.89, H 5.63, N 8.69, S 9.95. Found, %: C 55.83, H 5.52, N 8.68, S 9.95.

**Example 204**Sodium 7-methoxy-7-oxo-1-heptanesulfonate (**62c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 7-bromoheptanoate (**61c**) and sodium sulfite as white crystals, yield 98%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.05-1.76 (8H, m); 2.27 (4H, t, partially overlapped with a signal of DMSO, J=6.6 Hz); 3.58 (3H, s).

20

**Example 205**Methyl 7-(chlorosulfonyl)heptanoate (**63c**)

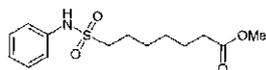
Using an analogous method, the title compound was obtained from sodium 7-methoxy-7-oxo-1-heptanesulfonate (**62c**) and phosphorus pentachloride, ca. yield of the crude product 73% (hygroscopic oil).

25

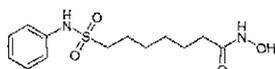
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

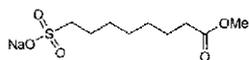
- 212 -

Example 206Methyl 7-(anilinosulfonyl)heptanoate (**64c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 7-(chlorosulfonyl)heptanoate (**63c**) and aniline as an oil, yield 53%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.05-1.83 (8H, m); 2.24 (2H, t, J=6.8 Hz); 3.06 (2H, t, J=7.4 Hz); 3.57 (3H, s); 6.97-7.45 (5H, m); 9.76 (1H, s).

Example 20710 5-(Anilinosulfonyl)-N-hydroxyheptanamide (**67c**) (PX117236)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 7-(anilinosulfonyl)heptanoate (**64c**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 74%, m.p. 94-95°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.07-1.51 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.53-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.89 (t, 2H, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.04 (t, 2H, J=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 7.03-7.40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.67 (s, 1H, NH); 9.78 (s, 1H, NH); 10.33 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.5% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 0.9 ml/min; sample concentration 0.3 mg/ml). Anal. 20 Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 51.98, H 6.71, N 9.33, S 10.67. Found, %: C 51.83, H 6.64, N 9.23, S 10.65.

Example 208Sodium 8-methoxy-8-oxo-1-octanesulfonate (**62d**)

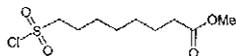
25 Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-bromooctanoate (**61d**) and sodium sulfite as white crystals, yield 98%. <sup>1</sup>H NMR

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

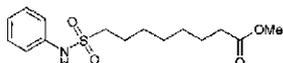
- 213 -

(DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1.00-1.76 (10H, m); 2.28 (4H, t, partially overlapped with a signal of DMSO,  $J=7.8$  Hz); 3.58 (3H, s).

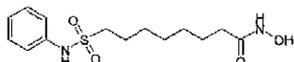
**Example 209**5 Methyl 8-(chlorosulfonyl)octanoate (**63d**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from sodium 8-methoxy-8-oxo-1-octanesulfonate (**62d**) and phosphorus pentachloride, *ca.* yield of the crude product 73% (hygroscopic oil).

10

**Example 210**Methyl 8-(anilinosulfonyl)octanoate (**64d**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-(chlorosulfonyl)octanoate (**63d**) and aniline as an oil, yield 54%.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1.01-1.80 (10H, m); 2.25 (2H, t,  $J=6.9$  Hz); 3.06 (2H, t,  $J=7.5$  Hz); 3.57 (3H, s); 6.99-7.46 (5H, m); 9.75 (1H, s).

**Example 211**20 5-(Anilinosulfonyl)-N-hydroxyoctanamide (**67d**) (PX117245)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-(anilinosulfonyl)octanoate (**64d**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 76%, *m.p.* 87-88°C (from ethyl acetate).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 1.08-1.51 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 1.52-1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.90 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3.05 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 7.02-7.39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.86 (s, 1H, NH); 9.74 (s, 1H, NH); 10.32 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry  $\text{C}_8$  column: Impurities 3% (column size 3.9 x

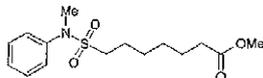
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

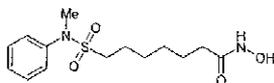
- 214 -

150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; flow rate 1.1 ml/min; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for  $C_{14}H_{22}N_2O_4S$ , %: C 53.48, H 7.05, N 8.91, S 10.20. Found, %: C 53.23, H 7.05, N 8.82, S 10.25.

5

**Example 212**Methyl 7-[(methylaniino)sulfonyl]heptanoate (**65c**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 7-(chlorosulfonyl)heptanoate (**63c**) and *N*-methylaniino as white crystals, yield 70%.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1.10-1.77 (8H, m); 2.26 (2H, t,  $J=6.8$  Hz); 3.11 (2H, t,  $J=7.4$  Hz); 3.25 (3H, s); 3.57 (3H, s); 7.24-7.51 (5H, m).

**Example 213**15 N-Hydroxy-7-[(methylaniino)sulfonyl]heptanamide (**68c**) (PX117260)

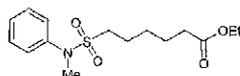
Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 7-(methylaniinosulfonyl)heptanoate (**65c**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 59%, m.p. 69-70°C (from ethyl acetate).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 1.11-1.70 (m, 8H,  $CH_2$ ); 1.91 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $CH_2$ ); 3.09 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz,  $CH_2$ ); 3.25 (s, 3H,  $CH_3$ ); 7.21-7.45 (m, 5H,  $C_6H_5$ ); 8.65 (br s, 1H, NH); 10.32 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry  $C_{18}$  column: impurities <1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 220 nm; flow rate 1.1 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for  $C_{14}H_{22}N_2O_4S$ , %: C 53.48, H 7.05, N 8.91, S 10.20. Found, %: C 53.44, H 7.05, N 8.88, S 10.13.

25

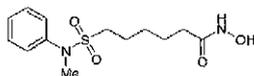
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

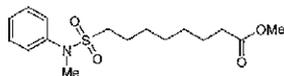
- 215 -

**Example 214**Ethyl 6-[(methylanilino)sulfonyl]hexanoate (**65b**)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 6-(chlorosulfonyl)hexanoate (**63b**) and N-methylaniline as an oil, yield 43%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.10-1.77 (8H, m); 2.28 (2H, t, J=6.8 Hz); 3.11 (2H, t, J=7.4 Hz); 3.25 (3H, s); 3.57 (3H, s); 7.24-7.51 (5H, m).

**Example 215**10 N-Hydroxy-6-[(methylanilino)sulfonyl]hexanamide (**68b**) (PX117410)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 6-(methylanilinosulfonyl)hexanoate (**65b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 40%, m.p. 121-122°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.13-1.72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.09 (t, 2H, J=7.8 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.22-7.46 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.68 (s, 1H, NH); 10.35 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities ~6% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase methanol - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 50:50 to 90:10; detector UV 230 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 51.98, H 6.71, N 9.33, S 10.67. Found, %: C 51.76, H 6.63, N 9.29, S 10.63.

**Example 216**25 Methyl 8-[(methylanilino)sulfonyl]octanoate (**65d**)

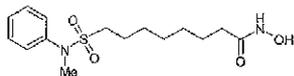
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 216 -

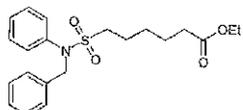
Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-(chlorosulfonyl)octanoate (**63d**) and N-methylaniline as an oil, yield 68%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.05-1.76 (10H, m); 2.27 (2H, t, J=7.0 Hz); 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz); 3.25 (3H, s); 3.57 (3H, s); 7.23-7.51 (5H, m).

5

Example 217N-Hydroxy-8-[(methylanilino)sulfonyl]octanamide (**68d**) (PX117411)

Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-(methylanilinosulfonyl)octanoate (**65d**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 66%, m.p. 65.5-66.5°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.06-1.72 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (t, 2H, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.09 (t, 2H, J=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.21-7.50 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.64 (s, 1H, NH); 10.31 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C<sub>18</sub> column: impurities ~6% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase methanol - 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 50:50 to 90:10; detector UV 230 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 0.7 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 54.86, H 7.37, N 8.53, S 9.76. Found, %: C 54.68, H 7.30, N 8.55, S 9.70.

20

Example 218Ethyl 6-[(benzylanilino)sulfonyl]hexanoate (**66b**)

To a cold solution (ice bath) of ethyl 6-(anilinosulfonyl)hexanoate (**64b**) (0.86 g, 2.88 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (5 ml) a 60% suspension of sodium hydride in mineral oil (0.12 g, 3.0 mmol) and a solution of benzylbromide (0.49 g, 2.88 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (3 ml) were added, and the resulting solution was

25

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

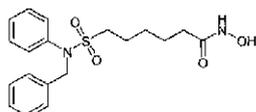
- 217 -

stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction mixture was poured into water and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether - *tert*-butylmethyl ether (3:2, v/v) as eluent to give the title compound (0.56 g, 50%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1.16 (3H, t,  $J=7.0$  Hz); 1.21-1.87 (6H, m); 2.27 (2H, t,  $J=6.6$  Hz); 3.21 (2H, t, partially overlapped with a signal of  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $J=7.6$  Hz); 4.05 (2H, q,  $J=7.0$  Hz); 4.89 (2H, s); 7.14-7.58 (10H, m).

10

**Example 219**

6-[(Benzylanilino)sulfonyl]-N-hydroxyhexanamide (69b) (PX117414)

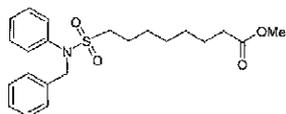


Using an analogous method, the title compound was obtained from ethyl 6-  
 15 [(benzylanilino)sulfonyl]hexanoate (**66b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 93%, m.p. 129-129.5°C (from ethyl acetate).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 1.11-1.56 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.61-1.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.93 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3.19 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 4.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.16-7.41 (m, 10H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.67 (s, 1H, NH); 10.36 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry  $\text{C}_{18}$  column: impurities  
 20 3% (column size 3.9 x 150 mm; acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 220 nm; flow rate 1.2 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , %: C 60.62, H 6.43, N 7.44, S 8.52. Found, %: C 60.37, H 6.35, N 7.45, S 8.46.

WO 02/30879

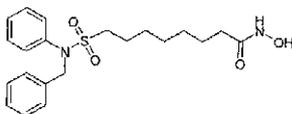
PCT/GB01/04326

- 218 -

**Example 220**Methyl 8-[(benzylaniilino)sulfonyl]octanoate (**66d**)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-  
 5 (anilinosulfonyl)octanoate (**64d**), 60% suspension of sodium hydride in mineral oil, and benzylamine as white crystals, yield 23%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1.06-1.87 (10H, m); 2.28 (2H, t, J=6.8 Hz); 3.21 (2H, t, J=7.8 Hz); 3.58 (3H, s); 4.89 (2H, s); 7.14-7.45 (10H, m).

10

**Example 221**8-[(Benzylaniilino)sulfonyl]-N-hydroxyoctanamide (**69d**) (PX117412)

- Using an analogous method, the title compound was obtained from methyl 8-  
 [(benzylaniilino)sulfonyl]octanoate (**66d**) and hydroxylamine hydrochloride, yield  
 15 83%, m.p. 119-119.5°C (from ethyl acetate). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1.11-1.57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.60-1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.93 (t, 2H, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.20 (t, 2H, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 7.17-7.41 (m, 10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.67 (s, 1H, NH); 10.34 (s, 1H, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 5.6% (column size 3.9 x 150 mm; acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5),  
 20 50:50; detector UV 220 nm; flow rate 1.3 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S \* 0.25 H<sub>2</sub>O, %: C 61.67, H 7.02, N 6.85, S 7.84. Found, %: C 61.50, H 6.87, N 6.85, S 7.89.

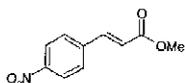
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 219 -

Example 222

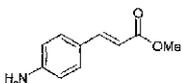
3-(4-Nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (72)



Thionyl chloride (28.8 ml, 0.4 mol) was added dropwise to methanol (450 ml) at -  
5 10°C temperature. To the obtained solution was added 3-(4-nitrophenyl)-acrylic  
acid (71) (38.63 g, 0.2 mol) and the reaction mixture was stirred at 0°C for 3  
hours, at ambient temperature for 24 hours and at 40°C for 1 hour. The resulting  
precipitate was filtered, washed with methanol (2 x 10 ml) and dried affording the  
title compound in a form of yellow crystals (39.55 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  
10 HMDSO), δ: 3.69 (2H, br s); 3.77 (3H, s); 6.87 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.67-8.39 (5H,  
m).

Example 223

3-(4-Amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (73)



15 A mixture of 3-(4-nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (72) (39.54 g, 0.191 mol)  
and SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (220 g, 0.98 mol) in anhydrous ethanol (300 ml) was heated at  
50°C for 1 hour and at 75°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool  
to 10°C, treated with 20% NaOH solution to pH 8-9, and extracted with ethyl  
20 acetate (3 x 200 ml). The organic extract was washed with saturated NaCl (3 x  
150 ml), dried (MgSO<sub>4</sub>), and evaporated under reduced pressure.  
Recrystallization from isopropanol (180 ml) afforded pure title compound in a form  
of yellowish crystals (17.938 g, 53%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.64 (3H,  
s); 5.73 (2H, s); 6.22 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.57 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.38 (2H, d,  
25 J=8.0 Hz); 7.50 (1H, d, J=16.0 Hz).

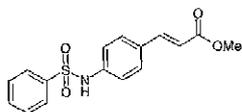
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 220 -

Example 224

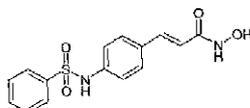
3-(4-Benzenesulfonylamino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (74)



- To a suspension of 3-(4-amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (73) (1.740 g, 6.18 mmol) in methylene chloride (10 ml) benzenesulfonyl chloride (1.094 g, 6.20 mmol) and pyridine (0.563 g, 7.00 mmol) were added. The resulting suspension was stirred at 15°C for 24 hours and filtrated. The precipitate was washed with methylene chloride (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> solution (10 ml), and water (2 x 20 ml). The obtained solid was dried to give the title compound (1.962 g, 75%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.71 (3H, s); 6.51 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.57-8.11 (10H, m); 10.59 (1H, s).

Example 225

3-(4-Benzenesulfonylamino-phenyl)-N-hydroxyacrylamide (75) (PX106499)



- To a mixture, consisting of dioxane (25 ml), methanol (3 ml), and water (1 ml), hydroxylamine hydrochloride (0.834 g, 12 mmol) and NaOH (0.960 g, 24 mmol) followed by 3-(4-benzenesulfonylamino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (74) (1.735 g, 4.1 mmol) were added. The resulting mixture was vigorously stirred at ambient temperature for 24 hours and evaporated under reduced pressure. The residue was mixed with warm (50°C) water and filtered. The aqueous solution was acidified with hydrochloric acid to pH 4 and filtered. The precipitate was washed with water (2 x 10 ml), ethyl acetate (10 ml), and crystallised from acetonitrile (15 ml) to give title compound as a yellow solid (0.405 g, 31%). M.p. 189-191°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.30 (d, 1H, J=15.8 Hz); 7.12 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.32

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

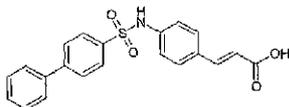
- 221 -

(d, 1H, J=15.8 Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.48-7.86 (6H, m); 9.01 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 10.72 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 1.8% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30:70 to 100:0; sample concentration 1.0 mg/ml; detector UV 220 nm). Anal.

- 5 Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 56.59, H 4.43, N 8.80, S 10.07. Found, %: C 56.03, H 4.24, N 8.66, S 10.02.

Example 226

## 3-[4-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (82a)



10

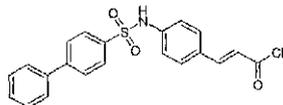
To a solution of 3-(4-aminophenyl)-acrylic acid hydrochloride (81) (0.3 g, 1.5 mmol) in dioxane (10 ml) and 0.63 M NaHCO<sub>3</sub> (9.56 ml, 6.0 mmol) biphenyl-4-sulfochloride (0.5 g, 1.78 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 60 min. The reaction mixture was partitioned between

15 ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated and the residue was crystallised from acetonitrile to give the title compound (0.27 g, 47%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6.37 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.36-7.80 (6H, m); 7.86 (6H, m); 10.66 (1H, br s).

20

Example 227

## 3-[4-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (83a)



To a suspension of 3-[4-(biphenyl-4-sulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (82a)

- 25 (0.27 g, 0.71 mmol) in dichloromethane (3 ml) oxalyl chloride (0.3 ml, 3.39 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred

WO 02/30879

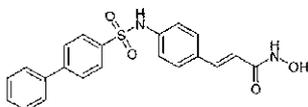
PCT/GB01/04326

- 222 -

at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.277 g, 98%).

Example 228

- 5 (E)-N-Hydroxy-3-[4-(4-biphenylsulfonylamino)-phenyl]-2-propenamide (**84a**)  
(PX117793)



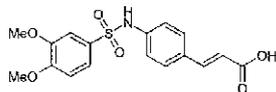
- To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.27 g, 3.88 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[3-(3-methoxy-phenylsulfonyl)-phenyl]-acryloyl chloride (**83a**) (0.27 g, 0.68 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from acetonitrile and washed with diethyl ether affording the title compound as a white solid (0.1 g, 37%). M.p. 190-191.5°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 6.29 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.16 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.24-7.78 (8H, m); 7.86 (4H, m); 8.94 (1H, br s); 10.57 (1H, s); 10.66 (1H, br s). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 4% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile -0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, gradient from 30 to 100%; sample concentration 0.2 mg/ml; flow rate 1.0 ml/ min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 63.94, H 4.60, N 7.10. Found, %: C 63.64, H 4.45, N 7.00.

25

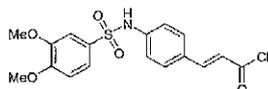
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 223 -

**Example 229**3-[4-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**82b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-(4-aminophenyl)-acrylic acid hydrochloride (**81**) and 3,4-dimethoxybenzenesulfonyl chloride as a white solid, yield 56%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.74 (3H, s); 3.77 (3H, s); 6.34 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.94–7.69 (8H, m); 10.36 (1H, br s).

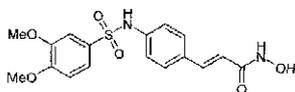
**Example 230**10 3-[4-(3,4-Dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**83b**)

Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acrylic acid (**82b**) and oxalyl chloride, yield of the crude product ca. 76%.

15

**Example 231**

(E)-N-Hydroxy-3-[4-(3,4-dimethoxyphenylsulfonylamino)-phenyl]-2-propenamide (**84b**) (PX117794)



20 Using an analogous method, the title compound was obtained from 3-[4-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonylamino)-phenyl]-acryloyl chloride (**83b**) and hydroxylamine hydrochloride, yield 35%. M.p. 178.5-179°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 3.78 (3H, s); 6.32 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00-7.65 (8H, m); 8.98 (1H, br s); 10.32 (1H, br s); 10.69 (1H, s). HPLC analysis on Zorbax SB-C18

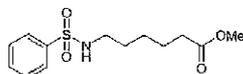
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 224 -

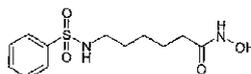
column: impurities 3.5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile – 0,1 M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/ min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S, %: C 53.96, H 4.79, N 7.40. Found, %: C 53.58, H 4.56, N 7.62.

5

Example 2326-Benzenesulfonylamino hexanoic acid methyl ester (**93a**)

Benzenesulfonyl chloride (**92a**) (0.88 g, 5.0 mmol) was added to the mixture of methyl 6-amino hexanoate hydrochloride (**91**) (1.82 g, 10 mmol) in acetonitrile (10 ml) and sodium carbonate (2.6 g, 24.6 mmol) in water (10 ml). The mixture was stirred for 6 hours at ambient temperature, and the product was extracted with ethyl acetate (30 ml). The extract was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and solvents were removed under reduced pressure. The product was chromatographed on silica gel with ethyl acetate – hexane (1:2) as eluent. The title compound was obtained as oil (1.28 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90-1.63 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 2.21 (2H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.71 (2H, q, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N); 3.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 7.40-7.72 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.72-7.89 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>).

20

Example 2336-Benzenesulfonylamino hexanoic acid hydroxyamide (**94a**) (**PX106522**)

By an analogous method, the title compound was obtained from 6-benzenesulfonylamino hexanoic acid methyl ester (**93a**). Yield 47%, m.p. 80-82°C. <sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.98-1.58 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 1.87 (2H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.69 (2H, q, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N); 7.38-7.69 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH); 7.69-7.87 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 8.58 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile –

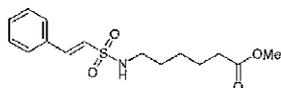
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 225 -

0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for  $C_{12}H_{18}N_2O_4S$ : C 50.33, H 6.34, N 9.78. Found: C 50.48, H 6.25, N 9.69.

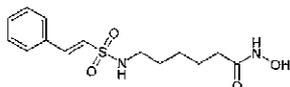
5

Example 2346-(E-2-Phenylethanesulfonylamino)hexanoic acid methyl ester (**93b**)

By an analogous method, the title compound was obtained from 2-phenylethanesulfonyl chloride (**92b**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride

(**91**) by the method of example 2, yield 56%, m.p. 47-49°C.  $^1H$  NMR  $\delta$ H (90 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98-1.66 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 1.91 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.83 (2H, t, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.59 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 7.14 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.33 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.33-7.89 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

15

Example 2356-(2-Phenylethanesulfonylamino)hexanoic acid hydroxyamide (**94b**) (**PX117429**)

By an analogous method, the title compound was obtained from 6-(E-2-phenylethanesulfonylamino)hexanoic acid methyl ester (**93b**). Yield 62%, m.p.

20 107-109°C.  $^1H$  NMR  $\delta$ H (90 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03-1.670 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 2.25 (2H, t, J=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.86 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 7.13 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.36 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.36-7.87 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.38-9.43 (3H, br s, NH, NH, OH). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities <1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 0.11 mg/ml). Anal. Calcd for  $C_{14}H_{20}N_2O_4S$ : C 53.83, H 6.45, N 8.97. Found: C 53.30, H 6.32, N 8.53.

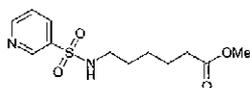
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 226 -

Example 236

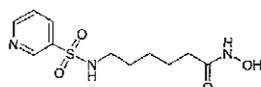
6-(Pyridine-3-sulfonylamino)hexanoic acid methyl ester (93c)



Pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (**92c**) (1.8 g, 5.0 mmol) was added to a solution of methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**91**) (1.82 g, 10 mmol) and triethylamine (3.03 g, 30 mmol) in acetonitrile (30 ml). The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature, filtered and solvents were removed under reduced pressure. The oily product was dissolved in water (15 ml) and extracted with ethyl ether (50 ml). The extract was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvents were removed under reduced pressure. The title compound (1.09 g, 76%) was obtained as oil and was used for the next step without an additional purification. <sup>1</sup>H NMR δH (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.80-1.51 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 1.83 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.76 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N); 3.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 7.54 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.12 (1H, dt, J=2.0 Hz, J=8.2 Hz, C<sub>6</sub>HN); 8.61 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=5.0 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz, C<sub>6</sub>HN).

Example 2376-(Pyridine-3-sulfonylamino)hexanoic acid hydroxyamide oxalate (**94c**)

(PX117432)



A solution of sodium methylate (12 mmol) in methanol (10 ml) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.56 g, 8 mmol) in methanol (16 ml). The mixture was stirred for 10 min, and NaCl was filtered off. 6-(Pyridine-3-sulfonylamino)hexanoic acid methyl ester (**93c**) (0.58 g, 2 mmol) was added to the filtrate and the mixture was left to stand overnight at ambient temperature. The precipitate was filtered off, dissolved in water (20 ml) and oxalic acid (0.36 g, 4 mmol) was added to the solution. Water was removed under reduced pressure

WO 02/30879

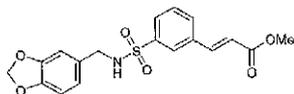
PCT/GB01/04326

- 227 -

and the product was crystallised from methanol. The title compound (0.33 g, 44%) was obtained as white solid. M.p. 132-134°C. <sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.78-1.49 (6H, m, CH<sub>2</sub>); 1.83 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.76 (2H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N); 7.54 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.2 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.12 (1H, dt, J=2.0 Hz, J=8.2 Hz, C<sub>6</sub>HN); 8.61 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=5.0 Hz, C<sub>5</sub>HN); 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz, C<sub>6</sub>HN). HPLC analysis on Symmetry C<sub>18</sub> column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 5:95; detector UV 254 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* (COOH)<sub>2</sub>: C 41.38, H 5.07, N 11.13. Found: C 41.53, H 5.10, N 19.83.

**Example 238**

3-{3-[[Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl]-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester



15 A solution of 3-(3-chlorosulfonylphenyl)acrylic acid methyl ester (0.4 g, 1.53 mmol) in dioxane (5 ml) was added to a mixture of piperonylamine (0.23 g, 1.52 mmol) in dioxane (1 ml) and NaHCO<sub>3</sub> (0.25 g, 3.06 mmol) in water (3 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature until the completion of the reaction (control by TLC). The reaction mixture was evaporated and the residue

20 was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.47 g, 81%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 3.96 (2H, d, J=6.4 Hz); 5.94 (2H, s); 6.66-6.85 (3H, m); 6.71 (1H, d, J=16.4 Hz); 7.49-8.07 (5H, m); 8.14 (1H, br t, J=6.4 Hz).

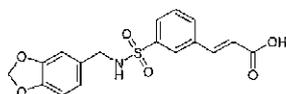
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 228 -

**Example 239**

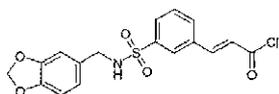
3-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid



To a suspension of 3-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.47 g, 1.25 mmol) in methanol (6 ml) 1N NaOH solution (3.75 ml, 3.75 mmol) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and stirred for 30 min. The precipitated solid was filtered, washed with water and dried in desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. The title compound was obtained as a white solid (0.39 g, 87%).

**Example 240**

3-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acryloyl chloride



To a suspension of 3-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-acrylic acid (0.39 g, 1.08 mmol) in dichloromethane (4 ml) oxalyl chloride (0.28 ml, 3.24 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.41 g, quant.).

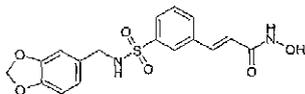
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 229 -

**Example 241**

3-[(3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfonyl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide  
(PX117226)



- 5 To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.37 g, 5.40 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (4.5 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 min. To the reaction mixture a solution of crude 3-[(3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-sulfonyl)-phenyl]-acryloyl chloride (0.41 g) in tetrahydrofuran (4 ml) was added and the mixture
- 10 was stirred at ambient temperature for one hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, then the solvent was removed. The residue was crystallised from ethyl acetate and washed with diethyl ether affording the title compound (0.14 g, 35%). M.p. 163°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ:
- 15 3.92 (2H, d, J= 6.4 Hz); 5.92 (2H, s); 6.49 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.67 (3H, s); 7.34-7.89 (5H, m); 8.12 (1H, t, J= 6.4 Hz); 9.07 (1H, br s); 10.78 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C<sub>8</sub> column: impurities 3.5% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; sample concentration 0.25 mg/ml; flow rate 1.2 ml/min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd
- 20 for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S, %: C 54.25, H 4.28, N 7.44. Found, %: C 54.19, H 4.20, N 7.33.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 230 -

Biological Activity

Candidate compounds were assessed for their ability to inhibit deacetylase activity (biochemical assays) and to inhibit cell proliferation (cell-based antiproliferation assays), as described below.

Primary Assay: Deacetylase Activity

Briefly, this assay relies on the release of radioactive acetate from a radioactively labelled histone fragment by the action of HDAC enzyme. Test compounds, which inhibit HDAC, reduce the yield of radioactive acetate. Signal (e.g., scintillation counts) measured in the presence and absence of a test compound provide an indication of that compound's ability to inhibit HDAC activity. Decreased activity indicates increased inhibition by the test compound.

The histone fragment was an N-terminal sequence from histone H4, and it was labelled with radioactively labelled acetyl groups using tritiated acetylcoenzyme A (coA) in conjunction with an enzyme which is the histone acetyltransferase domain of the transcriptional coactivator p300. 0.33 mg of peptide H4 (the N-terminal 20 amino acids of histone H4, synthesised using conventional methods) were incubated with His6-tagged p300 histone acetyltransferase domain (amino acids 1195-1673, expressed in *E. coli* strain BLR(DE3)pLysS (Novagen, Cat. No. 69451-3) and 3H-acetyl coA (10  $\mu$ L of 3.95 Ci/mmol; from Amersham) in a total volume of 300  $\mu$ L of HAT buffer (50 mM TrisCl pH 8, 5% glycerol, 50 mM KCl, 0.1 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 1 mM dithiothreitol (DTT) and 1 mM 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonyl fluoride (AEBSF)). The mixture was incubated at 30°C for 45 min after which the His-p300 was removed using nickel-trinitroacetic acid agarose (Qiagen, Cat No. 30210). The acetylated peptide was then separated from free acetyl coA by size exclusion chromatography on Sephadex G-15 (Sigma G-15-120), using distilled H<sub>2</sub>O as the mobile phase.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 231 -

After purification of the radiolabelled histone fragment, it was incubated with a source of HDAC (e.g., an extract of HeLa cells (a rich source of HDAC), recombinantly produced HDAC1 or HDAC2) and any released acetate was extracted into an organic phase and quantitatively determined using scintillation counting. By including a test compound with the source of HDAC, that compound's ability to inhibit the HDAC was determined.

#### HeLa Cell Extract

10 The HeLa cell extract was made from HeLa cells (ATCC Ref. No. CCL-2) by freeze-thawing three times in 60 mM TrisCl pH 8.0, 450 mM NaCl, 30% glycerol. Two cell volumes of extraction buffer were used, and particulate material was centrifuged out (20800 g, 4°C, 10 min). The supernatant extract having deacetylase activity was aliquotted and frozen for storage.

15

#### Recombinantly Produced HDAC1 and HDAC2

Recombinant plasmids were prepared as follows.

20 Full length human HDAC1 was cloned by PCR using a  $\lambda$ gt11 Jurkat cDNA library (Clontech-HL5012b). The amplified fragment was inserted into the EcoRI-SalI sites of pFlag-CTC vector (Sigma-E5394), in frame with the Flag tag. A second PCR was carried out in order to amplify a fragment containing the HDAC1 sequence fused to the Flag tag. The resulting fragment was subcloned into the  
25 EcoRI-Sac1 sites of the baculovirus transfer vector pAcHTL-C (Pharming-21466P).

Full length human HDAC2 was subcloned into pAcHLT-A baculovirus transfer vector (Pharming-21464P) by PCR amplification of the EcoRI-Sac1 fragment  
30 from a HDAC2-pFlag-CTC construct.

Recombinant protein expression and purification was performed as follows.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 232 -

HDAC1 and HDAC2 recombinant baculoviruses were constructed using BaculoGold Transfection Kit (Pharmingen-554740). Transfer vectors were co-transfected into SF9 insect cells (Pharmingen-21300C). Amplification of  
5 recombinant viruses was performed according to the Pharmingen Instruction Manual. SF9 cells were maintained in serum-free SF900 medium (Gibco 10902-096).

For protein production,  $2 \times 10^7$  cells were infected with the appropriate recombinant  
10 virus for 3 days. Cells were then harvested and spun at 3,000 rpm for 5 minutes. They were then washed twice in PBS and resuspended in 2 pellet volumes of lysis buffer (25 mM HEPES pH 7.9, 0.1 mM EDTA, 400 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF). Resuspended cells were frozen on dry ice and thawed at  
15  $37^\circ\text{C}$  3 times and centrifuged for 10 minutes at 14,000 rpm. The supernatant was collected and incubated with 300  $\mu\text{l}$  of 50% Ni-NTA agarose bead slurry (Qiagen-30210). Incubation was carried out at  $4^\circ\text{C}$  for 1 hour on a rotating wheel. The slurry was then centrifuged at 500 g for 5 minutes. Beads were washed twice in 1 ml of wash buffer (25 mM HEPES pH7.9, 0.1 mM EDTA, 150 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF). Protein was eluted 3 times in 300  $\mu\text{l}$  elution  
20 buffer (25 mM HEPES pH 7.9, 0.1 mM EDTA, 250 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF) containing increasing concentrations of imidazole: 0.2 M, 0.5 M and 1 M. Each elution was performed for 5 minutes at room temperature. Eluted protein was kept in 50% glycerol at  $-70^\circ\text{C}$ .

#### 25 Assay Method

A source of HDAC (e.g., 2  $\mu\text{L}$  of crude HeLa extract, 5  $\mu\text{L}$  of HDAC1 or HDAC2; in elution buffer, as above) was incubated with 3  $\mu\text{L}$  of radioactively labelled peptide along with appropriate dilutions of candidate compounds (1.5  $\mu\text{L}$ ) in a total volume  
30 of 150  $\mu\text{L}$  of buffer (20 mM Tris pH 7.4, 10% glycerol). The reaction was carried out at  $37^\circ\text{C}$  for one hour, after which the reaction was stopped by adding 20  $\mu\text{L}$  of 1 M HCl / 0.4 M sodium acetate. Then, 750  $\mu\text{L}$  of ethyl acetate was added, the

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 233 -

samples vortexed and, after centrifugation (14000 rpm, 5 min), 600  $\mu$ L from the upper phase were transferred to a vial containing 3 mL of scintillation liquid (UltimaGold, Packard, Cat. No. 6013329). Radioactivity was measured using a Tri-Carb 2100TR Liquid Scintillation Analyzer (Packard).

5

Percent activity (% activity) for each test compound was calculated as:

$$\% \text{ activity} = \{ (S^C - B) / (S^* - B) \} \times 100$$

10 wherein  $S^C$  denotes signal measured in the presence of enzyme and the compound being tested,  $S^*$  denotes signal measured in the presence of enzyme but in the absence of the compound being tested, and B denotes the background signal measured in the absence of both enzyme and compound being tested. The IC50 corresponds to the concentration which achieves 50% activity.

15

IC50 data for several compounds of the present invention, as determined using this assay, are also shown in Table 1, below.

20 Measurement of cell viability in the presence of increasing concentration of test compound at different time points is used to assess both cytotoxicity and the effect of the compound on cell proliferation.

#### Secondary Assay: Cell Proliferation

25 Compounds with HDAC inhibition activity, as determined using the primary assay, were subsequently evaluated using secondary cell-based assays. The following cell lines were used:

HeLa - Human cervical adenocarcinoma cell line (ATCC ref. No. CCL-2).

30

K11 - HPV E7 transformed human keratinocyte line provided by Pidder Jansen-Duerr, Institut für Biomedizinische Altersforschung, Innsbruck, Austria.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 234 -

NHEK-Ad – Primary human adult keratinocyte line (Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, USA).

- 5 JURKAT – Human T-cell line (ATCC no. TIB-152).

Assay Method

- 10 Cells were cultured, exposed to candidate compounds, and incubated for a time, and the number of viable cells was then assessed using the Cell Proliferation Reagent WST-1 from Boehringer Mannheim (Cat. No. 1 644 807), described below.

- 15 Cells were plated in 96-well plates at  $3 \cdot 10^3$  cells/well in 100  $\mu$ L of culture medium. The following day, different concentrations of candidate compounds were added and the cells incubated at 37°C for 48 h. Subsequently, 10  $\mu$ L/well of WST-1 reagent was added and the cells reincubated for 1 hour. After the incubation time, absorbance was measured.

- 20 WST-1 is a tetrazolium salt which is cleaved to formazan dye by cellular enzymes. An expansion in the number of viable cells results in an increase in the overall activity of mitochondrial dehydrogenases in the sample. This augmentation in the enzyme activity leads to an increase in the amount of formazan dye formed, which directly correlates to the number of metabolically active cells in the culture. The  
25 formazan dye produced is quantified by a scanning multiwell spectrophotometer by measuring the absorbance of the dye solution at 450 nm wavelength (reference wavelength 690 nm).

- 30 Percent activity (% activity) in reducing the number of viable cells was calculated for each test compound as:

$$\% \text{ activity} = \{ (S^C - B) / (S^* - B) \} \times 100$$

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 235 -

wherein  $S^C$  denotes signal measured in the presence of the compound being tested,  $S^A$  denotes signal measured in the absence of the compound being tested, and B denotes the background signal measured in blank wells containing medium only. The IC50 corresponds to the concentration which achieves 50% activity. IC50 values were calculated using the software package Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA), setting top value at 100 and bottom value at 0.

IC50 data for several compounds of the present invention, as determined using this assay, are also shown in Table 2, below.

Measurement of cell viability in the presence of increasing concentration of test compound at different time points is used to assess both cytotoxicity and the effect of the compound on cell proliferation.

#### 15 Biological Data

IC50 (or percent activity) data for several compounds of the present invention, as determined using the assays described above are summarised in Table 1 and Table 2, below.

| Compound |            | HDAC Inhibition<br>(IC50 unless otherwise specified) |       |       |
|----------|------------|--|-------|-------|
| No.      | Ref.       | HeLa   | HDAC1 | HDAC2 |
|          | TSA        | 5  | 15    | 17    |
|          | Oxamflatin | 38   | -     | -     |
| 1        | PX089342   | 125  | 50    | -     |
| 2        | PX089344   | 89   | -     | 172   |
| 3        | PX106499   | 35   | -     | -     |
| 4        | PX106522   | 1580   | -     | -     |
| 5        | PX117432   | 24% @ 500  | -     | -     |
| 6        | PX117780   | 125  | -     | -     |
| 7        | PX117781   | 58   | -     | -     |
| 8        | PX117793   | 50   | -     | -     |
| 9        | PX117794   | 24   | -     | -     |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 236 -

| No. | Compound Ref. | HDAC inhibition<br>(IC50 unless otherwise specified) |       |       |
|-----|---------------|--|-------|-------|
|     |               | HeLa   | HDAC1 | HDAC2 |
| 10  | PX088343      | 24% @ 1 $\mu$ M                                      | -     | -     |
| 11  | PX106684      | 19.5   | -     | 124   |
| 12  | PX106685      | 238  | -     | 600   |
| 13  | PX106844      | 15   | 29    | -     |
| 14  | PX106508      | 31   | 90    | -     |
| 15  | PX106509      | 6  | -     | -     |
| 16  | PX106510      | 12   | -     | -     |
| 17  | PX106511      | 35   | -     | -     |
| 18  | PX106512      | 22   | 458   | -     |
| 19  | PX116238      | 14   | -     | -     |
| 20  | PX116242      | 9% @ 500   | -     | -     |
| 21  | PX117225      | 640  | -     | -     |
| 22  | PX117226      | 26.3   | -     | -     |
| 23  | PX117227      | 50   | -     | -     |
| 24  | PX117228      | 7  | -     | -     |
| 25  | PX117233      | 21% @ 500  | -     | -     |
| 26  | PX117234      | 59% @ 500  | -     | -     |
| 27  | PX117235      | 40% @ 500  | -     | -     |
| 28  | PX117236      | 54% @ 500  | -     | -     |
| 29  | PX117245      | 16   | -     | -     |
| 30  | PX117250      | 192  | -     | -     |
| 31  | PX117260      | 35% @ 500  | -     | -     |
| 32  | PX117410      | 40% @ 500  | -     | -     |
| 33  | PX117411      | 39% @ 500  | -     | -     |
| 34  | PX117412      | 54% @ 500  | -     | -     |
| 35  | PX117414      | 46% @ 500  | -     | -     |
| 36  | PX117429      | 73% @ 500  | -     | -     |
| 37  | PX117445      | 2  | -     | -     |
| 38  | PX117446      | 18   | -     | -     |
| 39  | PX117447      | 3% @ 500   | -     | -     |
| 40  | PX117448      | 3% @ 500   | -     | -     |
| 41  | PX117450      | 20   | -     | -     |
| 42  | PX117453      | 46   | -     | -     |
| 43  | PX117710      | 125  | -     | -     |
| 44  | PX117712      | 14   | -     | -     |
| 45  | PX117713      | 138  | -     | -     |
| 46  | PX117715      | 10   | -     | -     |
| 47  | PX117734      | 8  | -     | -     |
| 48  | PX117735      | 6  | -     | -     |
| 49  | PX117736      | 6  | -     | -     |
| 50  | PX117773      | 67   | -     | -     |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 237 -

| Compound |          | HDAC Inhibition<br>(IC50 unless otherwise specified) |       |       |
|----------|----------|--|-------|-------|
| No.      | Ref.     | HeLa   | HDAC1 | HDAC2 |
| 51       | PX117774 | 396  | -     | -     |
| 52       | PX117775 | 16   | -     | -     |
| 53       | PX117778 | >400   | -     | -     |
| 64       | PX117779 | 250  | -     | -     |
| 55       | PX117782 | 38   | -     | -     |
| 56       | PX117787 | 67   | -     | -     |
| 57       | PX117788 | 36   | -     | -     |
| 58       | PX117789 | 30   | -     | -     |
| 59       | PX117790 | 175  | -     | -     |
| 60       | PX117791 | 250  | -     | -     |
| 61       | PX117792 | 48   | -     | -     |
| 62       | PX117795 | 13   | -     | -     |
| 63       | PX117796 | 19   | -     | -     |
| 64       | PX117798 | 50   | -     | -     |

| Compound |            | Cell Proliferation Inhibition WST-1<br>(IC50 unless otherwise specified) |      |         |        |
|----------|------------|--|------|---------|--------|
| No.      | Ref.       | HeLa   | K11  | NHEK-AD | Jurkat |
|          | TSA        | 0.350  | 0.38 | 0.2     | 0.042  |
|          | Oxamflatin | 1.1  | 4.56 | 3.53    | 0.260  |
|          | MS-275     | -  | 9.16 | 3.1     | 0.365  |
|          | SAHA       | -  | 8.82 | 5.37    | 0.750  |
| 1        | PX089342   | 4.1  | -    | -       | -      |
| 2        | PX089344   | 8.9  | -    | -       | -      |
| 3        | PX106499   | 3.8  | -    | -       | -      |
| 4        | PX106522   | 16.7   | -    | -       | -      |
| 5        | PX117432   | -  | -    | -       | -      |
| 6        | PX117780   | 16.8   | 10.5 | -       | 4.0    |
| 7        | PX117781   | 3.4  | 2.2  | -       | 0.8    |
| 8        | PX117793   | 2.0  | 2.7  | -       | 0.5    |
| 9        | PX117794   | 3.3  | 2.3  | -       | 0.6    |
| 10       | PX089343   | -  | -    | -       | -      |
| 11       | PX105684   | 2.2  | 2.4  | 1.5     | 0.2    |
| 12       | PX105685   | 7.3  | -    | -       | -      |
| 13       | PX105844   | 0.4  | -    | -       | -      |
| 14       | PX106508   | 1.6  | 3.5  | -       | 0.30   |
| 15       | PX106509   | 2.0  | 2.0  | -       | 0.33   |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 238 -

| Compound |          | Cell Proliferation Inhibition WST-1<br>(IC50 unless otherwise specified) |                |         |        |
|----------|----------|--|----------------|---------|--------|
| No.      | Ref.     | HeLa   | K11            | NHEK-AD | Jurkat |
| 16       | PX106510 | 2.3  | 4.2            | -       | 0.25   |
| 17       | PX106511 | 0.38   | 2.5            | -       | 0.235  |
| 18       | PX106512 | 1.9  | 2.4            | -       | 0.21   |
| 19       | PX116238 | 0.8  | -              | -       | -      |
| 20       | PX116242 | -  | -              | -       | -      |
| 21       | PX117225 | 11.9   | 26%@20 $\mu$ M | -       | 3.3    |
| 22       | PX117226 | 0.5  | 2.8            | -       | 0.10   |
| 23       | PX117227 | 1.2  | 4.7            | -       | 0.36   |
| 24       | PX117228 | 0.8  | 1.4            | 1.2     | 0.15   |
| 25       | PX117233 | -  | -              | -       | -      |
| 26       | PX117234 | -  | -              | -       | -      |
| 27       | PX117235 | -  | -              | -       | -      |
| 28       | PX117236 | -  | -              | -       | -      |
| 29       | PX117245 | 0.31   | -              | 0.52    | 1.1    |
| 30       | PX117250 | 7.8  | -              | -       | 1.0    |
| 31       | PX117260 | -  | -              | -       | -      |
| 32       | PX117410 | -  | -              | -       | -      |
| 33       | PX117411 | -  | -              | -       | -      |
| 34       | PX117412 | -  | -              | -       | -      |
| 35       | PX117414 | -  | -              | -       | -      |
| 36       | PX117429 | -  | -              | -       | -      |
| 37       | PX117445 | 1.1  | 1.2            | 0.75    | 0.13   |
| 38       | PX117446 | 6.0  | 3.7            | -       | 0.43   |
| 39       | PX117447 | 77.8   | -              | -       | -      |
| 40       | PX117448 | 88.9   | -              | -       | -      |
| 41       | PX117450 | 1.6  | -              | -       | -      |
| 42       | PX117453 | 5.7  | 4.2            | -       | 1.1    |
| 43       | PX117710 | 5.0  | 4.0            | -       | 0.42   |
| 44       | PX117712 | 1.1  | 0.65           | -       | 0.13   |
| 45       | PX117713 | 5.1  | 9.2            | -       | 0.62   |
| 46       | PX117715 | 1.5  | 0.93           | -       | 0.29   |
| 47       | PX117734 | 2.1  | 0.88           | -       | 0.079  |
| 48       | PX117735 | -  | 3.1            | -       | 0.074  |
| 49       | PX117736 | -  | 0.80           | -       | 0.12   |
| 50       | PX117773 | 3.4  | 6.2            | -       | 1.2    |
| 51       | PX117774 | 6.4  | 7.0            | -       | 1.0    |
| 52       | PX117775 | 2.1  | 5.3            | -       | 0.53   |
| 53       | PX117778 | -  | >30            | -       | >10    |
| 54       | PX117779 | 9.6  | 1.4            | -       | 1.1    |
| 55       | PX117782 | 2.9  | 15.6           | -       | 0.35   |
| 56       | PX117787 | 2.6  | 1.2            | -       | 0.50   |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 239 -

| Compound |          | Cell Proliferation Inhibition WST-1<br>(IC50 unless otherwise specified) |      |         |        |
|----------|----------|--|------|---------|--------|
| No.      | Ref.     | HeLa   | K11  | NHEK-AD | Jurkat |
| 57       | PX117788 | 2.0  | 1.7  | -       | 0.29   |
| 58       | PX117789 | 1.1  | 0.8  | -       | 0.3    |
| 59       | PX117790 | 12.5   | 8.0  | -       | 2.1    |
| 60       | PX117791 | 3.6  | 6.7  | -       | 1.3    |
| 61       | PX117792 | 1.4  | 0.4  | -       | 0.43   |
| 62       | PX117795 | 3.4  | 1.5  | -       | 0.51   |
| 63       | PX117796 | 2.6  | 1.2  | -       | 0.56   |
| 64       | PX117798 | 0.9  | 0.35 | -       | 3.6    |

Activity

- (1) (A) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-). Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to their "forward" sulfonamide (i.e., -SO<sub>2</sub>NH-) analogs.
- (2) (B1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-2</sub>alkylene linkage. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to their ortho and para analogs.
- (3) (B2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to their ortho and para analogs.
- (4) (C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>1</sup>, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which comprise, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of one carbon atom.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 240 -

(5) (C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>1</sup>, a covalent bond. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which comprise, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of one carbon atom.

(6) (C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which comprise, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of one carbon atom, and often as compared to analogs which comprise, as Q<sup>1</sup>, a covalent bond.

(7) (A+B1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); and as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

(8) (A+B2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); and as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

(9) (A+C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); and as Q<sup>1</sup>, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

(10) (A+C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); and as Q<sup>1</sup>, a covalent bond.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 241 -

Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

- 5 (11) (A+C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e.,  $-\text{NHSO}_2-$ ); and as  $Q^1$ , an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.
- 10 (12) (B1+C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as  $Q^2$ , a phenylene-meta- $C_{1-7}$ alkylene linkage; and, as  $Q^1$ , either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.
- 15 (13) (B1+C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as  $Q^2$ , a phenylene-meta- $C_{1-7}$ alkylene linkage; and, as  $Q^1$ , a covalent bond. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.
- 20 (14) (B1+C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as  $Q^2$ , a phenylene-meta- $C_{1-7}$ alkylene linkage; and, as  $Q^1$ , an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.
- 25 (15) (B2+C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as  $Q^2$ , a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as  $Q^1$ , either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 242 -

(16) (B2+C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, a covalent bond. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

5

(17) (B2+C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

10

(18) (A+B1+C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

15

(19) (A+B1+C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, a covalent bond. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

20

(20) (A+B1+C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

25

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 243 -

(21) (A+B2+C1) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

(22) (A+B2+C2) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, a covalent bond. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

(23) (A+B2+C3) As mentioned above, in one embodiment, the compounds employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-); as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-ethylene linkage; and, as Q<sup>1</sup>, an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms. Such compounds enjoy the surprising and unexpected property of superior activity as compared to analogs which do not employ these groups.

20

#### Comparative Data for Sulfonamide Direction

Comparative data for sets of compounds, where the only difference in chemical structure is the sulfonamide direction, are shown below.

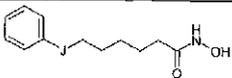
25

Compounds which employ, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-) surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their "forward" sulfonamide (i.e., -SO<sub>2</sub>NH-) analogs.

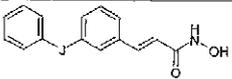
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

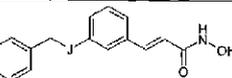
- 244 -



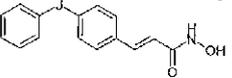
| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX117234 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | -     | 59% @ 500 nM          |
| PX106622 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | -     | 1.6 μM                |



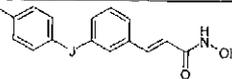
| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX105684 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 20 nM                 |
| PX089344 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM                 |



| Compound | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|--------------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX106511 | -CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 35 nM                 |
| PX089343 | -CH <sub>2</sub> - | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 24% @ 1 μM            |



| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX117450 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 20 nM                 |
| PX106499 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | p     | 35 nM                 |

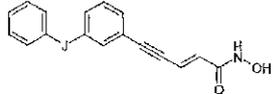


| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX106508 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 31 nM                 |
| PX089342 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 125 nM                |

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 245 -

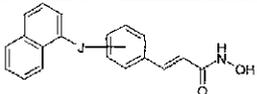
|  |                |                      |       |           |
|---|----------------|----------------------|-------|-----------|
| Compound  | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
| PX116238  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 14 nM     |
| Oxamflatin  | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 38 nM     |

#### Comparative Data for Phenylene-Alkylene Acid Leader Orientation

Comparative data for sets of compounds, where the only difference in chemical structure is the ortho/meta/para orientation of the phenylene-alkylene acid leader, are shown below.

In some embodiments, compounds which employ, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their ortho and para analogs.

For compounds with a "forward" sulfonamide linkage, para analogs are more active than meta analogs. Surprisingly and unexpectedly, for compounds with a "reverse" sulfonamide linkage, meta analogs are as active, or more active, than para analogs. Thus, compounds which employ both, as J, a "reverse" sulfonamide linkage (i.e., -NHSO<sub>2</sub>-) and, as Q<sup>2</sup>, a phenylene-meta-C<sub>1-7</sub>alkylene linkage, surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their "forward" analogs.

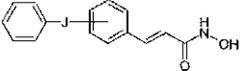
|  |                |                      |       |             |
|---|----------------|----------------------|-------|-------------|
| Compound  | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC50   |
| PX117447  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | o     | 3% @ 500 nM |
| PX117228  | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 7 nM        |

20

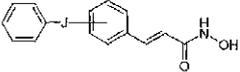
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

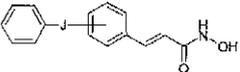
- 246 -



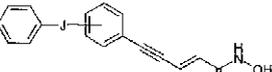
| Compound | Q <sup>1</sup> | J                     | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|-----------------------|-------|-----------------------|
| PX117448 | -              | -NMeSO <sub>2</sub> - | o     | 3% @ 500 nM           |
| PX105685 | -              | -NMeSO <sub>2</sub> - | m     | 238 nM                |



| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX116242 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | o     | 9% @ 500 nM           |
| PX105684 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 20 nM                 |
| PX117450 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 20 nM                 |



| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX089344 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM                 |
| PX106499 | -              | -SO <sub>2</sub> NH- | p     | 35 nM                 |



| Compound | Q <sup>1</sup> | J                    | o/m/p | HeLa IC <sub>50</sub> |
|----------|----------------|----------------------|-------|-----------------------|
| PX116238 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 14 nM                 |
| PX117453 | -              | -NHSO <sub>2</sub> - | p     | 45 nM                 |

#### 5 Comparative Data for Aryl Leader, Q<sup>1</sup>

Comparative data for sets of compounds, where the only difference in chemical structure is the aryl leader, are shown below.

- 10 Compounds which employ, as Q<sup>1</sup>, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least two carbon atoms surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their analogs which comprise, as Q<sup>1</sup>, an aryl

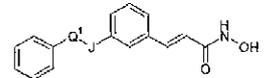
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

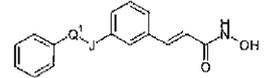
- 247 -

leader having a backbone of one carbon atom. The observation that, as Q<sup>1</sup>, a one atom backbone gives substantially reduced activity as compared to a covalent bond, but that a two atom backbone give substantially improved activity as compared to a one atom backbone, is surprising and unexpected.

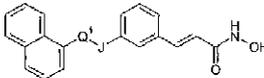
5



| Compound | Q <sup>1</sup>                     | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|------------------------------------|----------------------|-------|-----------|
| PX105584 | -                                  | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 19.5 nM   |
| PX106511 | -CH <sub>2</sub> -                 | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 35 nM     |
| PX106512 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 22 nM     |



| Compound | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC50  |
|----------|--------------------|----------------------|-------|------------|
| PX089344 | -                  | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 89 nM      |
| PX089343 | -CH <sub>2</sub> - | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 24% @ 1 μM |
| PX117446 | -CH=CH-            | -SO <sub>2</sub> NH- | m     | 18 nM      |



| Compound | Q <sup>1</sup>     | J                    | o/m/p | HeLa IC50 |
|----------|--------------------|----------------------|-------|-----------|
| PX117228 | -                  | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 7 nM      |
| PX117225 | -CH <sub>2</sub> - | -NHSO <sub>2</sub> - | m     | 640 nM    |

- 248 -

REFERENCES

- A number of patents and publications are cited herein in order to more fully describe and disclose the invention and the state of the art to which the invention pertains. Full citations for these references are provided herein. Each of these references is incorporated herein by reference in its entirety into the present disclosure.
- 10 Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., Vol. 30, No. 6, pp. 761-768.
- Bernhard, D. et al., 1999, "Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts," FASEB J., Vol. 13, No. 14, pp. 1991-2001.
- Bernstein et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97, No. 25, pp. 13708-13713.
- 15 Brehm, A., et al., 1998, "Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription," Nature, 1998, Vol. 391, pp. 597-601.
- Breslow et al., 1994, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," U.S. Patent No. 5,369,108 issued 29 November 1994.
- 20 Breslow et al., 1995, "Novel potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," published international (PCT) patent application number WO 95/31977 published 30 November 1995.
- Breslow et al., 1997, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," U.S. Patent No. 5,700,811 issued 23 December 1997.
- 25 Chang et al., 2000, Nucleic Acids Res., Vol. 28, No. 20, pp. 3918-3925.
- Cornell et al., 1998, published Japanese patent application, publication number JP 10114681 A2.
- Dangond et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 242, No. 3, pp. 648-652.
- 30 David, G., et al., 1998, Oncogene, Vol. 16(19), pp. 2549-2556.
- Davie, J.R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 8, pp. 173-178.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 249 -

- Delorme et al., 2001, "Inhibitors of Histone Deacetylase," published international (PCT) patent application number WO 01/38322 published 31 May 2001.
- Desai et al., 1999, Proc. AACR, Vol. 40, abstract #2396.
- Emiliani, S., et al., 1998, "Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3,"  
5 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, p. 2795-2800.
- Finnin et al., 1999, Nature, Vol. 401, pp. 188-193.
- Furukawa et al., 1998, U.S. Patent No. 5834,249, "Process for production of protein," 10 November 1998.
- Geerts et al., 1998, European patent publication no. EP 0 827 742 A1, published  
10 11 March 1998.
- Glick, R.D., et al., 1999, "Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma,"  
Cancer Research, Vol. 59, No. 17, pp. 4392-4399.
- Grozinger et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4868-4873.
- 15 Hashimoto, N., et al., 1989, "Cell proliferation inhibitors," European Patent Publication No. EP 0 301 861 A1.
- Hoshikawa, Y., et al., 1994, Exp. Cell. Res., Vol. 214(1), pp. 189-197.
- Howe, L., et al., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., Vol. 9(3-4), pp. 231-243.
- Iavarone et al., 1999, Mol. Cell Biol., Vol. 19, No. 1, pp. 916-922.
- 20 Jung et al., 1997, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 7, No. 13, pp. 1655-1658.
- Jung et al., 1999, J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 4669-4678.
- Kao et al., 2000, Genes & Dev., Vol. 14, p. 55-66.
- Kato et al., 1998, U.S. Patent No. 5,804,601, "Aromatic hydroxamic acid  
25 compounds, their production and use," 08 September 1998.
- Kijima et al., 1993, J. Biol. Chem., Vol. 268, pp. 22429-22435.
- Kim et al., 1999, Oncogene, Vol. 18(15), pp. 2461-2470.
- Kim et al., 2001, Nature Medicine, Vol. 7, No. 4, pp. 437-443.
- Kim, M.S., et al., 2001 " Histone deacetylases induce angiogenesis by negative  
30 regulation of tumour suppressor genes," Nature Medicine, Vol 7. No. 4 pp. 437-443.
- Kimura et al., 1994, Biol. Pharm. Bull., Vol. 17, No. 3, pp. 399-402.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 250 -

- Kitamura, K., et al., 2000, Br. J. Haematol., Vol. 108(4), pp. 696-702.
- Kouzarides, T., 1999, "Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 9, No. 1, pp. 40-48.
- Kuusisto et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 280, No. 1, pp. 223-228.
- 5 Kwon et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 3356-3361.
- Laherty, C.D., et al., 1997, Cell, Vol. 89(3), pp. 349-356.
- Lea and Tulsyan, 1995, Anticancer Res., Vol. 15, pp. 879-883.
- Lea et al., 1999, Int. J. Oncol., Vol. 2, pp. 347-352.
- 10 Lin, R.J., et al., 1998, Nature, Vol. 391(6669), pp. 811-814.
- Massa et al., 26 May 2001, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, pp. 2069-2072.
- McCaffrey et al., 1997, Blood, Vol. 90, No. 5, pp. 2075-2083.
- Mielnicki, L.M., et al., 1999, Exp. Cell Res., Vol. 249(1), pp. 161-176.
- 15 Ng, H.H. and Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., Vol. 25(3), pp. 121-126.
- Niki et al., 1999, Hepatology, Vol. 29, No. 3, pp. 858-867.
- Nokajima et al., 1998, Exp. Cell Res., Vol. 241, pp. 126-133.
- Ohtani et al., 1993, "Hydroxamic acid derivatives based on aromatic sulfonamide," published international (PCT) patent application number WO 93/12075
- 20 published 24 June 1993.
- Ohtani et al., 1996, "(2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino] phenyl]-pent-2-en-4-yno-hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras transformation," J. Medicinal Chemistry, Vol. 39, No. 15, pp. 2871-2873.
- Onishi et al., 1996, Science, Vol. 274, pp. 939-940.
- 25 Parsons et al., 1998, "Hydroxamic acid compounds having anticancer and anti-parasitic properties," published international (PCT) patent application number WO 98/55449 published 10 December 1998.
- Pazin, M.J., et al., 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?," Cell, Vol. 89, No. 3, pp. 325-328.
- 30 Richon et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 5705-5708.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 251 -

- Richon et al., 1998, "A class of hybrid piper inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 3003-3007.
- Richon et al., 2001, "Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof," published international (PCT) patent application number WO 01/18171 published 15 March 2001.
- 5 Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4592-4597.
- Saunders, N. et al., 1999 "Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents," Cancer Res., Vol. 59, No. 2 pp. 399-404.
- 10 Sonoda, H. et al., 1996, Oncogene, Vol. 13, pp. 143-149.
- Spencer, V.A. and Davie, J.R., 1999, Gene, Vol. 240(1), pp. 1-12.
- Suzuki et al., 1998, Japanese patent publication number 10-182583 published 07 July 1998.
- Suzuki et al., 1999, "Synthesis and histone deacetylase inhibitory activity of new benzamide derivatives," J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 3001-3003.
- 15 Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.
- Takahashi, I., et al., 1996, "Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase," J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.
- 20 Tauton, J., et al., 1996, "A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p," Science, Vol. 272, pp. 408-411.
- Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 29, No. 1, pp. 1-6.
- Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 47(3), pp. 315-323.
- Van den Wyngaert et al., 2000, FEBS, Vol. 478, pp. 77-83.
- 25 Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, No. 4, pp. 971-976.
- Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pp. 1621-1625.
- Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Vol. 17(2), pp. 520-534.
- Yang, W.M., et al., 1996, "Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3,"
- 30 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 12845-12850.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 252 -

- Yang, W.M., et al., 1997, "Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family," J. Biol. Chem., Vol 272, pp. 28001-28007.
- Yoshida et al., 1995, Bioessays, Vol. 17, pp. 423-430.
- 5 Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pp. 23-36.
- Yoshida, M., Beppu, T., 1988, "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A," Exp. Cell. Res., Vol. 177, pp. 122-131.
- Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., Vol. 265(28), pp. 17174-17179.
- 10 Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 43(9), pp. 1101-1106.

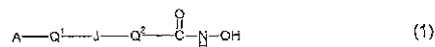
WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 253 -

CLAIMS

1. A compound of the formula:



wherein:

- 5 A is an aryl group;  
 Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group;  
 J is a sulfonamide linkage selected from:



- 10 R<sup>1</sup> is a sulfonamido substituent; and,  
 Q<sup>2</sup> is an acid leader group;  
 with the proviso that if J is:

then Q<sup>1</sup> is an aryl leader group;

15 and wherein:

- A, is a C<sub>5-20</sub>aryl group, and is optionally substituted;  
 the aryl leader group, if present, is a C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted;  
 the sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is hydrogen, C<sub>1-7</sub>alkyl, C<sub>3-20</sub>heterocyclyl, or C<sub>5-20</sub>aryl;  
 20 the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>1-7</sub>alkylene; C<sub>5-20</sub>arylene; C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene; C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene; or an ether linkage; and is optionally substituted;  
 25 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 254 -

2. A compound according to claim 1, wherein J is  $-S(=O)_2NR^1$ .
3. A compound according to claim 1, wherein J is  $-NR^1S(=O)_2-$ .
- 5 4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of at least 3 carbon atoms.
5. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of from 2 to 7 carbon atoms.
- 10 6. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of from 3 to 7 carbon atoms.
7. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 2 carbon atoms.
- 15 8. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 3 carbon atoms.
- 20 9. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 4 carbon atoms.
10. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , has a backbone of 5 carbon atoms.
- 25 11. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , is a saturated  $C_{1-7}$ alkylene group and is optionally substituted.
- 30 12. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group,  $Q^1$ , is a partially unsaturated  $C_{1-7}$ alkylene group and is optionally substituted.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 255 -

13. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is an aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
14. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is a linear C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
15. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is a saturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
16. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is a saturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
17. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is a partially unsaturated aliphatic C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
18. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is a partially unsaturated linear C<sub>1-7</sub>alkylene group and is optionally substituted.
19. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is selected from -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, and C<sub>5</sub>cycloalkyl.
20. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is selected from -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, and -CH=CH-CH=CH-.

30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 256 -

21. A compound according to any one of claims 1 to 20, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is optionally substituted with one or more groups selected from: halo, hydroxy, ether, C<sub>5-20</sub>aryl, acyl, amido, and oxo.
- 5 22. A compound according to any one of claims 1 to 20, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is optionally substituted with one or more groups selected from: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, and =O.
23. A compound according to any one of claims 1 to 20, wherein the aryl leader  
10 group, Q<sup>1</sup>, is substituted.
24. A compound according to any one of claims 1 to 20, wherein the aryl leader group, Q<sup>1</sup>, is unsubstituted.
- 15 25. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>1-7</sub>alkylene, and is optionally substituted.
26. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid  
20 leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>5-20</sub>arylene, and is optionally substituted.
27. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid leader group, Q<sup>2</sup>, is C<sub>5-20</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene or C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-20</sub>arylene, and is optionally substituted.
- 25 28. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid leader group, Q<sup>2</sup> is C<sub>5-6</sub>arylene-C<sub>1-7</sub>alkylene or C<sub>1-7</sub>alkylene-C<sub>5-6</sub>arylene, and is optionally substituted.
29. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid  
30 leader group, Q<sup>2</sup> is phenylene-C<sub>1-7</sub>alkylene, and is optionally substituted.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

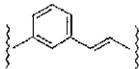
- 257 -

30. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid leader group,  $Q^2$  is phenylene-meta- $C_{1-7}$ alkylene or phenylene-para- $C_{1-7}$ alkylene, and is optionally substituted.
- 5 31. A compound according to any one of claims 1 to 24, wherein the acid leader group,  $Q^2$ , has the following formula, wherein  $R^{Q2}$  is  $C_{1-7}$ alkylene and the phenylene group is optionally substituted with m substituents,  $R^B$ :
- The diagram shows a benzene ring with a wavy line on the left side representing a connection point. At the top position, there are 'm' substituents labeled  $R^B$ . At the para position (bottom), there is a substituent labeled  $R^{Q2}$ . The ring is shown with a double bond between the top and right carbons, and a single bond between the top and left carbons.
- 10 32. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a saturated  $C_{1-7}$ alkylene group.
33. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a partially unsaturated  $C_{1-7}$ alkylene group.
- 15 34. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is an aliphatic  $C_{1-7}$ alkylene group.
35. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a linear  $C_{1-7}$ alkylene group.
- 20 36. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a saturated aliphatic  $C_{1-7}$ alkylene group.
- 25 37. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a saturated linear  $C_{1-7}$ alkylene group.
38. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a partially unsaturated aliphatic  $C_{1-7}$ alkylene group.
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 258 -

39. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is a partially unsaturated linear  $C_{1-7}$ alkylene group.
40. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is selected from:  $-CH_2-$ ,  
 5  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ , and  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH=CH-$ , and  $-CH=CH-CH=CH-$ .
41. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is cis or trans  $-CH=CH-$ .
- 10 42. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is cis  $-CH=CH-$ .
43. A compound according to claim 31, wherein  $R^{Q2}$  is trans  $-CH=CH-$ .
44. A compound according to claim 31, the acid leader group,  $Q^2$ , is:
- 15 
45. A compound according to any one of claims 1 to 44, wherein the acid leader group,  $Q^2$  is substituted.
- 20 46. A compound according to any one of claims 1 to 44, wherein the acid leader group,  $Q^2$  is unsubstituted.
47. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-S(=O)_2NR^1-$  and  $Q^1$  is an aryl leader group.
- 25 48. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-NR^1S(=O)_2-$  and  $Q^1$  is a covalent bond or an aryl leader group.
49. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-NR^1S(=O)_2-$  and  $Q^1$  is an aryl leader group.
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 259 -

50. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$  and  $\text{Q}^1$  is a covalent bond.
- 5 51. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1-$  and  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms.
52. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$  and  $\text{Q}^1$  is a covalent bond or an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms.
- 10 53. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$  and  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms.
- 15 54. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$  and  $\text{Q}^1$  is a covalent bond.
- 20 55. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ -alkylene group.
56. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is a covalent bond or an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ -alkylene group.
- 25 57. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ -alkylene group.
- 30

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 260 -

58. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is a covalent bond; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ alkylene group.
- 5 59. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ alkylene group.
- 10 60. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is a covalent bond or an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ alkylene group.
- 15 61. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ alkylene group.
- 20 62. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is a covalent bond; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta- $\text{C}_{1-7}$ alkylene group.
- 25 63. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta-ethylene group.
64. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is a covalent bond or an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta-ethylene group.
- 30 65. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^1$  is an aryl leader group; and  $\text{Q}^2$  is a phenylene-meta-ethylene group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 281 -

66. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  
-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-; Q<sup>1</sup> is a covalent bond; and Q<sup>2</sup> a phenylene-meta-ethylene  
group.
- 5
67. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  
-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-; Q<sup>1</sup> is an aryl leader group having a backbone of at least 2  
carbon atoms; and Q<sup>2</sup> a phenylene-meta-ethylene group.
- 10
68. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  
-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-; Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader group having a  
backbone of at least 2 carbon atoms; and Q<sup>2</sup> a phenylene-meta-ethylene  
group.
- 15
69. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  
-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-; Q<sup>1</sup> is an aryl leader group having a backbone of at least 2  
carbon atoms; and Q<sup>2</sup> a phenylene-meta-ethylene group.
- 20
70. A compound according to any one of claims 1 to 46, wherein J is  
-NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-; Q<sup>1</sup> is a covalent bond; and Q<sup>2</sup> a phenylene-meta-ethylene  
group.
- 25
71. A compound according to any one of claims 1 to 70, wherein A is  
C<sub>5-20</sub>heteroaryl or C<sub>5-20</sub>carboaryl, and is optionally substituted.
72. A compound according to any one of claims 1 to 70, wherein A is a  
C<sub>5-20</sub>aryl group derived from one of the following: benzene, pyridine, furan,  
indole, pyrrole, imidazole, naphthalene, quinoline, benzimidazole,  
benzothiofuran, fluorene, acridine, and carbazole.
- 30
73. A compound according to any one of claims 1 to 70, wherein A is an  
optionally substituted phenyl group.

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 262 -

74. A compound according to any one of claims 1 to 70, wherein A is a phenyl group optionally substituted with one or more of the following groups:  
fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyano,  
5 trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy,  
phenoxy, methylthio, trifluoromethylthio, hydroxymethyl, amino,  
dimethylamino, diethylamino, morpholino, amido, acetamido, acetyl, nitro,  
sulfonamido, and phenyl.
- 10 75. A compound according to any one of claims 1 to 74, wherein the  
sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is hydrogen, C<sub>1-7</sub>alkyl, or C<sub>6-20</sub>aryl.
76. A compound according to any one of claims 1 to 74, wherein the  
sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is hydrogen or C<sub>1-7</sub>alkyl.
- 15 77. A compound according to any one of claims 1 to 74, wherein the  
sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is -H, -Me, or -Et.
78. A compound according to any one of claims 1 to 74, wherein the  
20 sulfonamido substituent, R<sup>1</sup>, is -H.
79. Compound PX088343.  
80. Compound PX105684.  
81. Compound PX105685.  
25 82. Compound PX105844.  
83. Compound PX106508.  
84. Compound PX106509.  
85. Compound PX106510.  
86. Compound PX106511.  
30 87. Compound PX106512.  
88. Compound PX116238.  
89. Compound PX116242.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 263 -

- 90. Compound PX117225.
- 91. Compound PX117226.
- 92. Compound PX117227.
- 93. Compound PX117228.
- 5 94. Compound PX117233.
- 95. Compound PX117234.
- 96. Compound PX117235.
- 97. Compound PX117236.
- 98. Compound PX117245.
- 10 99. Compound PX117250.
- 100. Compound PX117260.
- 101. Compound PX117410.
- 102. Compound PX117411.
- 103. Compound PX117412.
- 15 104. Compound PX117414.
- 105. Compound PX117429.
- 106. Compound PX117445.
- 107. Compound PX117446.
- 108. Compound PX117447.
- 20 109. Compound PX117448.
- 110. Compound PX117450.
- 111. Compound PX117453.
- 112. Compound PX117710.
- 113. Compound PX117712.
- 25 114. Compound PX117713.
- 115. Compound PX117715.
- 116. Compound PX117734.
- 117. Compound PX117735.
- 118. Compound PX117736.
- 30 119. Compound PX117773.
- 120. Compound PX117774.
- 121. Compound PX117775.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 264 -

122. Compound PX117778.  
123. Compound PX117779.  
124. Compound PX117782.  
125. Compound PX117787.  
5 126. Compound PX117788.  
127. Compound PX117789.  
128. Compound PX117790.  
129. Compound PX117791.  
130. Compound PX117792.  
10 131. Compound PX117795.  
132. Compound PX117796.  
133. Compound PX117798.
134. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to  
15 133 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
135. A compound according to any one of claims 1 to 133 for use in a method  
of treatment of the human or animal body.
- 20 136. A compound according to any one of claims 1 to 133 for use in a method  
of treatment of a condition mediated by HDAC of the human or animal  
body.
137. A compound according to any one of claims 1 to 133 for use in a method  
25 of treatment of a proliferative condition of the human or animal body.
138. A compound according to any one of claims 1 to 133 for use in a method  
of treatment of cancer of the human or animal body.
- 30 139. A compound according to any one of claims 1 to 133 for use in a method  
of treatment of psoriasis of the human or animal body.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 265 -

140. Use of a compound according to any one of claims 1 to 133 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a condition mediated by HDAC.
- 5 141. Use of a compound according to any one of claims 1 to 133 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a proliferative condition.
142. Use of a compound according to any one of claims 1 to 133 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.
- 10 143. Use of a compound according to any one of claims 1 to 133 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of psoriasis.
- 15 144. A method inhibiting HDAC in a cell comprising said cell with an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 133.
145. A method for the treatment of a condition mediated by HDAC comprising administering to a subject suffering from a condition mediated by HDAC a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 133.
- 20 146. A method for the treatment of a proliferative condition comprising administering to a subject suffering from a proliferative condition a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 133.
- 25 147. A method for the treatment of cancer comprising administering to a subject suffering from cancer a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 133.
- 30

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/30879

PCT/GB01/04326

- 266 -

148. A method for the treatment of psoriasis comprising administering to a subject suffering from psoriasis a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 133.

5

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/30879 A3

(51) International Patent Classification: C07C 311/21,  
C07D 317/58, 307/52, 213/65, 213/42, 209/88, A61K  
31/44, 31/40, 31/36, 31/34, A61P 35/00, 17/06

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); PISKUNOVA, Irina [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); SIARCHENKOV, Igor [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); ADRIANOV, Victor I--[LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); HARRIS, C., John [GB/GB];  
BioFocus plc, Sittingbourne Research Centre, Sitting-  
bourne, Kent ME9 8AZ (GB); DUFFY, James, E., S.  
[GB/GB]; BioFocus plc, Sittingbourne Research Centre,  
Sittingbourne, Kent ME9 8AZ (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB01/04326

(22) International Filing Date:  
27 September 2001 (27.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
6023956.2 29 September 2000 (29.09.2000) GB  
60297278 14 June 2001 (14.06.2001) US  
60508156 30 July 2001 (30.07.2001) US

(74) Agents: ARMITAGE, Ian, M. et al.; Mesburn Ellis, York  
House, 23 Kingsway, London, Greater London WC2B 6HP  
(GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, PA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI,  
CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

Published:  
with international search report

(88) Date of publication of the international search report:  
27 June 2002

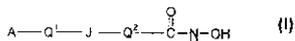
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Glossary  
of Codes and Abbreviations" appearing at the beginning  
of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicant (for all designated States except US): PRO-  
LIFIX LIMITED (GB); 91 Milton Park, Abingdon,  
Oxfordshire OX14 4RY (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WATKINS, Clare,  
J. [GB/GB]; Prolix Limited, 91 Milton Park, Abingdon,  
Oxfordshire OX14 4RY (GB); ROMERO-MARTIN,  
Maria-Rosario [ES/GB]; Prolix Limited, 91 Milton  
Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB); MOORE,  
Kathryn, G. [GB/GB]; Prolix Limited, 91 Milton Park,  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB); RITCHIE,  
James [GB/GB]; Prolix Limited, 91 Milton Park,  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB); FINN, Paul, W.  
[GB/GB]; Prolix Limited, 91 Milton Park, Abingdon, Ox-  
fordshire OX14 4RY (GB); KALVINSH, Ivars [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); LOZA, Einars [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); DIKOVSKA, Klara [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); GAILITE, Vija [LV/LV];  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraules Street  
21, LV-1006 Riga (LV); VORONA, Maxim [LV/LV].

(54) Title: CARBAMIC ACID COMPOUNDS COMPRISING A SULFONAMIDE LINKAGE AS HDAC INHIBITORS



group, J is a sulfonamide linkage selected from: -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, and -NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> is a sulfonamido substituent, and, Q<sup>2</sup> is an acid  
leader group, with the proviso that if J is -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, then Q<sup>2</sup> is an aryl leader group; and pharmaceutically acceptable salts, sol-  
vates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof. The present invention also pertains to pharmaceutical  
compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both *in vivo* and *in vitro*, to inhibit  
HDAC, and, e.g., to inhibit proliferative conditions, such as cancer and psoriasis.

(57) Abstract: This invention pertains to certain ac-  
tive carbamic acid compounds which inhibit HDAC  
activity and which have the following formula: (I) A  
is an aryl group; Q<sup>1</sup> is a covalent bond or an aryl leader



WO 02/30879 A3

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | International Application No.<br>PCT/GB 01/04326                      |
|---|--|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7: C07D311/21 C07D317/58 C07D307/52 C07D213/65 C07D213/42<br>C07D209/68 A61K31/44 A61K31/40 A61K31/36 A61K31/34<br>A61P35/00 A61P17/06  |  |   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Maximum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7: C07C C07D A61K   |  |   |
| Documentation searched other than maximum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data   |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |
| Category *  | Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim(s)  |
| X, P  | WO 01 38322 A (METHYLGENE INC)<br>31 May 2001 (2001-05-31)<br><br>Compound 98<br>page 88<br>page 117; table 4<br>page 124; table 5<br>Compound 100<br>page 89<br>page 118; table 4<br>Compounds 161 and 162<br>page 109<br>page 122; table 4<br><br>---<br>--- | 26-30,<br>46-48,<br>50,52,<br>54,<br>71-78,<br>130,<br>133-148        |
| <input checked="" type="checkbox"/> X   | Further documents are listed in the conclusion of box C.   | <input type="checkbox"/> K Patent family members are listed in annex. |
| <b>* Special Categories of cited documents:</b>   |  |   |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may have an effect on priority claims or which is cited to establish the publication date of an earlier document or other special reason (as specified)<br>*O* document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority claim claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the progress or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document as taken alone<br>*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<br>*Z* document member of the same patent family |  |   |
| Date of the actual completion of the international search   |  | Date of making of the international search report                     |
| 11 March 2002   |  |   |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentstr. 2<br>NL - 2200 KV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 348-2940, tx: 31 651 69 ext.<br>Fax: (+31-70) 348-2916  |  | Authorized officer<br><br>Bedel, C                                    |

Form PCT/GB/21 (second sheet) July 1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/GB 01/04326

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |  |
|---|--|--|
| Category  | Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim no.  |
| X, P  | WO 00 69819 A (MCDONALD JOSEPH J ; SEARLE & CO (US); BARTA THOMAS E (US); BECKER D)<br>23 November 2000 (2000-11-23)<br><br>page 322 -page 324; claims 35,36,42<br>---   | 26,46,<br>48,49,<br>71-78,<br>134,135,<br>137-139,<br>141-143,<br>146-148                          |
| X   | GB 2 312 674 A (CIBA GEIGY AG)<br>5 November 1997 (1997-11-05)<br><br>page 68; example 109<br>---  | 26-32,<br>34-37,<br>40,45,<br>48,49,<br>52,53,<br>56,57,<br>60,61,<br>64,65,<br>68,69,<br>71,75-78 |
| X   | WO 98 38859 A (MCDONALD JOSEPH J ; MONSANTO CO (US); BARTA THOMAS E (US); BECKER D)<br>11 September 1998 (1998-09-11)<br>page 106; example 7<br>page 107 -page 108; example 8<br>---   | 26,46,<br>48,49,<br>71-78  |
| X   | WO 00 56704 A (BAXTER ANDREW DOUGLAS ; BATTY DUNCAN (GB); OWEN DAVID ALAN (GB); DA) 28 September 2000 (2000-09-28)<br><br>page 31; claims 18,22,23; example 56<br>---  | 26-28,<br>46,48,<br>49,71,<br>75-77,<br>134,135,<br>137-139,<br>141-143,<br>146-148                |
| A   | EP 0 570 594 A (SHIONOGI & CO)<br>24 November 1993 (1993-11-24)<br>compound I-18<br>page 28<br>page 66 -page 67<br>---   | 26-148   |
| A   | KIM ET AL: "Oxamflatin is a novel antitumor compounds that inhibits mammalian histone deacetylase"<br>CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, US,<br>vol. 131, no. 8,<br>23 August 1999 (1999-08-23), XPO02162155<br>ISSN: 0009-2258<br>see abstract<br>---<br>-/-- | 26-148   |

5

Form PCT/ISA(2A) (contribution of applicant sheet), July 1999

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/GB 01/04326

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category  | Title of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.   | Relevant to claim No. |
| X   | EP 0 931 788 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US))<br>28 July 1999 (1999-07-28)<br>page 10 -page 19; examples 1,2,4,6-12<br>claim 23<br>---   | 25,142                |
| X   | WO 99 24399 A (DARWIN DISCOVERY LTD)<br>20 May 1999 (1999-05-20)<br>claims 16,17,20; examples 32,44,46,47<br>---   | 25,142,<br>143        |
| X   | BARLAAM B ET AL: "New hydroxylamines for<br>the synthesis of hydroxamic acids"<br>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE<br>PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,<br>vol. 39, no. 43,<br>22 October 1998 (1998-10-22), pages<br>7865-7868, XP004137828<br>ISSN: 0040-4039<br>examples 9,11; table 1<br>---                               | 25                    |
| X   | DECICCO C P ET AL: "Amide surrogates of<br>matrix metalloproteinase inhibitors: urea<br>and sulfonamide mimics"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>OXFORD, GB,<br>vol. 7, no. 18,<br>23 September 1997 (1997-09-23), pages<br>2331-2336, XP004136439<br>ISSN: 0960-894X<br>examples 2A-2C,12B; table 1<br>----- | 25                    |

5

Form PCT/ISA/210 (Continuation of second sheet, July 1992)

|  |   |
|--|---|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>   | International application No.<br>PCT/BB 01/04326  |
| <b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>                           |   |
| This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: |   |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/>   | Claims Nos.: 145-148<br>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:<br>Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy   |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/>   | Claims Nos.: 1-25<br>because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:<br>see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 |
| 3. <input type="checkbox"/>  | Claims Nos.:<br>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).   |
| <b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                   |   |
| This International Searching Authority found the multiple inventions in this international application, as follows:                      |   |
| see additional sheet   |   |
| As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,<br>no additional fees are to be refunded.  |   |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/>   | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.  |
| 2. <input type="checkbox"/>  | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.  |
| 3. <input type="checkbox"/>  | As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  |
| 4. <input type="checkbox"/>  | No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims it is covered by claims Nos.:   |
| <b>Remark on Protest</b>   | <input checked="" type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.<br><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.   |

International Application No. PCT/SA 01 04326

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I 2

Claims Nos.: 1-25

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved, most of them falling in the definition of formula(I) where Q2 is C1-7 alkylene, that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible.

Consequently, the search has been restricted to what appears in the application to be fully supported by the description and the examples :

The compounds given in Formula (1), where Q2=C5-20arylene, C5-20arylene-C1-7alkylene or C1-7alkylene-C5-20arylene as defined in claim 26 and 27, and Q2=C1-7alkylene as defined in claim 25 with J=N(R1)-SO2-

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/JP 01/04326

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 26-93,100,106-148

The compounds given in Formula (1), where Q2=C5-20arylene, C5-20arylene-C1-7alkylene or C1-7alkylene-C5-20arylene as defined in claim 26 and 27.

1.1. Claims: 26-46(partly), 48-50,52-54,56-58,60-62,64-66, 68-70,71-148(partly)

Compounds of formula (1) where the J linker is N-SO2.

The compounds of formula (1) where J is N-SO2 do not possess any inventive concept in common with the compounds where J is SO2-N since the latter are already known as HDAC inhibitors.

2. Claims: 25,94-98,100-105

Please note that all inventions mentioned under item 1, although not necessarily linked by a common inventive concept, could be searched without effort justifying an additional fee.

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT            |                  |                         |                  | International Application No. |            |
|--|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------|------------|
| Information on patent family members   |                  |                         |                  | PCT/GB 01/04326               |            |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |                               |            |
| WO 0138322                             | A                | 31-05-2001              | AU               | 1876801 A                     | 04-06-2001 |
|  |                  |                         | WO               | 0138322 A1                    | 31-05-2001 |
| WO 0069819                             | A                | 23-11-2000              | AU               | 4971800 A                     | 05-12-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 1177173 A1                    | 06-02-2002 |
|  |                  |                         | WO               | 0069819 A1                    | 23-11-2000 |
| GB 2312674                             | A                | 05-11-1997              | NONE             |                               |            |
| WO 9838859                             | A                | 11-09-1998              | AU               | 737329 B2                     | 16-08-2001 |
|  |                  |                         | AU               | 6447898 A                     | 22-09-1998 |
|  |                  |                         | AU               | 6542498 A                     | 22-09-1998 |
|  |                  |                         | AU               | 6686598 A                     | 22-09-1998 |
|  |                  |                         | BR               | 9808166 A                     | 16-05-2000 |
|  |                  |                         | BR               | 9808214 A                     | 16-05-2000 |
|  |                  |                         | CN               | 1253559 T                     | 17-05-2000 |
|  |                  |                         | CN               | 1253474 T                     | 17-05-2000 |
|  |                  |                         | CN               | 1254337 T                     | 24-05-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 0983257 A1                    | 08-03-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 0983258 A1                    | 08-03-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 0984959 A1                    | 15-03-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 0973392 A1                    | 26-01-2000 |
|  |                  |                         | JP               | 2001518081 T                  | 09-10-2001 |
|  |                  |                         | NO               | 994252 A                      | 02-09-1999 |
|  |                  |                         | PL               | 335732 A1                     | 08-05-2000 |
|  |                  |                         | WO               | 9839315 A1                    | 11-09-1998 |
| WO                                     | 9839326 A1       | 11-09-1998              |                  |                               |            |
| WO                                     | 9839316 A1       | 11-09-1998              |                  |                               |            |
| WO                                     | 9838859 A1       | 11-09-1998              |                  |                               |            |
| US                                     | 2001020021 A1    | 06-09-2001              |                  |                               |            |
| WO 0056704                             | A                | 28-09-2000              | AU               | 3312100 A                     | 09-10-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 1163213 A1                    | 19-12-2001 |
|  |                  |                         | WO               | 0056704 A1                    | 28-09-2000 |
| EP 0570594                             | A                | 24-11-1993              | DE               | 69221290 D1                   | 04-09-1997 |
|  |                  |                         | DE               | 69221290 T2                   | 15-01-1998 |
|  |                  |                         | EP               | 0570594 A1                    | 24-11-1993 |
|  |                  |                         | GR               | 3024740 T3                    | 31-12-1997 |
|  |                  |                         | KR               | 236806 B1                     | 15-01-2000 |
|  |                  |                         | US               | 5534654 A                     | 09-07-1996 |
|  |                  |                         | AT               | 156116 T                      | 15-08-1997 |
|  |                  |                         | DK               | 570594 T3                     | 25-08-1997 |
|  |                  |                         | ES               | 2107557 T3                    | 01-12-1997 |
|  |                  |                         | WO               | 9312075 A1                    | 24-06-1993 |
| EP 0931788                             | A                | 28-07-1999              | BR               | 9900177 A                     | 11-04-2000 |
|  |                  |                         | EP               | 0931788 A2                    | 28-07-1999 |
|  |                  |                         | JP               | 11292839 A                    | 26-10-1999 |
|  |                  |                         | US               | 6090852 A                     | 18-07-2000 |
| WO 9924399                             | A                | 20-05-1999              | AU               | 1046999 A                     | 31-05-1999 |
|  |                  |                         | BR               | 9814147 A                     | 03-10-2000 |
|  |                  |                         | CN               | 1283183 T                     | 07-02-2001 |
|  |                  |                         | EP               | 1030836 A1                    | 30-08-2000 |
|  |                  |                         | WO               | 9924399 A1                    | 20-05-1999 |
|  |                  |                         | JP               | 2001522832 T                  | 20-11-2001 |
|  |                  |                         | NO               | 20002440 A                    | 11-05-2000 |

Form PCT/ISA/210 (second entry) annex July 1999

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT            |                  | International Application No. |                  |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members   |                  | PCT/GB 01/04326               |                  |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)       | Publication date |
| WO 9924399                             | A                | PL 340551 A1                  | 12-02-2001       |
|  |                  | US 6187924 B1                 | 13-02-2001       |
|  |                  | ZA 9810360 A                  | 12-11-1999       |

Form PCT/ISA/210 (latest family annex) July 2000

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード(参考) |
|---------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 35/00             | A 6 1 P 35/00  |            |
| A 6 1 P 43/00             | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1      |
| C 0 7 C 311/10            | C 0 7 C 311/10 |            |
| C 0 7 C 311/13            | C 0 7 C 311/13 |            |
| C 0 7 C 311/16            | C 0 7 C 311/16 |            |
| C 0 7 C 311/17            | C 0 7 C 311/17 |            |
| C 0 7 C 311/19            | C 0 7 C 311/19 |            |
| C 0 7 C 311/20            | C 0 7 C 311/20 |            |
| C 0 7 C 311/21            | C 0 7 C 311/21 |            |
| C 0 7 C 311/29            | C 0 7 C 311/29 |            |
| C 0 7 D 209/82            | C 0 7 D 209/82 |            |
| C 0 7 D 213/42            | C 0 7 D 213/42 |            |
| C 0 7 D 213/71            | C 0 7 D 213/71 |            |
| C 0 7 D 307/52            | C 0 7 D 307/52 |            |

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

- (72) 発明者 ワトキンス, クララ, ジェイ.  
イギリス国 オーエックス 1 4 4 ビーエス オクソン, アーピングダン, サットン コーティナイ, ミルトン ロード 1 0 ビー
- (72) 発明者 ロメロ - マーティン, マリア - ロサリオ  
イギリス国 オーエックス 1 1 7 ユーエス オクソン, デイドコット, クロックデール ベック 1 1
- (72) 発明者 ムーア, キャスリン, ジー.  
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オクソン, アーピングダン, ミルトン パーク 8 7 エー, プロリフィクス リミテッド
- (72) 発明者 リッチー, ジェームス  
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オクソン, アーピングダン, ミルトン パーク 8 7 エー, プロリフィクス リミテッド
- (72) 発明者 フィン, ポール, ダブリュ.  
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オクソン, アーピングダン, ミルトン パーク 8 7 エー, プロリフィクス リミテッド
- (72) 発明者 カルヴィンシュ, イワルス  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイツクラウレス イーラ 2 1, デパートメント オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72) 発明者 ロザ, エイナー  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイツクラウレス イーラ 2 1, デパートメント オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス
- (72) 発明者 ディコフスカ, クララ  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1 0 0 6 リガ, アイツクラウレス イーラ 2 1, デパートメント オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック

シンセシス

- (72)発明者 ガイリト, ヴィジャ  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント  
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック  
シンセシス
- (72)発明者 ヴォロナ, マキシム  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント  
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック  
シンセシス
- (72)発明者 ピスクノワ, イリーナ  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント  
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック  
シンセシス
- (72)発明者 スタルチェンコフ, イゴール  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント  
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック  
シンセシス
- (72)発明者 アンドリアノフ, ヴィクトール  
ラトヴィア国 エルヴィ - 1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント  
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック  
シンセシス
- (72)発明者 ハリス, シー., ジョン  
イギリス国 エムイー9 8エーゼット ケント, シッティングボルン, シッティングボルン リ  
サーチ センター, バイオフォーカス ピーエルシー
- (72)発明者 ダフィー, ジェームス, イー., エス.  
イギリス国 エムイー9 8エーゼット ケント, シッティングボルン, シッティングボルン リ  
サーチ センター, バイオフォーカス ピーエルシー

F ターム(参考) 4C037 HA23

4C055 AA01 BA01 CA02 CA25 CA46 CB17 DA01

4C086 AA01 AA03 BA03 BC12 BC17 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB26

ZC20

4C204 CB25 EB01 FB02 GB32

4H006 AA01 AA03 AB20 AB28