

(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2011-517446

(P2011-517446A)

(43) 公表日 平成23年6月9日(2011.6.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 311/16</b> (2006.01)	C07C 311/16 CSP	4C023
<b>C07C 311/29</b> (2006.01)	C07C 311/29	4C054
<b>C07C 317/24</b> (2006.01)	C07C 317/24	4C055
<b>C07C 323/67</b> (2006.01)	C07C 323/67	4C063
<b>A61K 31/18</b> (2006.01)	A61K 31/18	4C065

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-501191 (P2011-501191)  
 (86) (22) 出願日 平成21年3月23日 (2009.3.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年11月24日 (2010.11.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/053390  
 (87) 国際公開番号 W02009/118292  
 (87) 国際公開日 平成21年10月1日 (2009.10.1)  
 (31) 優先権主張番号 61/038,882  
 (32) 優先日 平成20年3月24日 (2008.3.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

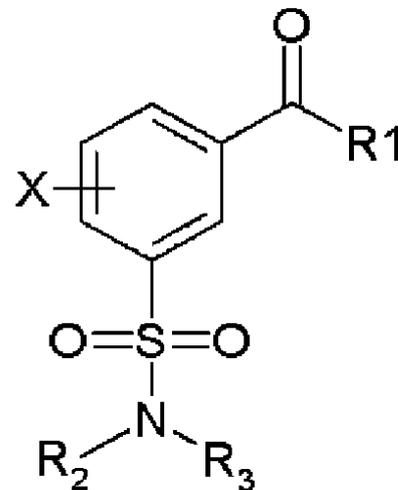
(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ  
 35  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稜  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールスルホンアミドをベースとするマトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物を提供し、かかる化合物はMMP-2、および/またはMMP-8、および/またはMMP-9、およびMMP-12、および/またはMMP-13の阻害剤であり、かくしてMMP-2、および/またはMMP-8、および/またはMMP-9、およびMMP-12、および/またはMMP-13の異常活性により特徴付けられる障害または疾患の治療に用いることができる。従って、式(I)の化合物はMMP-2、および/またはMMP-8、および/またはMMP-9、およびMMP-12、および/またはMMP-13が介在する障害または疾患の処置に用いることができる。最後に、本発明は医薬組成物もまた提供するものである。

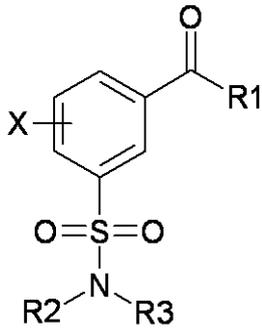


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

## 【式中

R<sub>1</sub> はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルより選択され、各々は、1) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルコキシ-アルキル-、アルコキシカルボニル、R<sub>4</sub>-O-、R<sub>5</sub>C(O)-、R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-、(R<sub>7</sub>)NH-C(O)-または(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)N- (その各々は、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルまたはアリールオキシより選択される 1 ないし 2 個の置換基により置換されていてもよい) ; または 2) ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、カルボキシもしくは HC(O)- からなる群より選択される 1 ないし 5 個の置換基により置換されていてもよく ;

20

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して、水素または (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキルであり ;

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、アルキル、アリール、アリール-アルキル-、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり、その各々はさらに (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルコキシおよびアリールからなる群より選択される 1 ないし 5 個の置換基により置換されていてもよく ;

X は水素、アミン、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル-S-、アルキル-SO-、アルキル-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、R<sub>5</sub>-C(O)-、アルキルまたは R<sub>4</sub>-O- から選択され、ここで R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は上記と同意義である ]

30

で示される化合物、あるいはその医薬上許容される塩、その光学異性体、または光学異性体の混合物。

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub> が (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) アリール、(5-14) 員ヘテロアリールまたは (4-14) 員ヘテロシクロアルキルから選択され、その各々が、HC(O)-、(5-9) 員ヘテロアリールまたは (4-9) 員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) シクロアルキル、R<sub>4</sub>-O-、R<sub>5</sub>-C(O)-、R<sub>6</sub>-SO<sub>2</sub>-、(R<sub>7</sub>)NH-C(O)-または (R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)N- (ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は独立して (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキルまたは (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) アリールであり、その各々はさらに (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルコキシ、(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) ジアルキルアミノまたは (4-9) 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1 ないし 2 個の置換基により置換されていてもよい) からなる群より選択される 1 ないし 3 個の置換基により置換されていてもよく ; R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、独立して、水素または (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) アルキルであり ; X が水素、アミン、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル-S-、アルキル-SO-、アルキル-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、R<sub>4</sub>-C(O)-、アルキルまたは R<sub>5</sub>-O- から選択され、ここで R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が上記と同意義である、請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬上許容される塩、その光学異性体、または光学異性体の混合物。

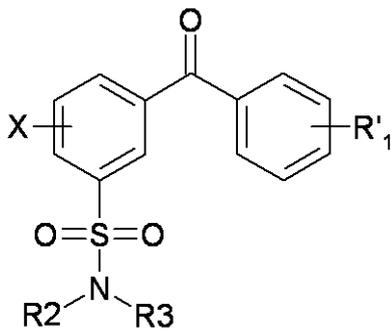
40

## 【請求項 3】

50

式 ( I I ) :

【化 2】



10

[ 式中

$R'_{1}$  は水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、 $R_{4}-O-$ 、 $R_{5}C(O)-$ 、 $R_{6}SO_{2}-$ 、 $(R_{7})NH-C(O)-$ 、 $(R_{8})(R_{9})N-$ 、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルより選択され、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたは $HC(O)-$ より選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく；

$R_{4}$ 、 $R_{5}$ 、 $R_{6}$ 、 $R_{7}$ 、 $R_{8}$  および  $R_{9}$  は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、 $(C_{1}-C_{7})$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_{1}-C_{7})$  アルコキシおよびアリールからなる群より選択される 1 ないし 5 個の置換基によって置換されていてもよく；

20

$R_{2}$  および  $R_{3}$  は、独立して、水素または  $(C_{1}-C_{7})$  アルキルであり；

$X$  は水素、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル-S-、アルキル-SO-、アルキル-SO<sub>2</sub>-、 $H_{2}N-SO_{2}-$ 、 $R_{5}-C(O)-$ 、アルキルまたは  $R_{4}-O-$  より選択され、ここで  $R_{4}$  および  $R_{5}$  は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、 $(C_{1}-C_{7})$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_{1}-C_{7})$  アルコキシおよびアリールからなる群より選択される置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物、あるいはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、または光学異性体の混合物。

30

【請求項 4】

$R'_{1}$  が  $(C_{1}-C_{7})$  アルキル、 $(C_{3}-C_{7})$  シクロアルキル、 $(C_{1}-C_{7})$  アルコキシ、 $HC(O)-$ 、 $(5-9)$  員ヘテロアリール、 $(4-9)$  員ヘテロシクロアルキルまたは  $(C_{6}-C_{12})$  アリールから選択され、該  $(C_{6}-C_{12})$  アリール、 $(5-9)$  員ヘテロアリールおよび  $(4-9)$  員ヘテロシクロアルキルが、ヒドロキシ、ハロ、 $(C_{1}-C_{7})$  アルキル、カルボキシル、 $(C_{1}-C_{7})$  アルコキシカルボニルおよび  $HC(O)-$  から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

$R_{2}$  および  $R_{3}$  が水素であり；

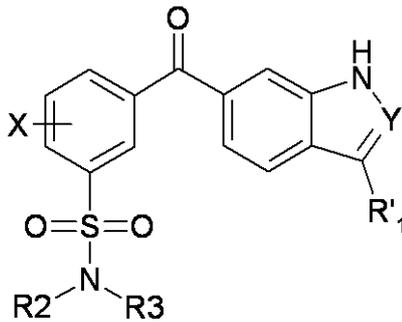
$X$  がハロゲンまたは  $(C_{1}-C_{7})$  アルコキシである、請求項 3 記載の化合物、あるいはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、または光学異性体の混合物。

40

【請求項 5】

式 ( I I I ) :

## 【化3】



(III)

10

## [式中]

R'1は水素、アルキル、シクロアルキル、R5C(O)-、R6SO2-、(R7)NH-C(O)-または(R8)(R9)N-、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルから選択され、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、アルキル-SO2-、アルキル-C(O)-、ヘテロシクロアルキル-アルキル-、アルキル-アルコキシ-、アルコキシ-、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロ、アルコキシ-アルキル-、アルキル-O-C(O)-、シクロアルキル-アルキル-、ジアルキルアミノ-アルコキシ-およびジアルキルアミノ-アルキル-から選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく；

R5、R6、R7、R8およびR9は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、(C1-C7)アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C1-C7)アルコキシおよびアリールからなる群より選択される1ないし5個の置換基により置換されていてもよく；

20

R2およびR3は水素であり；

Xは水素、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル-S-、アルキル-SO-、アルキル-SO2-、H2N-SO2-、R5-C(O)-、アルキルまたはR4-O-より選択され、ここでR4およびR5は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、(C1-C7)アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C1-C7)アルコキシおよびアリールからなる群より選択される置換基によって置換されていてもよく；

YはCまたはNである]

30

で示される化合物、あるいはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、または光学異性体の混合物。

## 【請求項6】

R'1が水素、(C1-C4)アルキル、(C6-C12)アリール、(5-9)員ヘテロアリール、(C3-C7)シクロアルキル-(C1-C4)アルキル-から選択され、その各々が、(C1-C4)アルキル-SO2-、(C1-C4)アルキル-C(O)-、(5-9)員ヘテロシクロアルキル-(C1-C4)アルキル-、(C1-C4)アルキル-(C1-C4)アルコキシ-、(C1-C4)アルコキシ-、(C1-C4)アルキル-、(C3-C7)シクロアルキル-、ハロゲン、(C1-C4)アルコキシ-(C1-C4)アルキル-、(C1-C4)アルキル-O-C(O)-、(C1-C4)ジアルキルアミノ-(C1-C4)アルコキシ-および(C1-C4)ジアルキルアミノ-(C1-C4)アルキル-からなる群より選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく；

40

R2およびR3が水素であり；

Xが水素、ハロゲンまたは(C1-C7)アルキルである、請求項5記載の化合物、あるいはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、または光学異性体の混合物。

## 【請求項7】

R'1が水素、(C1-C4)アルキル、フェニルまたはピリジンであり、該ピリジンが、(C3-C7)シクロアルキル、(C1-C4)アルキル、ハロ、(C1-C4)アルコキシ-(C1-C4)アルキル-、(5-9)員ヘテロシクロアルキル-(C1-C

50

4) アルキル -、(5-9) 員ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ - および (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) ジアルキルアミノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル - から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく; R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が水素であり; X がハロゲンであり; Y が C または N である、請求項 5 記載の化合物、あるいはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体; または光学異性体の混合物。

【請求項 8】

対象における MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および MMP - 12、および / または MMP - 13 の活性を阻害する方法であって、治療上有効量の請求項 1 または 3 または 5 に記載の化合物を該対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 9】

対象における MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および MMP - 12、および / または MMP - 13 が介在する障害または疾患を処置する方法であって、治療上有効量の請求項 1 または 3 または 5 に記載の化合物を該対象に投与することを含む、方法。

【請求項 10】

障害または疾患が、アルポート症候群、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、関節炎、アテローム性動脈硬化症および再狭窄、癌浸潤および転移、組織破壊関連疾患、人工股関節の弛緩、歯周病、線維症、梗塞および心疾患、肝臓および腎臓線維症、子宮内膜症、細胞外マトリクスの衰退関連疾患、心不全、大動脈瘤、CNS 関連疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症 (MS)、血液疾患から選択される、請求項 9 記載の方法。

20

【請求項 11】

治療上有効量の請求項 1 または 3 または 5 に記載の化合物、および 1 または複数の医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

治療上有効量の請求項 1 または 3 または 5 に記載の化合物、および

1) アピテサルタン、ベンジルロサルタン、カンデサルタン、エリサルタン、エムブサルタン、エノルタソサルタン、エプロサルタン、フォンサルタン、フォラサルタン、グリシルロサルタン、イルベサルタン、イソテオリン、ロサルタン、ミルファサルタン、オルメサルタン、オポミサルタン、プラトサルタン、リピサルタン、サブリスサルタン、サララシン、サルメシン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ゾラサルタン; キッセイ KRH - 94、Lusofarmaco LR - B / 057、Lusofarmaco LR - B / 081、Lusofarmaco LR - B / 087、Searle SC - 52458、三共 CS - 866、武田 TAK - 536、Uriach UR - 7247、A - 81282、A - 81988、BIBR - 363、BIBS39、BIBS - 222、BMS - 180560、BMS - 184698、CGP - 38560A、CGP - 48369、CGP - 49870、CGP - 63170、CI - 996、CV - 11194、DA - 2079、DE - 3489、DMP - 811、DuP - 167、DuP - 532、GA - 0056、E - 4177、EMD - 66397、EMD - 73495、EXP - 063、EXP - 929、EXP - 3174、EXP - 6155、EXP - 6803、EXP - 7711、EXP - 9270、FK - 739、HN - 65021、HR - 720、ICI - D6888、ICI - D7155、ICI - D8731、KR1 - 1177、KT3 - 671、KW - 3433、L - 158809、L - 158978、L - 159282、L - 159689、L - 159874、L - 161177、L - 162154、L - 162234、L - 162441、L - 163007、L - 163017、LY - 235656、LY - 285434、LY - 301875、LY - 302289、LY - 315995、ME - 3221、PD - 123177、PD - 123319、PD - 150304、RG - 13647、RWJ - 38970、RWJ - 46458、S - 8307、S - 8308、SL - 91.0102、U - 96849、U - 97018、UP - 269 - 6、UP - 275 - 22、WAY - 126227、WK - 1492.2K、WK - 136

30

40

50

0、X - 6 8 0 3、X H - 1 4 8、X R - 5 1 0、Y M - 3 5 8、Y M - 3 1 4 7 2、Z D - 6 8 8 8、Z D - 7 1 5 5 および Z D - 8 7 3 1 からなる群から選択される、それ自体がすべて公知である、A T<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト、またはすべてのそれらの生理学的に適合性のある塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステル； 2 ) 非選択的アルファ - アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばトラゾリンまたはフェノキシベンザミン； 3 ) 選択的アルファ - アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシンまたはウラピジル； ベータ - アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばアセプトロール、アルプレノロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、プラノロール、カラゾロール、カルテオロール、セリプロロール、メピンドロール、メチプラノール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペンプトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール； 4 ) アルファ - およびベータ - アドレナリン受容体の混合アンタゴニスト、例えばカルベジロールまたはラベタロール； 自律神経節遮断薬、例えばレセルピンまたはグアネチジン； 5 ) アルファ2 - アドレナリン受容体アゴニスト（中枢作用アルファ2 - アドレナリン受容体アゴニストを含む）、例えばクロニジン、グアンファシン、グアナベンズメチルドパおよびモキシニジン； 6 ) レニン阻害剤、例えばアリスキレン； 7 ) A C E 阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、スピラプリルまたはトランドラプリル； 8 ) 混合または選択的エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばアトラセentan、ボセentan、クラゾセentan、ダルセentan、シタックスセentan、テゾセentan、B M S - 1 9 3 8 8 4 または J - 1 0 4 1 3 2 ； 直接血管拡張薬、例えばジアゾキサイド、ジヒドララジン、ヒドララジンまたはミノキシジル； 9 ) 混合 A C E / N E P 二重阻害剤、例えばオマパトリラト； E C E 阻害剤、例えば F R - 9 0 1 5 3 3 ； P D - 0 6 9 1 8 5 ； C G S - 2 6 3 0 3 ； C G S - 3 4 0 4 3 ； C G S - 3 5 0 6 6 ； C G S - 3 0 0 8 4 ； C G S - 3 5 0 6 6 ； S M - 1 9 7 1 2 ； R o 0 6 7 7 4 4 7 ； 1 0 ) 選択的 N E P 阻害剤； 1 1 ) バソプレシアンタゴニスト； 1 2 ) アルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノン； 1 3 ) アルドステロン阻害剤； 1 4 ) アンジオテンシンワクチン； 1 5 ) ウロテンシン I I 受容体アンタゴニスト； および 1 6 ) 抗炎症剤および抗リウマチ剤から選択される 1 または複数の治療上活性な薬剤を含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

治療上有効量の請求項 1 または 3 または 5 に記載の化合物、および

アロマトラーゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼ I 阻害剤；トポイソメラーゼ II 阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化剤；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化工程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；M M P 阻害剤；m T O R 阻害剤；抗腫瘍性抗代謝物質；プラチン化合物；蛋白または脂質キナーゼ活性を標的とし/軽減させる化合物、およびさらなる抗血管新生化合物；蛋白または脂質ホスファターゼの活性を標的、軽減または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホナート；生物学的反応修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；R a s 発癌性イソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性腫瘍の治療に用いられる化合物；F l t - 3 の活性を標的、軽減または阻害する化合物；1 7 - A A G ( 1 7 - アルキルアミノゲルダナマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7 )、1 7 - D M A G ( 1 7 - ジメチルアミノエチルアミン - 1 7 - デメトキシ - ゲルダナマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5 )、I P I - 5 0 4、C N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、C N F 1 0 1 0 ( Conforma Therapeutics 製 ) などの H s p 9 0 阻害剤；テモゾロミド ( TEMODAL ( 登録商標 ) ) ；キネシンスピンドル蛋白阻害剤、例えば S B 7 1 5 9 9 2 または S B 7 4 3 9 2 1 ( GlaxoSmithKline 製 )、またはペンタミジン / クロルプロマジン ( CombinatoRX 製 ) ； M E K 阻害剤、例えば A R R Y 1 4 2 8 8 6 ( A r r a y P i o P h a r m a 製 )、A Z D 6 2 4 4 ( A s t r a Z e n e c a 製 )、P D 1 8 1 4 6 1 ( P f i z e r 製 ) およびロイコボリンより選択される 1 または複数の治療上活性な薬剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

医薬として用いるための請求項 1 または 3 または 5 記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

対象における MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および MMP - 1 2、および / または MMP - 1 3 が介在する障害または疾患の処置用の医薬組成物を製造するための請求項 1 または 3 または 5 記載の化合物の使用。

## 【請求項 1 6】

対象における MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および MMP - 1 2、および / または MMP - 1 3 が介在する障害または疾患の処置用の医薬を製造するための請求項 1 1 または 1 2 または 1 3 記載の医薬組成物の使用。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、マトリクスメタロプロテイナーゼ 2 (MMP - 2)、マトリクスメタロプロテイナーゼ 8 (MMP - 8)、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 (MMP - 9)、マトリクスメタロプロテイナーゼ 1 2 (MMP - 1 2) およびマトリクスメタロプロテイナーゼ 1 3 (MMP - 1 3) などのマトリクスメタロプロテイナーゼの阻害剤として有用である新規化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

マトリクスメタロプロテイナーゼ (MMP) は、種々の生理学および病理学的条件下で細胞外マトリクス (ECM) のブレイクダウンおよびリモデリングに関与しているプロテイナーゼである。MMP はメンバーが 2 0 以上のファミリーを構成しており、活性部位で  $Zn^{2+}$  を用いて、ECM の加水分解を触媒する。その基質特異性に基づいて、MMP は大きく 3 つの亜科：コラゲナーゼ、ストロメリシンおよびゲラチナーゼに分類することができる。

20

## 【0 0 0 3】

正常な生理学的条件の下で、これらの酵素は、損傷治癒および組織リモデリングを含む、多くの重要な機能を供する。しかしながら、これらの酵素が過剰に活性化されると、ECM を過剰に分解して病態をもたらすこととなる。例えば、MMP - 2 および MMP - 9 (共にゲラチナーゼ) は、炎症、感染および多くの器官での腫瘍性疾患の病因に関与していると考えられる。コラゲナーゼ - 2 または好中球コラゲナーゼとしても知られている MMP - 8 の過剰な活性は、肺気腫および骨関節炎などの疾患に付随する。Balbinら、「Collagenase 2 (MMP - 8) expression in murine tissue-remodeling processes, analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus」J. Biol. Chem., 273 (37): 23959-23968 (1998) を参照のこと。マクロファージエラストラーゼまたはメタロエラストラーゼとしても知られている MMP - 1 2 の過剰な活性は、腫瘍浸潤、関節炎、アテローム性動脈硬化症、アルポート症候群、および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) にて重要な役割を果たす。MMP - 1 および MMP - 1 3 はコラーゲンの蛋白分解に関与する。コラーゲンの過剰分解は、骨関節炎を含む、種々の疾患の発症に付随する。例えば、P. G. Mitchellら、「Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage」、J Clin Invest. 1 996 February 1; 97 (3): 761-768 を参照のこと。

30

40

## 【0 0 0 4】

多数の MMP 阻害剤が当該分野にて知られている。しかしながら、既存の MMP 阻害剤は、典型的には、ヒドロキサム酸誘導体を基礎とする。例えば、米国特許第 6 9 0 0 9 8 3 号 (Kottirschら) は MMP 阻害剤としてのヒドロキサム酸誘導体の使用を開示する。米国特許第 6 2 7 7 9 8 7 号および第 6 4 1 0 5 8 0 号 (Kukkolaら) は、MMP 阻害剤としてのスルホニルアミノ酸およびスルホニルアミノヒドロキサム酸誘導体を開示する。これらの阻害剤のヒドロキサム酸の部分活性部位にある  $Zn^{2+}$  に結合し、酵素活性を

50

阻害する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第6900983号

【特許文献2】米国特許第6277987号

【特許文献3】米国特許第6410580号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】J. Biol. Chem., 273 (37) : 23959-23968 (1998)

10

【非特許文献2】J Clin Invest. 1996 February 1; 97 (3): 761-768

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

先行技術としてのヒドロキサム酸に基づくMMP阻害剤はMMPを阻害するのに効果的であるが、型が異なるMMP阻害剤に対する要求も依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

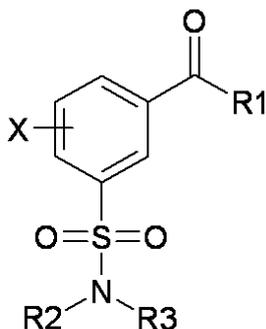
本発明はアリアルスルホンアミドに基づく新規なMMP阻害剤を提供する。本発明の種々の実施態様が本願明細書に記載されている。各実施態様に特別な特徴を他の特別な特徴と組み合わせ、さらなる実施態様が提供されることが理解されよう。

20

【0009】

一の態様において、本発明は、式(I)：

【化1】



30

(I)

[式中]

R<sub>1</sub> はアリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルより選択され、各々は、所望により、1) アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルコキシ-アルキル-、アルコキシカルボニル、R<sub>4</sub>-O-、R<sub>5</sub>C(O)-、R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-、(R<sub>7</sub>)NH-C(O)-または(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)N- (その各々は、所望により、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルまたはアリアルオキシより選択される1ないし2個の置換基により置換されていてもよい)；または2) ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、カルボキシもしくはHC(O)-からなる群より選択される1ないし5個の置換基により置換されていてもよく；

40

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して、水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、アルキル、アリアル、アリアル-アルキル-、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルであり、その各々はさらに(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルコキシおよびアリアルからなる群より選択される1ないし5個の置換基により置換されていてもよく；

X は水素、アミン、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル-S-、アルキル-SO-、

50

アルキル - SO<sub>2</sub> -、H<sub>2</sub>N - SO<sub>2</sub> -、R<sub>5</sub> - C(O) -、アルキルまたは R<sub>4</sub> - O - から選択され、ここで R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は上記と同意義である]

で示される化合物；あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

【0010】

好ましくは、本発明は、式 (I) の化合物であって、R<sub>1</sub> が (C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>) アリール、(5 - 14) 員ヘテロアリールまたは (4 - 14) 員ヘテロシクロアルキルから選択され、その各々が、所望により、HC(O) -、(5 - 9) 員ヘテロアリールまたは (4 - 9) 員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、R<sub>4</sub> - O -、R<sub>5</sub> - C(O) -、R<sub>6</sub> - SO<sub>2</sub> -、(R<sub>7</sub>) NH - C(O) - または (R<sub>8</sub>) (R<sub>9</sub>) N - (ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は独立して (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルまたは (C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>) アリールであり、その各々はさらに所望により (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルコキシ、(C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) ジアルキルアミノまたは (4 - 9) 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1 ないし 2 個の置換基により置換されていてもよい) からなる群より選択される 1 ないし 3 個の置換基により置換されていてもよく；R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、独立して、水素または (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルであり；X が水素、アミン、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル - S -、アルキル - SO -、アルキル - SO<sub>2</sub> -、H<sub>2</sub>N - SO<sub>2</sub> -、R<sub>4</sub> - C(O) -、アルキルまたは R<sub>5</sub> - O - から選択され、ここで R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が上記と同意義である、化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

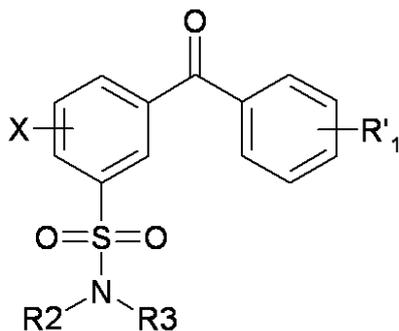
10

20

【0011】

一の態様において、本発明は、式 (II)：

【化2】



30

(II)

[式中

R' <sub>1</sub> は水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、R<sub>4</sub> - O -、R<sub>5</sub> C(O) -、R<sub>6</sub> SO<sub>2</sub> -、(R<sub>7</sub>) NH - C(O) -、(R<sub>8</sub>) (R<sub>9</sub>) N -、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルより選択され、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、所望により、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたは HC(O) - より選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく；

40

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、所望により、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、ハロ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルコキシおよびアリールからなる群より選択される 1 ないし 5 個の置換基によって置換されていてもよく；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して、水素または (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルであり；

X は水素、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル - S -、アルキル - SO -、アルキル - SO<sub>2</sub> -、H<sub>2</sub>N - SO<sub>2</sub> -、R<sub>5</sub> - C(O) -、アルキルまたは R<sub>4</sub> - O - より選択され、ここで R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、所望により、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、ハロ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルコキ

50

シおよびアリールからなる群より選択される置換基により置換されていてもよい]で示される化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

## 【0012】

好ましくは、本発明は、式 ( I I ) の化合物であって、 $R'_1$  が (  $C_1 - C_7$  ) アルキル、(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキル、(  $C_1 - C_7$  ) アルコキシ、 $HC(O)-$ 、( 5 - 9 ) 員ヘテロアリール、( 4 - 9 ) 員ヘテロシクロアルキルまたは (  $C_6 - C_{12}$  ) アリールから選択され、該 (  $C_6 - C_{12}$  ) アリール、( 5 - 9 ) 員ヘテロアリールおよび ( 4 - 9 ) 員ヘテロシクロアルキルが、所望により、ヒドロキシ、ハロ、(  $C_1 - C_7$  ) アルキル、カルボキシル、(  $C_1 - C_7$  ) アルコキシカルボニルおよび  $HC(O)-$  から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

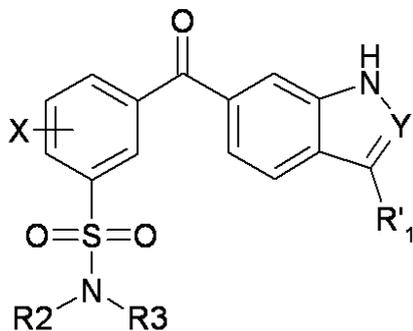
$R_2$  および  $R_3$  が水素であり；

$X$  がハロゲンまたは (  $C_1 - C_7$  ) アルコキシである、化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

## 【0013】

一の態様において、本発明は式 ( I I I ) ；

## 【化 3】



( I I I )

## [ 式中

$R'_1$  は水素、アルキル、シクロアルキル、 $R_5C(O)-$ 、 $R_6SO_2-$ 、(  $R_7$  )  $NH-C(O)-$  または (  $R_8$  ) (  $R_9$  )  $N-$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルから選択され、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、所望により、アルキル- $SO_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、ヘテロシクロアルキル-アルキル-、アルキル-アルコキシ-、アルコキシ-、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロ、アルコキシ-アルキル-、アルキル- $O-C(O)-$ 、シクロアルキル-アルキル-、ジアルキルアミノ-アルコキシ-およびジアルキルアミノ-アルキル-から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、所望により、(  $C_1 - C_7$  ) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(  $C_1 - C_7$  ) アルコキシおよびアリールからなる群より選択される 1 ないし 5 個の置換基により置換されていてもよく；

$R_2$  および  $R_3$  は水素であり；

$X$  は水素、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アルキル- $S-$ 、アルキル- $SO-$ 、アルキル- $SO_2-$ 、 $H_2N-SO_2-$ 、 $R_5-C(O)-$ 、アルキルまたは  $R_4-O-$  より選択され、ここで  $R_4$  および  $R_5$  は、独立して、アルキルまたはアリールであり、その各々は、所望により、(  $C_1 - C_7$  ) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、(  $C_1 - C_7$  ) アルコキシおよびアリールからなる群より選択される置換基によって置換されていてもよく；

$Y$  は  $C$  または  $N$  である ]

で示される化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

## 【0014】

10

20

30

40

50

好ましくは、本発明は、式 ( I I I ) の化合物であって、 $R'_1$  が水素、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_6 - C_{12})$  アリール、 $(5 - 9)$  員ヘテロアリール、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_1 - C_4)$  アルキル - から選択され、その各々が、所望により、 $(C_1 - C_4)$  アルキル -  $SO_2$  -、 $(C_1 - C_4)$  アルキル -  $C(O)$  -、 $(5 - 9)$  員ヘテロシクロアルキル -  $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(C_1 - C_4)$  アルキル -  $(C_1 - C_4)$  アルコキシ -、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ -、 $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ -  $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(C_1 - C_4)$  アルキル -  $O - C(O)$  -、 $(C_1 - C_4)$  ジアルキルアミノ -  $(C_1 - C_4)$  アルコキシ - および  $(C_1 - C_4)$  ジアルキルアミノ -  $(C_1 - C_4)$  アルキル - からなる群より選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく；

10

$R_2$  および  $R_3$  は水素であり；

$X$  は水素、ハロゲンまたは  $(C_1 - C_7)$  アルキルである、化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

#### 【0015】

また好ましくは、本発明は式 ( I I I ) の化合物であって、 $R'_1$  が水素、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、フェニルまたはピリジンであり、該ピリジンは、所望により、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、ハロ、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ -  $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(5 - 9)$  員ヘテロシクロアルキル -  $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(5 - 9)$  員ヘテロシクロアルキル -  $(C_1 - C_4)$  アルコキシ - および  $(C_1 - C_4)$  ジアルキルアミノ -  $(C_1 - C_4)$  アルキル - から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく； $R_2$  および  $R_3$  は水素であり； $X$  はハロゲンであり； $Y$  は  $C$  または  $N$  である、化合物、あるいはその医薬上許容される塩；またはその光学異性体；または光学異性体の混合物を提供する。

20

#### 【0016】

本発明は式 I、II および III の化合物、かかる化合物を利用する医薬組成物、およびかかる化合物を用いる方法を提供する。

#### 【0017】

本明細書を解釈する目的のために、以下の定義は、必要であれば、適用されるし、単数形で使用されている語は複数形をも含み、逆も同様である。

#### 【0018】

本明細書で使用される、「アルキル」なる語は、完全飽和の分岐または非分岐炭化水素部分をいう。好ましくは、アルキルは 1 ないし 20 個の炭素原子、より好ましくは 1 ないし 16 個の炭素原子、1 ないし 10 個の炭素原子、1 ないし 7 個の炭素原子または 1 ないし 4 個の炭素原子を含む。アルキルの代表例は、限定されるものではなく、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、イソ-ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 $n$ -ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシルなどを含む。

30

#### 【0019】

「アリール」なる語は、環部に 6 - 20 個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族性炭化水素基をいう。好ましくは、アリールは  $(C_6 - C_{10})$  アリールである。限定されないが、一例として、フェニル、ピフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルを含み、その各々は、所望により、1 - 4 個の所望により置換されていてもよいアルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルキル -  $C(O)$  -  $O$  -、アリール -  $O$  -、ヘテロアリール -  $O$  -、所望により置換されていてもよいアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキル -  $O - C(O)$  -、カルバモイル、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクロアルキルなどの 1 ないし 4 個の置換基によって置換されていてもよい。

40

#### 【0020】

50

さらに、本明細書で使用される「アリアル」なる語は、単一の芳香環、または一緒に縮合しているか、共有結合しているか、もしくはメチレンまたはエチレン部分のような共通の基に連結している複数の芳香環であり得る芳香族性置換基をいう。共通の結合基はまた、ベンゾフェノンにあるようなカルボニル、またはジフェニルエーテルにあるような酸素またはジフェニルアミンにあるような窒素であり得る。

【0021】

本明細書で使用される、「カルバモイル」なる語は、 $H_2NC(O)-$ 、アルキル- $NHC(O)-$ 、(アルキル) $_2NC(O)-$ 、アリアル- $NHC(O)-$ 、アルキル(アリアル)- $NC(O)-$ 、ヘテロアリアル- $NHC(O)-$ 、アルキル(ヘテロアリアル)- $NC(O)-$ 、アリアル-アルキル- $NHC(O)-$ 、アルキル(アリアル-アルキル)- $NC(O)-$ などをいう。

10

【0022】

本明細書で使用される、「スルホンアミド」なる語は、アルキル- $S(O)_2-NH-$ 、アリアル- $S(O)_2-NH-$ 、アリアル-アルキル- $S(O)_2-NH-$ 、ヘテロアリアル- $S(O)_2-NH-$ 、ヘテロアリアル-アルキル- $S(O)_2-NH-$ 、アルキル- $S(O)_2-N$ (アルキル)-、アリアル- $S(O)_2-N$ (アルキル)-、アリアル-アルキル- $S(O)_2-N$ (アルキル)-、ヘテロアリアル- $S(O)_2-N$ (アルキル)-、ヘテロアリアル-アルキル- $S(O)_2-N$ (アルキル)-などをいう。

【0023】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロ」なる語は、例えば、4-ないし7-員単環式、7-ないし12-員二環式または10-ないし15-員三環式環系であり、縮合、ペダントまたはスピロ環であってもよく、少なくとも1つの含炭素環にて少なくとも1個のヘテロ原子を有する、所望により置換されていてもよい、完全飽和、部分飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の複素環基をいう。ヘテロ原子含有の複素環基の環は、各々、窒素、酸素および硫黄原子より選択される1、2または3個のヘテロ原子を有してもよく、該環上の $-CH_2-$ は $-C(O)-$ 基と置換することができ、硫黄ヘテロ原子もまた、所望により $S(O)$ または $S(O)_2$ 基に酸化されてもよい。縮合環系において、一の環を非芳香族の複素環式環とし、他の環をシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルとすることができる。複素環基はヘテロ原子で、または炭素原子で結合させてもよい。

20

30

【0024】

代表的な単環式複素環基は、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル等を包含する。

40

【0025】

代表的な二環式複素環基は、インドリル、ジヒドロインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニルまたはフロ[2,3-b]

50

ピリジニルなど)、ジヒドロイソインドリル、1, 3 - ジオキソ - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、ジヒドロキナゾリニル (3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキナゾリニルなど)、フタラジニル等を包含する。

【0026】

代表的な三環式複素環基は、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインゾリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサントニル、カルボリニル等を包含する。

【0027】

本明細書で使用される、「スルホニル」なる語は、Rが水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - アルキル、ヘテロアリール - アルキル、アリール - O - 、ヘテロアリール - O - 、アルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、R - SO<sub>2</sub> - をいう。

10

【0028】

本明細書で使用される、「アルコキシ」なる語は、アルキルが上記と同意義のアルキル - O - をいう。アルコキシの代表例は、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 - プロポキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ - 、シクロヘキシルオキシ - 等を包含する。本明細書で使用される、「低級アルコキシ」なる語は、約1 - 7個、好ましくは約1 - 4個の炭素を有するアルコキシ基をいう。

20

【0029】

本明細書で使用される、「アシル」なる語は、カルボニル官能性を介して親構造に結合している1ないし10個の炭素原子の直線、分岐または環状立体配置またはそれらの組合せのR - C(O) - 基をいう。このような基は、飽和または不飽和であって、脂肪族または芳香族性であってもよい。好ましくは、アシル残基のRはアルキルまたはアルコキシまたはアリールまたはヘテロアリールである。また、好ましくは、親構造との結合点がカルボニルである限り、アシル残基の1個または複数の炭素は窒素、酸素または硫黄により置換されていてもよい。例えば、限定されるものではないが、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、t - ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを包含する。低級アシルは、1から4個の炭素を含むアシルをいう。

30

【0030】

本明細書で使用される、「シクロアルキル」なる語は、所望により置換されていてもよい飽和または不飽和の単環、二環または三環式の3 - 12個の炭素原子を有する炭化水素基であって、その各々が、1個または複数のアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル - C(O) - 、アシルアミノ、カルバモイル、アルキル - NH - 、(アルキル)<sub>2</sub>N - 、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキル - O - C(O) - 、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクロアルキルなどの置換基により置換されていてもよい。典型的な単環式炭化水素基は、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどを包含する。典型的な二環式炭化水素基はボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6, 6 - ジメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、2, 6, 6 - トリメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチルなどを包含する。典型的な三環式炭化水素基はアダマンチルなどを包含する。

40

【0031】

本明細書で使用される、「スルファモイル」なる語は、H<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub> - 、アルキル - NHS(O)<sub>2</sub> - 、(アルキル)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub> - 、アリール - NHS(O)<sub>2</sub> - 、アルキル(アリール) - NS(O)<sub>2</sub> - 、(アリール)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub> - 、ヘテロアリール - NHS(O)<sub>2</sub> - 、アラルキル - NHS(O)<sub>2</sub> - 、ヘテロアラルキル - NHS(O)<sub>2</sub> - などをいう。

50

## 【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される、「アリアルオキシ」なる語は、- O - アリアルおよび - O - ヘテロアリアル基の両方をいう。

## 【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される、「アシルアミノ」なる語は、- N R C ( O ) R ' をいい、ここで R および R ' の各々は独立して水素、アルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルであるか、R および R ' の両方の基が一緒になって、ヘテロ環式基（例えば、モルホリノ）を形成してもよく、該アルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクロアルキルは前記と同意義である。

## 【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される、「ヘテロアリアル」なる語は、1ないし8個のN、OまたはSから選択されるヘテロ原子を有する5 - 14員の単環式 - もしくは二環式 - または縮合多環式芳香族環系をいう。好ましくは、ヘテロアリアルは5 - 10員芳香族環系である。典型的なヘテロアリアル基は、2 - または3 - チェニル、2 - または3 - フリル、2 - または3 - ピロリル、2 - 、4 - または5 - イミダゾリル、3 - 、4 - または5 - ピラゾリル、2 - 、4 - または5 - チアゾリル、3 - 、4 - または5 - イソチアゾリル、2 - 、4 - または5 - オキサゾリル、3 - 、4 - または5 - イソオキサゾリル、3 - または5 - 1, 2, 4 - トリアゾリル、4 - または5 - 1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、2 - 、3 - または4 - ピリジル、3 - または4 - ピリダジニル、3 - 、4 - または5 - ピラジニル、2 - ピラジニル、2 - 、4 - または5 - ピリミジニルを包含する。

10

20

## 【 0 0 3 5 】

「ヘテロアリアル」なる語はまた、ヘテロ芳香環が1個または複数のアリアル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、ラジカルまたは結合点がヘテロ芳香環上である基をいう。限定されるものではないが、一例として、1 - 、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - インドリジニル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - イソインドリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インドリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インダゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - プリニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - キノリジニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キノリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - イソキノリル、1 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - フタラジニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - または6 - ナフチリジニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キナゾリニル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - シンノリニル、2 - 、4 - 、6 - または7 - プテリジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - 4 a Hカルバゾリル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - カルバゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - カルボリニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、6 - 、7 - 、8 - 、9 - または10 - フェナントリジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - アクリジニル、1 - 、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - ペリミジニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、8 - 、9 - または10 - フェナンスロリニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - フェナジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、6 - 、7 - 、8 - 、9 - または10 - フェノキサジニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - 、9 - または10 - ベンズイソキノリニル、2 - 、3 - 、4 - またはチエノ [ 2 , 3 - b ] フラニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - 、9 - 、10 - または11 - 7 H - ピラジノ [ 2 , 3 - c ] カルバゾリル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - または7 - 2 H - フロ [ 3 , 2 - b ] - ピラニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、7 - または8 - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] - オキサジニル、1 - 、3 - または5 - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] - オキサゾリル、2 - 、4 - または5 - 4 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] チアゾリル、3 - 、5 - または8 - ピラジノ [ 2 , 3 - d ] ピリダジニル、2 - 、3 - 、5 - または6 - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] チアゾリル、1 - 、3 - 、6 - 、7 - 、8 - または9 - フロ [ 3 , 4 - c ] シンノ

30

40

50

リニル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、8 -、9 -、10 または 11 - 4 H - ピリド [ 2 , 3 - c ] カルバゾリル、2 -、3 -、6 - または 7 - イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジニル、7 - ベンゾ [ b ] チエニル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾオキサゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾイミダゾリル、2 -、4 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾチアゾリル、1 -、2 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - または 9 - ベンゾキサピニル、2 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - ベンゾオキサジニル、1 -、2 -、3 -、5 -、6 -、7 -、8 -、9 -、10 - または 11 - 1 H - ピロロ [ 1 , 2 - b ] [ 2 ] ベンザピニルが挙げられる。典型的な縮合ヘテロアリアル基は、限定されるものではないが、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - キノリニル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - イソキノリニル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - インドリル、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾ [ b ] チエニル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾオキサゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンズイミダゾリル、2 -、4 -、5 -、6 - または 7 - ベンゾチアゾリルを包含する。

#### 【0036】

ヘテロアリアル基は、単 -、二 -、三 - または多環状、好ましくは単 -、二 - または三環式、より好ましくは単 - または二環式であり得る。

本明細書で使用される、「ハロ」なる語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードをいう。

#### 【0037】

本明細書で使用される、「異性体」なる語は、同じ分子式を有する、異なる化合物をいう。また、本明細書で使用される、「光学異性体」なる語は、本発明の所定の化合物に対して存在し得る種々の立体異性の配置をいい、幾何異性体を包含する。置換基は炭素原子のキラル中心で結合しうると考えられる。したがって、本発明は化合物のエナンチオマー、ジアステレオ異性体またはラセミ体を包含する。「エナンチオマー」は、互いの鏡像を重ね合わせることができない一対の立体異性体である。1 : 1 の一対のエナンチオマーの混合物が「ラセミ体」である。該語は適当なときラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオ異性体」は少なくとも2個の不斉原子を有するも、互いの鏡像を重ね合わせることができない立体異性体である。絶対立体化学は Cahn - Ingold - Prelog R - S 系にしたがって特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、R または S のいずれかによって特定される。絶対配置が不明である化合物の分割は、ナトリウム D 線波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して、( + ) または ( - ) で示すことができる。本明細書に記載されている特定の化合物は、1個または複数の不斉中心を含み、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学において、( R ) - または ( S ) - として定義され得る他の立体異性体の形態を生じ得る。本発明は、ラセミ体、光学的に純粋な形態および中間体混合物を含む、かかる可能性のあるすべての異性体を含むことを意味する。光学的に活性な ( R ) - および ( S ) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製されてもよく、または慣用の技術を用いて分割され得る。化合物が二重結合を含むならば、置換基は E または Z 立体配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基はシス - またはトランス - 立体配置を取り得る。すべての互変異性体もまた、含まれることを意図とする。

#### 【0038】

本明細書で使用される、「医薬上許容される塩」なる語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持する塩であり、生物学的にもその他でも有害でない塩をいう。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび / またはカルボキシル基またはそれらに類似の基の存在により、酸および / または塩基との塩を形成する能力を有する。医薬上許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸とで形成され得る。塩を誘導し得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを包含する。塩を誘導し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロ

10

20

30

40

50

ン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタン  
 スルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを包含する。  
 医薬上許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基で形成され得る。塩を誘導し得る  
 無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マ  
 グネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを包含し；アンモニウム、カリ  
 ウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が特に好ましい。塩を誘導し得る有  
 機塩基は、例えば、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換されているアミン  
 を含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを包含し、具体的には、例え  
 ば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリ  
 プロピルアミン、およびエタノールアミンである。本発明の医薬上許容される塩は、慣用  
 の化学方法により親化合物、塩基性または酸性部分から合成できる。一般に、このような  
 塩は、これらの化合物の遊離酸形態と化学量論量の適当な塩基（例えば、水酸化、炭酸ま  
 たは重炭酸Na、Ca、MgまたはKなど）を反応させることによるか、またはこれらの  
 化合物の遊離塩基形態と化学量論量の適当な酸を反応させることにより製造できる。この  
 ような反応は、典型的には、水または有機溶媒またはその2つの混合物中で実施される。  
 一般に、実施できるとき、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたは  
 アセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。さらなる適当な塩の一覧は、例えば、Re  
 mington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa  
 ., (1985) (出典明示により本明細書の一部とする)で見ることができる。

10

## 【0039】

20

本明細書で使用される、「医薬上許容される担体」なる語は、当業者に既知であるよう  
 な、あらゆるすべての溶媒、分散媒体、コーティング剤、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤  
 (例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬剤、安定化剤、  
 結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑剤、甘味剤、香味剤、色素、これらの複数の物質および組合  
 せ(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company,  
 1990, pp. 1289- 1329参照、出典明示により本明細書に包含させる)を含む。慣用の担  
 体が活性成分と不適合である場合を除いて、治療または医薬組成物におけるその使用が考  
 慮される。

## 【0040】

本発明の化合物の「治療有効量」なる語は、対象の生物学的または薬学的応答を誘発す  
 るであろう、あるいは症状を改善するか、疾患の進行を減速または遅延させるか、または  
 疾患を予防する等であろう本発明の化合物の量を意味する。好ましい実施態様において、  
 「有効量」はMMP-2、および/またはMMP-8、および/またはMMP-9、およ  
 び/またはMMP-12、および/またはMMP-13の発現または活性を阻害するか、  
 または減少させる量をいう。

30

## 【0041】

本明細書で使用される、「対象」なる語は、動物をいう。好ましくは、動物は哺乳動物  
 である。対象はまた、例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イ  
 ヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、サカナ、トリなどをいう。好ましい態様において、  
 対象はヒトである。

40

## 【0042】

本明細書で使用される、「障害」または「疾患」なる語は、機能の混乱または異常；病  
 的物理的または精神状態をいう。Dorland's Illustrated Medical Dictionary (W.B. Sau  
 nders Co. 27th ed. 1988)を参照のこと。

## 【0043】

本明細書で使用される、「阻害」または「阻害する」なる語は、所定の状態、症状また  
 は疾患の軽減または抑制、または生物学的活性またはプロセスの基準活性における有意な  
 減少をいう。好ましくは、状態はMMP-2、および/またはMMP-8、および/また  
 はMMP-9、および/またはMMP-12、および/またはMMP-13に付随するか  
 、またはそれらを介在する。

50

## 【0044】

本明細書で使用される、疾患または障害における「処置」または「処置する」なる語は、一の実施態様において、疾患または障害を改善する（すなわち、疾患またはその少なくとも1つの臨床症状の進行を阻止または軽減する）ことをいう。もう一つ別の実施態様において、「処置」または「処置する」なる語は、患者が認識していなくてもよい少なくとも1つの物理的パラメータを改善することをいう。さらにもう一つ別の実施態様において、「処置」または「処置する」は、物理的に（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）のいずれか、または両方で、疾患または障害を調節することをいう。さらにもう一つ別の実施態様において、「処置」または「処置する」なる語は、疾患または障害の発症、進行または発達の予防または遅延をいう。

10

## 【0045】

本明細書で使用される、本発明において（とりわけ、特許請求の範囲において）使用される単数表現および同様の語は、本明細書に示されていないか、文脈で明らかな矛盾がない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書の値の範囲の列挙は、範囲内の個々それぞれの値を示す簡略した方法として使用することを意図するにすぎない。本明細書に記載のない限り、それぞれの個々の値は、個々に本明細書に示されていると同程度に明細書の一部とされる。本明細書に記載されている方法はすべて、特記されない限り、あるいは文脈で明らかな矛盾がない限り、適切な順序で実施され得る。本明細書で提供される、ありとあらゆる例または例示的用語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明の理解をより容易にすることを意図し、他に請求されていない限り、特許請求の範囲を制限することを意図としない。明細書の用語は、発明の実施に不可欠である請求されていない要素を示すと解釈すべきでない。

20

## 【0046】

本発明の化合物のすべての不斉炭素原子は、(R)-、(S)-または(R,S)-立体配置、好ましくは(R)-または(S)-立体配置で存在できる。不飽和結合を有する原子での置換基は、可能ならば、シス-(Z)-またはトランス(E)-形態で存在できる。したがって、本発明の化合物は、可能性のある異性体の一の形態またはその混合物の形態にて、例えば、実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体（アンチポード）、ラセミ体またはそれらの混合物として存在しうる。

30

## 【0047】

得られた異性体のいずれの混合物も、成分の物理化学的差異に基づき、純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に、例えばシリカゲルクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化により分離できる。

## 【0048】

得られた最終生成物または中間体のいずれのラセミ体も、光学的なアンチポードに、既知の方法により、例えば、その得られたジアステレオ異性体塩を光学的に活性な酸または塩基を用いて分離し、該光学的に活性な酸性または塩基性化合物を遊離することにより分割できる。

## 【0049】

本発明は、医薬上許容される同位体標識された式(I)の化合物であって、1または複数の原子が同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が天然の通常認められる原子質量または質量数と異なる原子と置き換えられている化合物を包含する。

40

## 【0050】

本発明の化合物に含まれるのに適する同位体の例として、<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>Hなどの水素、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cなどの炭素、<sup>36</sup>Clなどの塩素、<sup>18</sup>Fなどのフッ素、<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iなどのヨウ素、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nなどの窒素、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oなどの酸素、<sup>32</sup>Pなどのリン、<sup>35</sup>Sなどの硫黄の同位体が挙げられる。特定の同位体標識された式(I)の化合物、例えば放射活性な同位体が組み込まれた化合物は、薬物および/または基質の組織分布実験において有用である。放射活性な同位体<sup>3</sup>Hおよび<sup>14</sup>Cが、組み込みの容易性、および検出手段の容易性の観点から、この目的に対

50

して特に有用である。 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ および $^{13}\text{N}$ などのポジトロン放出同位体との置換は、ポジトロン放出断層撮影 (PET) 実験にて基質受容体の占有率を調べるのに有用であり得る。同位体標識された式 (I) の化合物は、一般に、当業者に公知の慣用的技法により、あるいは今まで利用されている非標識の試薬の代わりに適宜同位体標識された試薬を用いて、本願明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。

#### 【0051】

最後に、本発明の化合物は、遊離形にて、その塩として、またはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

#### 【0052】

塩基性基が本発明の化合物中に存在するとき、該化合物はその酸付加塩、特に、イミダゾリル部分との酸付加塩、好ましくはその医薬上許容される塩に変換され得る。これらは無機酸または有機酸と形成される。適当な無機酸は、限定されるものではないが、塩酸、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸を包含する。適当な有機酸は、限定されるものではないが、例えば、非置換またはハロゲンにより置換されている、例えば、 $(\text{C}_1 - 4)$  アルカンカルボン酸、例えば、飽和または不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、例えば、ヒドロキシカルボン酸、例えば、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、例えば、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸、有機スルホン酸、例えば、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキルスルホン酸、例えば、メタンスルホン酸；または非置換または、例えばハロゲンにより置換されている、アリールスルホン酸を包含する。好ましいのは、塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸と形成される塩である。

10

20

#### 【0053】

酸性基が本発明の化合物中に存在するとき、該化合物はその医薬上許容される塩基との塩に変換され得る。このような塩は、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；有機塩基とのアンモニウム塩、例えば、トリメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩およびN-メチル-D-グルカミン塩；アルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩を包含する。塩は、有利にはエーテル性またはアルコール性溶媒、例えば、低級アルカノールの存在下で、慣用的方法を用いて形成され得る。エーテル、例えばジエチルエーテルで塩を溶液より沈澱させてもよい。得られた塩を、酸で処理することにより遊離化合物に変換してもよい。これらの塩または他の塩はまた、得られた化合物の精製のために使用され得る。

30

#### 【0054】

塩基性基および酸性基の両方が同じ分子内に存在するとき、本発明の化合物は、また内部塩を形成し得る。

#### 【0055】

本発明はまた、インビボで本発明の化合物に変化する本発明の化合物のプロドラッグを提供する。プロドラッグは、対象に投与した後、インビボにて生理的作用、例えば、加水分解、代謝などを介して化学的に本発明の化合物に修飾される活性または不活性な化合物である。プロドラッグの製造および使用に関する適合性および技術は当業者に周知である。プロドラッグは、概念的に生体前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグの2つの包括的なカテゴリーに分けることができる。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 3 1-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001) を参照のこと。一般に、生体前駆体プロドラッグは、不活性であるか、または対応する活性薬剤の化合物と比較して活性が低く、1個または複数の保護基を含み、代謝または加溶媒分解により活性型に変形される化合物である。活性薬剤および放出される代謝産物は共に毒性が許容できる程度に低くなければならない。典型的には、活性薬剤の化合物の形成は以下の型の1つである代謝工程または反応に関連する：

40

#### 【0056】

1. 酸化反応、例えば、アルコール、カルボニルおよび酸の官能基の酸化、脂肪族炭素の

50

ヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族性炭素原子の酸化、炭素 - 炭素二重結合の酸化、含窒素官能基の酸化、シリコン、リン、ヒ素および硫黄の酸化、酸化 N - 脱アルキル化、酸化 O - および S - 脱アルキル化、酸化脱アミノ化、ならびに他の酸化反応；

2. 還元反応、例えば、カルボニル基の還元、アルコール基および炭素 - 炭素二重結合の還元、含窒素官能基の還元および他の還元反応；および

3. 酸化状態にて変化が認められない反応、例えば、エステルおよびエーテルの加水分解、加水分解性炭素 - 窒素一重結合切断、加水分解性非芳香族性ヘテロ環切断、多重結合での水和および脱水、脱水反応による新たな原子結合、加水分解性脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の除去および他のかかる反応。

10

#### 【0057】

担体プロドラッグは輸送部分を含む、例えば、吸収および/または作用部位への局所的輸送を改良する薬剤の化合物である。このような担体プロドラッグに関して望ましくは、薬剤部分と輸送部分の結合が共有結合であり、プロドラッグが不活性または薬剤化合物より低い活性であり、そしてすべての放出輸送部分が許容できる非毒性である。輸送部分が吸収を増強することを意図するプロドラッグにおいて、典型的には、輸送部分の放出は迅速であるべきである。他の場合、遅延放出を提供する部分、例えば、特定のポリマーまたは他の部分、例えば、シクロデキストリンを利用することが望ましい。Chengら、US20040077595、application Ser. No. 10/656,838を参照のこと（出典明示により本明細書の一部とする）。このような担体プロドラッグは、しばしば、経口投与薬剤に対して有利である。担体プロドラッグは、例えば、1または複数の下記特性を改良するために使用できる：親油性の増加、薬理的効果の持続時間の増加、部位特異性の増加、毒性および副作用の減少、および/または薬剤製剤の改良（例えば、安定性、水溶解性、望ましくない感覚刺激または生理学特性の抑制）。例えば、親油性はヒドロキシル基を親油性カルボン酸で、またはカルボン酸基をアルコールで、例えば、脂肪族アルコールでエステル化することにより増加させうる。Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001。

20

#### 【0058】

典型的なプロドラッグは、例えば、遊離カルボン酸のエステルならびにチオール、アルコールまたはフェノールの S - アシルおよび O - アシル（ここで、アシルは本明細書に定義のとおりの意味を有する）誘導体である。好ましくは、当分野で慣用に使用されている、生理学的条件下で加溶媒分解により親カルボン酸、例えば、低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノ - またはジ - 置換低級アルキルエステル、例えば、 - （アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル） - 低級アルキルエステル、 - （低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ - 低級アルキルアミノカルボニル） - 低級アルキルエステル、例えば、ピパロイルオキシメチルエステルなどに変更可能な医薬上許容されるエステル誘導体である。加えて、アミンはがエステラーゼによりインピボで開裂し遊離薬剤およびホルムアルデヒドを放出するアリアルカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされている（Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)）。さらに、酸性 NH 基を含む薬剤、例えば、イミダゾール、イミド、インドールなどが、N - アシルオキシメチル基でマスクされている（Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)）。ヒドロキシ基がエステルおよびエーテルとしてマスクされている。EP 039,051 (Sloan and Little) はマンニツヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を記載している。

30

40

#### 【0059】

該化合物と、その塩の形態の化合物と、プロドラッグとの間の密接な関係を考慮して、本発明の化合物は、適宜、本発明の化合物の対応するプロドラッグにも言及するものと理解されるべきである。

#### 【0060】

50

さらに、その塩を含め、本発明の化合物はまた、それらの水和物の形態で得ることができ、またはそれらの結晶化のために使用した他の溶媒を含んでいてもよい。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、価値ある薬理学的特性を有し、マトリクスメタロプロテイナーゼ、例えば、マトリクスメタロプロテイナーゼ 2 ( MMP - 2 )、マトリクスメタロプロテイナーゼ 8 ( MMP - 8 )、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 ( MMP - 9 )、マトリクスメタロプロテアーゼ 1 2 ( MMP - 1 2 ) およびマトリクスメタロプロテアーゼ 1 3 ( MMP - 1 3 ) の阻害剤として有用である。MMP - 2 および MMP - 9 は組織リモデリングに關与するゲラチナーゼであり、共に腫瘍転移工程の補助に關係している。これらゲラチナーゼプロテアーゼの選択的阻害そのものが転移性腫瘍の治療に有用である可能性が  
10  
ある。コラゲナーゼ - 2 または好中球コラゲナーゼとしても知られている MMP - 8 もまた、組織リモデリングに關与している。MMP - 8 の阻害は、肺線維症などの疾患、肺気腫などの分解疾患、および骨関節炎などの疾患の予防、進行の遅延、または処置に有用である。マクロファージエラストラーゼまたはメタロエラストラーゼとしても既知である MMP - 1 2 は、細胞外マトリックス成分、例えば、エラスチンを分解でき、組織リモデリング工程と關連する。MMP - 1 2 は腫瘍侵襲性、関節炎、アテローム性動脈硬化症、アルポート症候群および慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) の病理学的発症における重要なタンパク質であると示されている。コラゲナーゼ 3 としても既知である MMP - 1 3 は、( 1 ) と  
20  
りわけ浸潤性乳癌病変および皮膚癌発症における悪性上皮細胞増殖で觀察されるような転移に付随する細胞外マトリックス崩壊および細胞マトリックス相互作用；および ( 2 ) 第一次骨化および骨リモデリング中の ( M. Stahle-Backdahl ら、(1997) Lab. Invest. 76 (5) :717-728; N. Johansson et al., (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397 )、破壊性関節疾患、例えば、リウマチ様および骨関節炎 ( D. Wernicke ら、(1996) J. Rheumatol. 23:590-595; P. G. Mitchell ら、(1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) Arthritis Rheum 40(8 :1391- 1399) ) ；および人工股関節手術の無菌弛緩 ( S. Imai ら、(1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701- 710 ) に關連している。MMP 1 3 はまた、慢性的に炎症状態の粘膜ヒト歯肉組織の上皮に局在しているため慢性成人性歯周炎 ( V. J. Uitto et al., (1998) Am. J. Pathol 152(6):1489- 1499 ) および慢性的な損傷におけるコラーゲンマトリックスのリモデリングに關与している ( M. Vaalamo ら、(1997) J. Invest. Dermatol. 109(1): 96-101 ) 。

【 0 0 6 2 】

したがって、本発明の化合物はまた、MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および / または MMP - 1 2、および / または MMP - 1 3 が介在する障害または疾患の処置に有用である。特に、本発明の化合物は、アルポート症候群、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD )、関節炎 ( 例えば、関節リウマチおよび骨関節症 )、アテローム性動脈硬化症および再狭窄、癌浸潤および転移、組織破壊關連疾患、人工股関節の弛緩、歯周病、線維症、梗塞および心疾患、肝臓および腎臓線維症、子宮内  
40  
膜症、細胞外マトリックスの衰退關連疾患、心不全、大動脈瘤、CNS 關連疾患、例えば、アルツハイマー病および多発性硬化症 ( MS )、血液疾患から選択される少なくとも 1 つの障害または疾患の処置に有用である。

【 0 0 6 3 】

加えて、本発明は：

- 薬剤として使用するための本発明の化合物；
- MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および / または MMP - 1 2、および / または MMP - 1 3 が介在する障害または疾患の進行の遅延および / または処置のための医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用；
- MMP - 2、および / または MMP - 8、および / または MMP - 9、および / または MMP - 1 2 および / または MMP - 1 3 が介在する障害または疾患の進行の遅延および / または処置のための医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用；
- アルポート症候群、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD )、関節炎 ( 例えば、

10

20

30

40

50

リウマチ関節および骨関節症)、アテローム性動脈硬化症および再狭窄、癌浸潤および転移、組織破壊関連疾患、人工股関節の弛緩、歯周病、線維症、梗塞および心疾患、肝臓および腎臓線維症、子宮内膜症、細胞外マトリックスの衰退関連疾患、心不全、大動脈瘤、CNS関連疾患、例えば、アルツハイマー病および多発性硬化症(MS)、血液障害から選択される障害または疾患の進行の遅延および/または処置のための医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用;

を提供する。

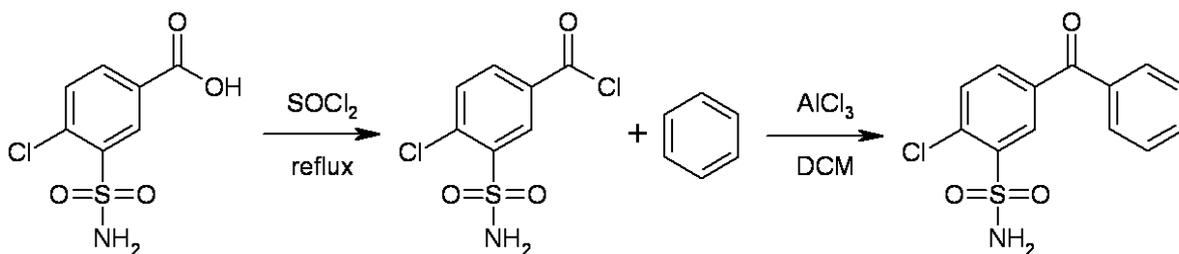
【0064】

式(I)および(II)の化合物は以下に記載の4種の一般的なケトン合成法により調製され得る。

【0065】

第一の方法(方法A)は、以下の例に示されるように、フリーデル・クラフツ・アシル化反応によりケトンを形成するものである。

【化4】



塩化ベンゾイルを合成する典型的な操作

【0066】

4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイルクロリド

4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸(50g、212ミリモル)および塩化チオニル(31mL、424ミリモル)の混合物を5時間加熱還流し、ついで室温に冷却する。この混合物に、ヘキサンを加え、得られた固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させ、52.3g(97%)の標記化合物を灰白色固体として得る。

【0067】

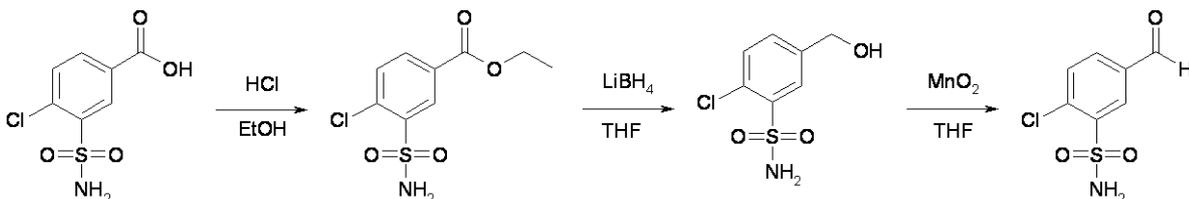
フリーデル・クラフツ・アシル化反応によりケトンを形成する典型的な操作

必要なケトンは、カップリングのパートナーを塩化メチレン(ジクロロメタン)または1,2-ジクロロエタン中で混合し、ルイス酸(塩化アルミニウム、 $\text{MeAlCl}_2$ または $\text{Me}_2\text{AlCl}$ )を導入し、フリーデル・クラフツ・アシル化反応に供するアシリウムイオンの形成を促進することにより生成される。

【0068】

第二の方法(方法B)は、有機金属試薬をアルデヒドに添加し、その後で得られたアルコールをケトンに酸化することを含む。典型的には、必要なアルデヒド(2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミド)を以下に記載するように合成する。

【化5】



【0069】

2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミドを合成する一般的操作

4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸エチルエステル

4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸(50g、212ミリモル)のエタノール(500mL)中懸濁液に、 $\text{HCl}$ 気体を10分間通気する。ついで、得られた懸濁液を

10

20

30

40

50

16時間加熱還流し、冷却し、真空下で濃縮させる。得られた残渣をイソプロパノールから再結晶化させ、55.9g(99%)の標記化合物を灰白色固体として得る。

【0070】

2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-ベンゼンスルホンアミド

4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸エチルエステル(46.95g、166ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(500mL)中溶液に、テトラヒドロフラン中ホウ水素化リチウムの2M溶液(199mL)を攪拌しながら滴下する。該混合物を5時間攪拌して還流させ、ついで室温で18時間放置し、ついで400mLの水で注意して希釈する。該混合物を4で24時間冷却し、濾過して32.7g(82%)の標記化合物を灰白色固体として得る。

10

【0071】

2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミド

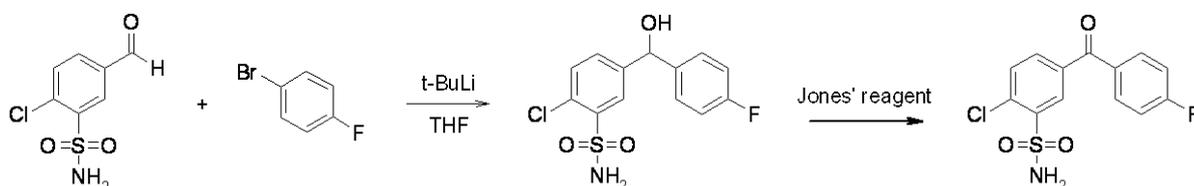
2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-ベンゼンスルホンアミド(31.6g、143ミリモル)のテトラヒドロフラン(300mL)中十分に攪拌された溶液に、62.0g(713ミリモル)のMnO<sub>2</sub>を添加する。得られた溶液を還流温度で16時間加熱し、セライトを介して、ついで0.4μMテフロンフィルターを介して濾過し、濾液を真空で濃縮し、テトラヒドロフランを除去する。ヘキサンでのトリチュレートに供し、25g(80%)の標記化合物を褐色固体として得る。

【0072】

2-クロロ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

20

【化6】



クロロ-5-[(4-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-ベンゼンスルホンアミド

【0073】

30

590mgの1-ブロモフルオロベンゼン(1.11ミリモル、3当量)の10mLの無水テトラヒドロフラン中溶液を-78で攪拌しながら、3.9mLのtert-ブチルリチウム(シクロヘキサン中1.7M、6.66ミリモル、6当量)を滴下する。反応混合物を-78で2時間攪拌し、ついで前に製造した243mgの2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミド(1.11ミリモル、1当量)および0.65mLのtert-ブチルリチウム(シクロヘキサン中1.7M、1当量)の10mLの無水テトラヒドロフラン中溶液に移す。反応物を室温に加温させ、室温で18時間攪拌する。反応を0.1N HClでクエンチさせ、酢酸エチルで数回抽出させる。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、65mgの標記化合物を得、それをさらに精製することなく用いる。

40

【0074】

2-クロロ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

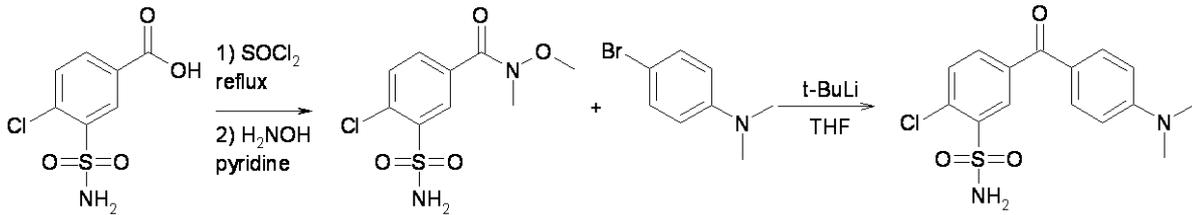
65mgの2-クロロ-5-((4-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル)-ベンゼンスルホンアミドの1mLのアセトン中溶液を室温で攪拌しながら、0.2mLの3Mジョーンズ試薬を添加する。反応混合物を室温で30分間攪拌し、ついで酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過し、濾液を真空下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、48mgの標記化合物を白色泡沫体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 5.15(br, 2H)、7.12-7.30(m, 3H)、7.70(d, J=8Hz, 1H)、7.80-7.90(m, 2H)、7.90-8.0(dd, 1H)、8.5(d, J=2Hz, 1H)。MS(m/z): 312(M-1)。

50

## 【0075】

第三の方法（方法C）において、ケトン合成はアルデヒドの代わりに求電子性Weinrebアミドカップリングパートナーを用いて行われる。

## 【化7】



Wein 10

rebカップリングパートナーを形成する典型的な操作：4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミドの調製

## 【0076】

4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸（5g）を20.5mLの塩化チオニルで処理し、5.5時間加熱還流する。塩化チオニルを除去し、残渣を真空下50℃で乾燥させ、5.6gの4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイルクロリドを黄褐色粉末として得る。この物質を28mLの塩化メチレンに溶かし、0℃で2.64gのN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩で、つづいて10.9mLのピリジンで処理し、室温で一夜攪拌する。反応混合物を0℃で19mLの3N水性HClでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出する。有機物を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム、0.1N水性HClおよび飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた結晶をショートパッドのシリカゲル（1：2ヘキサン/酢酸エチル）介して濾過し、標記化合物を白色粉末として得る。MS（m/z）：（M-1）277；Rf 0.36（1：2ヘキサン/酢酸エチル）。

20

## 【0077】

方法Cを用いてケトンを形成する典型的な方法：

## 2-クロロ-5-(4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

1.07gのN,N-ジメチル-4-プロモアミン（5.39ミリモル、3当量）の30mLの無水テトラヒドロフラン中溶液を-78℃で攪拌しながら、6.34mLのtert-ブチルリチウム（ペンタン中1.7M、10.78ミリモル、6当量）を添加する。反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、ついで430mgの4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミド（1.54ミリモル、1当量）の10mLの無水テトラヒドロフラン中混合物を添加する。反応物を-78℃で20分間攪拌し、ついで室温に加温し、室温で18時間攪拌する。反応物を水でクエンチさせ、酢酸エチルで抽出する。合した有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーによる精製に付した後、300mgの生成物を固体として得る（収率、57%）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）：3.10（s, 6H）、5.17（s, 2H）、6.68（d, 2H, J = 12Hz）、7.64（d, 1H, J = 8Hz）、7.74（d, 2H, J = 8Hz）、7.86（d, 1H, J = 2Hz）、8.41（s, 1H）。MS（m/z）：339（M+1）。

30

40

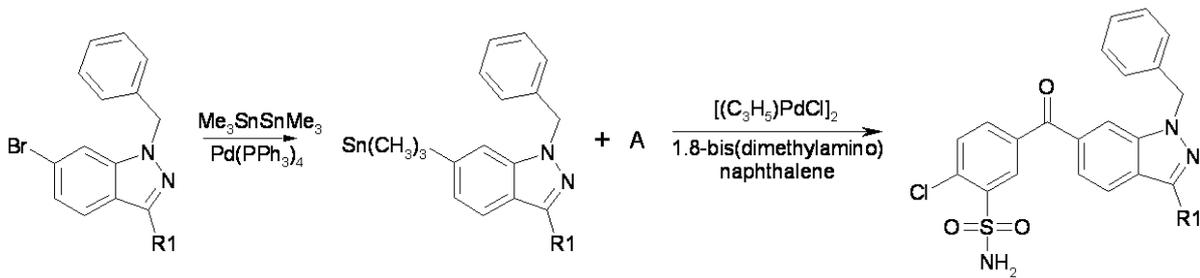
## 【0078】

第四の方法（方法D）において、ケトン合成は有機スズと酸塩化物とのパラジウムクロスカップリングを用いて達成される。

## 【0079】

インドール誘導体を合成するためのパラジウムクロスカップリングの典型的な操作は以下のとおりである。

## 【化 8】



## 【0080】

プロモ - インドール化合物 ( 1.0 当量 ) およびヘキサメチルジスズ ( 1.25 当量 ) を窒素雰囲気下で脱酸素化トルエンに溶かす。パラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0.07 当量 ) を加え、該混合物を LC - MS 分析にてプロミドが完全に消失するまで加熱還流する。該反応混合物を pH 7 の緩衝液と酢酸エチルの間に分配し、合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗アールスタンナンを得、さらに精製することなく用いる。テトラヒドロフランに溶かしたアールスタンナン ( 1.0 当量 ) および 1,8 - ビス ( ジメチルアミノ ) ナフタレン ( 0.5 当量 ) をベンゾイルクロリド ( 1.0 当量 ) で処理する。2、3分後、アリルパラジウムクロリドダイマー ( 0.05 当量 ) を加え、該反応混合物を外界温度で5分間攪拌し、ついで2 - 18時間還流する。外界温度に冷却後、該反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和水性塩化ナトリウムで洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、灰白色固体を得る。

10

20

## 【0081】

当業者であれば、これらの汎用的なケトン合成スキームの修飾を本発明の範囲を逸脱することなく行う事が可能であろう。さらに別のケトン合成方法も利用可能であり、これらの4つの方法がケトン調製の単に例示にすぎないことを当業者であれば認識するであろう。

## 【0082】

本明細書に記載の方法で本発明の化合物に変換する出発化合物および中間体において、存在するアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基のような官能基は、所望により、調製用有機化学において一般的な慣用の保護基で保護する。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、緩和な条件下で、分子骨格が破壊されるかまたは他の望ましくない副次反応が起こることなく、遊離アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換できるものである。

30

## 【0083】

保護基を挿入する目的は、所望の化学的変換を行うために使用する条件下で、反応成分との望ましくない反応から官能基を守るためである。特定の反応のための保護基の必要性および選択は、当業者に既知であり、保護すべき官能基の性質 ( ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシなど )、該置換基がその一部である分子の構造および安定性、および反応条件に依存する。

40

## 【0084】

これらの条件に合う既知の保護基それらの挿入および除去は、例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); および Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999) に記載されている。

## 【0085】

上記の反応は、標準法にしたがって、好ましくは試薬に不活性であり、それらの溶媒である希釈剤、触媒、縮合剤または他の試薬各々の存在下または非存在下および / または不活性雰囲気中、低温、室温または高温、好ましくは使用する溶媒の沸点または付近で、および大気圧または超大気圧で行う。好ましい溶媒、触媒および反応条件は、下記の説明的

50

実施例に明示する。

【0086】

本発明は、さらに、任意の段階で得られる中間体生成物を出発物質として使用して残りの段階を行うか、または出発物質を反応条件下系内で製造するか、または反応成分をその塩または光学的に純粋なアンチポードの形で使用する、本発明の方法のすべての変法を含む。

【0087】

本発明の化合物および中間体はまた一般的にそれ自体既知の方法にしたがい互いに変換できる。

【0088】

もう一つ別の態様において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、例えば、経口投与、非経腸投与および経直腸投与などのような特定の投与形路に対して処方できる。加えて、本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、粉末または坐薬を含む固体形態、または、溶液、懸濁液またはエマルジョンを含む液体形態で製造され得る。医薬組成物は、慣用の製薬工程、例えば滅菌に付す、および/または慣用の不活性希釈剤、平滑剤または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含み得る。

【0089】

好ましくは、医薬組成物は、該活性成分を

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
- b) 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤に関してはまた
- c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望により
- d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および/または
- e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と一緒に含む錠剤およびゼラチンカプセルである。

【0090】

錠剤は、当分野で既知の方法にしたがって、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングのいずれかであってよい。

【0091】

経口投与用の適当な組成物は、有効量の錠剤、トローチ、水性もしくは油性懸濁液、分散粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、またはシロップ剤またはエリキシル剤の形態の本発明の化合物を含む。経口使用用組成物は医薬組成物の製造のための当分野で既知のなんらかの方法で製造し、このような組成物は、薬学的に上品な口当たりの良い製剤を提供するために甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種またはそれ以上の薬剤を含み得る。錠剤は活性成分と錠剤の製造のために適当である非毒性の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、コーンデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクを含む。錠剤は非被覆であるか、または胃腸管における分解および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたって持続作用を提供するために既知の技術により被覆されている。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用できる。経口使用用製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル、または、活性成分を水または油媒体、例えば、ピーナッツ

10

20

30

40

50

油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセルとして保存できる。

【0092】

注射用組成物は、好ましくは水性等張性溶液または懸濁液であり、坐薬は有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造する。該組成物は滅菌してよくおよび/または防腐剤、安定化剤、湿潤剤また乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤のような、アジュバントを含んでいてよい。加えて、それらはまた他の治療的に価値のある物質を含んでいてよい。該組成物は、各々慣用の混合、造粒または被覆方法にしたがい製造し、約0.1 - 75%、好ましくは約1 - 50%の本活性成分を含む。

【0093】

経皮適用のための適当な組成物は、有効量の本発明の化合物と担体を含む。有利な担体は、宿主の皮膚を通じた移動を助ける、吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、本化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により、化合物を宿主の皮膚に制御されたおよび予定された速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリア、および、皮膚にデバイスを固定させるための手段を含む、バンデージの形である。

10

【0094】

例えば、皮膚および眼への局所投与用の適当な組成物は、水性溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは、例えば、エアロゾルにより送達するスプレー製剤などを含む。このような局所送達系は、特に皮膚適用、例えば、皮膚癌の処置、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防使用に対して適当である。したがって、これらは特に美容を含む局所的使用に適当であり、当分野で既知の製剤である。このようなものは可溶化剤、安定化剤、張性増強剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

20

【0095】

本発明は、さらに、水がいくつかの化合物の崩壊を容易にできるため、活性成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および投与形態を提供する。例えば、水の添加（例えば、5%）が、長期の保存寿命または製剤の安定性のような特性を測定するための長期保存をシミュレートする方法として、広く医薬分野で受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80参照。事実、水および加熱はいくつかの化合物の分解を加速する。したがって、製剤における水の効果は、水分および/または湿気は一般に製造、処理、パッケージング、保存、出荷、および製剤の使用中に会うため、重要な意味を有し得る。

30

【0096】

本発明の無水医薬組成物および投与形態は、無水または少ない低い水分を含む成分および少ない水分または少ない湿気条件を使用して製造できる。製造、パッケージング、および/または保存中に水分および/または湿気との実質的な接触が予想されるとき、ラクトースおよび一級または二級アミンを含む少なくとも1種の活性成分を含む医薬組成物および投与形態が好ましくは無水である。

【0097】

無水医薬組成物はその無水性質を維持するように製造および保存されるべきである。したがって、無水組成物は、好ましくは水への暴露を防止するため既知の物質を使用して、適当な形式的なキットに包含されるようにパッケージングされる。適当なパッケージングの例は、限定はしないが、密閉ホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスター・パックおよびストリップ・パックを含む。

40

【0098】

本発明は、さらに、活性成分としての本発明の化合物が崩壊する割合を減少させる1種またはそれ以上の薬剤を含む、医薬組成物および投与形態を提供する。本明細書で“安定剤”と称されるこのような薬剤は、限定はしないが、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、pH緩衝液または塩緩衝液などを含む。

【0099】

50

医薬組成物は、治療有効量の上記定義の本発明の化合物を、単独、または、例えば、当分野で報告されているとおりのそれぞれの有効な治療量での他の治療剤との組合せのいずれかで含む。一の実施態様において、このような治療剤は、例えば、1) AT<sub>1</sub>受容体アンタゴニストアピテサルタン、ベンジルロサルタン、カンデサルタン、エリサルタン、エムブサルタン、エノルタソサルタン、エプロサルタン、フォンサルタン (fonsartan)、フォラサルタン、グリシルロサルタン、イルベサルタン、イソテオリン (isoteoline)、ロサルタン、ミルファサルタン、オルメサルタン、オボミサルタン (opomisartan)、プラトサルタン、リピサルタン、サブリスサルタン、サララシン、サルメシン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ゾラサルタン; Kissel KRH-94、Lusofarmaco LR-B/057、Lusofarmaco LR-B/081、Lusofarmaco LR-B/087、Searle SC-52458、三共CS-866、武田TAK-536、Uriach UR-7247、A-81282、A-81988、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、GA-0056、E-4177、EMD-66397、EMD-73495、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、KR1-1177、KT3-671、KW-3433、L-158809、L-158978、L-159282、L-159689、L-159874、L-161177、L-162154、L-162234、L-162441、L-163007、L-163017、LY-235656、LY-285434、LY-301875、LY-302289、LY-315995、ME-3221、PD-123177、PD-123319、PD-150304、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、S-8307、S-8308、SL-91、0102、U-96849、U-97018、UP-269-6、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492、2K、WK-1360、X-6803、XH-148、XR-510、YM-358、YM-31472、ZD-6888、ZD-7155およびZD-8731からなる群から選択されるか(これらは、それ自体すべて既知である)、またはすべてのそれらの生理学的に適合性のある塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステル; 2) 非選択的アルファ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばトラゾリンまたはフェノキシベンザミン; 3) 選択的アルファ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシンまたはウラピジル; ベータ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばアセプトロール、アルプレノロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、ブプラノロール、カラゾロール、カルテオロール、セリプロロール、メピンドロール、メチプラノール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペンプトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール; 4) アルファ-およびベータ-アドレナリン受容体の混合アンタゴニスト、例えばカルベジロールまたはラベタロール; 自律神経節遮断薬、例えばレセルピンまたはグアネチジン; 5) アルファ2-アドレナリン受容体アゴニスト(中枢作用アルファ2-アドレナリン受容体アゴニストを含む)、例えばクロニジン、グアンファシン、グアナベンズメチルドパおよびモキシソニジン; 6) レニン阻害剤、例えばアリスキレン; 7) ACE阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、スピラプリルまたはトランドラプリル; 8) 混合または選択的エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばアトラセンタン、ボセンタン、クラゾセンタン、ダルセンタン、シタックスセンタン、テゾセンタン、BMS-193884またはJ-104132; 直接血管拡張薬、例えばジアゾキサイド、ジヒドララジン、ヒドララジンまたはミノキシジル; 9) 混合ACE/NEP二重阻害剤、例えばオマパトリラト; ECE阻害

剤、例えばFR-901533；PD-069185；CGS-26303；CGS-34043；CGS-35066；CGS-30084；CGS-35066；SM-19712；Ro0677447；10) 選択的NEP阻害剤；11) バソプレシンアンタゴニスト；12) アルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノン；13) アルドステロン阻害剤；14) アンジオテンシンワクチン；15) ウロテンシンII受容体アンタゴニスト；および16) 抗炎症剤を含む。

#### 【0100】

もう一つ別の態様において、かかる治療剤は抗増殖性化合物を包含する。かかる抗増殖性化合物は、限定されるものではないが、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化剤；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化工程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗腫瘍性抗代謝物質；プラチン化合物；蛋白または脂質キナーゼ活性を標的とし/軽減させる化合物、およびさらなる抗血管新生化合物；蛋白または脂質ホスファターゼの活性を標的、軽減または阻害する化合物；ゴナドレリンアンタゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホナーテ；生物学的反応修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発癌性イソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性腫瘍の治療に用いられる化合物；Flt-3の活性を標的、軽減または阻害する化合物；17-AGA(17-アルキルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミン-17-デメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010(Conforma Therapeutics製)などのHsp90阻害剤；テモゾロミド(TEMODAL(登録商標))；キネシンスピンドル蛋白阻害剤、例えばSB715992またはSB743921(GlaxoSmithKline製)、またはペンタミジン/クロルプロマジン(CombinatoRX製)；MEK阻害剤、例えばARRY142886(Array ProPharma製)、AZD6244(AstraZeneca製)、PD181461(Pfizer製)およびロイコボリンを包含する。

10

20

#### 【0101】

本願明細書中で用いられる「アロマターゼ阻害剤」なる語は、エストロゲン産生、すなわち基質、アンドロステジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールの各々への変換を阻害する化合物に関する。該語は、限定されるものではないが、ステロイド、特にアタメスタン、エグゼメスタンおよびホルメスタン、特に非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ポロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを包含する。エグゼメスタンは、例えばAROMASIN(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。ホルメスタンは、例えばLENTARON(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。ファドロゾールは、例えばAFEMA(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。アナストロゾールは、例えばARIMIDEX(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。レトロゾールは、例えばFEMARAまたはFEMAR(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。アミノグルテチミドは、例えばORIMETEN(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳癌の治療に特に有用である。

30

40

#### 【0102】

本願明細書中で用いられる「抗エストロゲン」なる語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果をアンタゴナイズする化合物に関する。該語は、限定されるものではないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを包含する。タモキシフェンはNOLVADEX(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。塩酸ラロキシフェンはEVISTA(登録商標)の下で市販されている形態にて投与され得る。フルベストラントは米国特許第4659516号に開示されるように処方されてもよく、あるいは、例えばFASLODEX(登録商標)の下で市販されている形態にて投与さ

50

れ得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳癌の治療に特に有用である。

【0103】

本願明細書中で用いられる「抗アンドロゲン」なる語は、男性ホルモンの生物学的作用の阻害能を有する物質をいい、限定されるものではないが、バイカルタミド (CASODEX) を包含し、例えば米国特許第4636505号に開示されるように処方され得る。

【0104】

本願明細書中で用いられる「ゴナドレリンアゴニスト」なる語は、限定されるものではないが、アパレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを包含する。ゴセレリンは米国特許第4100274号に開示されており、例えばZOLADEX (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。アパレリックスは、例えば、米国特許第5843901号に開示されるように処方され得る。

10

【0105】

本願明細書中で用いられる「トポイソメラーゼI阻害剤」なる語は、限定されるものではないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシアンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148 (WO99/17804の化合物A1) を包含する。イリノテカンは、例えば、CAMPTOSAR (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。トポテカンは、HYCAMTIN (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。

20

【0106】

本願明細書中で用いられる「トポイソメラーゼII阻害剤」なる語は、限定されるものではないが、ドキソルビシン (リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシンなどのアントラサイクリン、アントラキノン、ミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシシンエトポシドおよびテニポシドを包含する。エトポシドは、例えばETOPOPHOS (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。テニポシドは、例えばVM26-BRISTOL (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。ドキソルビシンは、例えばADRIBLASTINまたはADRIAMYCIN (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。エピルビシンは、例えばFARMORUBICIN (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。イダルビシンは、例えばZAVEDOS (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。ミトキサントロンは、例えばNOVANTRON (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。

30

【0107】

本願明細書中で用いられる「微小管活性剤」なる語は、限定されるものではないが、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン、特に硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビン、ジスコデルモリド、コチシンおよびエポチロンおよびそれらの誘導体、例えばエポチロンBまたはDあるいはその誘導体を包含する、微小管安定化、微小管不安定化化合物およびマイクロツブリン高分子化阻害剤をいう。パクリタキセルは、例えばTAXOLの下で市販されている形態にて投与され得る。ドセタキセルは、例えばTAXOTERE (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。硫酸ピンブラスチンは、例えばVINBLASTIN R.P. (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。硫酸ピンクリスチンは、例えばFARMISTIN (登録商標) の下で市販されている形態にて投与され得る。ジスコデルモリドは、例えば米国特許第5010099号に開示されるように得ることができる。WO98/10121、米国特許第6194181号、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に開示されているエポチロン誘導体もまた包含される。エポチロンAおよび/またはBが特に好ましい。

40

【0108】

本願明細書中で用いられる「アルキル化剤」なる語は、限定されるものではないが、シ

50

クロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUまたはGI iadel）を包含する。シクロホスファミドは、例えばCYCLOSTIN（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。イフォスファミドは、例えばHOLOXAN（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。

【0109】

本願明細書中で用いられる「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」なる語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖性活性を有する化合物をいう。これはW002/22577に開示されている化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドおよびその医薬上許容される塩を包含する。さらには、とりわけスベロイルアニリドヒドロキサム酸（SHSA）を包含する。

10

【0110】

本願明細書中で用いられる「抗腫瘍性抗代謝物質」なる語は、限定されるものではないが、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNAデメチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシチジン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、および葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを包含する。カペシタビンは、例えばXELODA（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。ゲムシタビンは、例えばGEMZAR（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。

20

【0111】

本願明細書中で用いられる「プラチン化合物」なる語は、限定されるものではないが、カルボプラチン、シス-プラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンを包含する。カルボプラチンは、例えばCARBOPLAT（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。オキサリプラチンは、例えばELOXATIN（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。

【0112】

本願明細書中で用いられる「蛋白または脂質キナーゼ活性、または蛋白または脂質ホスファターゼ活性を標的とし/軽減させる化合物；あるいはさらなる抗血管新生化合物」なる語は、限定されるものではないが、蛋白チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、

30

【0113】

a) 血小板誘導成長因子受容体（PDGFR）の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えばPDGFRの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物、特にPDGF受容体を阻害する化合物、具体的にはN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

【0114】

b) 線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物；

【0115】

c) インスリン様成長因子受容体I（IGF-IR）の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えばIGF-IRの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物、特にIGF-I受容体を阻害する化合物、例えばW002/092599に開示される化合物、またはIGF-I受容体の細胞外ドメインまたはその成長因子を標的とする抗体；

40

【0116】

d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、またはエフリンB4阻害剤；

【0117】

e) Ax1受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、軽減し、または阻害し

50

ている化合物；

【0118】

f) Ret 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物；

【0119】

g) Kit / SCFR 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えばイマチニブ；

【0120】

h) C - Kit 受容体チロシンキナーゼ ( PDGFRファミリーの一部 ) の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えば c - Kit 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物、特に c - Kit 受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

10

【0121】

i) C - Ablファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物 (例えば、BCR - Ablキナーゼ) および変異体の活性を標的とし、権限し、または阻害している化合物、例えば c - Ablファミリーのメンバーおよびその遺伝子融合産物の活性を標的とし、権限し、または阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ ( AMN107 ) ; PD180970 ; AG957 ; NSC 680410 ; PD173955 ( ParkeDavis製 ) ; またはダサチニブ ( BMS - 354825 ) ;

20

【0122】

j) 蛋白キナーゼC ( PKC ) およびセリン/トレオニンキナーゼの Rafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt および Ras / MAPKファミリーメンバー、および/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー ( CDK ) のメンバーの活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物であって、特に、米国特許第5093330号に開示されているそれらのスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリンなどの化合物；さらなる化合物の例として、例えばUCN - 01、サフィンゴール、BAY43 - 9006、プリオスタチン1、ペリホシン；イルホシン；RO318220 および RO320432；GO6976；アイシス3521；LY333531 / LY379196；イソチノリン化合物、例えばWO00 / 09495に開示されている化合物；FTI；PD184352またはQAN697 ( P13K阻害剤 ) またはAT7519 ( CDK阻害剤 ) が挙げられる；

30

【0123】

k) 蛋白チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物であって、例えば蛋白チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物はイマチニブメシラート ( GLEEVEC ) またはチルホスチンを包含する。チルホスチンは、好ましくは、低分子量 ( Mr < 1500 ) の化合物、またはその医薬上許容される塩であり、特にベンジリデンマロニトリル種より選択される化合物または S - アリールベンゼンマロニリルまたはピサブストレートキノリン種の化合物、より具体的にはチルホスチンA23 / RG - 50810；AG99；チルホスチンAG213；チルホスチンAG1748；チルホスチンAG490；チルホスチンB44；チルホスチンB44 (+) エナンチオマー；チルホスチンAG555；AG494；チルホスチンAG556、AG957 および アダホスチン ( 4 - { [ ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) メチル ] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル；NSC680410、アダホスチン ) からなる群より選択される化合物；

40

【0124】

l) 受容体チロシンキナーゼの表皮成長因子ファミリー ( EGF R、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ホモ - またはヘテロ - 二量体として ) およびその変異体の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えば表皮成長因子受容体ファミリーの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物であって、とりわけ、EGF受容体チロシン

50

キナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4を阻害するか、またはEGFまたはEGF関連のリガンドに結合する化合物、蛋白または抗体であり、WO97/02266に一般的または具体的に開示されている化合物、蛋白またはモノクローナル抗体、例えば実施例39の化合物、あるいはEP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、米国特許第5747498号、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983に、とりわけWO96/30347（例えば、CP358774として知られている化合物）、WO96/33980（例えば、化合物ZD1839）およびWO95/03283（例えば、化合物ZM105180）；例えば、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、セツキシマブ（Erbix（登録商標））、イレッサ、タルセバ、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、および7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体であり、それらはWO03/013541に開示されている化合物；および

10

## 【0125】

m) c-Met受容体の活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物、例えばc-Metの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物、とりわけc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、あるいはc-Metの細胞外ドメインを標的とするか、またはHGFに結合する抗体。

20

## 【0126】

さらなる抗血管形成化合物は、その活性についてもう一つ別の作用機構を有する、例えば蛋白または脂質キナーゼ阻害と関係しない作用機構を有する化合物、例えばタリドミド（THAKOMID）およびTNP-470を包含する。

## 【0127】

蛋白または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物は、例えばホスファターゼ1、ホスファターゼ2AまたはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

## 【0128】

細胞分化工程を誘発する化合物は、例えば、レチノイン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、または $\gamma$ -トコトリエノールである。

30

## 【0129】

本願明細書中で用いられる「シクロオキシゲナーゼ阻害剤」なる語は、限定されるものではないが、例えば、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換の2-アリアルアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ（CELEBREX）、ロフェコキシブ（VIOXX）、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリアルアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを包含する。

## 【0130】

本願明細書中で用いられる「ビスホスホネート」なる語は、限定されるものではないが、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を包含する。「エトリドン酸」は、例えばDIDRONEL（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「クロドロン酸」は、例えばBONFOS（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「チルドロン酸」は、例えばSKELID（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「パミドロン酸」は、例えばAREDIA（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「アレドロン酸」は、例えばFOSAMAX（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「イバンドロン酸」は、例えばBONDRANAT（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「リセドロン酸」は、例えばACTONEL（登録商標）の下で市販されている形態にて投与され得る。「ゾレドロン酸」は、例えばZOMETA（登録商標）の下で市販

40

50

されている形態にて投与され得る。

【0131】

本願明細書中で用いられる「mTOR阻害剤」なる語は、ラパマイシン(mTOR)の哺乳動物標識を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリマス(Rapamune(登録商標))、エベロリマス(Certican(登録商標))、CCI-779およびABT578をいう。

【0132】

本願明細書中で用いられる「ヘパラーゼ阻害剤」なる語は、硫酸ヘパリン分解を標的とし、軽減し、または阻害する化合物をいう。該語は、限定されるものではないが、PI88を包含する。

【0133】

本願明細書中で用いられる「生物学的反応修飾剤」なる語は、リンフォカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンをいう。

【0134】

本願明細書中で用いられる「Ras発癌性イソフォームの阻害剤」、例えばH-Ras、K-RasまたはN-Rasなる語は、Rasの発癌性活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)をいう。

【0135】

本願明細書中で用いられる「テロメラーゼ阻害剤」なる語は、テロメラーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物をいう。テロメラーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0136】

本願明細書中で用いられる「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」なる語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物をいう。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

【0137】

本願明細書中で用いられる「プロテアソーム阻害剤」なる語は、プロテアソームの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物をいう。プロテアソームの活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物は、例えばボルテゾミド(Velcade(登録商標))およびMLN341である。

【0138】

本願明細書中で用いられる「マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または(「MMP」阻害剤)なる語は、限定されるものではないが、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサム酸ペプチド模倣性阻害剤パチマスタットおよびその経口的生体可能なアナログマリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC683551)BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を包含する。

【0139】

本願明細書中で用いられる「血液学的悪性腫瘍の治療に用いられる化合物」なる語は、限定されるものではないが、FMS-様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS-様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、軽減し、または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(ara-c)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的とし、軽減し、または阻害する化合物を包含する。

【0140】

FMS-様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、軽減し、また

10

20

30

40

50

は阻害する化合物は、とりわけ、F l t - 3 R 受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、蛋白または抗体、例えば P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウノスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 および M L N 5 1 8 である。

【 0 1 4 1 】

本願明細書中で用いられる「H S P 9 0 阻害剤」なる語は、限定されるものではないが、し；H S P 9 0 クライアント蛋白をユビキチンプロテオソーム経路を介して分解し、標的とし、軽減し、または阻害する化合物を包含する。H S P 9 0 の固有の A T P a s e 活性を標的とし、軽減し、または阻害している化合物は、とりわけH S P 9 0 の A T P a s e 活性を阻害する化合物、蛋白または抗体、例えば 1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン ( 1 7 A A G )、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連の化合物；ラジシコールおよびH D A C 阻害剤である。

10

【 0 1 4 2 】

本願明細書中で用いられる「抗増殖性抗体」なる語は、限定されるものではないが、トラスツズマブ ( Herceptin ( 登録商標 ) )、トラスツズマブ - D M 1、エルピツクス、ペバシズマブ ( Avastin ( 登録商標 ) )、リツキシマブ ( Rituxan ( 登録商標 ) )、P R O 6 4 5 5 3 ( 抗 - C D 4 0 ) および 2 C 4 抗体を包含する。抗体とは、例えば無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも 2 種の無傷の抗体より形成される多特異的抗体、ならびにその望ましい生物活性を示す限りの抗体フラグメントを意味する。

【 0 1 4 3 】

さらに、上記組合せは同時の、別々のまたは連続の投与 ( 使用 ) を介して対象に投与できる。同時の投与 ( 使用 ) は、2 種またはそれ以上の活性成分で 1 個の固定された組合せの形態で、または独立して調剤される 2 種またはそれ以上の化合物を同時に投与することにより実施できる。連続の投与 ( 使用 ) は、好ましくは組合せの 1 種 ( またはそれ以上 ) の化合物または活性成分をある時点で、他の化合物または活性成分を異なる時点で投与すること、すなわち、長期間ずらす様式で、好ましくは組合せが独立して単一の化合物を投与するよりも有効性を示す ( とりわけ相乗効果を示す ) ように投与することを意味する。別々の投与 ( 使用 ) は、好ましくは異なる時点で互いに独立して組合せの化合物または活性成分を投与すること、好ましくは 2 種の化合物が両方の化合物の測定できる血中濃度の重複が重複する様式で ( 同時に ) 存在しないように投与することを意味する。

20

【 0 1 4 4 】

また、2 種またはそれ以上の連続した、別々の、および同時の投与の組合せは、好ましくは組合せ化合物 - 薬剤は、組合せ化合物 - 薬剤をそれらの治療効果において相互作用が見ることができないくらい大きい時間間隔で独立して使用するときに見られる効果を超える複合治療効果を示すこと、とりわけ好ましくは相乗効果を示すことが可能である。

30

【 0 1 4 5 】

さらに、本発明は、下記を提供する：

- 薬剤として使用するための本発明の医薬組成物または組合せ；
- M M P - 2、および / または M M P - 8、および / または M M P - 9、および / または M M P - 1 2 および / または M M P - 1 3 が介在する障害または疾患の進行の遅延および / または処置のための本発明の医薬組成物または組合せ；
- 低カリウム血漿、高血圧、うっ血性心不全、腎不全、特に、慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、シンドローム X、肥満、ネフロパシー、心筋梗塞後、冠状動脈性心臓疾患、コラーゲンの形成の増加、線維症ならびに高血圧および内皮機能障害後のリモデリングから選択される障害または疾患の進行の遅延および / または処置のための本発明の医薬組成物または組合せの使用；
- 女性化乳房、骨粗鬆症、前立腺癌、子宮内膜症、子宮内膜症、機能不全性子宮出血、子宮内膜増殖症、多嚢胞卵巣、不妊症、乳腺線維嚢胞症、乳癌および線維嚢胞性乳腺症から選択される障害または疾患の進行の遅延および / または処置のための本発明の医薬組成物または組合せの使用。

40

【 0 1 4 6 】

50

本発明の医薬組成物または組合せは、約50 - 70 kgの対象に対して約1 - 1000 mgの活性成分、好ましくは約5 - 500 mgの活性成分の単位用量であり得る。化合物、医薬組成物またはそれらの組合せの治療有効用量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置される障害もしくは疾患またはそれらの重症度に依存する。医師、臨床医または獣医は容易に障害または疾患の進行の予防、処置または阻害のために必要なそれぞれの活性成分の有効量を決定できる。

【0147】

上記用量特性は、インビトロおよびインビボ試験で、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたは単離した臓器、組織およびそれらの調製物を使用して証明できる。本発明の化合物を、インビトロで溶液、例えば、好ましくは水溶液の形態で、および、インビボで経腸的、非経腸的いずれかで、有利には、静脈内に、例えば、懸濁液または水溶液として適用できる。インビトロの用量は約 $10^{-3}$ モルから $10^{-9}$ モル濃度の範囲であり得る。インビボの治療有効量は、投与経路に依存して、約0.1 - 500 mg / kg、好ましくは約1 - 100 mg / kgであり得る。

10

【0148】

該化合物は、例えば、炎症状態、骨関節炎、関節リウマチおよび腫瘍の治療に特に有用である。有益な効果は当該分野にて一般的に知られており、本願明細書にて記載される薬理試験にて評価される。

【0149】

抗炎症活性は、当該分野にて周知の標準的な炎症および関節炎の動物実験、例えば、ラットでのアジュバント関節炎実験およびラットでのコラーゲンII誘発の関節炎実験 (Mediators of inflam. 1, 273-279 (1992)) で測定できる。

20

【0150】

ゲラチナーゼ (MMP - 2) 阻害活性は、以下のように測定できる：基質 (MCA - Lys - Pro - Leu - Gly - Leu - Dpa - Ala - Arg - NH<sub>2</sub>) のストック溶液をDMSO中に1.4 mMの濃度で調製する。阻害剤のストック溶液 (0.03 μM - 3 mM) もDMSO中に調製する。該阻害剤をアッセイ溶液にて希釈し、対照として等容量のDMSOを用い、すべてのアッセイにおける阻害剤および基質希釈体の最終DMSO濃度を1.0%とする。アッセイをアッセイバッファー (100 mM塩化ナトリウム、10 μM ZnCl<sub>2</sub>、10 mM CaCl<sub>2</sub>、100 mM トリス - Cl pH 7.5、0.05% Brij - 35) にて行い、基質および阻害剤の添加物より1.0%のDMSOを含有する。該アッセイにて用いる基質濃度は5 μMである。該アッセイは20 - 25 °Cで行う。基質切断の結果としての蛍光の変化を325 nmの励起波長および405 nmの発光波長を用いてモニター観察する。反応混合物を384 - ウェルのアッセイプレートの適当なウェルの2つに加える。反応混合物を阻害剤と一緒に60分間プレインキュベートする。MMP基質を添加して反応を開始させ、蛍光度の変化を60分後に測定する。ついで、阻害剤の存在下での明らかな酵素活性を、阻害剤が不在の活性と比較し、該阻害剤の阻害効果を決定する。このような技法は当業者の知識の範囲内にある。阻害結果は、対照 (非阻害) となる反応と比較した場合の、酵素活性の50%阻害 (IC<sub>50</sub>) を達成するのに必要とされる阻害剤の濃度として表される。

30

40

【0151】

以下の表の本発明の代表的な化合物80は、55 nMのIC<sub>50</sub>を示す。

コラゲナーゼ - 3 (MMP - 13) 阻害活性を上記したように測定する。組換えプロ - コラゲナーゼ - 3を1 mM APM Aで活性化し、アッセイバッファーでの広範囲に及ぶ透析の後でアッセイバッファーに貯蔵する。

【0152】

以下の表の本発明の代表的な化合物80は、約113 nMのIC<sub>50</sub>を示す。

MMP - 12 阻害活性を上記のように測定する。

【0153】

本発明の化合物のインビボでの効果はラットで測定され得る。典型的には、0.05 m

50

Lのセイラインに溶かした組換えヒトMMP-13を0.1ないし2 $\mu$ g/膝で両方の膝(N=12)の関節内に注射する4時間前までに、6匹のラットに化合物を経口投与する。2時間後、ラットを殺し、滑膜洗浄液を集め、関節中に放出された硫酸コンドロイチン(CS)フラグメントを定量する。Thonar (Thonar, E. J. - M. A., Lenz, M. E., Klinworth, G. K., Caterson, B., Pachman, L. M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K. E. Quantitation of keratan sulfate in blood as a marker of cartilage catabolism, *Arth. Rheum.* 28, 1367-1376 (1985))に記載される方法と類似する方法にて、硫酸コンドロイチン特異的な抗体(CS-56, Sigmaより入手可能)を用いる阻害ELISAにより、硫酸コンドロイチンを測定する。

【0154】

関節炎障害における軟骨退化に対する保護の効果は、例えば、*Arthritis and Rheumatism*, Vol. 26, 875-886 (1983)に記載の骨関節炎の外科的モデルにて測定され得る。

【0155】

本発明の化合物の気腫の治療における効果は、*American Review of Respiratory Disease* 117, 1109 (1978)に記載される動物実験にて測定され得る。

【0156】

本発明の化合物の抗腫瘍作用は、例えば、当該分野にて周知の方法に従って、プラセボ処理したマウスと比べて、Balb/cヌードマウスにて皮下移植されたヒト腫瘍の成長を測定することで決定され得る。代表的な腫瘍は、例えば、エストロゲン依存性ヒト乳癌BT20およびMCF7、ヒト膀胱癌T24、ヒト結腸癌Colo205、ヒト肺腺癌A549、およびヒト卵巣癌NIH-OVCA3である。

【0157】

腫瘍転移の阻害は2つの肺転移実験にて測定され得る。B16-F10黒色腫実験にて、当該分野にて周知の方法に従って、B16-F10黒色腫細胞をBDF1処理したマウスに静脈内注射することで産生される肺転移の黒色腫の小結節の数を計数することで転移が測定される。HT1080実験では、静脈内注射したGFP-発現のヒト線維肉腫HT1080細胞から転移した腫瘍により産生される、Balb/cヌードマウスの肺中の増加した緑色蛍光蛋白(EGFP)の蛍光度を測定することで転移が定量される。阻害は、両方の方法で、化合物で処理したマウスとプラセボで処理したマウスを比較することで得られる。HT1080実験では、EGFP発現のHT1080細胞は、EGFP発現ベクター(pEGFP-C1)(CLONTECH Laboratories Inc., Palo Alto, Calif)をトランスフェクトさせた後、ゲネチシンの存在下での限界希釈法で調製される。細胞懸濁液(10<sup>6</sup>細胞/0.1mLのPBS)をBalb/cヌードマウスに静脈内注射する。試験化合物およびベヒクルを経口投与した3週間後に、殺したマウスの腫瘍転移肺を摘出し、ホモジネートする。遠心分離に付した後、細胞をライジング試薬(150mM塩化アンモニウム、0.1mM EDTA-4Na、10mM KHCO<sub>3</sub>、pH7.4)で3回洗浄し、赤血球細胞を溶解させ、PBSで2回洗浄する。遠心分離に付した後、PBS中10%トリトンによりEGFPを細胞より抽出し、96-ウェルマルチプレートのウェルに置く。蛍光度を、励起および発光波長、485および530nmの各々で、経口プレートリーダーを用いて測定する。

【0158】

本発明の化合物のアテローム性動脈硬化症に対する作用は、Sukhovaら、*Circulation* 90, 1404 (1994)に記載されるように、活性化されたマトリクスメタロプロテイナーゼを含有する、コレステロールを与えたウサギからのアテローム斑を用いて評価され得る。ウサギアテローム斑のマトリクスメタロプロテイナーゼ活性における阻害作用は、Galisら、*J. Clin. Invest.* 94, 2493 (1994)に記載されるように、プラークの破裂の指標である、インサイチューザイモグラフィ(zymography)により測定され得る。

【0159】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、例えば、骨関節炎および関節リウマチの治療のための抗炎症剤として、腫瘍増殖、腫瘍転移、腫瘍浸潤または進行の治療および予防のための抗腫瘍剤として、およびアテローム斑の破裂の治療または予防のためのアテローム性動脈硬化症薬として、哺乳動物にて特に有用である。

【0160】

本発明はまた、哺乳動物において、マトリクス分解性メタロプロテイナーゼ、例えばストロメライシン、ゲアチナーゼ、コラゲナーゼおよびマクロファーシメタロエラスターゼを阻害するため、組織マトリクス分解を阻害するため、および本願明細書に記載のマトリクス分解性メタロプロテイナーゼ依存性症状、例えば炎症、関節リウマチ、骨関節炎、または腫瘍（腫瘍の増殖、転移、進行または浸潤）、肺障害等の治療するための、本発明の化合物およびその医薬上許容される塩、またはその医薬組成物の使用方法に関する。腫瘍（癌）は哺乳動物の乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、前立腺癌および卵巣癌を含み、黒肉腫およびカポジ肉腫も含む。

10

【0161】

以下の実施例は、発明を例示するものであって、発明を限定するものと解すべきではない。温度は摂氏度で示される。特記しない限り、蒸発はすべて減圧下で行い、好ましくは約15ないし100 mmHg（20 - 133ミリバール）で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は標準的な分析方法、例えば微量分析および/または分光学的特徴（例えば、MS、IRまたはNMR）により確認されている。使用した略語は当該分野にて慣用されているものである。

20

【0162】

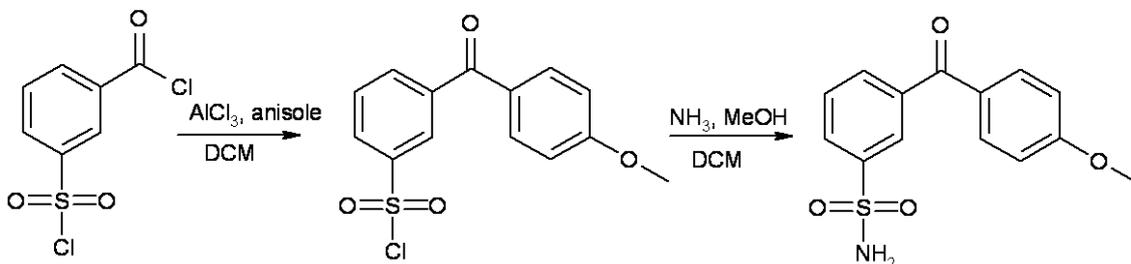
実施例

本発明を以下の、特に有利な実施態様を示す、実施例を用いて説明する。しかしながら、これらの実施態様は例示であって、何ら本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【0163】

実施例1：3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

【化9】



30

【0164】

3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホニル クロリド :

窒素雰囲気下、塩化アルミニウム（7.5 g、56.5ミリモル）をジクロロメタン（150 mL）中でスラリー状にし、ついで3 - クロロスルホニル - ベンゾイルクロリド（7.5 g、31.4ミリモル）を加え、外界温度で10分間攪拌させる。アニソール（4.06 g、37.65ミリモル）を加える。反応物を外界温度で18時間攪拌させる。反応混合物を氷冷した6N HClに注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、紫色油を得る。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%酢酸エチル）に付して精製し、4 g（41%収率）の標記化合物を黄色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： 8.5（t, 1H,  $J = 1.7\text{ Hz}$ ）、8.25（m, 1H）、8.1（m, 1H）、7.7 - 7.9（m, 3H）、7.0（d, 2H,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ）、3.9（s, 3H）。

40

【0165】

3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド :

3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホニルクロリドをジクロロメタン（1

50

0 ml) に溶かし、1.7 mL のメタノール中アンモニアの 2 M 溶液で処理する。反応物を外界温度で 2 時間攪拌し、1 N HCl でクエンチさせる。有機相を分離し、減圧下で蒸発させ、粗製スルホンアミドを得る。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中酢酸エチルの勾配、5 - 25 %）を付して精製し、100 mg（50 % 収率）の標記化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 8.3 (t, 1H, J = 1.6 Hz)、8.1 (m, 1H)、7.95 (m, 1H)、7.8 (d, 2H, J = 6.98 Hz)、7.65 (t, 1H, J = 7.8 Hz)、7.0 (d, 2H, J = 6.98 Hz)、4.95 (s, 2H)、3.9 (s, 3H)。融点：119 - 122。LCMS 溶出時間 0.81 MS (m/z) : 291 (M + 1)。CHN の計算値：C 57.72、H 4.50、N 4.81、測定値：C 57.65、H 4.33、N 4.69

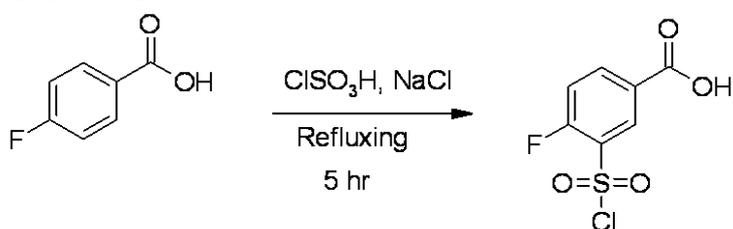
10

【0166】

実施例 2 : 2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

3 - クロロスルホニル - 4 - フルオロ安息香酸

【化 10】



20

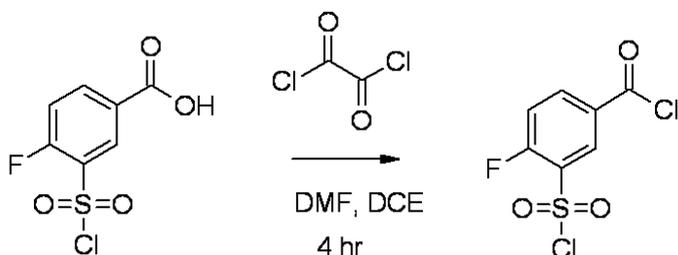
4 - フルオロ - 安息香酸 (8 g、57 ミリモル) を注意してクロロスルホン酸 (58 g、498 ミリモル) に加え、ついで塩化ナトリウム (10 g、169 ミリモル) を少しずつ加える。添加終了後、反応物を 160 で 5 時間加熱する。反応混合物を冷却し、氷水中に注ぐ。白色固体沈殿物を集め、酢酸エチルに再び溶かす。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。残渣をヘキサンでトリチュレートし、7 g (51 % 収率) の標記化合物を白色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.78 (m, 1H)、8.52 (m, 1H)、7.5 (t, 1H)。MS (m/z) : 308 (M - 1)。

30

【0167】

3 - クロロスルホニル - 4 - フルオロ ベンゾイルクロリド

【化 11】



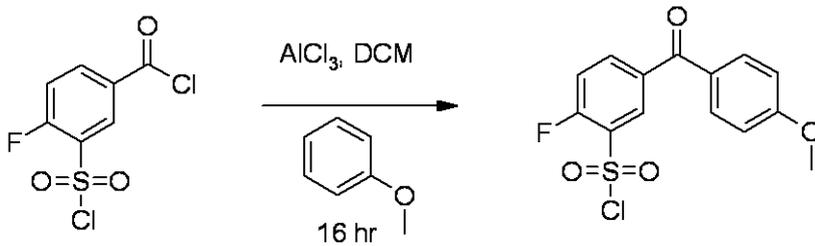
40

3 - クロロスルホニル - 4 - フルオロ安息香酸 (2.5 g、10 ミリモル) の塩化メチレン中懸濁液に、0 にて塩化オキサリル (1.33 g、11 ミリモル) を加え、つづいて 1 滴の N, N - ジメチルホルムアミドを加える。反応混合物を室温に加熱し、さらに 4 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を真空下で 1 時間乾燥させ、標記化合物を油として得、それをさらに精製することなく次工程に用いる。

【0168】

2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホニル クロリド

## 【化 1 2】



塩化アルミニウム (2.1 g、15.7ミリモル) の塩化メチレン (50 mL) 中懸濁液に 0 にて 3 - クロロスルホニル - 4 - フルオロベンゾイルクロリド (10.5ミリモル) を加える。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、ついでアニソール (1.36 g、12.5ミリモル) を加える。該混合物を室温で 16 時間攪拌し、反応物を 6 N HCl でクエンチさせ、塩化メチレンで 3 回抽出する。合した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 9) に、つづいて再結晶化 (塩化メチレン - ヘキサン) に付して精製し、1.8 g (54% 収率) の標記化合物を白色固体として得る。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (m, 1H)、8.20 (m, 1H)、7.82 (d, J = 15 Hz, 2H)、7.50 (t, 1H)、7.08 (d, J = 15 Hz, 2H)、3.95 (s, 3H)。

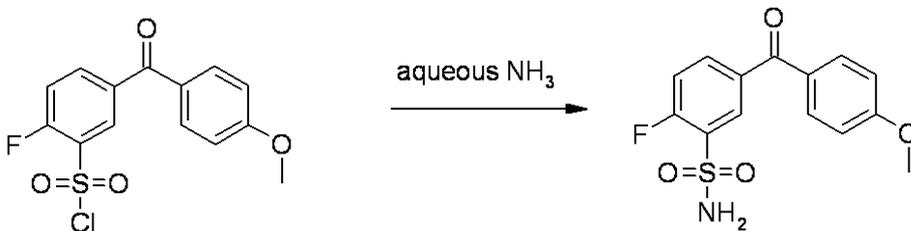
10

## 【0169】

20

2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 3】



2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホニルクロリド (0.45 g、1.0ミリモル) の塩化メチレン中溶液にアンモニア水溶液 (1 mL) を添加する。該反応混合物を室温で 10 分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに再び溶かし、水で抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣を塩化メチレン - ヘキサンで再結晶化させ、100 mg (32% 収率) の標記化合物を淡黄色固体として得る。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 8.40 (m, 1H)、8.05 (m, 1H)、7.80 (d, J = 8 Hz, 2H)、7.32 (t, 1H)、7.00 (d, J = 8 Hz, 2H)、5.15 (s, 1H)、3.90 (s, 3H)。元素分析 : 計算値 : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>として : C、54.36 ; H、3.91 ; N、4.53。測定値 : C、53.89 ; H、3.50 ; N、4.50。

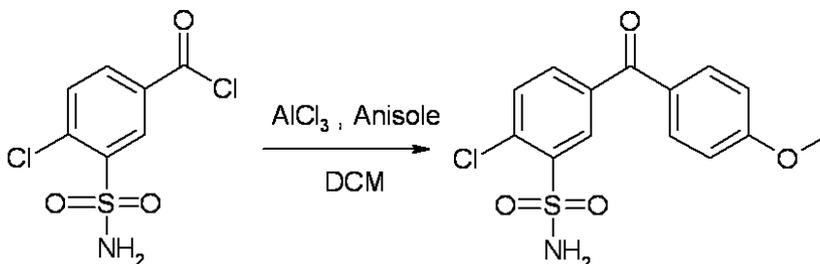
30

## 【0170】

40

実施例 3 : 2 - クロロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 4】



50

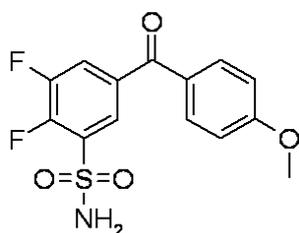
## 2 - クロロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

窒素下、塩化アルミニウム ( 1.95 g、14.6 ミリモル ) をジクロロメタン ( 50 mL ) 中でスラリー状にし、ついで 4 - クロロ - 3 - スルファモイルベンゾイルクロリドを加え、外界温度で 30 分間攪拌させる。2 mL の塩化メチレン中のアニソール ( 683 mg、6.3 ミリモル ) を加える。反応物を外界温度で 18 時間攪拌させる。反応混合物を氷冷した 6 N HCl に注ぎ、ジクロロメタンで抽出して無色油を得る。シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配 5 - 25 % ) に付して白色泡沫体を得、それをエーテルより 3 回結晶化させ、標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( MeOD ) 3.9 ( s, 3 H )、7.1 ( d, 2 H, J = 8.84 Hz )、7.7 - 8.0 ( m, 4 H )、8.4 ( d, 1 H, J = 1.96 Hz )。MS ( m/z ) : 326 ( M + 1 )。CHN の計算値 : C 51.62、H 3.71、N 4.3 測定値 : C 51.70、H 3.76、N 4.22。融点 156 - 158 。

## 【 0171 】

実施例 4 : 2, 3 - ジフルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【 化 15 】

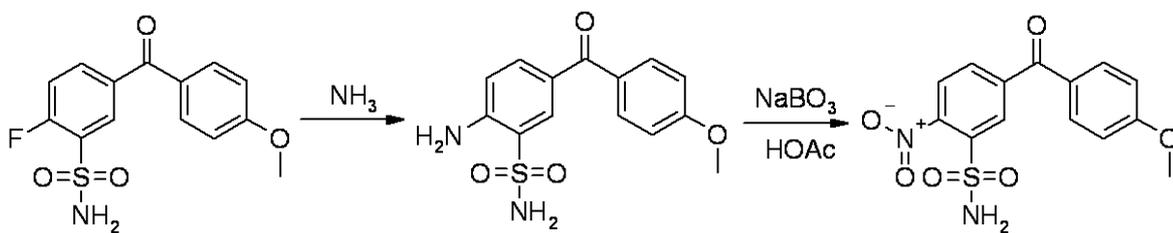


2, 3 - ジフルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミドを 2 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミドについて上記したように調製する。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.0 ( m, 1 H )、7.88 ( m, 1 H )、7.80 ( d, J = 15 Hz, 2 H )、7.00 ( d, J = 15 Hz, 2 H )、5.30 ( s, 2 H )、3.92 ( s, 3 H )。元素分析 : 計算値 : C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S として : C、51.38 ; H、3.39 ; N、4.28 ; 測定値 : C、51.98 ; H、3.76 ; N、3.86。MS ( m/z ) : 326 ( M - 1 )。

## 【 0172 】

実施例 5 : 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

## 【 化 16 】



アミノ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルフィンアミド

ジオキサン ( 3 mL ) に溶かした 2 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 0.25 g、0.81 ミリモル ) の溶液に、アンモニア水溶液 ( 1 mL ) を加える。該反応混合物を密封管中 100 で 6 時間加熱し、ついで室温に冷却し、真空下で濃縮する。残渣を水と酢酸エチルの間に分配し、水相を酢酸エチルで 3 回抽出する。合した有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して 0.2 g ( 81 % ) の標記化合物を淡黄色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) : 8.05 ( d, J = 2 Hz, 1 H )、7.70 ( m, 3 H )、7.40 ( s, 2 H )、7.05 ( d, J = 9 Hz, 2 H )、6.92 ( d, J = 9 Hz, 1 H )、3.88 ( s, 3 H )。

## 【0173】

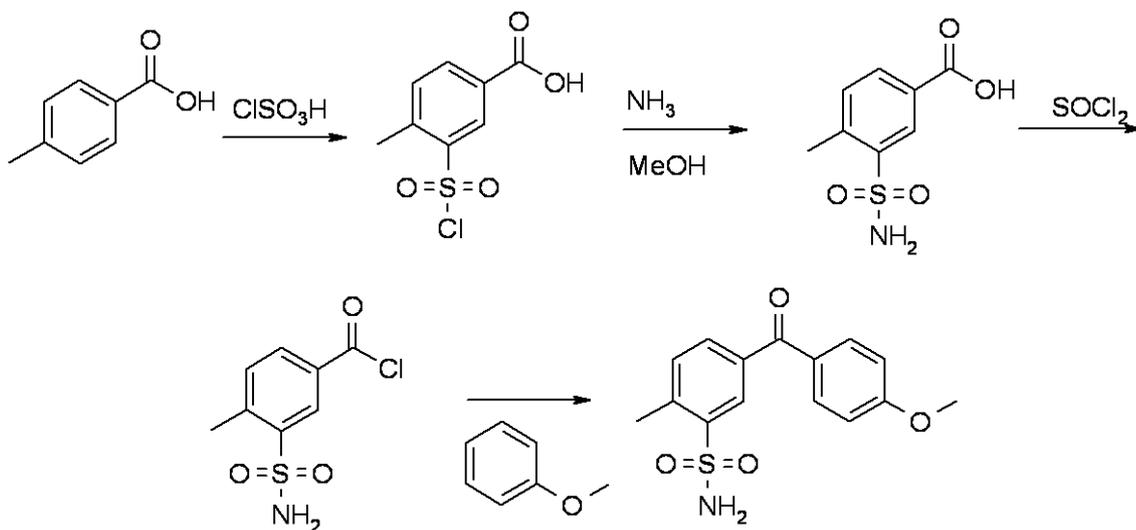
5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド  
 酢酸 (2 mL) に溶かした 2 - アミノ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルフィンアミド (0.15 g、0.49 ミリモル) の溶液に、NaBO<sub>3</sub> 水 (0.215 g、2.16 ミリモル) を加える。反応混合物を 50 °C で 7 時間加熱し、ついで室温に冷却する。水酸化ナトリウム (固体) を加え、該混合物を中和し、ついで該溶液を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した塩基性抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。得られた残渣をジオキサンに溶かし、つづいて 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2 mL) を添加する。50 °C で 1 時間攪拌した後、該混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮する。残渣を水と塩化メチレンの間に分配し、水相を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した塩基性抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチル - ヘキサン) に、つづいて再結晶化 (塩化メチレン - ヘキサン) に付して精製し、0.038 g (28 %) の標記化合物を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (d, J = 1 Hz, 1H)、8.05 (m, 2H)、7.80 (d, J = 8 Hz, 2H)、7.00 (d, J = 8 Hz, 2H)、5.50 (s, 1H)、3.90 (s, 3H)。元素分析: 計算値: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S として: C、50.00; H、3.60; N、8.33、測定値: C、49.99; H、3.41; N、7.96。MS (m/z): 335 (M - 1)。

10

20

## 【0174】

実施例 6: 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド  
 【化 17】



30

40

## 3 - クロロスルホニル - 4 - メチル - 安息香酸

塩化ナトリウム (8 g、138 ミリモル) をクロロスルホン酸 (30 mL、451 ミリモル) に加え、4 - メチル安息香酸 (4 g、29 ミリモル) を該攪拌混合物に少しずつ添加する。添加終了後、反応物を 122 °C で 16 時間加熱する。該反応混合物を冷却し、氷水中に注ぐ。該有機物質を酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。残渣を次の工程にてそのまま使用する。

## 【0175】

## 4 - メチル - 3 - スルファモイル - 安息香酸

アンモニアのメタノール中溶液 (40 mL、2 M) を粗 3 - クロロスルホニル - 4 - メチル - 安息香酸に加え、該溶液を室温で 16 時間攪拌する。減圧下で加熱することで容量を 50 % にまで減少させ、該溶液を濾過して沈殿物を取り出し、該沈殿物をさらなるメタノールで洗浄する。該スルホンアミド沈殿物を次の工程に直接使用する。

## 【0176】

50

## 4 - メチル - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド

4 - メチル 3 - スルファモイル - 安息香酸 ( 2 g、10 ミリモル ) を塩化チオニル ( 15 mL ) に加え、3 時間加熱還流する。ヘキサンをその冷却した溶液および油状形態に加える。ヘキサンをデカントし、油状物を塩化メチレンに溶かし、ヘキサンで洗浄する。溶媒を減圧下で除去し、その粗油状物を次工程に用いる。

【 0 1 7 7 】

## 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

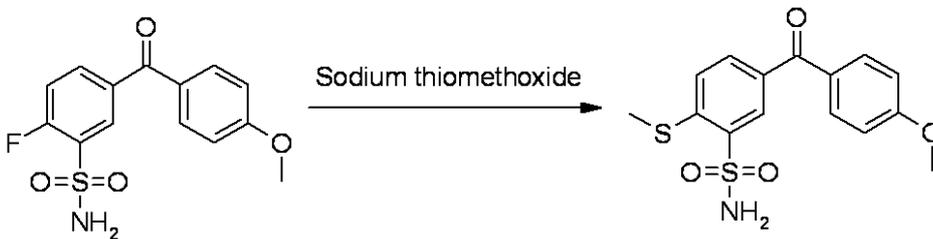
塩化アルミニウム ( 906 mg、6.8 ミリモル ) の塩化メチレン ( 20 mL ) 中懸濁液に、4 - メチル - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド ( 1.1 g、4.7 ミリモル ) およびアニソール ( 1.1 g、10.2 ミリモル ) を添加する。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、該反応物を 6 N HCl でクエンチさせ、塩化メチレンで 3 回抽出する。合した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。放置すると、結晶が形成され、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルでトリチュレートし、0.84 g ( 58 % 収率 ) の標記化合物を白色固体として得る。MS ( m / z ) : 306 ( M + 1 ) 。

10

【 0 1 7 8 】

## 実施例 7 : 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - 2 - メチルスルファニル - ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 8 】



20

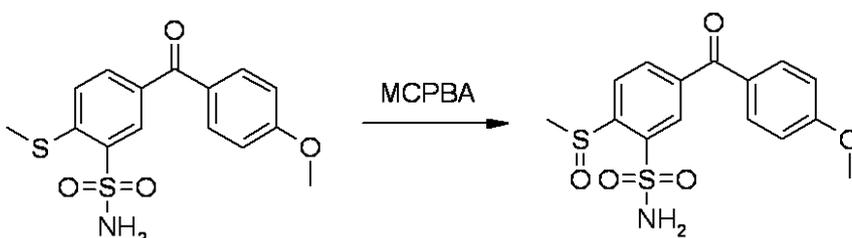
ジオキサン ( 3 mL ) に溶かした 2 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 0.15 g、0.48 ミリモル ) にナトリウムチオメトキシド ( 0.041 g、0.57 ミリモル ) を加える。反応混合物を 90 で 4 時間加熱し、ついで室温に冷却し、真空下で濃縮する。残渣を水と塩化メチレンの間に分配し、水相を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した塩基性抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー ( 50 % 酢酸エチル - ヘキサン ) に付して精製し、0.11 g ( 68 % ) の標記化合物を白色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.4 ( d , J = 2 Hz , 1 H )、7.90 ( dd , J = 8、2 Hz , 1 H )、7.80 ( d , J = 9 Hz , 2 H )、7.50 ( d , J = 8 Hz , 1 H )、7.00 ( d , J = 9 Hz , 2 H )、5.20 ( s , 2 H )、3.90 ( s , 3 H )、2.65 ( s , 3 H )。元素分析 : 計算値 : C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> として : C、53.04 ; H、4.48 ; N、4.15、測定値 : C、52.67 ; H、4.57 ; N、4.08。MS ( m / z ) : 336 ( M - 1 ) 。

30

【 0 1 7 9 】

## 実施例 8 : 2 - メタンサルフィニル - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 9 】



40

50

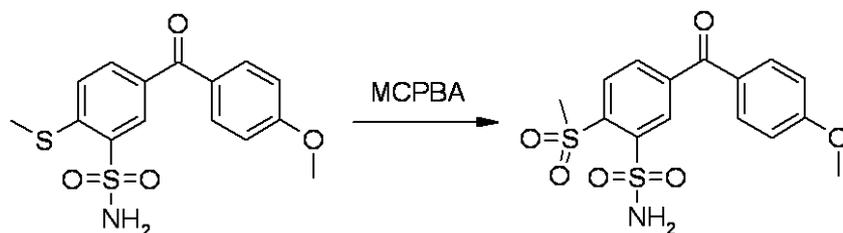
塩化メチレン (3 mL) に溶かした 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチルスルファニル - ベンゼンスルホンアミド (0.06 g、0.18 ミリモル) の溶液に、0 で m - クロロペルオキシ安息香酸 (0.061 g、0.36 ミリモル) を加える。反応混合物を室温で 30 分間攪拌させる。ついで、反応物を飽和亜硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチさせる。水層を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した塩基性抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (75% 酢酸エチル - ヘキサン) に付し、つづいて再結晶化 (塩化メチレン - ヘキサン) に付して精製し、0.022 g (35%) の標記化合物を淡黄色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.35 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8、1 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.00 (d, J = 9 Hz, 2H)、5.60 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.00 (s, 3H)。元素分析: 計算値: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> として: C、50.98; H、4.28; N、3.96、測定値: C、50.17; H、4.46; N、3.40。MS (m/z): 352 (M - 1)。

10

【0180】

実施例 9: 2 - メタンスルホニル - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

【化20】



20

塩化メチレン (3 mL) に溶かした 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチルスルファニル - ベンゼンスルホンアミド (0.12 g、0.36 ミリモル) の溶液に、0 にて m - クロロペルオキシ安息香酸 (0.153 g、0.90 ミリモル) を加える。反応混合物を室温で 2 時間反応させる。ついで、該反応物を飽和亜硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチさせる。水層を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した塩基性抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (75% 酢酸エチル - ヘキサン) に付し、つづいて再結晶化 (塩化メチレン - ヘキサン) に付して精製し、0.038 g (28%) の標記化合物を淡黄色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.55 (d, J = 1 Hz, 1H)、8.40 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8、1 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 8 Hz, 2H)、7.00 (d, J = 8 Hz, 2H)、5.80 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.44 (s, 3H)。元素分析: 計算値: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> として: C、48.77; H、4.09; N、3.79、測定値: C、48.51; H、4.16; N、3.40。MS (m/z): 368 (M - 1)。

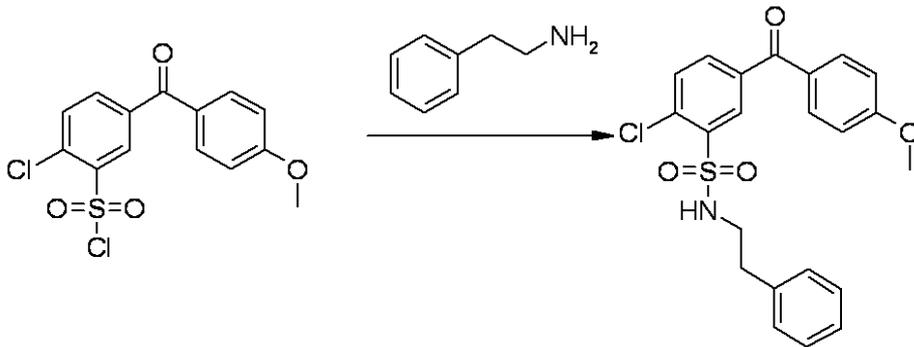
30

【0181】

実施例 10: 2 - クロロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - N - フェネチル - ベンゼンスルホンアミド

40

## 【化 2 1】



10

2 - クロロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホニル クロリド  
標記化合物は、4 - クロロ - 安息香酸で出発して、2 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ -  
ベンゾイル ) - ベンゼンスルホニル クロリドについて上記されるように調製される。

## 【 0 1 8 2】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - N - フェネチル - ベンゼンスルホンア  
ミド

2 - クロロ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホニルクロリド ( 0 . 2  
g、5 . 7 9 ミリモル ) を塩化メチレン ( 1 0 m L ) に溶かす。フェネチルアミン ( 0 . 0  
7 7 g、6 . 3 6 ミリモル ) を加え、つづいてトリエチルアミン ( 0 . 1 4 6 g、1 4 . 5  
ミリモル ) を添加する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。水を加え、該混合物を塩化  
メチレンで抽出する。溶媒を除去し、混合物を溶出液として 5 0 % 酢酸エチル - ヘキサン  
を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付して精製する。生成物を無色油として  
得る ( 0 . 1 3 g、5 2 % 収率 ) 。  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 4 ( m , 1 \text{H} ) 、  
7 . 9 0 ( m , 1 \text{H} ) 、7 . 5 0 ( d , J = 8 \text{Hz} , 2 \text{H} ) 、7 . 2 8 ( m , 3 \text{H} ) 、7 . 0  
0 ( d , J = 8 \text{Hz} , 2 \text{H} ) 、7 . 1 7 ( m , 2 \text{H} ) 、4 . 9 7 ( m , 1 \text{H} ) 、3 . 9 1 ( s , 3 \text{H} ) 、  
3 . 2 0 ( m , 2 \text{H} ) 、2 . 8 0 ( m , 2 \text{H} ) 。元素分析：計算値： $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ として：C、6 1 . 4 6 ; H、4 . 6 9 ; N、3 . 2 6、測定値：C、6  
1 . 2 0 ; H、4 . 9 5 ; N、3 . 1 0。MS ( m / z ) : 4 3 0 . 0 ( M + 1 ) 。

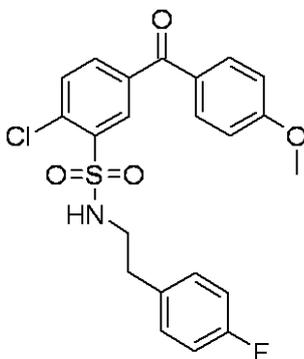
20

## 【 0 1 8 3】

実施例 1 1 : 2 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - 5 - ( 4  
- メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

30

## 【化 2 2】



40

標記化合物は、4 - フルオロ - フェネチルアミンを用いる以外、2 - クロロ - 5 - ( 4 -  
メトキシ - ベンゾイル ) - N - フェネチル - ベンゼンスルホンアミドについて記載される  
ように調製される。  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 4 ( m , 1 \text{H} ) 、7 . 9 0 ( m ,  
1 \text{H} ) 、7 . 8 0 ( d , J = 8 \text{Hz} , 2 \text{H} ) 、7 . 6 0 ( m , 1 \text{H} ) 、7 . 0 8 ( m , J =  
8 \text{Hz} , 2 \text{H} ) 、7 . 0 0 ( m , 3 \text{H} ) 、4 . 9 7 ( m , 1 \text{H} ) 、3 . 9 1 ( s , 3 \text{H} ) 、  
3 . 2 0 ( m , 2 \text{H} ) 、2 . 8 0 ( m , 2 \text{H} ) 。元素分析：計算値： $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}\text{O}_4\text{S}$   
として：C、5 8 . 9 9 ; H、4 . 2 8 ; N、3 . 1 3、測定値：C、5 8 . 5 8 ; H

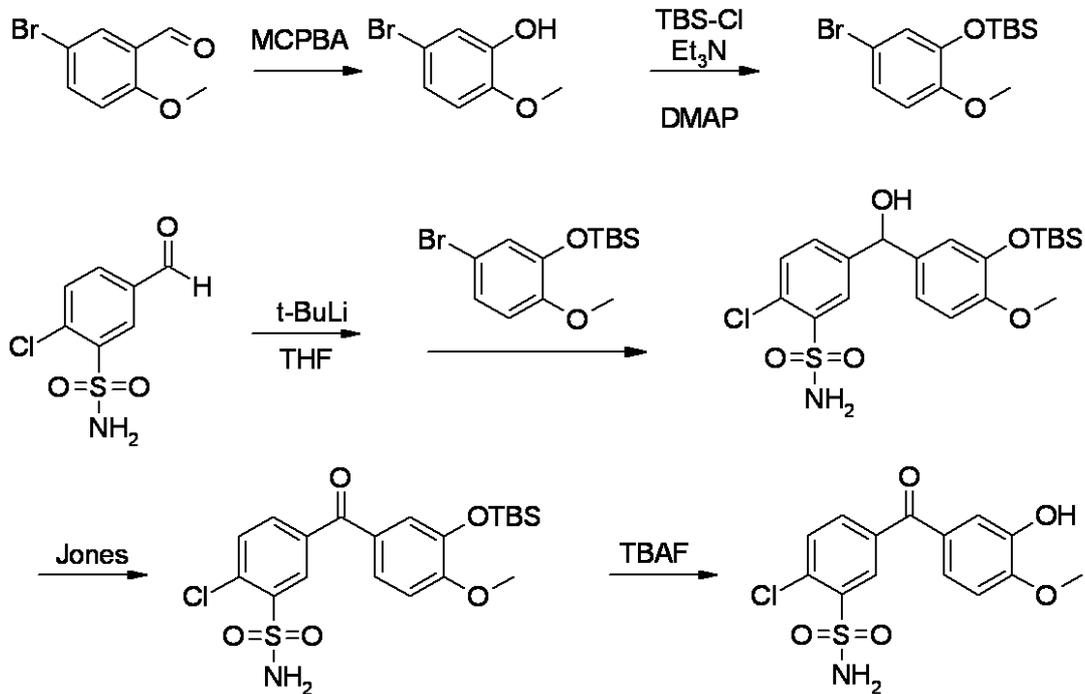
50

、 4.33 ; N、 3.12。 MS ( m / z ) : 448.0 ( M + 1 ) -。

【 0 1 8 4 】

実施例 12 : 2 - クロロ - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼ  
ンスルホンアミド

【 化 2 3 】



10

20

5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェノール

塩化メチレン ( 24 mL ) に溶かした 5 - プロモ - 2 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 8  
g、 4.67 ミリモル ) の溶液に、 m - クロロペルオキシ安息香酸 ( 10.90 g、 5.6  
0 ミリモル ) の塩化メチレン ( 80 mL ) 中溶液をゆっくりと加える。反応混合物をゆっ  
くりと室温にまで加温し、 72 時間攪拌する。白色固体を濾過し、濾液を 2 M 亜硫酸ナト  
リウム ( 32 mL ) と共に 2 時間攪拌する。有機層を真空下で濃縮し、ついで残渣をジエ  
チルエーテルに溶かし、 1 M 亜硫酸ナトリウムおよび半飽和の炭酸水素ナトリウム溶液で  
洗浄する。有機相を 2 M 水酸化ナトリウムで抽出する。合した塩基性抽出液を濃 HCl で  
3 - 4 の pH にまで酸性化し、ジエチルエーテルで抽出する。合した有機抽出液を飽和塩  
化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、 3.5 g ( 3  
7 % ) の標記化合物を褐色固体として得る。  $^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.10 ( d , J = 2 Hz , 1 H )、  
7.00 ( dd , J = 8、 2 Hz , 1 H )、 6.70 ( d , J = 8 Hz , 1 H )、 3.95 ( s , 3 H )。

30

40

【 0 1 8 5 】

( 5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェノキシ ) - tert - ブチル - ジメチル - シラン

塩化メチレン ( 50 mL ) に溶かした 5 - プロモ - 2 - メトキシ - フェノール ( 3.5 g  
、 17.2 ミリモル ) の溶液にトリエチルアミン ( 2.08 g、 20.6 ミリモル ) および  
4 - ジメチルアミノピリジン ( 0.15 g、 0.86 ミリモル ) を加える。ついで、 tert -  
ブチルジメチルシリルクロリドをゆっくりと加え、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌  
する。反応物を 10 % のクエン酸でクエンチさせ、ついで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム  
溶液、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮  
する。シリカゲルクロマトグラフィー ( 15 % 酢酸エチル - ヘキサン ) に付して精製し、 5  
.6 g ( 100 % ) の標記化合物を無色油として得る。  $^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> ) : 6  
.82 ( m , 2 H )、 6.58 ( d , J = 9 Hz , 1 H )、 3.74 ( s , 3 H )、 0.95  
( s , 9 H )、 0.05 ( s , 6 H )。

50

【 0 1 8 6 】

5 - { [ 3 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 4 - メトキシ - フェニル ]  
- ヒドロキシ - メチル } - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン ( 25 mL ) に溶かした ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェノキシ )  
- tert - ブチル - ジメチル - シラン ( 2 g、6.32 ミリモル ) の溶液に、- 78 の窒  
素下で 1.7 M の tert - ブチルリチウム ( 8.06 mL、12.6 ミリモル ) を滴下する。  
反応混合物を - 78 で 5 分間攪拌する。ついで、2 - クロロ - 5 - ホルミル - ベンゼン  
スルホンアミド ( 0.462 g、2.11 ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中溶  
液をゆっくりと加える。該反応混合物を室温にまで加温し、24 時間攪拌する。該反応物  
を 1 N HCl でクエンチさせ、酢酸エチルで 3 回抽出する。合した有機抽出液を飽和塩  
化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲ  
ルクロマトグラフィー ( 50% 酢酸エチル - ヘキサン ) に付して精製し、0.57 g ( 5  
9% ) の標記化合物を褐色油として得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.00 ( m ,  
1 H )、7.40 ( m , 2 H )、6.70 ( d , 3 H )、5.70 ( s , 1 H )、5.00 ( m , 2 H )、  
3.70 ( s , 3 H )、0.90 ( s , 9 H )、0.05 ( s , 6 H )。

【 0187 】

5 - [ 3 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 4 - メトキシ - ベンゾイル ]  
- 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

アセトン ( 100 mL ) に溶かした 5 - { [ 3 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオ  
キシ ) - 4 - メトキシ - フェニル ] - ヒドロキシ - メチル } - 2 - クロロ - ベンゼンスル  
ホンアミド ( 0.57 g、1.24 ミリモル ) の溶液に、ジョーンズ試薬 ( 3 M、0.4 mL ) を加え、該反応混合物を室温で 15 分間攪拌する。該反応物を水でクエンチさせ、水  
層を塩化メチレンで 3 回抽出する。合した有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽  
和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。塩化  
メチレン / ヘキサンからの再結晶化に付し、0.28 g ( 50% ) の標記化合物を灰色固  
体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.23 ( d , J = 2 Hz , 1 H )、7.  
80 ( dd , J = 8.2 Hz , 1 H )、7.50 ( d , J = 8 Hz , 1 H )、7.20 ( m  
, 2 H )、6.70 ( d , J = 8 Hz , 1 H )、5.00 ( s , 2 H )、3.70 ( s , 3  
H )、0.90 ( s , 9 H )、0.05 ( s , 6 H )。

【 0188 】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンア  
ミド

テトラヒドロフラン ( 20 mL ) に溶かした 5 - [ 3 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラ  
ニルオキシ ) - 4 - メトキシ - ベンゾイル ] - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド ( 0  
.28 g、0.61 ミリモル ) の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M テトラブチルアンモニ  
ウムフルオリド ( 1.23 mL、1.22 ミリモル ) を加える。該反応混合物を室温で 30  
分間攪拌する。反応物を 1 N の HCl でクエンチさせ、酢酸エチルで 3 回抽出する。合し  
た有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下  
で濃縮する。酢酸エチル / 塩化メチレンからの再結晶化に付し、0.11 g ( 49% ) の  
標記化合物を褐色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) : 9.60 ( s , 1 H )、  
8.20 ( d , J = 2 Hz , 1 H )、7.80 ( m , 4 H )、7.20 ( m , 2 H )、7.1  
0 ( d , J = 8 Hz , 1 H )、3.90 ( s , 3 H )。元素分析：計算値：C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>  
ClNO<sub>5</sub>S として：C、49.20；H、3.54；N、4.10、測定値：C、49.9  
0；H、3.30；N、5.06。MS ( m/z ) : 342 ( M + 1 )。

【 0189 】

実施例 13 : 2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - ベンゾイル ] - ベ  
ンゼンスルホンアミド

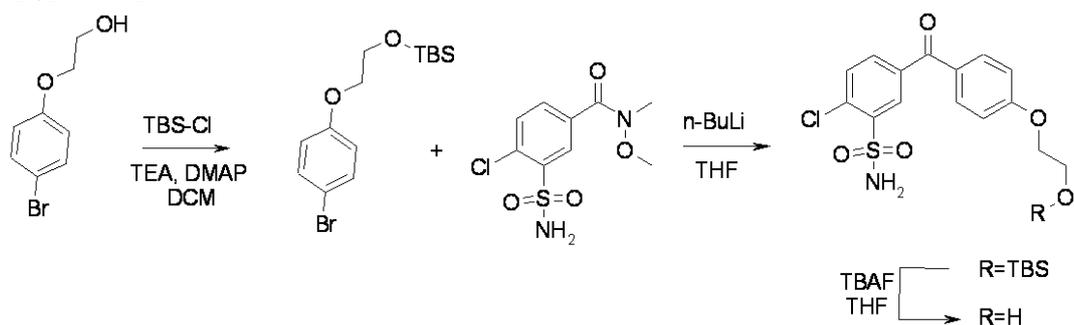
10

20

30

40

## 【化 2 4】



10

[ 2 - ( 4 - ブロモ - フェノキシ ) - エトキシ ] - tert - ブチル - ジメチル - シラン  
2 - ( 4 - ブロモ - フェノキシ ) - エタノール ( 5 g、23 ミリモル ) をジクロロメタン  
( 40 mL ) に溶かす。ついで、トリエチルアミン ( 2.8 g、28 ミリモル ) および 4  
- ジメチルアミノピリジン ( 140 mg、1.15 ミリモル ) を加え、つづいて tert - ブ  
チルジメチルシリルクロリド ( 3.65 g、24.3 ミリモル ) をジクロロメタン中の溶液  
( 10 mL ) として加える。該反応物を外界温度で 18 時間攪拌させる。該反応混合物を  
10% 水性クエン酸で洗浄し、有機層を分離し、真空下で濃縮して 7.5 g ( 98% 収率 )  
の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 0.05 ( s, 6 H )、0.85 ( s, 9 H )、3.85 - 3.94 ( m, 4 H )、6.72 ( d, 2 H, J = 6.90 Hz )、  
7.28 ( d, 2 H, J = 6.90 Hz )。

20

## 【 0 1 9 0】

5 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - ベンゾイ  
ル } - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

[ 2 - ( 4 - ブロモ - フェノキシ ) - エトキシ ] - tert - ブチル - ジメチル - シラン ( 7  
.3 g、22.12 ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 120 mL ) に溶かし、-78 に  
冷却する。該溶液を n - ブチルリチウムの溶液 ( ヘキサン中 1.6 M、13.8 mL、22  
.12 ミリモル ) で処理し、30 分間攪拌させ、その後で 4 - クロロ - N - メトキシ - N  
- メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミド ( 2.05 g、7.37 ミリモル ) のテトラ  
ヒドロフラン ( 20 mL ) 中溶液を加える。該反応物を外界温度にまで加温しながら 18  
時間攪拌させる。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせ、エーテルで 2 回  
抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー ( ヘキ  
サン中酢酸エチルの勾配、10 - 50% ) に付して精製し、1.84 g ( 53% 収率 ) の  
標記化合物を得る。MS ( m/z ) : 470.2 ( M + 1 )。

30

## 【 0 1 9 1】

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホ  
ンアミド

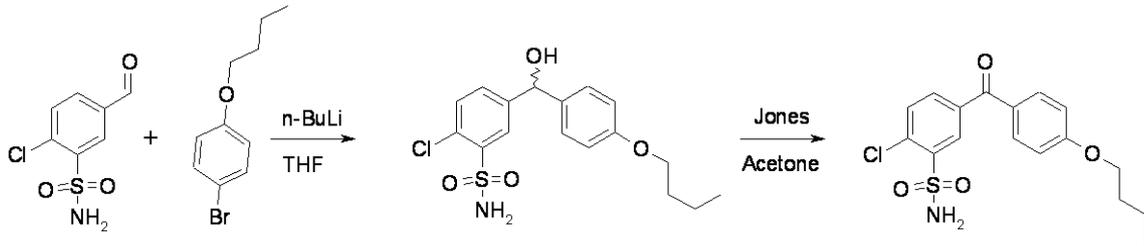
5 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エトキシ ] - ベンゾイ  
ル } - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド ( 1.84 g、3.92 ミリモル ) をテトラヒ  
ドロフラン ( 50 mL ) に溶かし、テトラブチルアンモニウムフルオリド試薬の溶液 ( テ  
トラヒドロフラン中 1 M、2.2 ミリモル ) で処理する。反応物を 1 時間攪拌させる。該  
反応物を水で希釈し、エーテルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮して 1.39  
g ( 100% 収率 ) の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) 3.75 ( t, 2 H,  
J = 4.55 Hz )、4.12 ( t, 2 H, J = 4.80 Hz )、4.95 ( s, 2 H )、  
7.12 ( d, 2 H, J = 8.84 Hz )、7.76 - 7.90 ( m, 4 H )、8.24 ( d,  
1 H, J = 2.02 )。MS ( m/z ) : 354 ( M - 1 )。

40

## 【 0 1 9 2】

実施例 14 : 2 - クロロ - 5 - ( 4 - ブトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 2 5】



2 - クロロ - 5 - [ ヒドロキシ - ( 4 - ブトキシ - フェニル ) - メチル ] - ベンゼンスルホンアミド

1 - ブロモ - 4 - ブトキシ - ベンゼン ( 6 2 5 m g 、 2 . 7 3 ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 2 m L ) に溶かし、 - 7 8 に冷却する。該溶液を n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 1 . 6 M 、 1 . 7 m L 、 2 . 7 3 ミリモル ) の溶液で処理し、アリアルリチウムの沈殿物を得る。該懸濁液を外界温度にまで加温し、カニユーレを介して - 7 8 にて 2 - クロロ - 5 - ホルミル - ベンゼンスルホンアミド ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 1 ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 中溶液に添加する。該反応物を外界温度にまで加温し、その温度で該反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせる。テトラヒドロフランを真空下で除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を分け、真空下で濃縮する。その残渣をさらに精製することなく用いる。

## 【 0 1 9 3 】

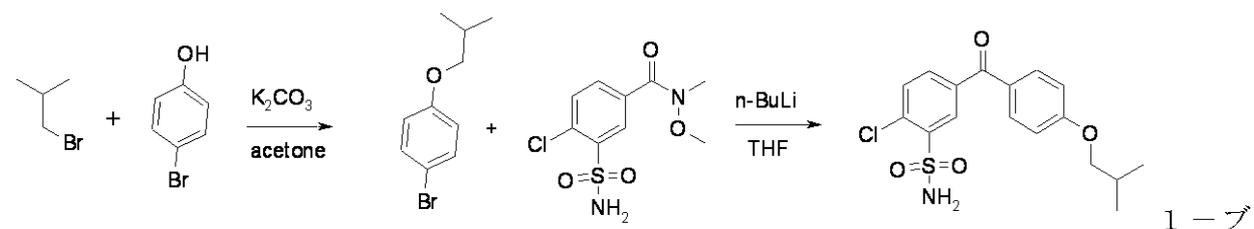
2 - クロロ - 5 - ( 4 - ブトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

2 - クロロ - 5 - [ ヒドロキシ - ( 4 - ブトキシ - フェニル ) - メチル ] - ベンゼンスルホンアミドをアセトン ( 1 0 m L ) に溶かし、ジョーンズ試薬 ( 水中 3 M 、 0 . 9 1 ミリモル ) の溶液で処理する。該反応物を 3 0 分間攪拌させる。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配、 1 0 - 5 0 % ) に付して精製し、 7 4 m g の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l 3 ) 0 . 9 5 ( t , 3 H , J = 7 . 3 1 H z ) 、 1 . 5 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 8 0 ( m , 2 H ) 、 4 . 0 5 ( t , 2 H , J = 6 . 4 8 H z ) 、 5 . 1 5 ( s , 2 H ) 、 6 . 9 5 ( d , 2 H , J = 9 . 0 4 H z ) 、 7 . 6 5 ( d , 1 H , J = 8 . 2 2 ) 、 7 . 8 0 ( d , 2 H , J = 9 . 0 4 H z ) 、 7 . 9 0 ( d d , 1 H , J = 1 . 8 8 、 7 . 9 1 ) 、 8 . 4 5 ( d , 1 H , J = 1 . 8 8 ) 。 MS ( m / z ) : 3 6 8 ( M + 1 ) 。 CHN の計算値 : C 5 5 . 5 1 、 H 4 . 9 3 、 N 3 . 8 1 、 測定値 : C 5 5 . 4 7 、 H 4 . 8 4 、 N 3 . 6 3 。

## 【 0 1 9 4 】

実施例 1 5 : 2 - クロロ - 5 - ( 4 - イソブトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 2 6】



4 - ブロモ - 1 - イソブトキシーベンゼン

4 - ブロモ - フェノール ( 2 g 、 1 1 . 6 ミリモル ) をアセトン ( 4 0 m L ) に溶かす。ついで、炭酸カリウム ( 8 g 、 3 8 . 4 ミリモル ) を、つづいて臭化イソブチル ( 4 g 、 2 9 . 2 ミリモル ) を加える。該反応物を 4 日間加熱還流し、必要ならば溶媒を再充填する。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、有機層を分離し、真空下で濃縮する。残渣をヘキサンに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルのプラグを介して濾

過する。溶媒を真空下で除去し、1.6 g (60%収率)の標記化合物を無色の非粘性油として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (d, 6H, J = 6.56 Hz)、2.05 - 2.08 (m, 1H)、3.67 (d, 2H, J = 6.57 Hz)、6.77 (d, 2H, J = 9.09 Hz)、7.36 (d, 2H, J = 9.09 Hz)。

【0195】

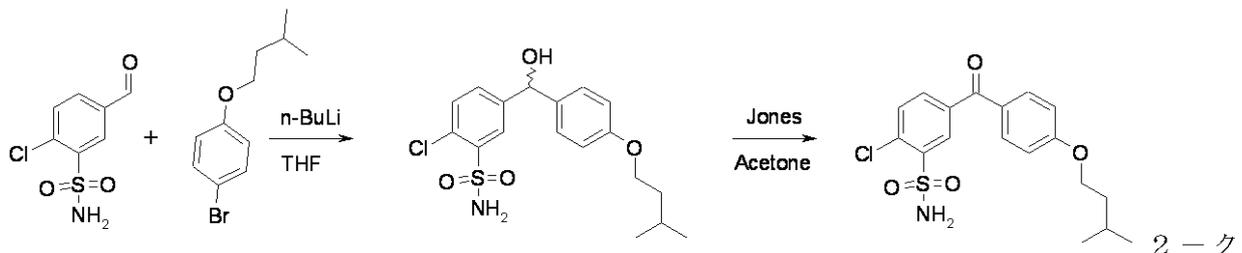
2-クロロ-5-(4-イソブトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

1-ブロモ-4-イソブトキシ-ベンゼン(625 mg、2.73ミリモル)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶かし、-78℃に冷却する。該溶液をn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、1.7 mL、2.73ミリモル)で処理し、30分間攪拌し、その後で4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミド(250 mg、0.91ミリモル)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液を加える。該反応物を外界温度に加温しながら18時間攪拌させる。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせ、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中酢酸エチルの勾配、10-50%)に付して精製し、120 mg (37%収率)の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.00 (d, 6H, J = 6.56 Hz)、2.01 - 2.10 (m, 1H)、3.88 (d, 2H, J = 6.57 Hz)、7.11 (d, 2H, J = 8.85 Hz)、7.76 (d, 2H, J = 8.85 Hz)、7.81 - 7.84 (m, 3H)、7.89 (dd, 1H, J = 2.02、8.08)、8.24 (d, 1H, J = 2.02)。MS (m/z): 366 (M-1)。CHNの計算値: C 55.51、H 4.93、N 3.81、測定値: C 55.38、H 4.74、N 3.77。

【0196】

実施例16: 2-クロロ-5-[4-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

【化27】



2-クロロ-5-{[4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド

1-ブロモ-4-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゼン(665 mg、2.73ミリモル)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶かし、-78℃に冷却する。該溶液をn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、1.7 mL、2.73ミリモル)の溶液で処理し、それでアリールリチウムの沈殿物を得る。該懸濁液を外界温度に加温させ、カニユーレを介して-78℃にて2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミド(200 mg、0.91ミリモル)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液に加える。反応物を外界温度に加温させ、その時点で塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせる。テトラヒドロフランを真空下で除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をさらに精製することなく用いる。

【0197】

2-クロロ-5-[4-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

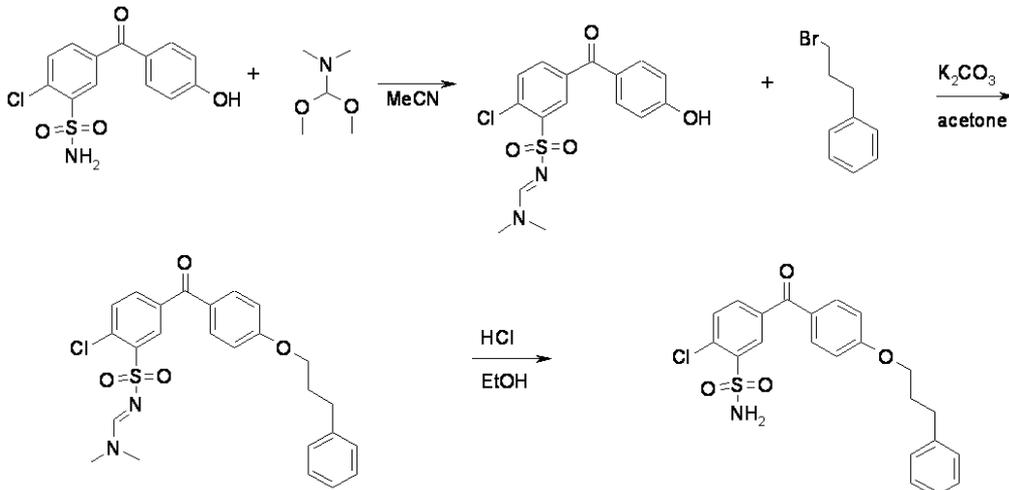
2-クロロ-5-{[4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-メチル}-ベンゼンスルホンアミドをアセトン(10 mL)に溶かし、ジョーンズ試薬(水中3 M、0.91ミリモル)の溶液で処理する。該反応物を30分間攪拌させる。該反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をシ

リカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中酢酸エチルの勾配、25 - 75%）に付して精製し、つづいてエーテルから再結晶化し、25 mgの標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR（DMSO） 0.93（s, 3H）、0.95（s, 3H）、1.64 - 1.82（m, 3H）、4.13（t, 2H, J = 6.41 Hz）、7.12（d, 2H, J = 8.67 Hz）、7.75 - 7.91（m, 4H）、8.24（d, 1H, J = 1.89）。MS（m/z）：380（M - 1）。CHNの計算値：C 56.62、H 5.28、N 3.67、測定値：C 56.54、H 5.04、N 3.73。

【0198】

実施例17：2-クロロ-5-[4-(3-フェニル-プロポキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

【化28】



2-クロロ-N-ジメチルアミノメチレン-5-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（1.2 g、10.1ミリモル）のアセトニトリル（10 mL）中溶液を2-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド（2.61 g、8.4ミリモル）のアセトニトリル（10 mL）中溶液にゆっくりと添加する。反応物を外界温度で5時間攪拌させる。揮発物を真空下で除去した。残渣を酢酸エチルと水の間で分配し、有機層を分離し、溶媒を真空下で除去し、2.5 g（81%収率）の標記化合物を得、それを次工程に直接持ち込む。

【0199】

2-クロロ-5-[4-(3-フェニル-プロポキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

2-クロロ-N-ジメチルアミノメチレン-5-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド（250 mg、0.68ミリモル）をN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）に溶かす。ついで、炭酸カリウム（235 mg、1.7ミリモル）を、つづいて（3-プロモ-プロピル）-ベンゼン（135 mg、0.68ミリモル）を加える。反応物を65℃で18時間加熱する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を分離して真空下で濃縮する。該粗エーテルをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中酢酸エチルの勾配、25 - 75%）に付して精製する。残渣をエタノール（3 mL）に溶かし、濃HCl（400 μl）で処理し、2.5時間加熱還流し、その後で反応物を外界温度にまで一夜冷却する。揮発物を真空下で除去し、粗スルホンアミドをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中酢酸エチルの勾配、20 - 70%）に付して精製し、10 mgの標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR（DMSO） 2.02 - 2.11（m, 2H）、2.76（t, 2H, J = 7.16 Hz）、4.10（t, 2H, J = 6.41 Hz）、7.10（d, 2H, J = 8.67 Hz）、7.17 - 7.32（m, 5H）、7.75 - 7.91（m, 6H）、8.24（d, 1H, J = 1.88 Hz）。MS（m/z）：430（M + 1）。

10

20

30

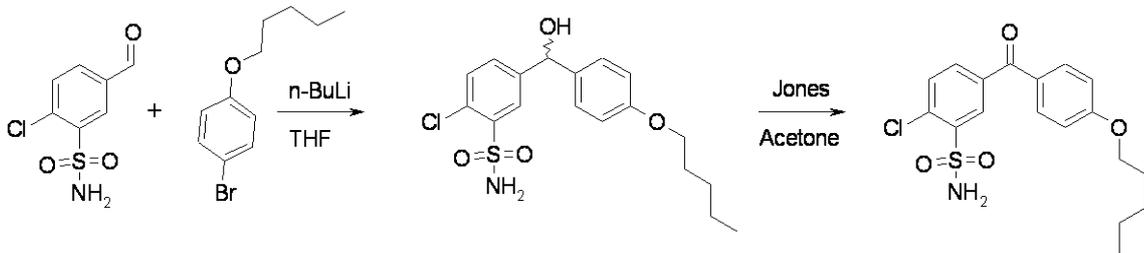
40

50

## 【0200】

実施例18：2-クロロ-5-(4-ペンチルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化29】



10

2-クロロ-5-[(4-ペンチルオキシ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ベンゼンスルホンアミド

1-ブロモ-4-ペンチルオキシ-ベンゼン(656 mg、2.73ミリモル)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶かし、-78 に冷却する。該溶液をn-ブチルリチウムの溶液(ヘキサン中1.6 M、1.7 mL、2.73ミリモル)で処理し、それでアリアルリチウムの沈殿物を得る。懸濁液を外界温度にまで加温させ、カニユーレを介して-78にて2-クロロ-5-ホルミル-ベンゼンスルホンアミド(200 mg、0.91ミリモル)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液に添加する。反応物を外界温度にまで加温させ、その時点で塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせる。テトラヒドロフランを真空下で除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をさらに精製することなく用いる。

20

## 【0201】

2-クロロ-5-(4-ペンチルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

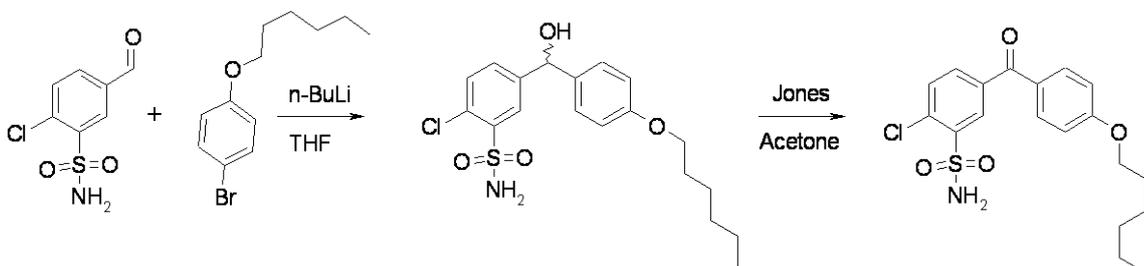
2-クロロ-5-[(4-ペンチルオキシ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ベンゼンスルホンアミドをアセトン(10 mL)に溶かし、ジョーンズ試薬(水中3 M、0.91ミリモル)の溶液で処理する。反応物を30分間攪拌させる。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中酢酸エチルの勾配、25-75%)に付して精製し、つづいてエーテルからの再結晶化に付し、15 mgの標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR(DMSO) 0.90(t, 3H, J = 6.79 Hz)、1.31-1.46(m, 4H)、1.70-1.79(m, 2H)、4.09(t, 2H, J = 6.49 Hz)、7.10(d, 2H, J = 9.04 Hz)、7.75-7.90(m, 4H)、8.24(d, 1H, J = 1.89)。MS(m/z): 382(M+1)。

30

## 【0202】

実施例19：2-クロロ-5-(4-ヘキシルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化30】



40

2-クロロ-5-[(4-ヘキシルオキシ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ベンゼンスルホンアミド

1-ブロモ-4-ヘキシルオキシ-ベンゼン(695 mg、2.73ミリモル)をテト

50

ラヒドロフラン ( 2 m L ) に溶かし、 - 7 8 に冷却する。該溶液を n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 1. 6 M、 1. 7 m L、 2. 7 3 ミリモル ) の溶液で処理し、それでアリアルリチウムの沈殿物を得る。該懸濁液を外界温度にまで加温させ、カニューレを介して - 7 8 での 2 - クロロ - 5 - ホルミル - ベンゼンスルホンアミド ( 2 0 0 m g、 0. 9 1 ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 中溶液に加える。該反応物を外界温度にまで加温させ、その時点で塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせる。テトラヒドロフランを真空下で除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をさらに精製することなく用いる。

【 0 2 0 3 】

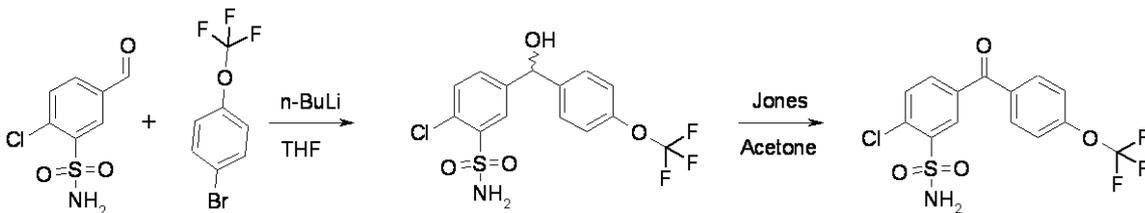
2 - クロロ - 5 - ( 4 - ヘキシルオキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 2 - クロロ - 5 - [ ( 4 - ヘキシルオキシ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ] - ベンゼンスルホンアミドをアセトン ( 1 0 m L ) に溶かし、ジョーンズ試薬の溶液 ( 水中 3 M、 0. 9 1 ミリモル ) で処理する。該反応物を 3 0 分間攪拌させる。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配、 2 5 - 7 5 % ) に付して精製し、つづいてエーテルから再結晶化し、 3 0 m g の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) 0. 8 8 ( t, 3 H, J = 6. 7 8 H z )、 1. 2 8 - 1. 4 5 ( m, 6 H )、 1. 7 0 - 1. 7 9 ( m, 2 H )、 4. 0 9 ( t, 2 H, J = 6. 4 H z )、 7. 1 0 ( d, 2 H, J = 9. 0 4 H z )、 7. 7 5 - 7. 9 0 ( m, 4 H )、 8. 2 4 ( d, 1 H, J = 1. 8 9 )。MS ( m / z ) : 3 9 6 ( M + 1 )。

10

20

【 0 2 0 4 】

実施例 2 0 : 2 - クロロ - 5 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 【化 3 1】



30

2 - クロロ - 5 - [ ヒドロキシ - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - メチル ] - ベンゼンスルホンアミド

1 - プロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン ( 6 6 0 m g、 2. 7 3 ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 2. 5 m L ) に溶かし、 - 7 8 に冷却する。該溶液を n - ブチルリチウムの溶液 ( ヘキサン中 1. 6 M、 1. 7 m L、 2. 7 3 ミリモル ) で処理し、それでアリアルリチウムの沈殿物を得る。該懸濁液を外界温度にまで加温させ、カニューレを介して 2 - クロロ - 5 - ホルミル - ベンゼンスルホンアミド ( 2 0 0 m g、 0. 9 1 ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 2. 5 m L ) 中溶液に - 7 8 で添加する。反応物を外界温度にまで加温させ、その時点で塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチさせる。テトラヒドロフランを真空下で除去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をさらに精製することなく用いる。

40

【 0 2 0 5 】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 2 - クロロ - 5 - [ ヒドロキシ - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - メチル ] - ベンゼンスルホンアミドをアセトン ( 1 0 m L ) に溶かし、ジョーンズ試薬の溶液 ( 水中 3 M、 0. 9 1 ミリモル ) で処理する。反応物を 3 0 分間攪拌させる。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配、 1 0 - 5 0 % ) に付して精製し、 9 2 m g の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 5. 2 0 ( s, 2 H )、 7. 3 5 ( d, 2 H, J = 8. 3 H z )、 7. 7 0 ( d, 1 H, J = 8. 3 )、 7. 8 4 ( d, 2

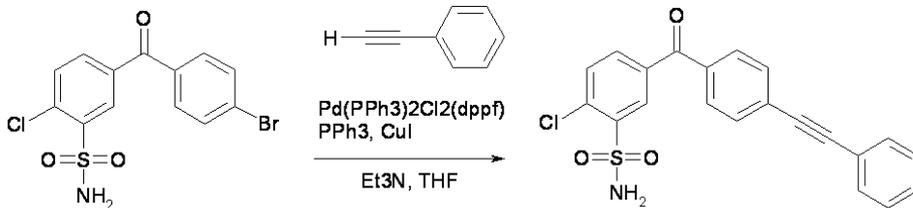
50

H, J = 8.7 Hz)、7.95 (dd, 1H, J = 1.9、8.3)、8.48 (d, 1H, J = 1.9)。MS (m/z) : 378 (M - 1)。CHNの計算値 : C 44.28、H 2.39、N 3.69、測定値 : C 43.97、H 2.22、N 3.60。

【0206】

実施例21 : 2 - クロロ - 5 - ( 4 - フェニルエチニル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化32】



10

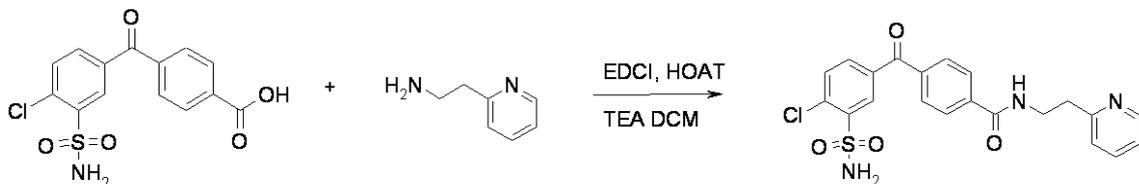
5 - ( 4 - ブロモ - ベンゾイル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド ( 500 mg、1.33ミリモル)、フェニルアセチレン ( 204 mg、2.00ミリモル)、ヨウ化銅 ( 15 mg)、トリフェニルホスフィン ( 9 mg、0.033ミリモル) およびトリエチルアミン ( 0.278 mL、2ミリモル) のテトラヒドロフラン ( 4 mL ) 中の脱気した溶液に、ジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 47 mg、0.067ミリモル) を加える。該反応混合物を室温で18時間攪拌させ、ついで水 ( 25 mL ) 中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出する。有機フラクションを合し、飽和塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中20 - 50%酢酸エチル) に付して精製し、標記化合物を白色固体として得る。MS ( m / z ) : 394 ( M - 1 )。

20

【0207】

実施例22 : 4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - N - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - ベンズアミド

【化33】



30

4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - N - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - ベンズアミド

4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 安息香酸 ( 50 mg、0.15ミリモル)、1 - エチル - 3 - ( 3' - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ( 57 mg、0.30ミリモル)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 41 mg、0.30ミリモル) をジクロロメタン ( 5 mL ) に溶かし、ついでトリエチルアミン ( 61 mg、0.60ミリモル) を、つづいて2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミン ( 23 mg、0.19 mL ) を加え、反応物を外界温度で一夜攪拌させる。ついで、該反応物をトリフルオロ酢酸 ( 1ミリモル) でクエンチさせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配、10 - 100% ) に直接充填し、つづいてエーテルから結晶化させ、20 mgの標記化合物を得る。1H NMR ( DMSO ) 3.02 ( t, 2H, J = 7.57 Hz)、3.63 - 3.68 ( m, 2H)、7.22 - 7.25 ( m, 1H)、7.30 ( d, 1H, J = 7.83 Hz)、7.70 - 7.74 ( m, 1H)、7.83 - 7.87 ( m, 5H)、7.92 - 7.99 ( m, 3H)、8.31 ( d, 1H, J = 2.02)、8.51 - 8.53 ( m, 1H)、8.85 - 8.82 ( m, 1H)。MS ( m / z ) : 442 ( M - 1 )。CHNの計算値 : C 56.82、H 4.09、N 9.47、測定値 : C 55.65、H 3.90、N 9.22 (+ 0.5水)。

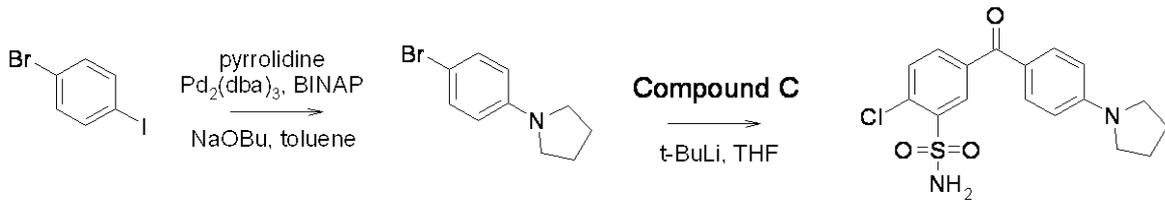
40

50

【0208】

実施例23：2-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

【化34】



1 -

10

(4-ブロモフェニル)-ピロリジン

オープン乾燥した50 mLの丸底フラスコにPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(116 mg、0.13ミリモル)、BINAP(158 mg、0.25ミリモル)およびナトリウムtert-ブトキシド(916 mg、9.54ミリモル)をチャージする。該フラスコを吸引し、アルゴンで埋め戻す。ついで、脱気したトルエン(5 mL)、1-ヨード-4-プロモベンゼン(1.8 g、6.36ミリモル)、ピロリジン(542 mg、7.63ミリモル)を添加する。出発物質のヨウ化アリールが完全に消費されたとLC-MS分析で判断されるまで、該混合物を80℃で加熱する。該混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、1.1 gの生成物を明褐色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 2.00(t, 4H, J = 4 Hz)、3.24(t, 4H, J = 4 Hz)、6.42(d, 2H, J = 8 Hz)、7.29(d, 2H, J = 8 Hz)。

20

【0209】

2-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

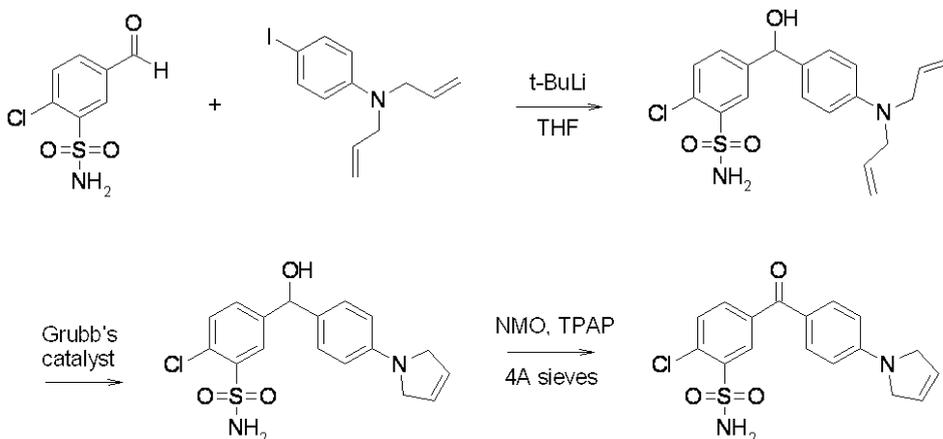
方法Cに従って、1-(4-プロモフェニル)-ピロリジンを標記化合物に変換する。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 2.06(t, 4H, J = 8 Hz)、3.40(t, 4H, J = 8 Hz)、5.19(s, 2H)、6.55(d, 2H, J = 6 Hz)、7.63(d, 1H, J = 8 Hz)、7.72(d, 2H, J = 8 Hz)、7.86(d, 1H, J = 8 Hz)、8.41(s, 1H)。MS(m/z): 365(M+1)。

30

【0210】

実施例24：2-クロロ-5-[4-(2,5-ジヒドロピロール-1-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

【化35】



40

方法Bに従って、2-クロロ-5-(4-ジアリルアミノフェニル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンゼンスルホンアミドを適当なヨウ化アリールより合成する。

【0211】

2-クロロ-5-{[4-(2,5-ジヒドロピロール-1-イル)-フェニル]-ヒ

50

ドロキシ - メチル } - ベンゼンスルホンアミド

100 mg の 2 - クロロ - 5 - ( ( 4 - ジアリルアミノ - フェニル ) - ヒドロキシ - メチル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 0.25 ミリモル、1 当量 ) の 5 mL のクロロホルム中溶液をアルゴンで 5 分間脱気し、ついで 5 mg のグラブス触媒 ( 0.005 ミリモル、2 % ミリモル ) を加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついでジクロロメタンで希釈し、セライトおよびシリアゲルのパッドを介して濾過し、ついで真空下で濃縮し、70 mg の標記化合物を得、それをさらに精製することなく用いる。

【 0 2 1 2 】

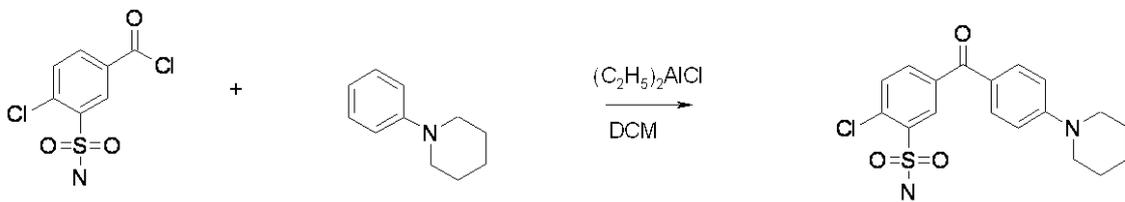
2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2,5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミド

方法 B に従って、標記化合物を 2 - クロロ - 5 - { [ 4 - ( 2,5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イル ) - フェニル ] - ヒドロキシ - メチル } - ベンゼンスルホンアミドより調製する。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : 0.92 ( s, 4 H )、5.28 ( m, 2 H )、6.42 ( s, 2 H )、7.180 ( t, 1 H, J = 2 Hz )、7.55 - 7.7 ( m, 3 H )、7.85 - 8.05 ( m, 2 H )。MS ( m/z ) : 361 ( M - 1 )。

【 0 2 1 3 】

実施例 25 : 2 - クロロ - 5 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 6 】



30

0 mg の 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド ( 1.186 ミリモル、1 当量 ) の 20 mL のジクロロメタン中溶液を、2.37 mL のジエチルアルミニウムクロリド (ヘキサン中 1.0 M) を滴下しながら、室温で攪拌する。該反応物を室温で 10 分間攪拌し、ついで 229 mg の 1 - フェニルピペリジンを加える。反応物を室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を氷冷 - 2 N HCl に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。ついで、水層を 2 N 水酸化ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出する。合した有機抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーによる精製に付した後、180 mg の生成物を得る。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.69 ( s, 6 H )、3.18 ( m, 1 H )、3.42 ( s, 3 H )、5.18 ( s, 2 H )、6.86 ( d, 2 H, J = 8 Hz )、7.62 ( d, 1 H, J = 8 Hz )、7.70 ( d, 2 H, J = 8 Hz )、7.87 ( d, 1 H, J = 8 Hz )、8.42 ( s, 1 H )。MS ( m/z ) : 379 ( M + 1 )。元素分析 : 計算値 : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として : C、57.06 ; H、5.05 ; N、7.39、測定値 : C、56.88 ; H、5.04 ; N、7.13。

20

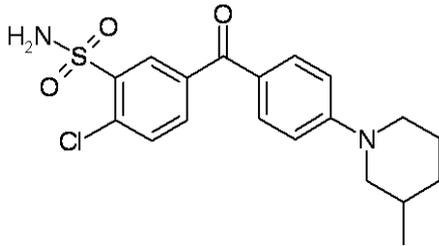
30

40

【 0 2 1 4 】

実施例 26 : 2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 37】



## 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 - メチル - ピペリジンの調製

1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 - メチル - ピペリジンを、実施例 25 に記載の操作に従って、0.25 mL の 3 - メチルピペリジンより調製する。MS ( m / z ) : 255 ( M + 1 )。

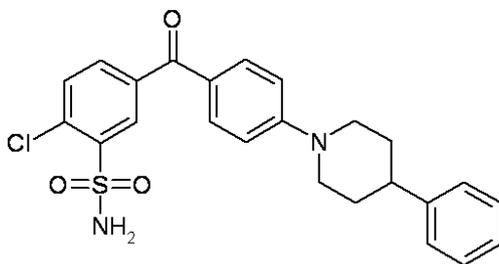
## 【 0215】

0.821 g の 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 - メチル - ピペリジンのテトラヒドロフラン中溶液を - 78 に冷却し、0.3 g の 4 - クロロ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドで処理する。該混合物を 10 分間攪拌し、4.31 mL の tert - ブチルリチウム ( 1.5 M ) / テトラヒドロフラン ( 3 mL ) 溶液でゆっくりと処理する。橙色溶液を - 78 で 15 分間、ついで 0 で 1 時間攪拌する。該反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム ( 100 mL ) でクエンチさせ、酢酸エチル ( 2 x 50 mL ) で抽出する。有機層を水、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をセライトに充填し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミドを明黄色シロップとして得る。MS ( m / z ) : 393 ( M + 1 )。HPLC 逆相 ( Nucleosil 10 0-5 C18、勾配 10 ->100 % CH<sub>3</sub>CN、5 分間 ) 室温 = 5.40 分。

## 【 0216】

実施例 27 : 2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 38】



0.227 g の 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 4 - フェニル - ピペリジンのテトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中溶液を - 78 に冷却し、各々 0.29 mL の tert - ブチルリチウム ( ペンタン中 1.5 M ) で 2 回処理する。- 78 で 20 分経過した後、反応混合物を 0.1 g の 4 - クロロ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミド / テトラヒドロフラン ( 5 mL ) で処理し、さらに 1.5 時間攪拌する。ついで温度をゆっくりと 0 まで昇温させ、終了後に 2 mL の飽和水性塩化アンモニウムを添加することで反応物をクエンチさせ、ジエチルエーテルで抽出する。有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、0.27 g の粗生成物に濃縮し、それをシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミドを粉末として得る。MS ( m / z ) : ( M - 1 ) 453 ; R<sub>f</sub> 0.65 ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル )。

## 【 0217】

10

20

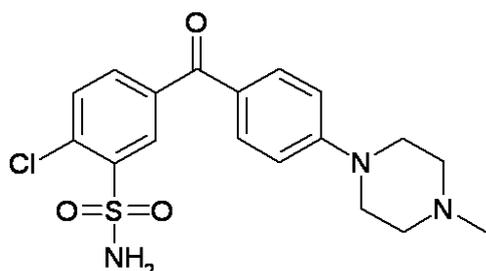
30

40

50

実施例 28 : 2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミド

【化 39】



10

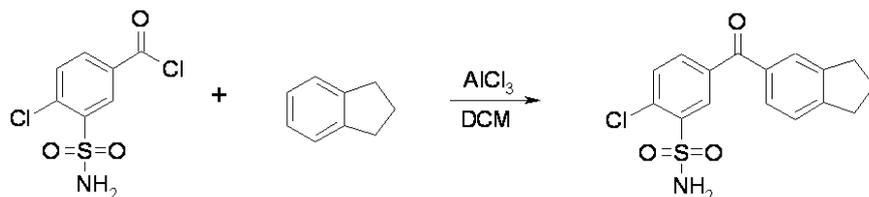
0.275 g の 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - 4 - メチル - ピペラジンのテトラヒドロフラン ( 90 mL ) 中溶液を - 78 °C に冷却し、1.44 mL の tert - ブチルリチウム ( ペンタン中 1.5 M ) で処理する。- 78 °C で 15 分経過した後、該反応混合物を 0.1 g の 4 - クロロ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミド / テトラヒドロフラン ( 3 mL ) で処理する。ついで、温度をゆっくりと 0 °C まで昇温させ、終了後に 2 mL の飽和水性塩化アンモニウムを添加することで反応をクエンチさせ、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥 ( 硫酸マグネシウム ) させ、0.32 g の粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィ ( 95 : 5 塩化メチレン / メタノール ) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミドを黄褐色粉末として得る。MS ( m / z ) : 394 ( M + 1 ) ; R f 0.06 ( 95 : 5 塩化メチレン / メタノール ) 。

20

【0218】

実施例 29 : 2 - クロロ - 5 - ( インダン - 5 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化 40】



30

2 - クロロ - 5 - ( インダン - 5 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

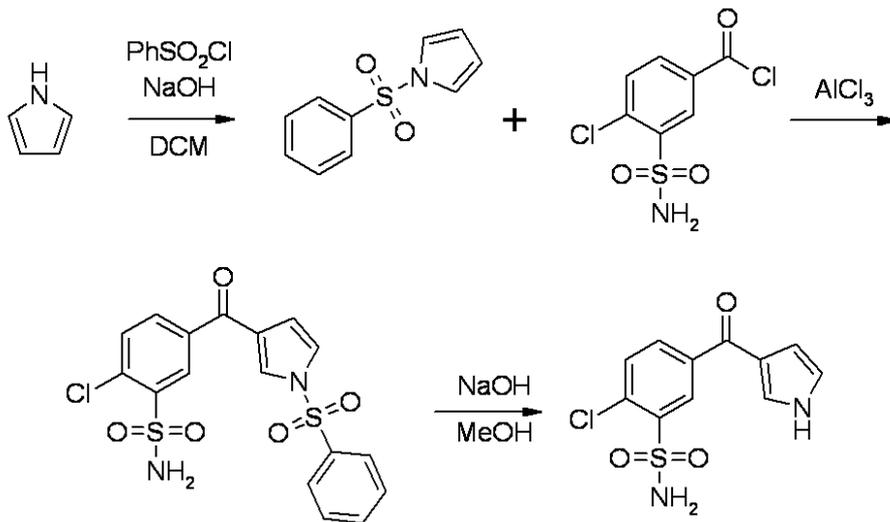
窒素下、塩化アルミニウム ( 315 mg、2.4 ミリモル ) をジクロロメタン ( 20 mL ) 中で攪拌し、ついで 3 - クロロ - 5 - スルホニル - ベンゾイルクロリド ( 200 mg、0.79 ミリモル ) を加え、反応物を外界温度で 10 分間攪拌する。インダン ( 100 mg、0.79 ミリモル ) を加える。反応物を外界温度で 18 時間攪拌させる。反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を濃縮して 265 mg の標記化合物 ( 100 % 収率 ) を得る。1H NMR ( CDCl3、300 MHz ) : 8.47 ( d、1H、J = 2.19 Hz )、7.93 ( dd、1H、J = 2.19、8.33 Hz )、7.67 ( d、1H、J = 8.11 )、7.64 ( s、1H )、7.53 ( d、1H、J = 7.89 Hz )、7.33 ( d、1H、J = 7.89 Hz )、5.17 ( s、2H )、2.98 ( m、4H )、2.15 ( m、2H )。融点 : 164 - 166 °C。MS ( m / z ) : 336 ( M + 1 ) 。

40

【0219】

実施例 30 : 2 - クロロ - 5 - ( 1H - ピロール - 3 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 4 1】



10

20

30

40

50

## 1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロール

水酸化ナトリウム (4.46 g、111ミリモル) の塩化メチレン (26 mL) 中にて十分に攪拌した懸濁液に、0 にてピロール (2.5 g、0.37ミリモル) を加え、反応混合物を10分間攪拌し、その後でベンゼンスルホニルクロリド (7.86 g、0.44ミリモル) の塩化メチレン (5.15 mL) 中溶液をゆっくりと添加し、室温にまで昇温させ、一夜攪拌する。反応物を水 (100 mL) 中に注ぐことでクエンチさせる。有機層を分離し、水層を塩化メチレンで3回抽出する。合した有機抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル - ヘキサン) に付して精製し、4.6 g (60%) の標記化合物を白色固体として得る。1H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.80 (m, 2H)、7.50 (m, 3H)、7.25 (m, 2H)、6.30 (m, 2H)。

## 【0220】

## 5 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

塩化アルミニウム (1.89 g、14ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 中懸濁液に、4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド (2 g、7.9ミリモル) を添加する。反応混合物を室温で10分間攪拌し、ついで1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロール (1.13 g、5.45ミリモル) の塩化メチレン (3.3 mL) 中溶液を加える。室温で一夜攪拌した後、反応物を6N HClでクエンチさせ、酢酸エチルで3回抽出する。合した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 2 : 8) に付して精製し、0.6 g (26%) の標記化合物を黄色固体として得る。1H NMR (DMSO): 8.30 (s, 1H)、8.15 (m, 2H)、8.05 (m, 2H)、7.80 (m, 4H)、7.70 (m, 2H)、7.40 (m, 1H)、6.70 (m, 1H)。

## 【0221】

## 2 - クロロ - 5 - (1 H - ピロール - 3 - カルボニル) - ベンゼンスルホンアミド

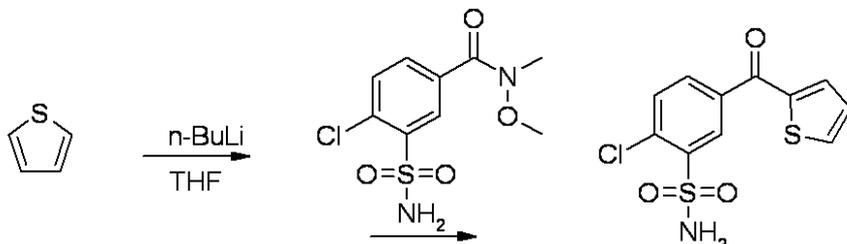
5 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (0.1 g、0.23ミリモル) を3 mLの2 : 1 (v : v) のメタノールおよび5N水性水酸化ナトリウムの混合液に溶かし、還流温度で20分間加熱し、ついで反応混合物を冷却させ、有機溶媒を真空下で除去する。水溶液を5N HClでpH 3の酸性にし、酢酸エチルで徹底的に抽出し、ついで合した有機抽出液を水、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。酢酸エチル / 塩化メチレンから再結晶化し、43 mg (66%) の標記化合物を白色固体として得る。1H NMR (DMSO): 11.70 (s, 1H)、8.70 (m, 1H)、8.0

0 (m, 1H)、7.80 (m, 3H)、7.50 (m, 1H)、7.00 (m, 1H)、6.60 (m, 1H)。MS (m/z) : 285 (M+1)。元素分析：計算値：C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>3</sub>Sとして：C、46.40；H、3.19；N、9.84、測定値：C、45.84；H、2.90；N、9.41。

【0222】

実施例31：2-クロロ-5-(チオフェン-2-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

【化42】



10

2-クロロ-5-(チオフェン-2-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン(10 mL)に溶かしたチオフェン(0.27 g、3.20ミリモル)の溶液に、-78にて窒素下、1.6 Mのn-ブチルリチウム(2 mL、3.40ミリモル)を添加する。反応混合物を-78で1時間攪拌し、ついで4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミド(0.3 g、1.08ミリモル)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を室温にまで加温させ、1時間攪拌する。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチさせ、酢酸エチルで3回抽出する。合した有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(50% 酢酸エチル-ヘキサン)に付して精製し、0.059 g(18%)の標記化合物を黄色固体として得る。

20

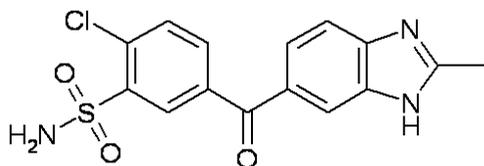
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) : 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H)、8.15 (dd, J = 4、1 Hz, 1H)、8.05 (dd, J = 8、4 Hz, 1H)、7.85 (m, 4H)、7.35 (m, 1H)。元素分析：計算値：C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NC1O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として：C、43.78；H、2.67；N、4.64、測定値：C、43.70；H、2.61；N、4.61。MS (m/z) : 300.0 (M-1)。

30

【0223】

実施例32：2-クロロ-5-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

【化43】



0.303 gの6-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールのテトラヒドロフラン(20 mL)中溶液を-50に冷却し、2.7 mLのtert-ブチルリチウム(ペンタン中1.5 M)で処理する。-50で2時間経過した後、反応混合物を0.12 gの4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミド/テトラヒドロフラン(10 mL)で処理する。3時間後、混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチさせ、酢酸エチルに溶かし、飽和水性塩化ナトリウムで洗浄する。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(98:2 塩化メチレン/メタノール)に付して精製し、2-クロロ-5-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミドを得る。MS (m/z) : 348 (M-1) ; Rf 0.30 (9:1 塩化メチレン/メタノール)。

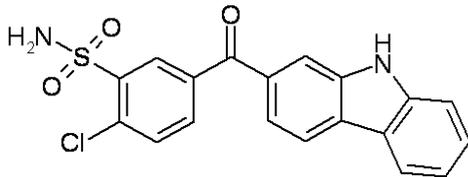
40

【0224】

50

実施例 33 : 5 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

【化 4 4】



0.5 g の 5 - ( 9 - アセチル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミドおよび 20 mL の水酸化カリウム溶液 ( 水中 10 % ) の混合物を還流温度で一夜加熱し、室温に冷却させる。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮後、残渣をセライト上に充填し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) に付して精製し、5 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミドを暗橙色結晶として得る。MS ( m / z ) : 385 ( M + 1 )。

【 0 2 2 5】

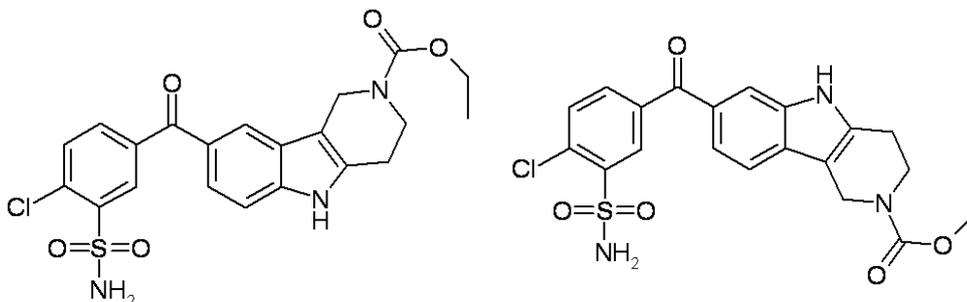
5 - ( 9 - アセチル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミドの調製

1 g の 1 - カルバゾール - 9 - イル - エタノンおよび 2.43 g の 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリドの塩化メチレン ( 20 mL ) 中溶液に、2.55 g の塩化アルミニウムを添加する。該混合物を 50 で一夜攪拌する。該溶液を - 78 に冷却し、6 N HCl 溶液でクエンチさせ、室温にまで昇温させる。塩化メチレンを加えて沈殿物を溶解させ、該溶液を抽出させ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮する。残渣をセライト上に充填し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) に付して精製し、5 - ( 9 - アセチル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミドを黄色泡沫体として得る。MS ( m / z ) : 427 ( M + 1 )。HPLC 逆相 ( Nucleosil 100-5C18、勾配 10 - > 100 % CH<sub>3</sub>CN / 5 分 ) 室温 = 5.35 分。

【 0 2 2 6】

実施例 34 および実施例 35 : 8 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ピリド [ 4,3 - b ] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルおよび 7 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ピリド [ 4,3 - b ] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 4 5】



【 0 2 2 7】

5 - ベンゼンスルホニル - 8 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ピリド [ 4,3 - b ] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルおよび 5 - ベンゼンスルホニル - 7 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ピリド [ 4,3 - b ] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 1 g ) を 5 mL のテトラヒドロフラン - メタノール - 水 ( 10 : 10 : 1 ) に溶かし、0.344 g の炭酸カリウムで処理する。該反応混合物を 140 で 15 分間加熱し ( マイクロ波照射 )、濾過して濃縮する。残渣を逆相 HPLC で精製し、純粋な

8 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル、MS (m/z) : 462 (M + 1) ; および 7 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル、MS (m/z) : 462 (M + 1) を共に黄色シロップとして得る。その両方の異性体を HPLC (キラル OD - H 250 - 4.6 分、流速 1 ml / 分、UV 235 nm、勾配ヘキサン - エタノール 70 - 30) に付して分離する。保持時間は 8 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルで 6.91 分であり、7 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルで 10.20 分である。

10

## 【0228】

5 - ベンゼンスルホニル - 8 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルおよび 5 - ベンゼンスルホニル - 7 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0229】

## 工程 1

3 g の 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルの塩化メチレン (50 mL) 中溶液を 0.982 g の水酸化ナトリウムで処理し、室温で一晩攪拌させる。ベンゼンスルホニルクロリド (6.30 mL) を該反応物に加え、室温で一晩攪拌させる。反応混合物を水 (250 mL) で希釈し、塩化メチレンで抽出させる。有機物を合わせ、水で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をセライト上に充填し、シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して精製し、5 - ベンゼンスルホニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルを色粉末として得る。MS (m/z) : 385 (M + 1)。

20

## 【0230】

## 工程 2

位置異性体の 5 - ベンゼンスルホニル - 8 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルおよび 5 - ベンゼンスルホニル - 7 - (4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルの混合物を、実施例 102 に記載の操作に従って、0.5 g の 5 - ベンゼンスルホニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルより調製する。MS (m/z) : 603 (M + 1)。

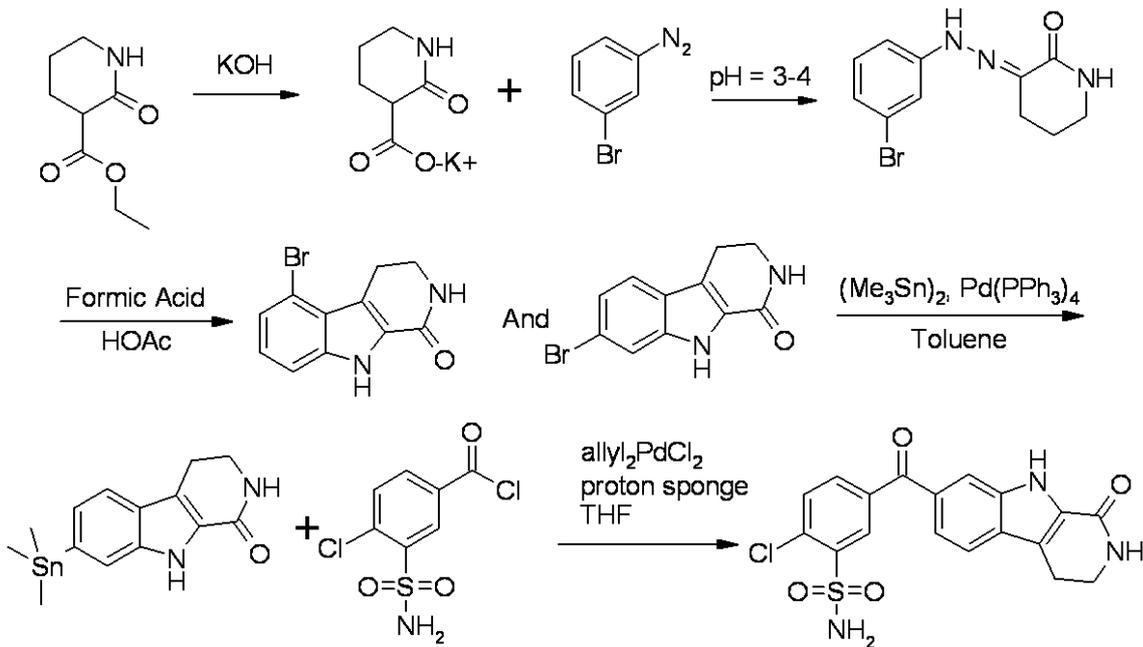
30

## 【0231】

実施例 36 : 2 - クロロ - 5 - (1 - オキソ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - カルボニル) - エンゼンスルホンアミド

40

## 【化 4 6】



10

## 【 0 2 3 2】

## 2, 3 - ピペリジンジオン 3 - ( 3 - プロモフェニル ) ヒドラゾン

20

3 - カルボエトキシ - 2 - ピペリドン ( 4.7 g、27.4 ミリモル ) を水酸化カリウム ( 1.64 g ) と一緒に水 ( 56 mL ) にて攪拌し、油浴中にて一夜 30 に保持する。3 - プロモアニリン ( 4.99 g、29 ミリモル ) を水 ( 50 mL ) および濃 HCl ( 10 mL ) で処理し、0 に冷却する。亜硝酸ナトリウム ( 2.46 g、35 ミリモル ) / 水 ( 9 mL ) を上記した溶液に 0 で滴下し、さらに 20 分間攪拌する。尿素を加え、過剰な亜硝酸を分解させ、ジアゾ化溶液を 10% 水性炭酸ナトリウム溶液 ( 45 - 50 mL ) で中和する。得られた溶液を予め加水分解した 3 - カルボエトキシ - 2 - ピペリドン ( 2 - ピペリドン - 3 - カルボン酸 ) の溶液中に 0 にて濾過する。2, 3 分後、氷酢酸を加え、該溶液の pH を 3 - 4 にする。反応混合物を 0 で 5 - 6 時間攪拌し、得られた黄色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて標記化合物 ( 2.5 g、32% 収率 ) を得る。

30

## 【 0 2 3 3】

## 7 - プロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 1 - オン

2, 3 - ピペリジンジオン 3 - ( 3 - プロモフェニル ) ヒドラゾン ( 2.5 g、22.3 ミリモル ) のギ酸 ( 40 mL ) 中溶液を 1 時間還流させ、ついで室温に冷却する。反応混合物を炭酸ナトリウムで塩基性状態にまで中和する。得られた沈殿物を濾過して集める。エタノールで再結晶化し、1.0 g ( 56% ) の標記化合物を黄色固体として得る。

## 【 0 2 3 4】

## 7 - トリメチルスタンナニル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 1 - オン

40

7 - プロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 1 - オン ( 0.42 g、1.59 ミリモル ) およびヘキサメチルジスズ ( 0.64 g、1.96 ミリモル ) を窒素雰囲気下にて脱酸素化トルエン ( 16 mL ) に溶解させる。パラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0.118 g、0.11 ミリモル ) を加え、該混合物を還流温度で 7 時間加熱する。反応混合物を pH 7 の緩衝液と酢酸エチルの間に分配し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出する。合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。標記化合物を黄色油として得、それを次の工程にさらに精製することなく用いる。

## 【 0 2 3 5】

## 2 - クロロ - 5 - ( 1 - オキソ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [ 3, 4 - b

50

】インドール - 7 - カルボニル) - エンゼンスルホンアミド

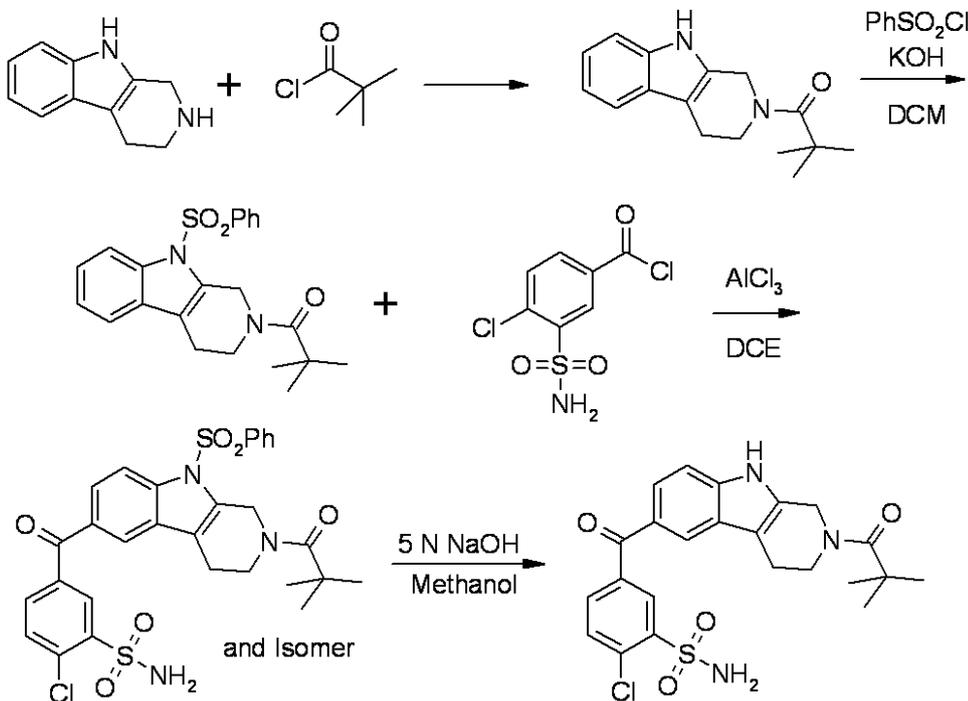
7 - トリメチルスタナンニル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 1 - オン ( 0.66 g, 1.88 ミリモル ) および 1, 8 - ビス ( ジメチルアミノ ) ナフタレン ( 0.210 g, 0.94 ミリモル ) / テトラヒドロフラン ( 25 mL ) を 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド ( 0.48 g, 1.88 ミリモル ) で処理する。2, 3 分後、アрилパラジウムクロリドダイマー ( 0.057 g, 0.15 ミリモル ) を加える。反応混合物を 5 分間室温で攪拌し、ついで 2 時間還流させる。室温に冷却した後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、ついで真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィ ( 75 % 酢酸エチル - ヘキサン ) に付して精製し、つづいて再結晶化 ( エタノール - 酢酸エチル ) して 0.014 g ( 1.8 % ) の標記化合物を淡黄色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) : 12.00 ( s, 1H )、8.30 ( s, 1H )、8.00 ( m, 1H )、7.90 ( m, 6H )、7.60 ( m, 1H )、3.40 ( m, 2H )、3.00 ( m, 2H )。MS ( m/z ) : 402.0 ( M - 1 )。

10

【 0 2 3 6 】

実施例 37 : 2 - クロロ - 5 - [ 2 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルフィンアミド

【 化 4 7 】



20

30

2, 2 - ジメチル - 1 - ( 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - プロパン - 1 - オン

40

塩化メチレン ( 20 mL ) に溶かした 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール ( 2 g, 11.6 ミリモル ) の溶液に、2, 2 - ジメチル - プロピオニルクロリド ( 1.42 mL, 11.6 ミリモル ) を加え、つづいてトリエチルアミン ( 1.61 mL, 11.6 ミリモル ) を添加する。反応混合物を室温で 30 分間攪拌する。反応物を水でクエンチさせ、塩化メチレンで 3 回抽出させる。合した有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、2.8 g ( 94 % ) の標記化合物を灰色固体として得る。

【 0 2 3 7 】

1 - ( 9 - ベンゼンスルホニル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 2 - イル ) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オン

50

水酸化ナトリウム (0.81 g、20.2ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 中の十分に攪拌した懸濁液に、2,2-ジメチル-1-(1,3,4,9-テトラヒドロ-ピリド[3,4-b]インドール-2-イル)-プロパン-1-オン (2.3 g、8.98ミリモル) を加える。反応混合物を15分間攪拌し、ついでベンゼンスルホニルクロリド (1.89 g、10.7ミリモル) を加える。該溶液を室温で1時間攪拌する。反応物を塩化メチレンで希釈し、水で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル-ヘキサン) に付して精製し、2.0 g (56.2%) の標記化合物を白色固体として得る。

## 【0238】

5-[9-ベンゼンスルホニル-2-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルフィンアミドおよび5-[9-ベンゼンスルホニル-2-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルフィンアミド

塩化アルミニウム (0.338 g、2.54ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 中懸濁液に、4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイルクロリド (0.36 g、1.41ミリモル) を加える。反応混合物を室温で15分間攪拌し、ついで1-(9-ベンゼンスルホニル-1,3,4,9-テトラヒドロ-ピリド[3,4-b]インドール-2-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンを加える。該混合物を室温で一夜攪拌した後、該反応物を6N HClでクエンチさせ、塩化メチレンで3回抽出させる。合した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:8) に付して精製し、0.12 g (13.8%) の2種の標記化合物を黄色固体として得る。

## 【0239】

2-クロロ-5-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルフィンアミド

5-[9-ベンゼンスルホニル-2-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルフィンアミドおよびその異性体 (0.12 g、0.195ミリモル) を3 mLの2:1(v:v)のメタノールおよび5N水性水酸化ナトリウムの混合液に溶かし、ついで20分間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、メタノールを真空下で除去する。水溶液を5N HClでpH3の酸性にし、ついで酢酸エチルで完全に抽出し、合した有機抽出液を水で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。分取性HPLCに付して精製し、0.014 g (15%) の標記化合物を黄色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 11.40 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.90 (m, 2H)、7.80 (m, 3H)、7.50-7.60 (m, 2H)、4.74 (s, 2H)、4.00 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)。MS (m/z): 472.1 (M-1)。

## 【0240】

実施例38: 2-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

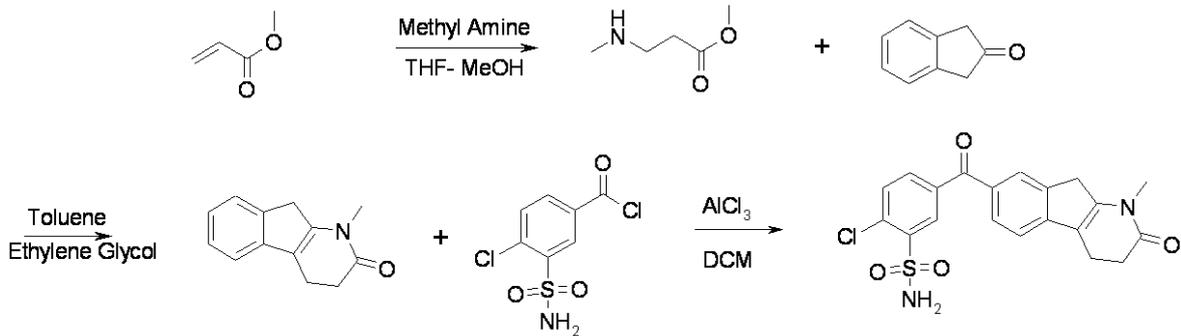
10

20

30

40

## 【化 4 8】



10

## 【0241】

## 3 - メチルアミノ - プロピオン酸メチルエステル

アクリル酸メチル (10 g、116 ミリモル) をメタノール (20 mL) に溶かし、-20 に冷却する。メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、90 mL、180 ミリモル) を滴下漏斗を介して加え、反応物を -20 で 2 時間攪拌させる。ついで、溶媒を真空下で除去し、残渣を減圧下 (45、5 torr) で蒸留し、標記化合物を無色液体 (3.5 g、28% 収率) として得る。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.44 (s, 3 H)、2.52 (t, 2 H, J = 6.31 Hz)、2.86 (t, 2 H, J = 6.31 Hz)、3.69 (s, 3 H)。

20

## 【0242】

## 1 - メチル 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 2 - オン

3 - メチルアミノ - プロピオン酸メチルエステル (1.5 g、13.64 ミリモル) を、2 - インドノン (1.7 g、12.86 ミリモル) のトルエン (20 mL) 中溶液に加え、該反応物を 2.5 時間攪拌させる。トルエン真空下で除去し、残渣をエチレングリコール (17 mL) に溶かし、得られた溶液を 8 時間加熱還流させる。反応物を外界温度にまで冷却し、水上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、粗標記化合物を褐色油として得る。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中酢酸エチルの勾配、10 - 100%) に付して精製し、720 mg (28% 収率) の標記化合物を得る。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.70 - 2.80 (m, 4 H)、3.23 (s, 3 H)、3.5 (s, 2 H)、7.07 - 7.15 (m, 2 H)、7.24 - 7.33 (m, 1 H)、7.38 (d, 1 H, J = 7.07)。MS (m/z) : 199.2 (M + 1)。

30

## 【0243】

## 2 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 7 - カルボニル) - ベンゼンスルホンアミド

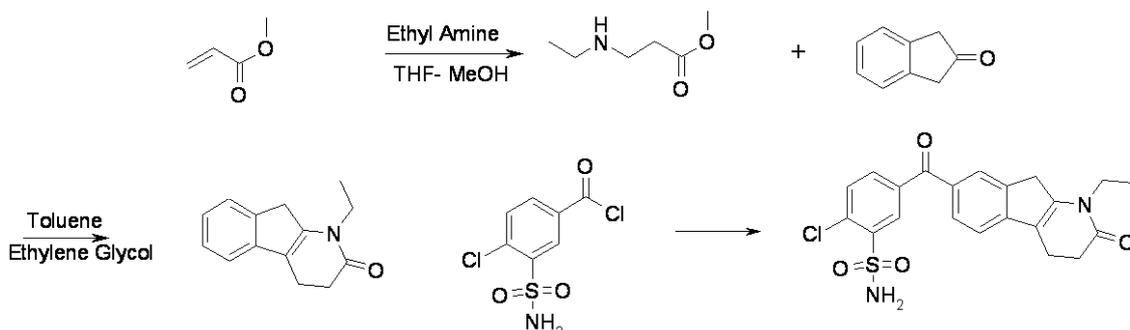
窒素下、塩化アルミニウム (2.0 g、15.06 ミリモル) をジクロロメタン (100 mL) 中でスラリー状にし、ついで 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド (1.28 g、5.02 ミリモル) を加え、外界温度で 30 分間攪拌させる。この混合物に、13 mL のジクロロメタン中の 1 - メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 2 - オン (1.0 g、5.02 ミリモル) を加える。反応物を外界温度で 1 時間攪拌させる。反応混合物を氷 - 水 (300 mL) 上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を分離し、濃縮して粗標記化合物を得る。加温したメタノールから再結晶化して標記化合物を黄色粉末 (1.11 g、53% 収率) として得る。 $^1\text{H NMR}$  (MeOD) 2.77 - 2.83 (m, 4 H)、3.28 (s, 3 H)、3.59 (s, 2 H)、5.17 (s, 2 H)、7.19 (d, 1 H, J = 7.83 Hz)、7.68 - 7.73 (m, 2 H)、7.86 (s, 1 H)、7.94 (dd, 1 H, J = 2.27、8.33 Hz)、8.46 (d, 1 H, J = 2.02 Hz)。MS (m/z) : 417 (M + 1)。融点 259 - 260。

40

## 【0244】

50

実施例 39 : 2 - クロロ - 5 - ( 1 - エチル - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - インデノ [ 2, 1 - b ] ピリジン - 7 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアמיד  
【化 49】



10

【 0 2 4 5 】

3 - エチルアミノ - プロピオン酸 メチルエステル

アクリル酸メチル ( 5.22 g、60.6 ミリモル ) をメタノール ( 20 mL ) に溶かし、  
- 20 に冷却する。エチルアミン ( テトラヒドロフラン中 2 M、47 mL、94 ミリモル ) を滴下漏斗を介して加え、該反応物を - 20 で 2 時間攪拌させる。ついで、溶媒を真空下で除去し、残渣を減圧下で蒸留させ、標記化合物を無色液体 ( 2.41 g、30% 収率 ) として得る。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 1.11 ( t, 3 H, J = 7.02 Hz )、2.53 ( t, 2 H, J = 6.58 Hz )、2.66 ( q, H, J = 7.02 Hz )、2.89 ( t, 2 H, J = 6.58 Hz )、3.69 ( s, 3 H )。

20

【 0 2 4 6 】

1 - エチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - インデノ [ 2, 1 - b ] ピリジン - 2 - オン  
3 - エチルアミノ - プロピオン酸メチルエステル ( 2.41 g、18.4 ミリモル ) を 2 - インダノン ( 2.3 g、17.33 ミリモル ) のトルエン ( 27 mL ) 中溶液に加え、該反応物を 2 時間還流させる。トルエンを真空下で除去し、残渣をエチレングリコール ( 23 mL ) に溶かし、得られた溶液を 8 時間加熱還流する。該反応物を外界温度にまで冷却し、水上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗標記化合物を得る。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中酢酸エチルの勾配、10 - 100% ) に付して精製し、1 g ( 27% 収率 ) の標記化合物を得る。MS ( m/z ) : 213.3 ( M + 1 )。

30

【 0 2 4 7 】

2 - クロロ - 5 - ( 1 - エチル - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - インデノ [ 2, 1 - b ] ピリジン - 7 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアמיד

窒素下、塩化アルミニウム ( 0.7 g、4.9 ミリモル ) をジクロロメタン ( 15 mL ) 中でスラリーにし、ついで 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイルクロリド ( 287 mg、1.13 ミリモル ) を加え、外界温度で 30 分間攪拌させる。ついで、4 mL のジクロロメタン中の 1 - エチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - インデノ [ 2, 1 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 240 mg、1.13 ミリモル ) を加える。該反応物を外界温度で 1.5 時間攪拌させる。反応混合物を氷 - 水上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、濃縮して粗標記化合物を褐色油として得る。加温したジクロロメタンから再結晶化し、標記化合物を黄色粉末 ( 125 mg、26% 収率 ) として得る。<sup>1</sup>H NMR ( MeOD ) 1.26 ( t, 2 H, J = 7.01 Hz )、2.76 - 2.83 ( m, 4 H )、3.6 ( s, 2 H )、3.77 ( q, 2 H, J = 7.01 )、5.19 ( s, 2 H )、7.19 ( d, 1 H, J = 8.11 Hz )、7.68 - 7.73 ( m, 2 H )、7.86 ( d, 1 H, J = 1.09 )、7.94 ( dd, 1 H, J = 2.19、8.11 Hz )、8.46 ( d, 1 H, J = 1.97 Hz )。MS ( m/z ) : 431 ( M + 1 )。

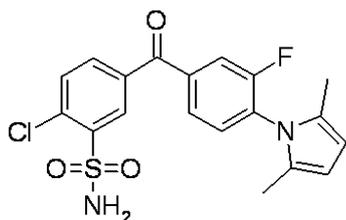
40

【 0 2 4 8 】

実施例 40 : 2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2, 5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアמיד

50

## 【化50】



## 【0249】

方法Bに従って、2-クロロ-5-((4-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-3-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンゼンスルホンアミドを対応する臭化アリールより合成する。次の工程にて、100mgの2-クロロ-5-((4-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-3-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンゼンスルホンアミド(0.24ミリモル、1当量)、43mgの4-メチルモルホリンN-オキシドおよび122mgの4-モレキュラーシーブの5mLのジクロロメタン中溶液を、室温で、5mgの過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムを加えながら攪拌する。該反応物を室温で1時間、ついでシリカゲルのパッドを介して濾過し、酢酸エチルで溶出して真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、45mgの生成物を得る。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 2.05(s, 6H)、5.20(s, 2H)、6.0(s, 2H)、7.40(t, 1H, J=8Hz)、7.65-7.75(m, 3H)、8.05(dd, 1H, J=8Hz)、8.55(d, 1H, J=2Hz)。MS(m/z): 407(M+1)。

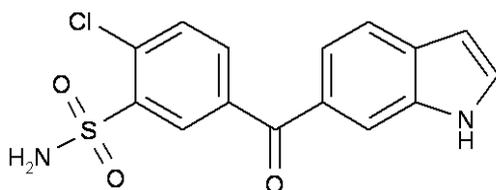
10

20

## 【0250】

実施例41: 2-クロロ-5-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化51】



30

## 【0251】

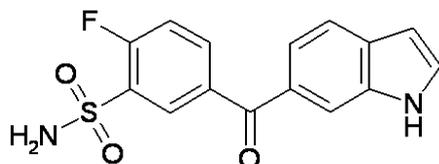
水素化カリウム(33.15ミリモル)の油中分散液をアルゴン下ヘキサンで洗浄し、ついでテトラヒドロフラン(310mL)を0℃にて加え、6.77gの6-プロモインドール/テトラヒドロフラン(61mL)を添加して得られた懸濁液を処理する。該反応混合物を0℃で15分間攪拌し、黄色溶液を得る。温度を-75℃より下に維持しながら、44.2mLのtert-ブチルリチウム(ペンタン中1.5M)をゆっくりと加えて黄色懸濁液を得る。15分後、3.08gの4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミドのテトラヒドロフラン(61mL)中溶液を加え、温度を0℃にまでゆっくりと昇温させる。該反応混合物を、62mLの飽和水性塩化アンモニウムを添加することでクエンチさせ、エチルエーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、9.65gの褐色油にまで濃縮し、それをシリカゲル上のクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/酢酸エチル)に付し、2-クロロ-5-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミドを黄色泡沫体として得る。MS(m/z): 333(M-1); R<sub>f</sub>0.37(1:1ヘキサン/酢酸エチル)。

40

## 【0252】

実施例42: 2-フルオロ-5-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化52】



## 【0253】

0.997 gの6-ブロモインドールのテトラヒドロフラン(20 mL)中溶液を-50に冷却し、8.79 mLのtert-ブチルリチウム(ペンタン中1.5 M)をゆっくりと添加して処理する。-50で2時間経過した後、該反応混合物を0.4 gの4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-3-スルファモイル-ベンズアミド/テトラヒドロフラン(10 mL)で処理し、さらに3時間-50で攪拌し、2 mLの飽和水性塩化アンモニウムを添加してクエンチさせる。該反応混合物を酢酸エチルに溶かし、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させる。真空下で濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/酢酸エチル)に付して精製し、2-フルオロ-5-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミドを非晶質固体として得る。MS(m/z): 317(M-1); Rf 0.32(1:1ヘキサン/酢酸エチル)。

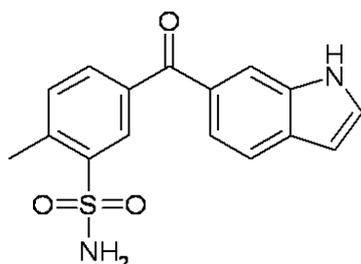
10

## 【0254】

実施例43: 5-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド

20

## 【化53】



30

## 【0255】

5-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミドを、方法Cに記載の方法に従って、4 gのN-メトキシ-4,N-ジメチル-3-スルファモイル-ベンズアミドより調製する。MS(m/z): 313(M-1); Rf 0.28(1:1ヘキサン/酢酸エチル)。

## 【0256】

N-メトキシ-4,N-ジメチル-3-スルファモイル-ベンズアミドの調製

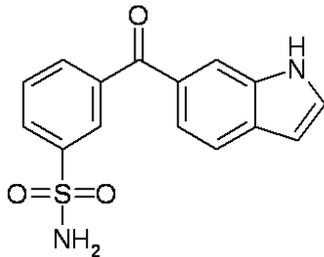
3.63 gの4-メチル-3-スルファモイル-安息香酸、1.92 gのN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、および5.02 mLのトリエチルアミンの塩化メチレン(120 mL)中混合物を8.32 gのベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理する。該反応混合物を室温で一夜攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて真空下で濃縮する。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(1:2ヘキサン/酢酸エチル)に付して精製し、N-メトキシ-4,N-ジメチル-3-スルファモイル-ベンズアミドを白色粉末として得る。MS(m/z): 257(M-1); Rf 0.25(1:2ヘキサン/酢酸エチル)。

40

## 【0257】

実施例44: 3-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 5 4】



## 【0258】

3 - ( 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミドを、方法 C に記載の方法に従って、2.95 g の N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドより調製する。MS ( m / z ) : 299 ( M - 1 ) ; R f 0.25 ( 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) 。

## 【0259】

N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドの調製 :

N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドを、方法 C に記載の方法に従って、3.14 g の 3 - スルファモイル - 安息香酸より調製する。MS ( m / z ) : 243 ( M - 1 ) ; R f 0.21 ( 1 : 2 ヘキサン / 酢酸エチル ) 。

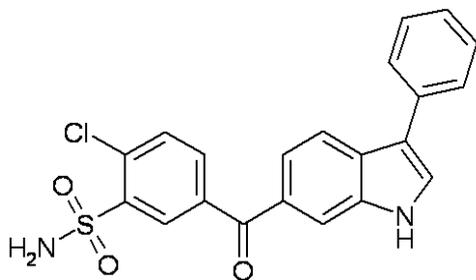
## 【0260】

4 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドの調製 :  
4 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - スルファモイル - ベンズアミドを、方法 C に記載の方法に従って、0.5 g の 4 - フルオロ - 3 - スルファモイル - 安息香酸より調製する。MS ( m / z ) : 261 ( M - 1 ) ; R f 0.45 ( 9 : 1 塩化メチレン / メタノール ) 。

## 【0261】

実施例 45 : 2 - クロロ - 5 - ( 3 - フェニル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 5 5】



## 【0262】

5 - [ 3 - プロモ - 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - 2 - クロロ - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - ベンゼンスルホンアミドの調製方法

## 【0263】

工程 1 :

3.89 g の 2 - クロロ - 5 - ( 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミドのテトラヒドロフラン ( 370 mL ) 中溶液を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム / ヘキサン ( 1.6 M, 24.4 mL ) を滴下処理する。- 78 で 15 分経過した後、橙色溶液を 3.47 g の tert - ブチルジメチルクロロシラン / テトラヒドロフラン ( 50 mL ) を添加して処理し、温度を 0 にまでゆっくりと昇温させる。0 で 1.5 時間経過した後、反応混合物を 0 の水で処理し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 ( 硫酸マグネシウム ) させ、油状物に濃縮し、それをジイソプロピルエーテル中超音波処理下でトリチュレートし、5 - [ 1 - ( tert - ブ

10

20

30

40

50

チルジメチルシリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - N - (tert - ブチルジメチルシリル) - ベンゼンスルホンアミドを白色粉末として得る。MS (m/z) : 563 (M + 1)、Rf 0.60 (2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル)。

【0264】

工程 2 :

1.7 g の 5 - [ 1 - (tert - ブチルジメチルシリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - N - (tert - ブチルジメチルシリル) - ベンゼンスルホンアミドのテトラヒドロフラン (110 mL) 中溶液を、-78 °C にて、0.564 g の N - プロモスクシンイミドで処理する。-78 °C で 6 時間経過した後、該温度を室温にする。反応混合物をジエチルエーテルに溶かし、水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) させる。溶媒を蒸発させ、残渣をジイソプロピルエーテルでの超音波処理下でトリチュレートし、5 - [ 3 - プロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - N - (tert - ブチルジメチルシリル) - ベンゼンスルホンアミドを黄褐色粉末として得る。MS (m/z) : 643 (M + 1) ; Rf 0.90 (95 : 5 塩化メチレン / メタノール)。

【0265】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - フェニル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

0.1 g の 5 - [ 3 - プロモ - 1 - (tert - ブチル - ジメチル - シリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - N - (tert - ブチル - ジメチル - シリル) - ベンゼンスルホンアミド、0.039 g のフェニルボロン酸および 0.025 g の 1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセンジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン複合体のジメトキシエタン (3.6 mL) 中混合物に、0.099 g のトリカリウムホスフェート / 水 (1.2 mL) を添加する。該溶液を 130 °C で 5 分間加熱する (マイクロ波照射)。該反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) させ、0.094 g の粗生成物にまで濃縮する。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (98 : 2 塩化メチレン / メタノール) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - ( 3 - フェニル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミドを黄褐色粉末として得る。MS (m/z) : 409 (M - 1) ; Rf 0.22 (95 : 5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム)。

【0266】

同様にして、以下の化合物を 5 - [ 3 - プロモ - 1 - (tert - ブチル - ジメチル - シリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - N - (tert - ブチル - ジメチル - シリル) - ベンゼンスルホンアミドより調製する。

【0267】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - ベンゼンスルホンアミド

MS (m/z) : 439 (M - 1) ; Rf 0.22 (95 : 5 塩化メチレン / メタノール)。

【0268】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - ベンゼンスルホンアミド

MS (m/z) : 427 (M - 1) ; Rf 0.16 (3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル)。

【0269】

5 - [ 3 - ( 3 - アセチル - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル] - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

MS (m/z) : 452 (M - 1) ; Rf 0.18 (3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル)。

【0270】

10

20

30

40

50

5 - [ 3 - ( 4 - アセチル - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 5 1 ( M - 1 ) ; R f 0 . 1 6 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 1 】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 3 - メタンズルホニル - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 8 7 ( M - 1 ) ; R f 0 . 1 1 ( 1 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 2 】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 4 - メタンズルホニル - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 8 7 ( M - 1 ) ; R f 0 . 0 9 ( 2 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 3 】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 4 - エタンズルホニル - フェニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 5 0 1 ( M - 1 ) ; R f 0 . 1 2 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 4 】

5 - ( 3 - ビフェニル - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 8 5 ( M - 1 ) ; R f 0 . 1 9 ( 9 5 : 5 : 0 . 5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

【 0 2 7 5 】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 1 5 ( M - 1 ) ; R f 0 . 2 3 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 6 】

5 - [ 3 - ( 5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 5 1 ( M - 1 ) ; R f 0 . 1 6 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 7 】

5 - ( 1 H , 1 ' H - [ 3 , 5 ' ] ビインドリル - 6 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 4 7 ( M - 1 ) ; R f 0 . 2 2 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0 2 7 8 】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 1 0 ( M - 1 ) ; R f 0 . 2 3 ( 9 0 : 1 0 : 1 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

【 0 2 7 9 】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 4 1 1 ( M - 1 ) ; R f 0 . 0 8 ( 9 5 : 5 : 0 . 5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

【 0 2 8 0 】

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 5 - { 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - インドール - 6 - カルボニル } - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 522 ( M - 1 ) ; R f 0.12 ( 95 : 5 塩化メチレン / メタノール ) 。

【 0281 】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 3,5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 428 ( M - 1 ) ; R f 0.13 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0282 】

2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 474 ( M - 1 ) ; R f 0.21 ( 3 : 1 塩化メチレン / ジエチルエーテル ) 。

【 0283 】

2 - クロロ - 5 - ( 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 410 ( M - 1 ) ; R f 0.26 ( 90 : 10 : 1 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

【 0284 】

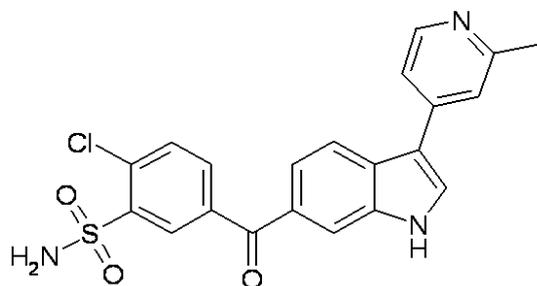
2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 444 ( M - 1 ) ; R f 0.08 ( 95 : 5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

【 0285 】

実施例 46 : 2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

【 化 56 】



【 0286 】

0.1 g の 5 - [ 3 - ブロモ - 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - 2 - クロロ - N - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - ベンゼンスルホンアミド、0.095 g の粗 ( 2 - メチル - 4 - ピリジニル ) - ボロン酸および 0.025 g の 1,1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセンジクロロパラジウム ( II ) - ジクロロメタン複合体のジメトキシエタン ( 3.6 mL ) 中混合物に、0.099 g のトリ - カリウムホスフェート / 水 ( 1.2 mL ) を添加する。該溶液を 130 で 5 分間加熱 ( マイクロ波照射 ) する。該反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して 0.071 g の粗生成物とする。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( 95 : 5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミドを黄褐色粉末として得る。MS ( m / z ) : 424 ( M - 1 ) ; R f 0.06 ( 95 : 5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

10

20

30

40

50

## 【0287】

(2-メチル-4-ピリジニル)-ボロン酸の調製

工程1:

10gの4-プロモピリジン塩酸塩のテトラヒドロフラン(180mL)中懸濁液を-78で48.2mLの塩化メチルマグネシウム(テトラヒドロフラン中3M)と反応させる。-78で25分経過した後、該反応混合物を7.69mLのクロロギ酸フェニルのテトラヒドロフラン(20mL)中溶液をゆっくりと添加して処理し、反応温度を室温にまで上げる。該反応混合物を室温で10分間攪拌し、ついで塩化アンモニウムの飽和水溶液(84mL)を、つづいてジエチルエーテルを0で添加することで処理する。有機相を水、2N水性HCl、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、17.1gの橙色油としてのカルバメートとする。この物質をトルエン(200mL)に溶かし、15.64gのo-クロルアニルの酢酸(117mL)中溶液で処理する。室温で26時間経過した後、得られた溶液を30%水性水酸化ナトリウムで処理する。得られたエマルジョンをセライトを介して濾過する。相を分離し、トルエンで抽出する。有機物を水で洗浄し、2N HClで抽出する。酸性抽出液をジエチルエーテルで洗浄し、0の30%水性水酸化ナトリウムで処理し、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1:1 塩化メチレン/ジエチルエーテル)に付して精製し、4-プロモ-2-メチル-ピリジンを油として得る。MS(m/z): 174(M+1); Rf 0.31(1:1 塩化メチレン/ジエチルエーテル)。

10

20

## 【0288】

工程2:

4.7mLのn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M)のジエチルエーテル(20mL)中溶液を-78に冷却し、40で一夜モレキュラーシーブ上で予め乾燥させた、1.07gの4-プロモ-2-メチル-ピリジンのジエチルエーテル(10mL)中溶液で処理する。-78で20分経過した後、得られた橙色懸濁液を1.87mLのトリイソプロピルボレートで処理し、温度を2時間にわたって室温にまで昇温させる。さらに2時間経過した後、該反応混合物を水で処理する。有機相を0.5N水酸化ナトリウムで抽出する。抽出物をジエチルエーテルで洗浄し、2N HClでpH6の酸性とする。得られた懸濁液を真空下で濃縮し、(2-メチル-4-ピリジニル)-ボロン酸を含有するペーストを得、それをスズキカップリングについてさらに精製することなく用いる。MS(m/z): 136(M-1)。

30

## 【0289】

同様にして、以下の化合物を5-[3-プロモ-1-(tert-ブチル-ジメチル-シリル)-1H-インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-N-(tert-ブチル-ジメチル-シリル)-ベンゼンスルホンアミドおよび対応するボロン酸より調製する。

## 【0290】

2-クロロ-5-[3-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド

MS(m/z): 438(M-1); Rf 0.10(95:5:0.5 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム)。

40

## 【0291】

(2-エチル-4-ピリジニル)-ボロン酸の調製

(2-エチル-4-ピリジニル)-ボロン酸を、実施例46の工程1および工程2に記載の方法に従って、5gの4-プロモピリジン塩酸塩より調製する。MS(m/z): 150(M-1)。

## 【0292】

2-クロロ-5-[3-(2-シクロプロピル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド

MS(m/z): 450(M-1); Rf 0.13(95:5:0.5 塩化メチレン/

50

メタノール/水酸化アンモニウム)。

【0293】

(2-シクロプロピル-4-ピリジニル)-ボロン酸：

(2-シクロプロピル-4-ピリジニル)-ボロン酸を、実施例46の工程1および工程2に記載の方法に従って、5gの4-プロモピリジン塩酸塩より調製する。MS(m/z)：162(M-1)。

【0294】

2-クロロ-5-{3-[2-(3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド

MS(m/z)：482(M-1)；Rf 0.07(95：5：0.5 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム)。

10

【0295】

[2-(3-メトキシ-プロピル)-4-ピリジニル]-ボロン酸：

[2-(3-メトキシ-プロピル)-4-ピリジニル]-ボロン酸を、実施例46の工程1および工程2に記載の方法に従って、1.35gの4-プロモピリジン塩酸塩より調製する。MS(m/z)：196(M+1)。

【0296】

2-クロロ-5-{3-[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド

MS(m/z)：539(M+1)；Rf 0.15(90：10：1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)。

20

【0297】

[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-4-ピリジニル]-ボロン酸：

[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-4-ピリジニル]-ボロン酸を、実施例46の工程1および工程2に記載の方法に従って、5.36gの4-プロモピリジン塩酸塩より調製する。MS(m/z)：251(M+1)。

【0298】

2-クロロ-5-{3-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド

MS(m/z)：497(M-1)；Rf 0.2(90：10：1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)。

30

【0299】

実施例47：[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-ピリジニル]-ボロン酸の調製

工程1：

5.55gのナトリウムおよび26.9mLの2-ジメチルアミノエタノールのテトラヒドロフラン(180mL)中混合物を20時間加熱還流する。該反応混合物を室温に冷却し、4gの4-アミノ-2-クロロピリジンで処理し、140℃で20分間加熱する(マイクロ波照射)。該反応混合物を0℃にて濃HClで処理してpH8とし、塩化ナトリウムで飽和させ、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、11.9gの粗生成物に濃縮し、それをシリカゲルクロマトグラフィー(90：10：1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)に付して精製し、2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-4-イルアミンを黄褐色結晶として得る。MS(m/z)：182(M+1)；Rf 0.1(90：10：1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)。

40

【0300】

工程2：

1.2gの2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-4-イルアミン、0.749gの臭化ナトリウムおよび1.16gの硫酸銅の混合物を0℃に冷却し、攪拌しながら12mLの9M硫酸で処理する。得られた暗色懸濁液を0℃の0.503gの亜硝酸ナト

50

リウムの水 ( 0.8 mL ) 中溶液で処理し、0 で 1.5 時間、および室温で 1.5 時間攪拌する。該反応混合物を氷 - 水上に注ぎ、30% 水酸化ナトリウムで pH を塩基性にし、塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥 ( 硫酸マグネシウム ) させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ ( 7 : 3 酢酸エチル / メタノール ) に付して精製し、[ 2 - ( 4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - エチル ] - ジメチル - アミンを油として得る。MS ( m / z ) : 245 ( M + 1 ) ; R f 0.25 ( 7 : 3 酢酸エチル / メタノール ) 。

## 【 0301 】

工程 3 :

[ 2 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 4 - ピリジニル ] - ボロン酸を、実施例 6 の工程 2 に記載の方法に従って、0.713 g の [ 2 - ( 4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - エチル ] - ジメチル - アミンより調製する。MS ( m / z ) : 211 ( M + 1 ) 。

10

## 【 0302 】

以下の化合物は同様の工程で調製され得る。

2 - クロロ - 5 - { 3 - [ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 1 H - インドール - 6 - カルボニル } - ベンゼンスルホンアミド

MS ( m / z ) : 539 ( M - 1 ) ; R f 0.38 ( 90 : 10 : 1 酢酸エチル / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

20

## 【 0303 】

[ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - 4 - ピリジニル ] - ボロン酸の調製

[ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - 4 - ピリジニル ] - ボロン酸は、[ 2 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 4 - ピリジニル ] - ボロン酸の調製について記載されている方法に従って、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - モルホリンより調製される。

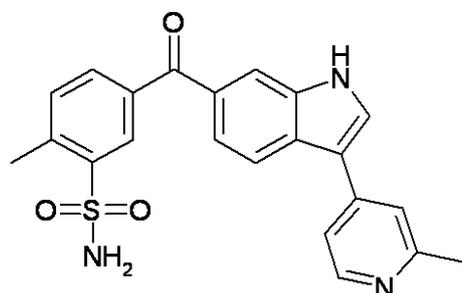
MS ( m / z ) : 253 ( M + 1 ) 。

## 【 0304 】

実施例 48 : 2 - メチル 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

## 【 化 57 】

30



## 【 0305 】

2 - メチル 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 6 ( マイクロ波照射、150 で 5 分間 ) に記載の方法に従って、0.25 g の 5 - [ 3 - ブロモ - 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドより調製される。MS ( m / z ) : 404 ( M - 1 ) ; R f 0.19 ( 90 : 10 : 1 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム ) 。

40

## 【 0306 】

5 - [ 3 - ブロモ - 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドの調製

## 【 0307 】

50

## 工程 1 :

5 - [ 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 5 の工程 1 に記載の方法に従って、3.09 g の 5 - ( 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドより調製される。MS ( m / z ) : 543 ( M + 1 ) ; R f 0.75 ( 2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) 。

【 0308 】

## 工程 2 :

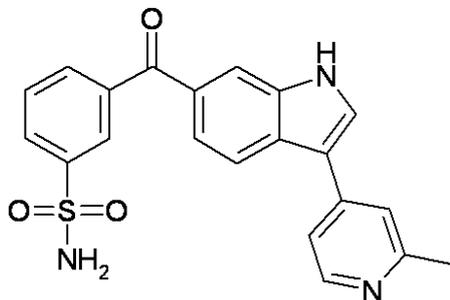
5 - [ 3 - プロモ - 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 5 の工程 2 に記載の方法に従って、3.21 g の 5 - [ 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミドより調製される。MS ( m / z ) : 622 ( M + 1 ) ; R f 0.77 ( 95 : 5 塩化メチレン / メタノール ) 。

10

【 0309 】

実施例 49 : 3 - [ 3 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

【 化 58 】



20

【 0310 】

3 - [ 3 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 6 ( マイクロ波照射、150 で 5 分間 ) に記載の方法に従って、0.25 g の 5 - [ 3 - プロモ - 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - ベンゼンスルホンアミドより調製される。MS ( m / z ) : 390 ( M - 1 ) ; R f 0.19 ( 90 : 10 : 1 塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム )

30

【 0311 】

5 - [ 3 - プロモ - 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチル - ジメチル - シリル ) - ベンゼンスルホンアミドの調製

【 0312 】

## 工程 1 :

5 - [ 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 45 の工程 1 に記載の操作に従って、1.857 g の 3 - ( 1 H - インドール - 6 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミドより調製される。MS ( m / z ) : 529 ( M + 1 ) ; R f 0.66 ( 2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) 。

40

【 0313 】

## 工程 2 :

5 - [ 3 - プロモ - 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - ベンゼンスルホンアミドは、実施例 45 の工程 2 に記載の操作に従って、1.14 g の 5 - [ 1 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - N - ( tert - ブチルジメチルシリル ) - ベ

50

ンゼンスルホンアミドより調製される。MS (m/z) : 607 (M+1) ; Rf 0.78 (95 : 5 塩化メチレン/メタノール)。

【0314】

同様にして、次の化合物を5-[3-プロモ-1-(tert-ブチル-ジメチル-シリル)-1H-インドール-6-カルボニル]-N-(tert-ブチル-ジメチル-シリル)-ベンゼンスルホンアミドおよび対応するボロン酸より調製する。

【0315】

3-{3-[2-(3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド

MS (m/z) : 450 (M+1) ; Rf 0.22 (90 : 10 : 1 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム)。

10

【0316】

3-{3-[2-(3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド

MS (m/z) : 505 (M+1) ; Rf 0.10 (90 : 10 : 1 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム)。

【0317】

実施例50 : 次の化合物を、方法Aに従い、三塩化アルミニウムまたは他の適当なアルミニウム試薬、ならびに以下の操作に示されるような適宜置換されたフェニルを用いて調製した。

20

【0318】

5-ベンゾイル-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

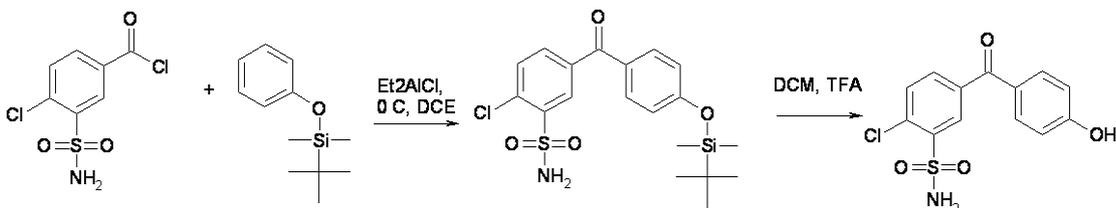
4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイルクロリド(0.5g、1.97ミリモル)の5mLの塩化メチレン中のよく攪拌された溶液に、塩化アルミニウム(0.485g、1.85ミリモル)を加える。30分経過した後、ベンゼン(1mL、5.72ミリモル)を加え、反応物を室温で2時間攪拌する。ついで、反応混合物を氷上に注ぎ、6N HClで酸性にし、ジエチルエーテルで3回抽出する。有機層を合し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、40mg(69%)の標記化合物を黄褐色固体として得る。MS (m/z) : 294 (M-1)。元素分析 : 計算値 : C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして : C、52.8 ; H、3.41 ; N、4.74、測定値 : C、52.62 ; H、3.21 ; N、4.72。

30

【0319】

2-クロロ-5-(4'-エチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

【化59】



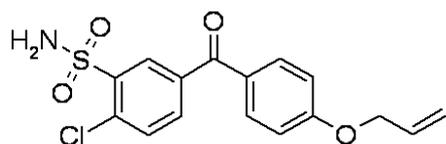
40

MS (m/z) : 310 (M-1)。元素分析 : 計算値 : C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>Sとして : C、50.09 ; H、3.23 ; N、4.49、測定値 : C、49.91 ; H、3.18 ; N、4.44。

【0320】

2-クロロ-5-(4'-アリルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化60】

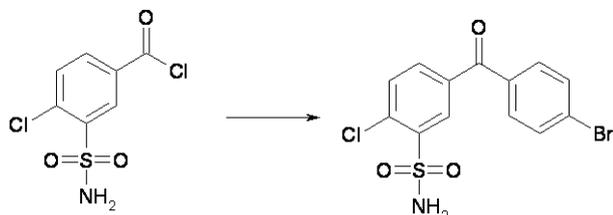


MS (M - 1) 350。

## 【0321】

5 - ( 4 - ブロモ - ベンゾイル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

## 【化61】



10

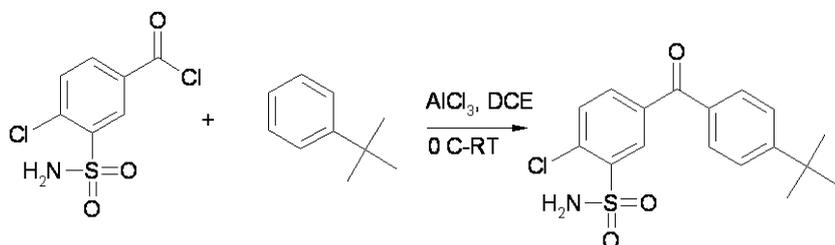
MS (m/z) : 448 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClNO<sub>3</sub>Sとして：C、41.68；H、2.42；N、3.74、測定値：C、41.69；H、1.99；N、3.56。

## 【0322】

5 - ( 4 - tert - ブチル - ベンゾイル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

20

## 【化62】



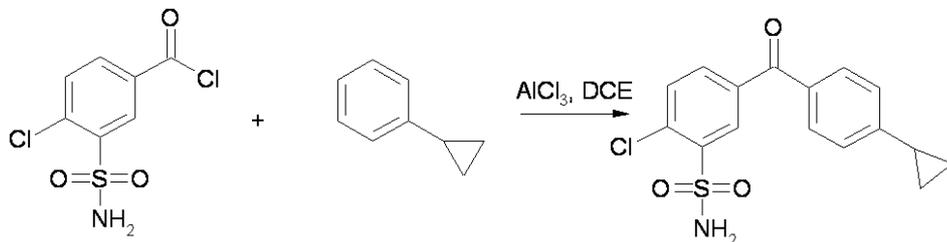
MS (m/z) : 352 (M + 1)。

## 【0323】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - シクロプロピル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

30

## 【化63】



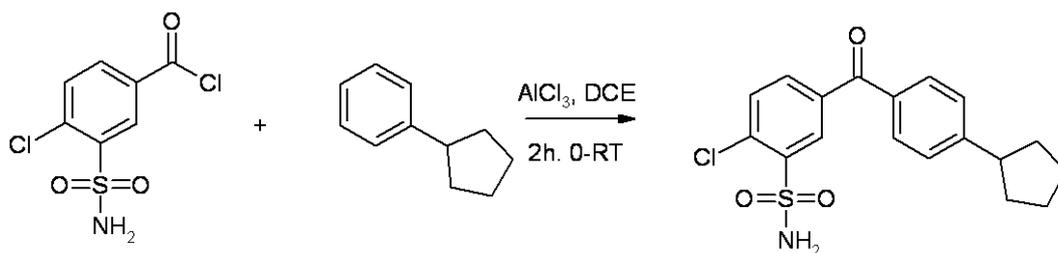
MS (m/z) : 334 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、57.23；H、4.2；N、4.17、測定値：C、56.69；H、4.13；N、4.01。

40

## 【0324】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - シクロペンチル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化64】



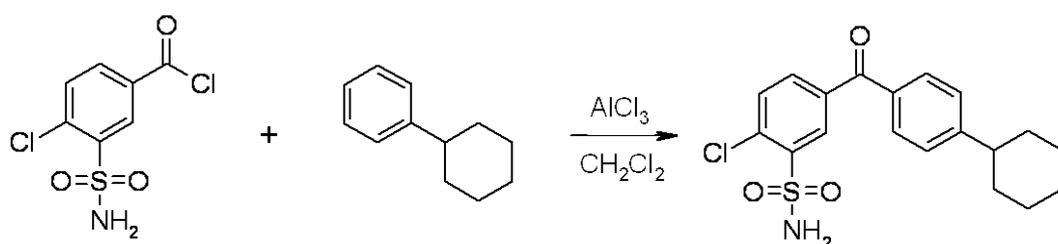
MS (m/z) : 364 (M+1)。元素分析：計算値：C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、59.42；H、4.99；N、3.85、測定値：C、59.28；H、4.76；N、3.83。

10

## 【0325】

2-クロロ-5-(4-シクロヘキシル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化65】



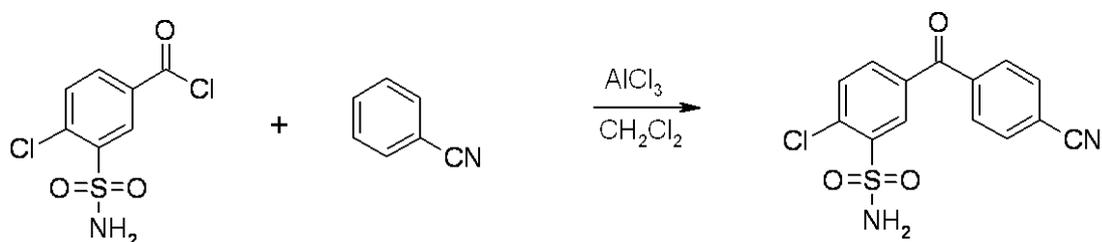
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) : 1.3 - 1.8 (m, 10H)、2.6 - 2.7 (br, 1H)、7.4 (d, 2H, J = 8 Hz)、7.70 (d, 2H, J = 8 Hz)、7.80 (m, 3H)、7.88 - 7.92 (m, 1H)、8.28 (d, 1H, J = 2 Hz)。MS (m/z) : 376 (M-1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、60.39；H、5.33；N、3.71、測定値：C、60.53；H、5.08；N、3.46。

## 【0326】

2-クロロ-5-(4-シアノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化66】



30

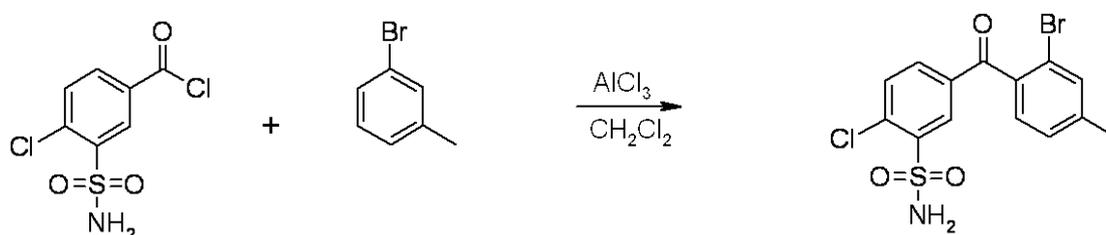
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 5.3 (br, 2H)、7.75 (d, 1H, J = 8 Hz)、7.8 - 7.9 (m, 4H)、7.97 (m, 1H)、8.45 (d, 1H, J = 2 Hz)。MS (m/z) : 319 (M-1)。

40

## 【0327】

5-(2-ブロモ-4-メチル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

## 【化67】

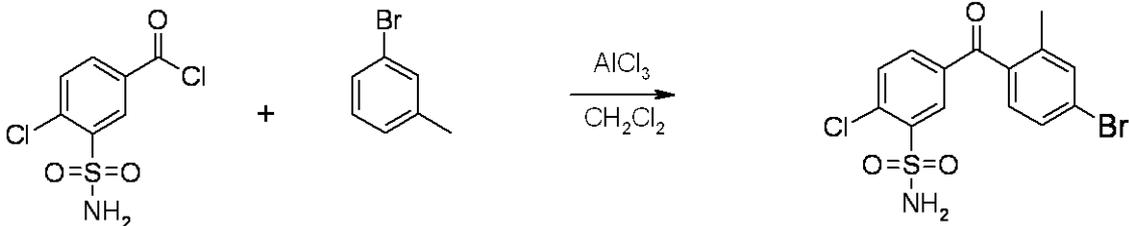


50

MS (m/z) : 386 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>3</sub>S  
として：C、43.26；H、2.85；N、3.6、測定値：C 43.19；H、2.83  
；N、3.60。

【0328】

5 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - ベンゾイル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド  
【化68】



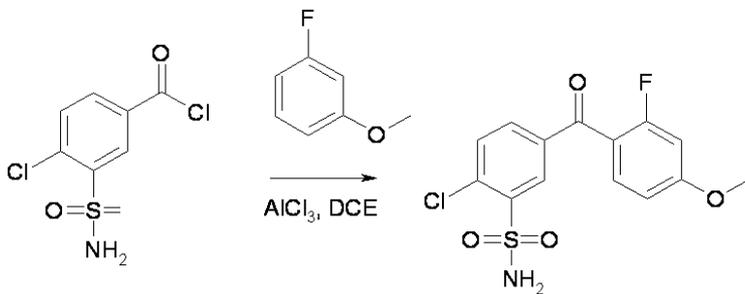
10

MS (m/z) : 386 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>3</sub>S  
として：C、43.26；H、2.85；N、3.6、測定値：C、43.07；H、2.  
86；N、3.60。

【0329】

2 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミ  
ド

【化69】



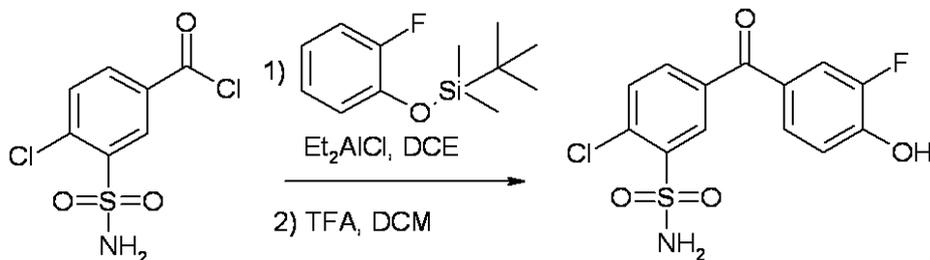
20

MS (m/z) : 342 (M - 1)。

【0330】

2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンア  
ミド

【化70】



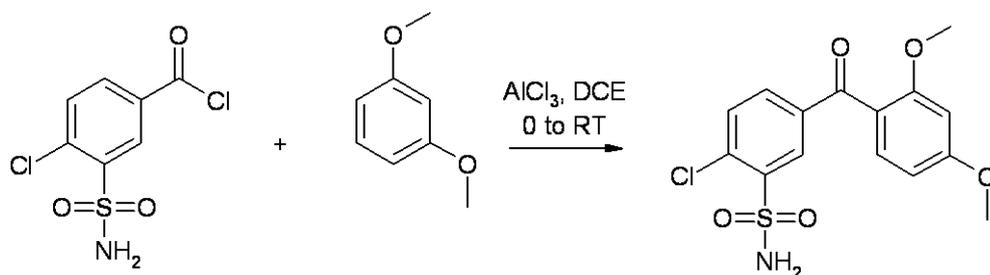
40

MS (m/z) : 330 (M + 1)。元素分析：計算値：C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClFNO<sub>4</sub>Sと  
して：C、47.35；H、2.75；N、4.25、測定値：C、47.47；H、2.6  
7；N、4.07。融点 206 - 208 。

【0331】

2 - クロロ - 5 - (2,4 - ジメトキシ - ベンゾイル) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化71】

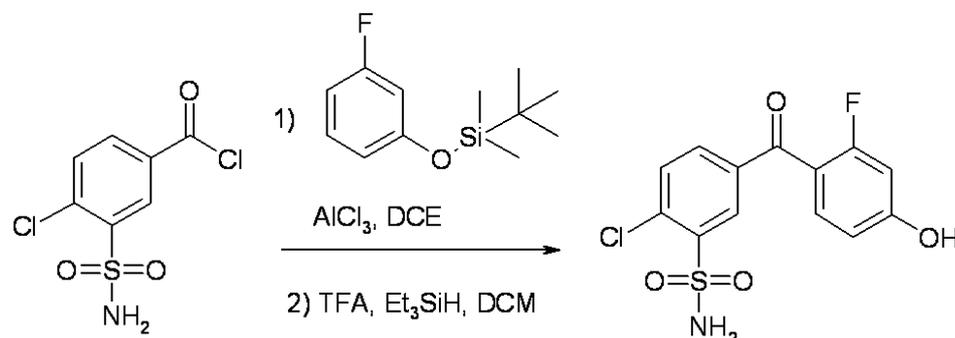


MS (m/z) : 356 (M+1)。元素分析：計算値：C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub>Sとして：C、50.64；H、3.97；N、3.94、測定値：C、50.49；H、3.72；N、3.91。

## 【0332】

2-クロロ-5-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化72】

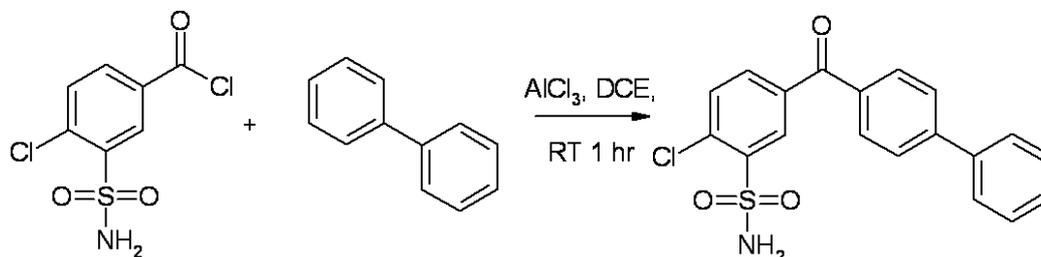


MS (m/z) : 330 (M+1)。元素分析：計算値：C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClFNO<sub>4</sub>Sとして：C、47.35；H、2.75；N、4.25、測定値：C、47.36；H、2.65；N、3.99。融点183-185。

## 【0333】

5-(ビフェニル-4-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

## 【化73】

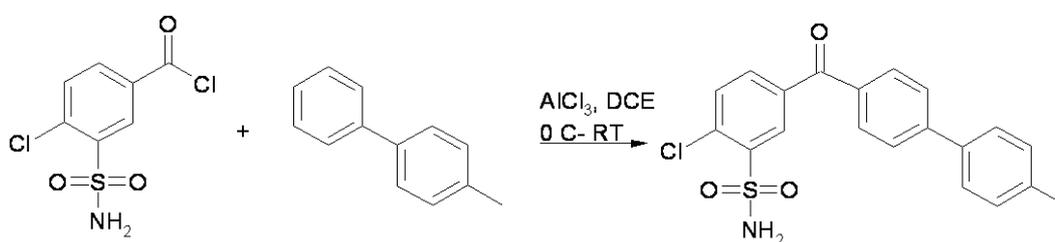


MS (m/z) : 370 (M-1)。

## 【0334】

2-クロロ-5-(4'-メチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化74】



10

20

30

40

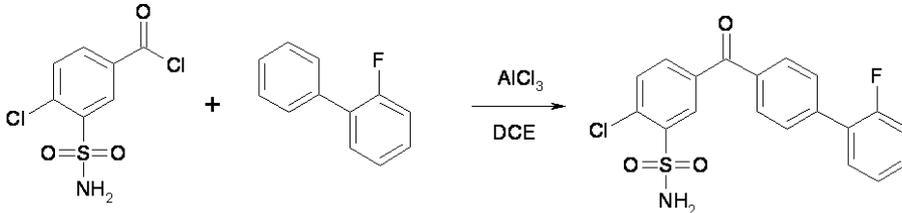
50

MS (m/z) : 384 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、62.25；H、4.18；N、3.63、測定値：C、61.92；H、3.91；N、3.54。

【0335】

2 - クロロ - 5 - ( 2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化75】



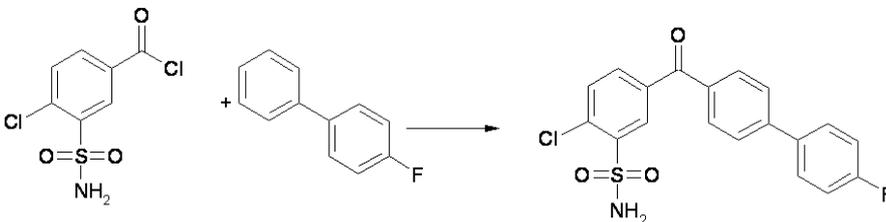
10

MS (m/z) : 388 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、58.54；H、3.36；N、3.59、測定値：C、58.31；H、3.50；N、3.52。

【0336】

2 - クロロ - 5 - ( 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化76】



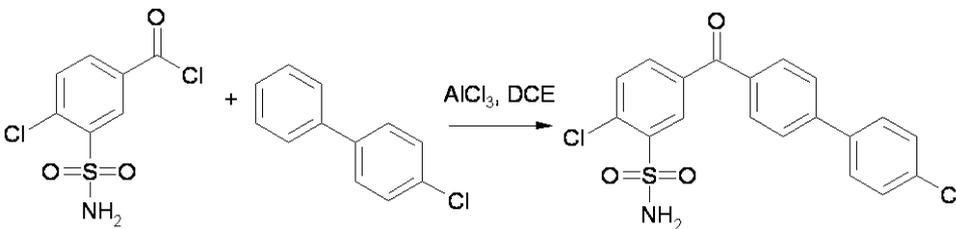
20

MS (m/z) : 388 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、58.54；H、3.36；N、3.59、測定値：C、57.7；H、3.23；N、3.46。

【0337】

2 - クロロ - 5 - ( 4' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化77】



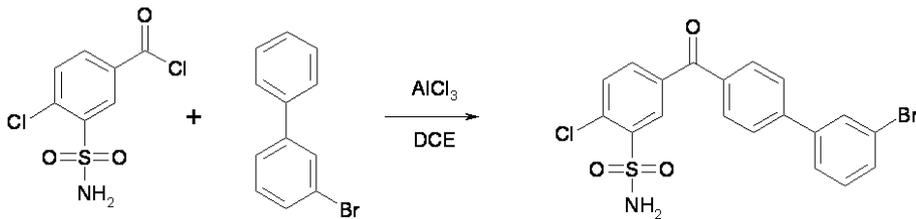
40

MS (m/z) : 405 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Sとして：C、56.17；H、3.22；N、3.45、測定値：C、55.99；H、2.92；N、3.41。

【0338】

5 - ( 3' - ブロモ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

## 【化78】



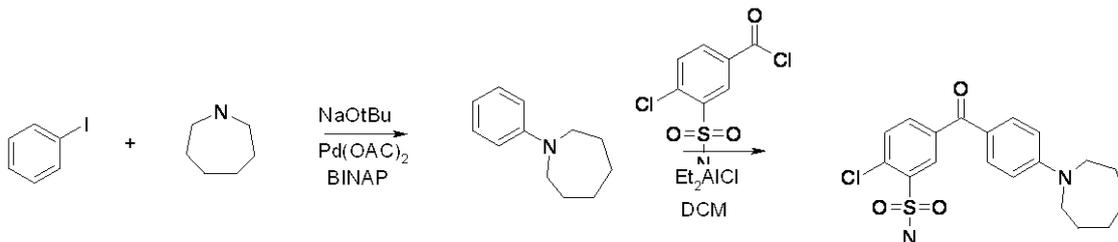
MS (m/z) : 448 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrClNO<sub>3</sub>Sとして：C、50.63；H、2.91；N、3.11、測定値：C、50.58；H、2.89；N、2.86。

10

## 【0339】

5-(4-アゼパン-1-イル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

## 【化79】



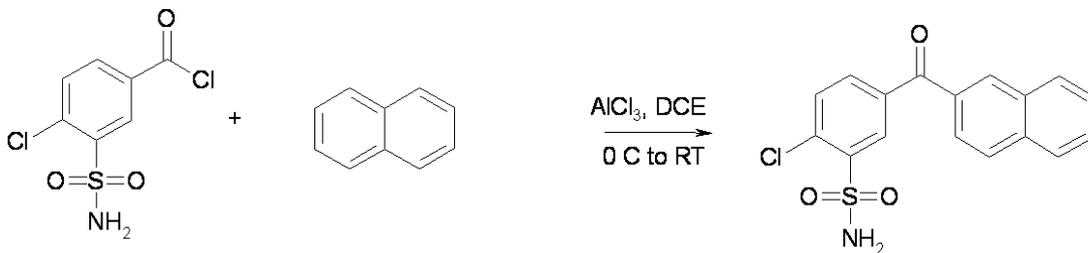
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.57 (br, 4H)、1.80 (br, 4H)、3.55 (t, 4H, J = 4 Hz)、5.18 (s, 2H)、6.90 (d, 2H, J = 8 Hz)、7.66 (d, 1H, J = 8 Hz)、7.70 (d, 2H, J = 8 Hz)、7.88 (d, 1H, J = 8 Hz)、8.43 (s, 1H)。MS (m/z) : 393 (M + 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして：C、58.08；H、5.39；N、7.13、測定値：C、58.10；H、5.21；N、6.89。

## 【0340】

2-クロロ-5-(ナフタレン-2-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化80】



30

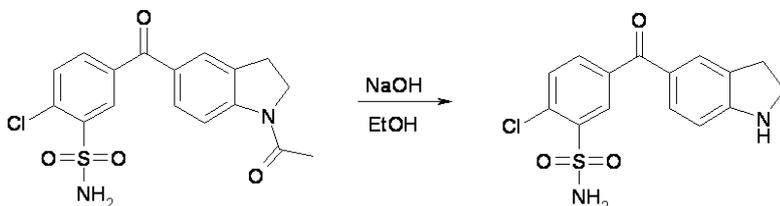
MS (m/z) : (M - 1) 344。

## 【0341】

2-クロロ-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

40

## 【化81】



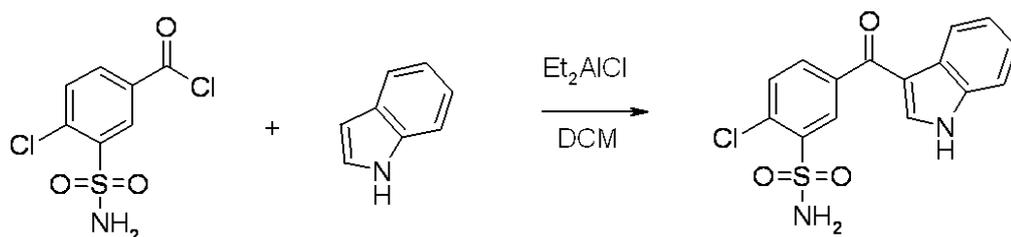
MS (m/z) : 335 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして：C、53.49；H、3.89；N、8.32、測定値：C、53.50；H、4.08；N、7.34。融点 55 - 56。

50

【0342】

2 - クロロ - 5 - ( 1 H - インドール - 3 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化82】



10

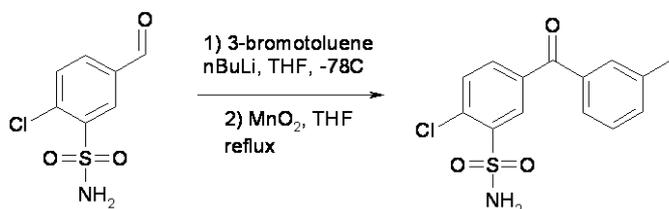
MS (m/z) : 333 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
 として：C、53.82；H、3.31；N、8.37、測定値：C、53.84；H、3.22；N、8.31。

【0343】

実施例51：次のアナログを、特記しない限り、方法Bにより調製した。

2 - クロロ - 5 - ( 3 - メチル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化83】



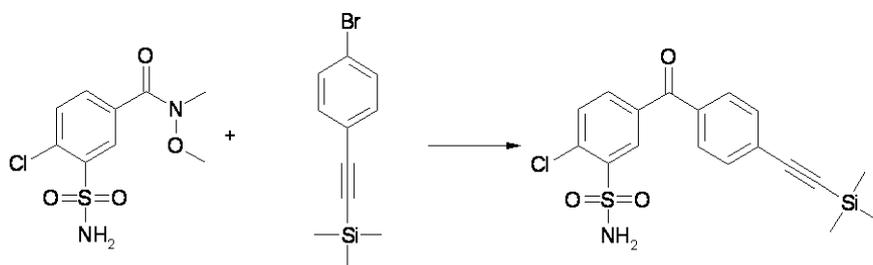
20

MS (m/z) : 308 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S  
 として：C、54.28；H、3.9；N、4.52、測定値：C、54.31；H、3.67；N、4.41。

【0344】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - トリメチルシリルエチニル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化84】



30

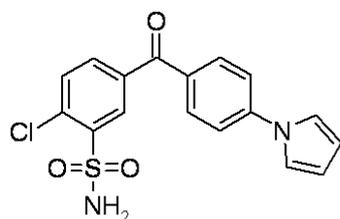
MS (m/z) : 390 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>SSi  
 iとして：C、55.16；H、4.63；N、3.57、測定値：C、55.11；H、4.43；N、3.44。融点206 - 208。

40

【0345】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化85】

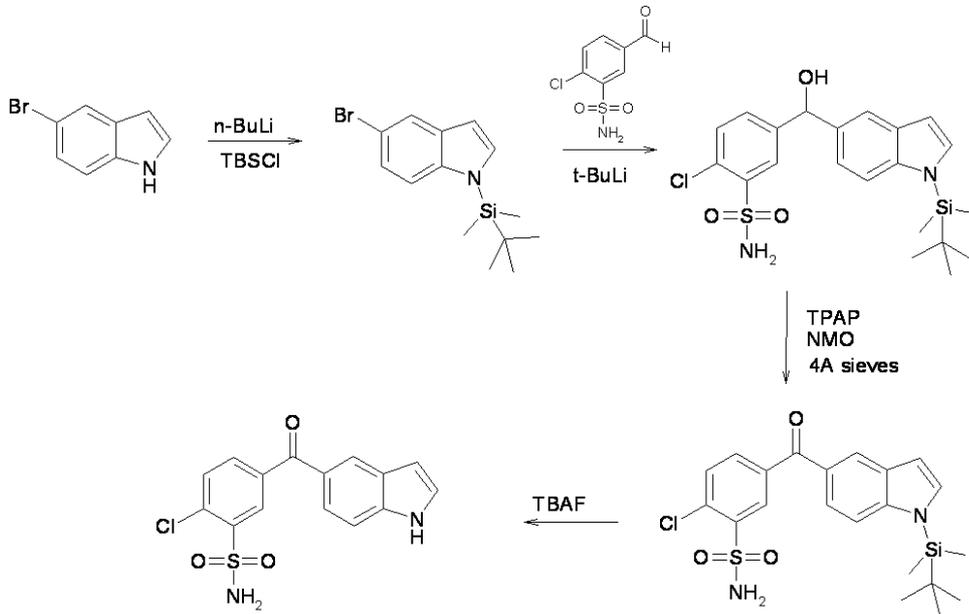


50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.18 (s, 2H), 6.40 (t, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.50 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.7 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.87 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.98 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ ).  $\text{MS}$  ( $m/z$ ): 359 ( $M - 1$ ). 元素分析: 計算値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ として: C、56.59; H、3.63; N、7.76、測定値: C、56.64; H、3.85; N、7.36。

【0346】

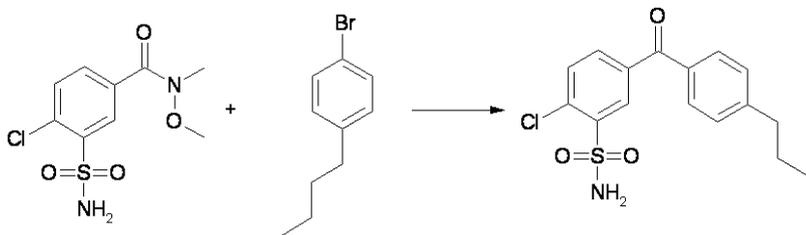
2-クロロ-5-(1H-インドール-5-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド  
【化86】



$\text{MS}$  ( $m/z$ ): 335 ( $M + 1$ ). 元素分析: 計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ として: C、53.82; H、3.31; N、8.37、測定値: C、52.39; H、3.04; N、7.64。融点 65 - 66。

【0347】

実施例 52: 次のアナログを、特記しない限り、方法 C により調製した。  
5-(4-ブチル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド  
【化87】



$\text{MS}$  ( $m/z$ ): 350 ( $M - 1$ ). 元素分析: 計算値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$ として: C、58.03; H、5.16; N、3.98、測定値: C、58.06; H、4.86; N、3.73。

【0348】

2-クロロ-5-(4-ジエチルアミノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

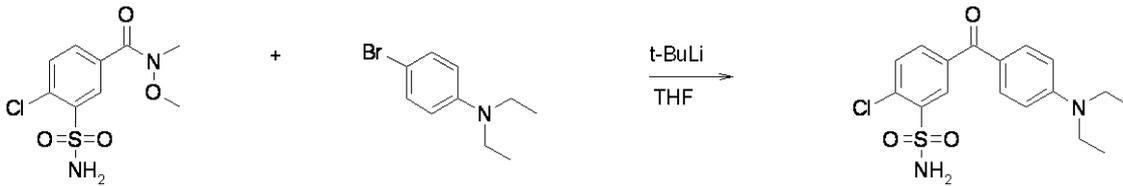
10

20

30

40

## 【化 8 8】



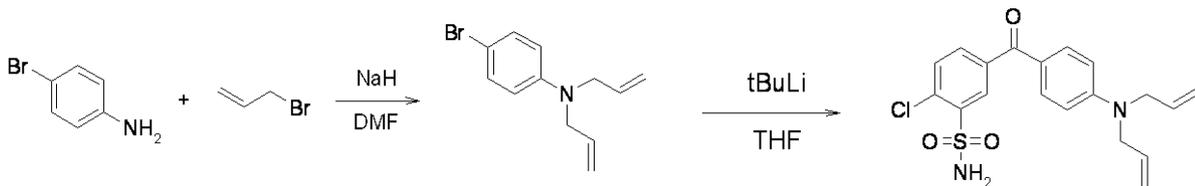
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (t, 6H,  $J = 2\text{ Hz}$ ), 3.45 (q, 4H,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $J = 1\text{ Hz}$ ), 5.17 (s, 2H), 6.65 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.64 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.72 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.86 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 8.41 (s, 1H)。MS ( $m/z$ ): 367 ( $M + 1$ )。

10

## 【0349】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - ジアリルアミノ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 8 9】



20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.02 (br, 4H), 5.20 (m, 6H), 5.85 (m, 2H), 6.7 (d, 2H,  $J = 9\text{ Hz}$ ), 7.6 - 7.7 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ ), 8.4 (d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ )。MS ( $m/z$ ): 391 ( $M + 1$ )

## 【0350】

5 - [ 4 - ( 4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

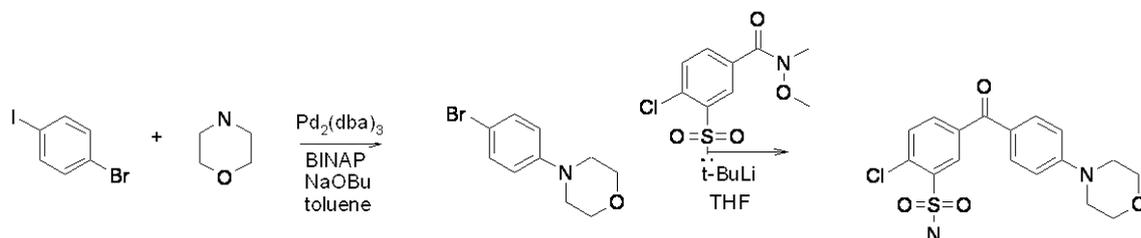
HP LC 逆相 (Nucleosil 100-5C18、勾配 10 - > 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、5分) 室温 = 5.55分。MS ( $m/z$ ): 470 ( $M + 1$ )。

30

## 【0351】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化 9 0】



40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.36 (t, 4H,  $J = 4\text{ Hz}$ ), 3.87 (t, 4H,  $J = 4\text{ Hz}$ ), 5.18 (s, 2H), 6.90 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.66 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.90 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 8.43 (s, 1H)。MS ( $m/z$ ): 381 ( $M + 1$ )。

## 【0352】

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - ベンゼンスルホンアミド

HP LC 逆相 (Nucleosil 100-5C18、勾配 10 - > 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、5分) 室温 = 5.17分。MS ( $m/z$ ): 365 ( $M + 1$ )。

50

## 【0353】

4 - ベンジル - 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - ピペリジンの調製 :

1 - プロモ - 4 - ヨードベンゼン ( 0.500 g )、4 - ベンジルピペリジン ( 0.25 mL )、ナトリウム - tert - ブチレート ( 0.238 g )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0.016 g ) および 2, 2' - ビス / ジフェニルホスフィノ ) - 1, 1' - ビナフチルラセメート ( 0.018 g ) の混合物をテトラヒドロフランに溶かし、室温で一夜攪拌する。該反応混合物を濃縮し、得られた残渣をセライト上に充填し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) に付して精製し、4 - ベンジル - 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - ピペリジンを明黄色シロップとして得る。MS ( m / z ) : 331 ( M + 1 )。

10

## 【0354】

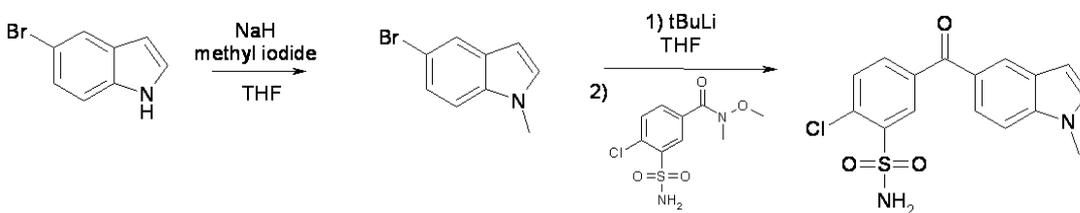
5 - ( 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

標記化合物を同様の方法により 6 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾールより出発して調製する。MS ( m / z ) : ( M - 1 ) 334 ; R f 0.17 ( 9 : 1 塩化メチレン / メタノール )。

## 【0355】

2 - クロロ - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化91】



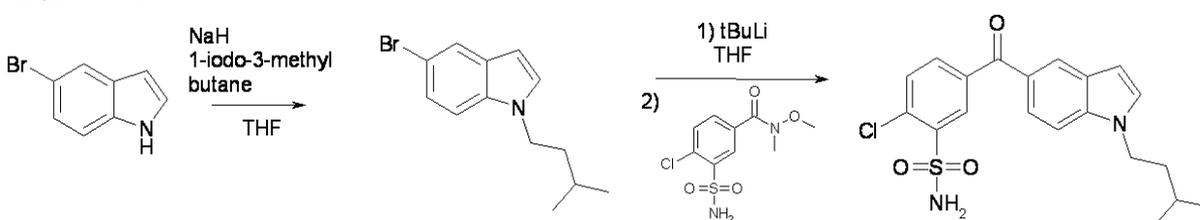
20

MS ( m / z ) : 347 ( M - 1 )。元素分析 : 計算値 : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として : C、55.09 ; H、3.76 ; N、10.16、測定値 : C、54.85 ; H、3.58 ; N、7.65。

## 【0356】

2 - クロロ - 5 - [ 1 - ( 3 - メチル - ブチル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド

## 【化92】



MS ( m / z ) : 403 ( M - 1 )。元素分析 : 計算値 : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として : C、59.33 ; H、5.23 ; N、8.76。測定値 : C、59.04 ; H、5.10 ; N、6.91。

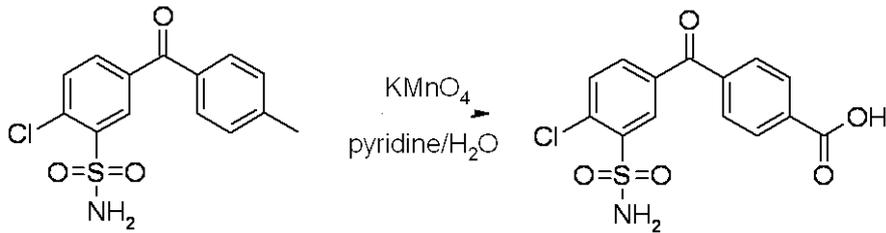
40

## 【0357】

4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - N - アルキル - ベンズアミドを形成する典型的な操作

4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 安息香酸

## 【化93】



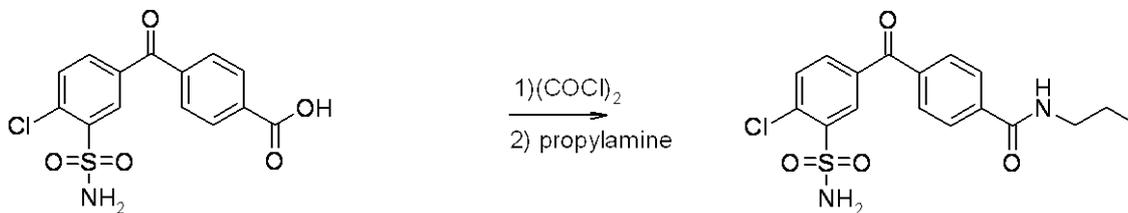
500 mg の 2 - クロロ - 5 - ( 4 - メチル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 1.61 ミリモル、1 当量 ) のピリジン / 水 ( 80 / 20 mL ) 中混合物を、5 g の過マンガン酸カリウムを少しずつ添加しながら、還流させる。添加終了後、反応物を 3 時間還流させる。反応物を室温に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣を 1 N HCl で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、合した有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して 450 mg の標記化合物を白色固体として得る。MS ( m / z ) : 338 ( M - 1 ) 。

10

## 【0358】

実施例 53 : 4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - N - プロピル - ベンズアミド

## 【化94】



20

## 【0359】

1.2 g の 4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - 安息香酸 ( 3.54 ミリモル、1 当量 ) の 20 mL のジクロロメタン中懸濁液を、898 mg の塩化オキサリル ( 7.08 ミリモル、2 当量 ) を滴下しながら、つづいて N,N - ジメチルホルムアミドを 2 滴添加して、室温で攪拌する。該反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、ついで真空下で濃縮する。得られた酸クロリドをさらに精製することなく次の工程に直接使用する。

30

## 【0360】

200 mg の酸クロリド ( 0.56 ミリモル、1 当量 ) の 10 mL のジクロロメタン中の攪拌した溶液に、132 mg のプロピルアミンを加える。反応物を室温で 18 時間攪拌する。該反応物を 1 N HCl で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーによる精製に付し、120 mg の生成物を白色結晶として得る ( 収率 56% ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : 1.0 ( t, 3 H, J = 7 Hz )、1.7 ( q, 2 H, J = 7 Hz )、3.4 ( t, 2 H, J = 2 Hz )、7.75 - 8.43 ( m, 7 H )。MS ( m / z ) : 387 ( M + 1 )。元素分析 : 計算値 : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S とし

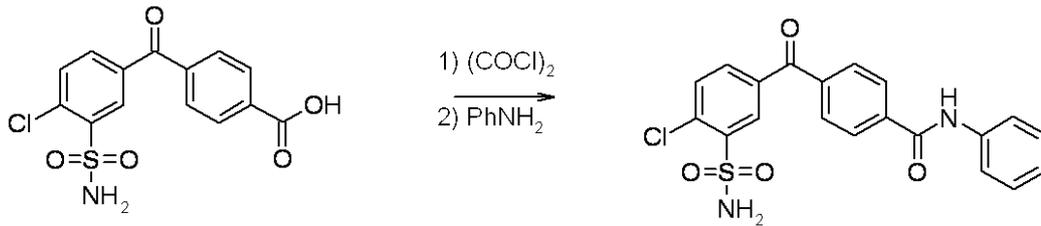
40

## 【0361】

次の化合物を同様の方法にて調製した。

4 - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - N - フェニル - ベンズアミド

## 【化95】

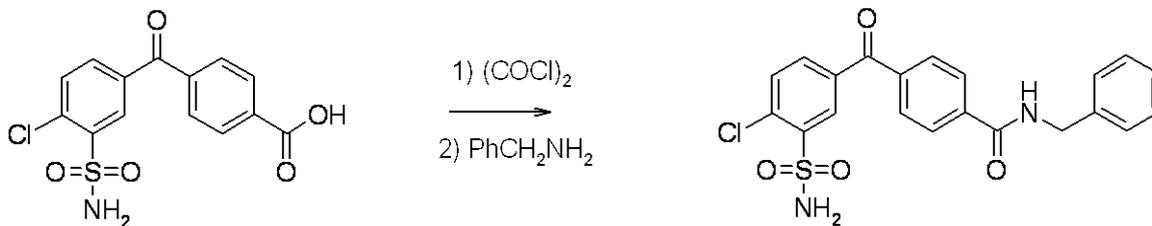


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.10 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.75 - 7.98 (m, 6H), 8.08 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 2 Hz). MS (m/z): 415 (M+1). 10  
 元素分析: 計算値: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして: C、57.90; H、3.64; N、6.75、測定値: C、57.89; H、3.42; N、6.63。

## 【0362】

N-ベンジル-4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ベンズアミド

## 【化96】

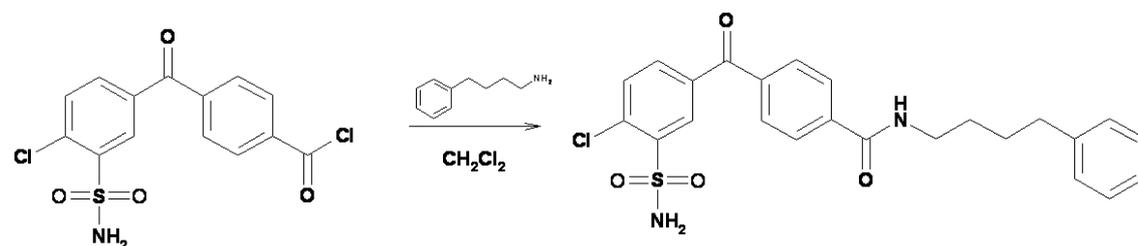


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.61 (br, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 7.75 - 8.05 (m, 4H), 8.42 (m, 1H). MS (m/z): 427 (M-1). 20  
 元素分析: 計算値: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして: C、58.81; H、4.00; N、6.53、測定値: C、58.53; H、4.02; N、6.43。

## 【0363】

4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-(4-フェニル-ブチル)-ベンズアミド 30

## 【化97】

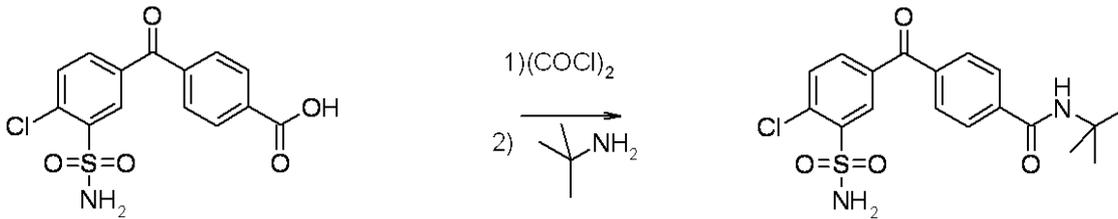


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.55 (t, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.70 - 7.89 (m, 7H). MS (m/z): 471 (M+1). 40  
 元素分析: 計算値: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして: C、61.21; H、4.92; N、5.95、測定値: C、61.53; H、5.28; N、5.91。

## 【0364】

N-tert-ブチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ベンズアミド

## 【化98】



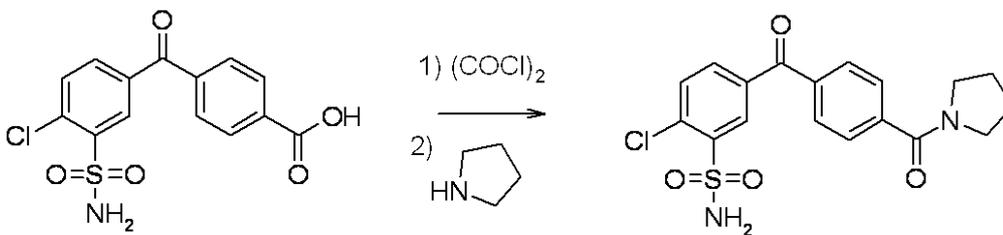
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD) : 1.48 (s, 9H)、7.75 - 7.98 (m, 6H)、8.42 (d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ )。MS ( $m/z$ ) : 395 ( $M + 1$ )。

10

## 【0365】

2-クロロ-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

## 【化99】



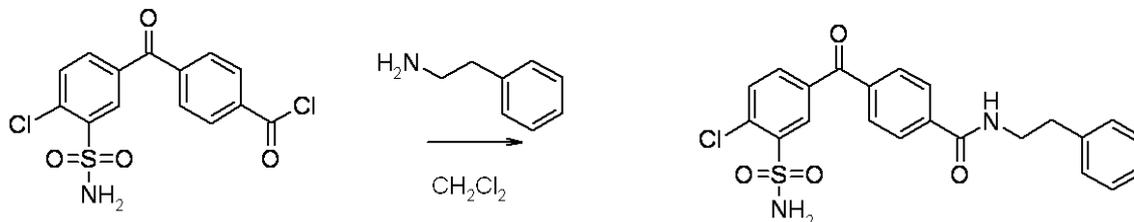
20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.88 - 2.05 (m, 4H)、3.40 (t, 2H,  $J = 6.5\text{ Hz}$ )、3.55 (br, 1H)、3.65 (t, 2H,  $J = 6.5\text{ Hz}$ )、5.31 (s, 2H)、7.58 - 7.99 (m, 6H)、8.48 (d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ )。MS ( $m/z$ ) : 393 ( $M + 1$ )。元素分析：計算値：C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして：C、55.03；H、4.36；N、7.13、測定値：C、55.24；H、4.29；N、7.45。

## 【0366】

4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-フェニル-ベンズアミド

## 【化100】



30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.00 (t, 2H)、3.83 (t, 2H)、5.22 (s, 2H)、6.27 (br, 1H)、7.2 - 7.35 (m, 5H)、7.72 - 8.0 (m, 6H)、8.45 (s, 1H)。MS ( $m/z$ ) : 443 ( $M + 1$ )。元素分析：計算値：C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして：C、59.66；H、4.32；N、6.32、測定値：C、60.00；H、4.71；N、6.13。

40

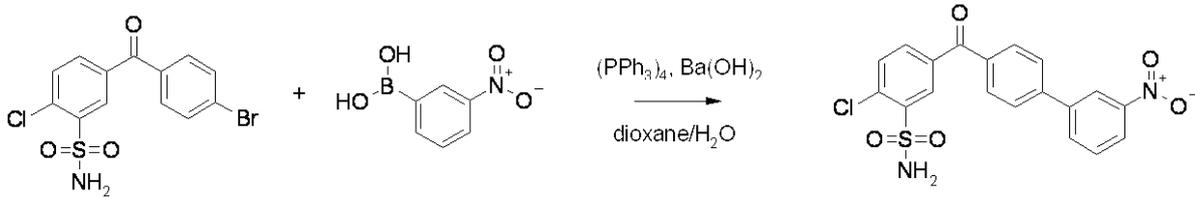
## 【0367】

典型的な5-(4-プロモ-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミドのスズキカップリング方法

## 【0368】

2-クロロ-5-(3'-ニトロ-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化101】



## 【0369】

220 mg の 5 - ( 4 - ブロモ - ベンゾイル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド ( 0.587 ミリモル、1 当量 )、196 mg の 3 - ニトロベンゼンボロン酸 ( 1.174 ミリモル、2 当量 )、556 mg の Ba ( OH ) 2 ( 1.761 ミリモル、3 当量 )、および 14 mg の Pd ( P Ph 3 ) 4 の脱気ジオキサン / 水 ( 30 mL / 10 mL ) 中混合物を 18 時間還流させる。該反応物を 1 N HCl でクエンチさせ、酢酸エチルで抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーによる精製に付した後、50 mg の標記化合物を白色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : 5.2 ( br, 2 H )、6.18 ( br, 1 H )、7.02 ( d, 2 H, J = 8 Hz )、7.12 - 7.45 ( m, 5 H )、7.6 - 7.8 ( m, 3 H )、7.90 ( dd, 1 H )、8.41 ( s, 1 H )。MS ( m / z ) : 387 ( M + 1 )。

10

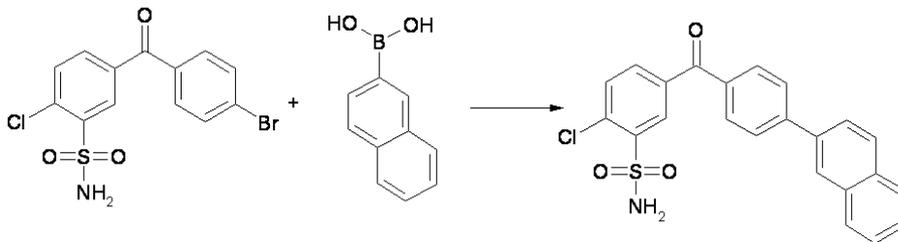
## 【0370】

次の化合物を同様の操作により製造した。

2 - クロロ - 5 - ( 4 - ナフタレン - 2 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

20

## 【化102】



30

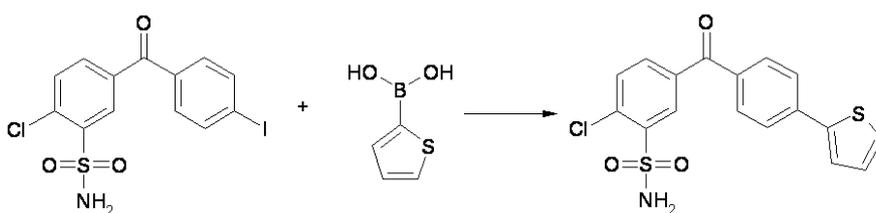
MS ( m / z ) : 420 ( M - 1 )。元素分析 : 計算値 : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S として : C、65.48 ; H、3.82 ; N、3.32、測定値 : C、65.19 ; H、3.97 ; N、3.19。融点 193 - 195 。

## 【0371】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - チオフェン - 2 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

40

## 【化103】

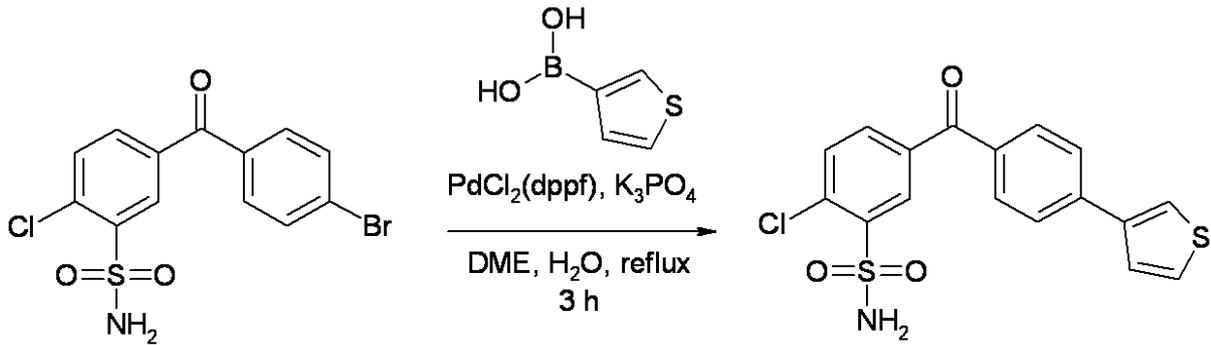


MS ( m / z ) : 376 ( M - 1 )。融点 146 - 148 。

## 【0372】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - チオフェン - 3 - イル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化104】

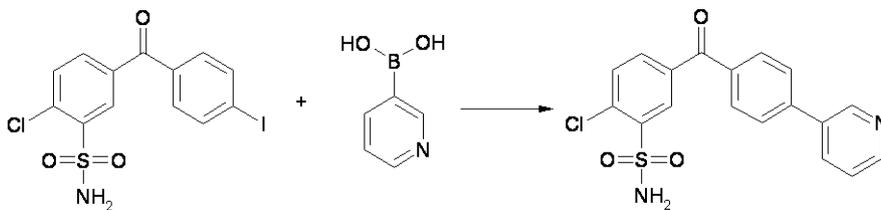


MS (m/z) : 376 (M - 1)<sup>-</sup>。元素分析：計算値：C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として：C、54.04；H、3.2；N、3.71、測定値：C、54.12；H、3.09；N、3.52。

## 【0373】

2-クロロ-5-(4-ピリジン-3-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化105】

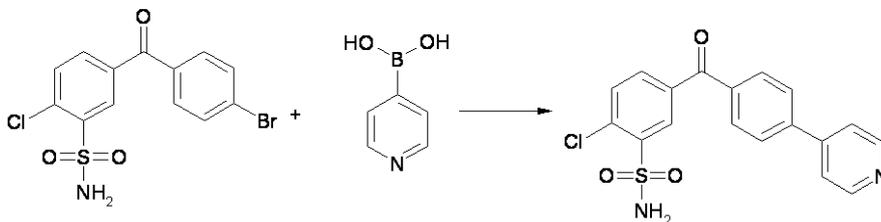


MS (m/z) : 371 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして：C、57.99；H、3.51；N、7.51、測定値：C、58.41；H、3.49；N、7.07。融点190 - 192。

## 【0374】

2-クロロ-5-(4-ピリジン-4-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化106】

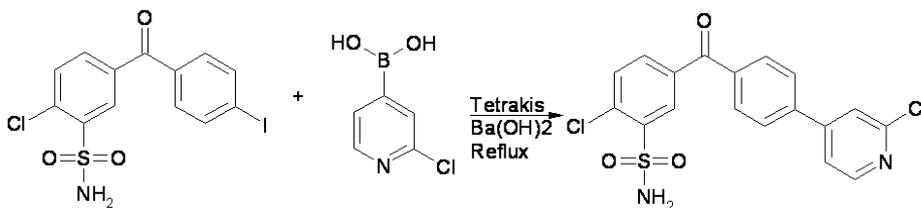


MS (m/z) : 371 (M - 1)。

## 【0375】

2-クロロ-5-[4-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド

## 【化107】

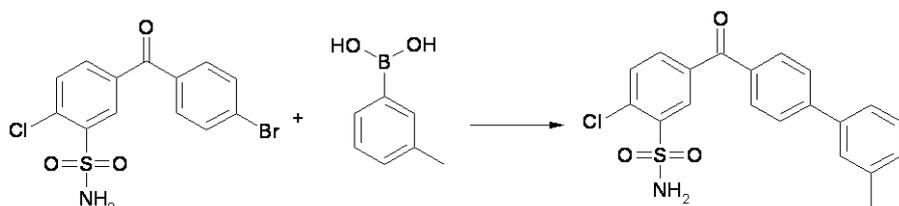


MS (m/z) : 406 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして：C、53.08；H、2.97；N、6.88、測定値：C、52.72；H、3.10；N、6.97。融点218 - 220。

## 【0376】

2 - クロロ - 5 - ( 3' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 8】



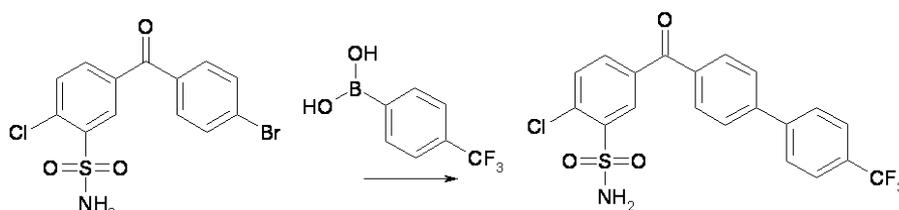
MS (m/z) : 384 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、62.25；H、4.18；N、3.63、測定値：C、62.28；H、3.98；N、3.45。融点176 - 178。

10

【0377】

2 - クロロ - 5 - ( 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 9】



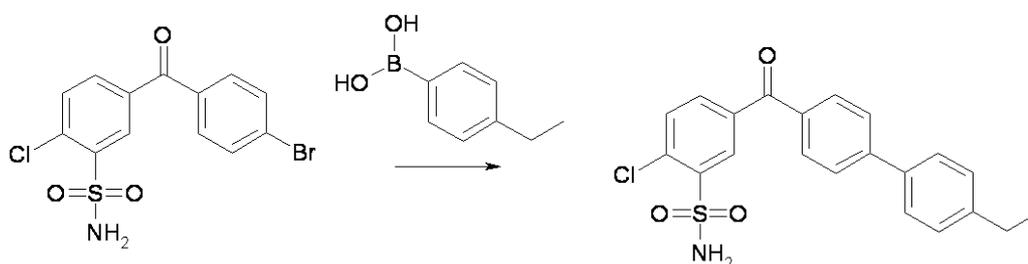
20

MS (m/z) : 438 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Sとして：C、54.62；H、2.98；N、3.18、測定値：C、54.63；H、2.56；N、3.00。融点117 - 119。

【0378】

2 - クロロ - 5 - ( 4' - エチル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

【化 1 1 0】



30

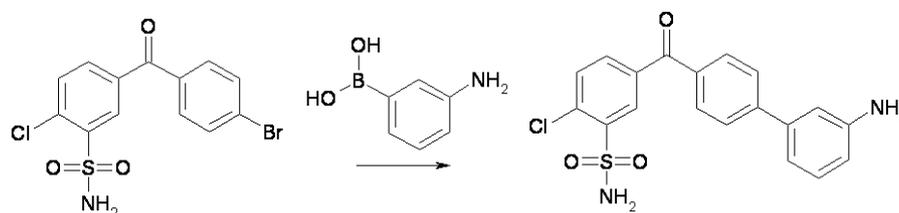
MS (m/z) : 398 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして：C、63.07；H、4.54；N、3.5、測定値：C、63.14；H、4.35；N、3.42。

40

【0379】

5 - ( 3' - アミノ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

【化 1 1 1】

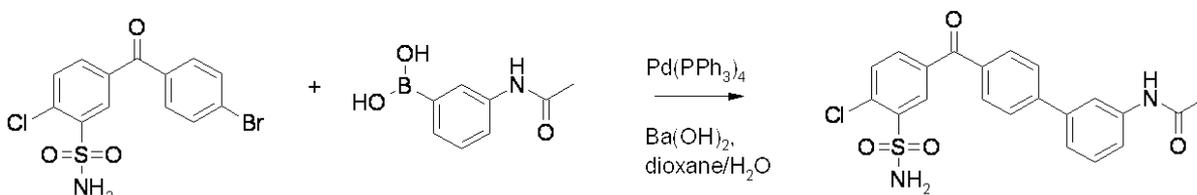


50

MS (m/z) : 385 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
として：C、58.99；H、3.91；N、7.24、測定値：C、59.30；H、3.  
78；N、7.33。融点228 - 230。

【0380】

N - [ 4' - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - ビフェニル - 3 - イル ] - アセトアミド  
【化112】



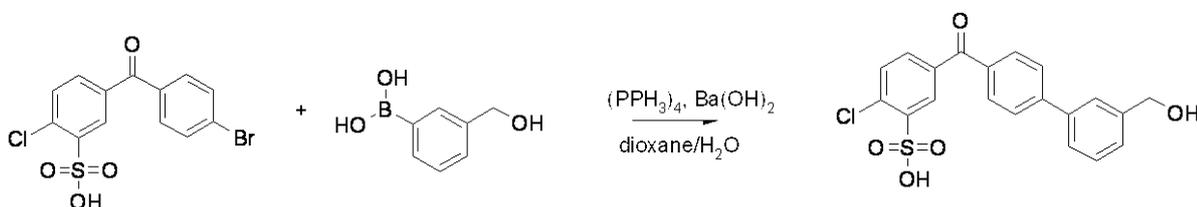
10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23 (s, 3H)、5.2 (s, 2H)、7.38 - 8.0 (m, 10H)、8.5 (s, 1H)。MS (m/z) : 429 (M + 1)。元素分析：計算値：C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして；C、58.81；H、4.00；N、6.53、測定値：C、58.99；H、3.90；N、6.19。

【0381】

2 - クロロ - 5 - ( 3' - ヒドロキシメチル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼン  
スルホン酸  
【化113】

20

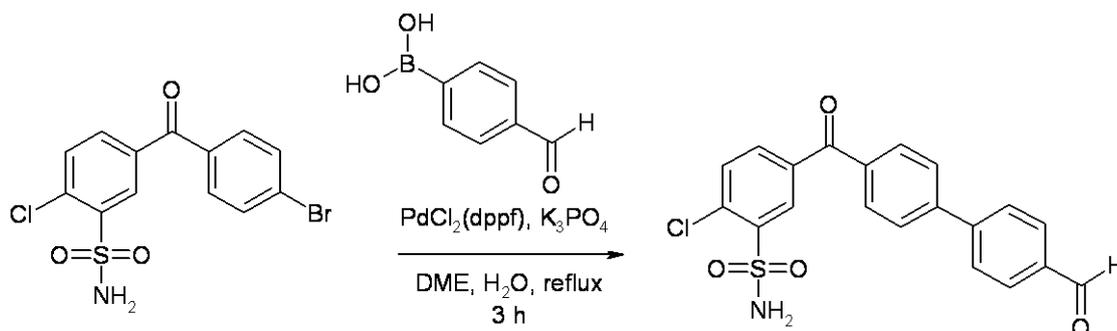


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4.81 (s, 2H)、5.17 (s, 2H)、7.40 - 7.90 (m, 9H)、8.01 (d, 1H, J = 8 Hz)、8.53 (s, 1H)。MS (m/z) : 400 (M - 1)。

30

【0382】

2 - クロロ - 5 - ( 4' - ホルミル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼン  
スルホン  
アミド  
【化114】



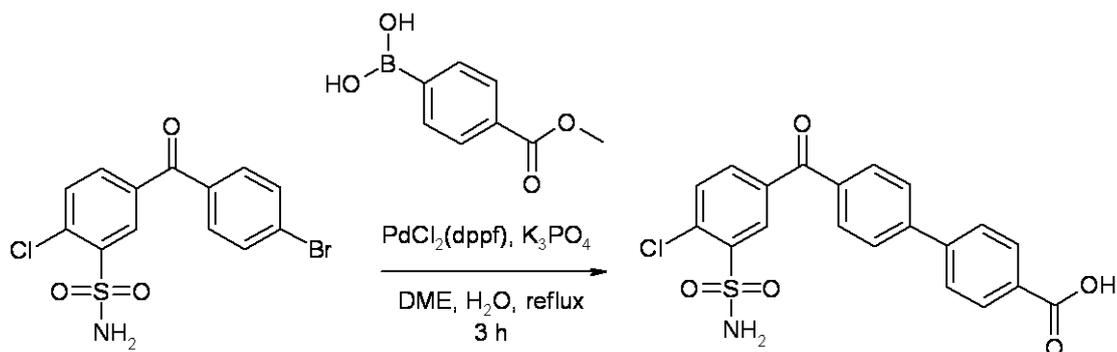
40

MS (m/z) : 398 (M - 1)。

【0383】

4' - ( 4 - クロロ - 3 - スルファモイル - ベンゾイル ) - ビフェニル - 4 - カルボン酸

## 【化 1 1 5】



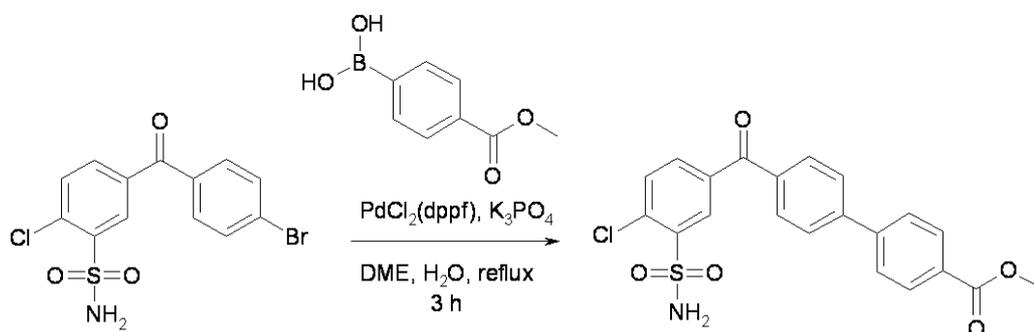
10

MS (m/z) : 414 (M - 1)。元素分析：計算値： $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{S}$ として：C、57.76；H、3.39；N、3.37。測定値：C、57.45；H、3.05；N、3.25。

## 【0384】

4'-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

## 【化 1 1 6】



20

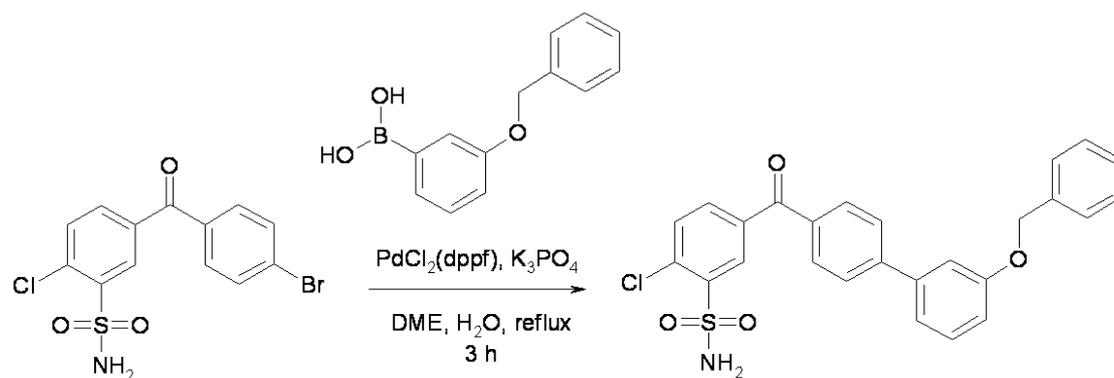
MS (m/z) : 428 (M - 1)。元素分析：計算値： $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ として：C、58.67；H、3.75；N、3.26。測定値：C、58.29；H、3.72；N、3.20。

30

## 【0385】

5-(3'-ベンジルオキシ-ビフェニル-4-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 1 7】



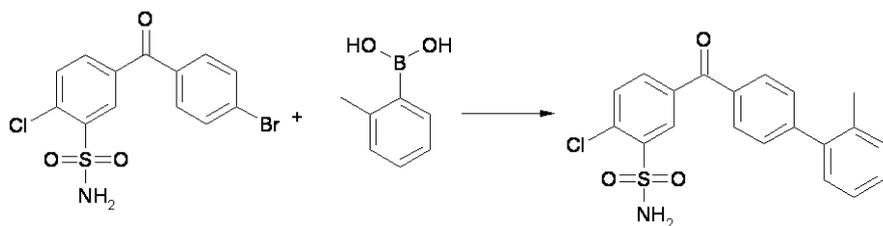
40

MS (m/z) : 476 (M - 1)。

## 【0386】

2-クロロ-5-(2'-メチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化118】



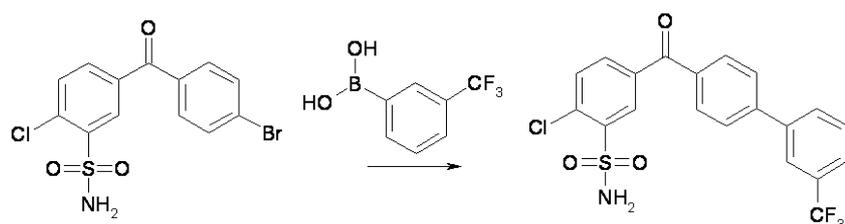
MS (m/z) : 384 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Sとして：C、62.25；H、4.18；N、3.63、測定値：C、62.64；H、4.18；N、3.63。融点98 - 100。

10

## 【0387】

2 - クロロ - 5 - ( 3' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化119】



20

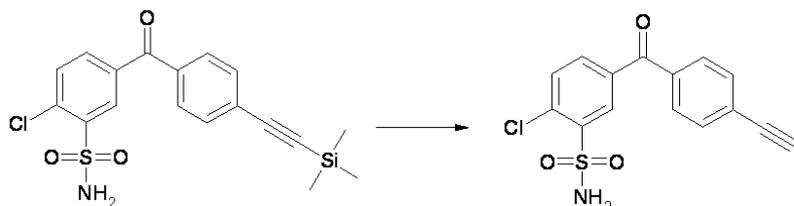
MS (m/z) : 438 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Sとして：C、54.62；H、2.98；N、3.18、測定値：C、55.27；H、2.97；N、2.84。融点75 - 77。

## 【0388】

次の2つの実施例もまた、パラジウム介在のクロスカップリングを介して調製した。

2 - クロロ - 5 - ( 4 - エチニル - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化120】



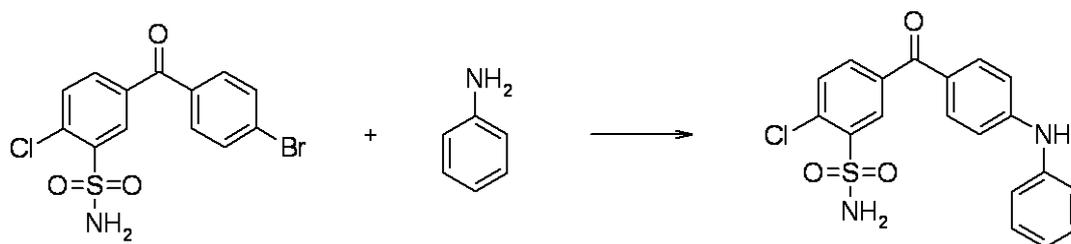
30

MS (m/z) : 318 (M - 1)。元素分析：計算値：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Sとして：C、56.34；H、3.15；N、4.38、測定値：C、56.19；H、2.88；N、4.24。融点147 - 149。

## 【0389】

2 - クロロ - 5 - ( 4 - フェニルアミノ - ベンゾイル ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化121】



40

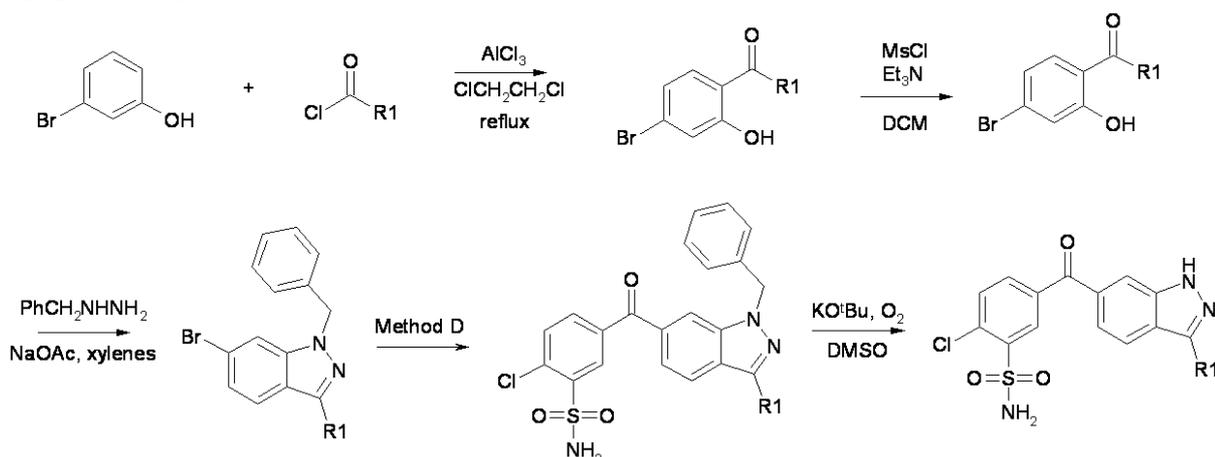
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.2 (br, 2H)、6.18 (br, 1H)、7.02 (d, 2H, J = 8 Hz)、7.12 - 7.45 (m, 5H)、7.6 - 7.8 (m, 3H)、7.90 (dd, 1H)、8.41 (s, 1H)。MS (m/z) : 387 (M + 1)。

50

【0390】

実施例54：インダゾールアナログの一般的合成

【化122】



10

20

アシル化 - フリエス転位の典型的な方法

3-ブロモフェノール(1.0当量)の塩化メチレン(5倍容量)の溶液に、塩化アルミニウム(1.5当量)を、つづいて酸クロリド(1.0当量)を加える。該混合物を2-3時間加熱還流し、室温に冷却し、該混合物を氷および2N HClを含むビーカーにゆっくりと注ぎ、塩化メチレンで抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、粗固体に濃縮し、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製する。

【0391】

メシレート形成の一般的な方法

フェノール(1.0当量)のジクロロメタン(5倍容量)中溶液に、トリエチルアミン(2.0当量)を加える。得られた溶液を0℃に冷却し、メチルスルホニルクロリド(1.1当量)を滴下する。該反応物を室温で(30分間ないし18時間)攪拌し、1N HCl中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製する。

30

【0392】

インダゾール形成の一般的な方法

メシレート(1.0当量)をベンジルヒドラジン塩酸塩(1.5当量)および酢酸ナトリウム(3.0当量)/キシレン(6倍容量)と合わせる。該混合物をDean-Stark装置にて反応が完了するまで還流させる。反応物を室温に冷却し、1N HClに注ぎ、トルエンで抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗インダゾールを得、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製する。

【0393】

N-脱ベンジル化の一般的な方法

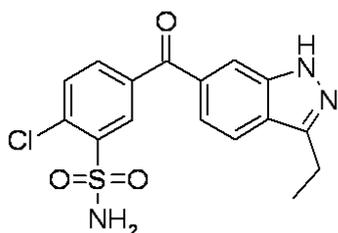
ベンジル-インダゾールをジメチルスルホキシドに溶かし、カリウムtert-ブトキシド(テトラヒドロフラン中1M溶液)を室温に加える。ついで、酸素を該溶液に5分間通気する。該反応物を室温で18時間攪拌する。反応物を水性飽和塩化アンモニウムでクエンチさせ、ついで酢酸エチルで3回抽出する。合した有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、脱保護したインダゾールを得る。

40

【0394】

実施例55：2-クロロ-5-(3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 2 3】



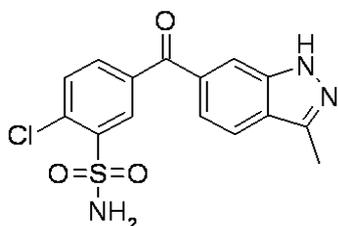
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (t, 3H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 3.06 (q, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 5.24 (2H), 7.57 (d, 1H,  $J = 0.16\text{ Hz}$ ), 7.71 (d, 1H,  $J = 0.16\text{ Hz}$ ), 7.86 - 7.82 (m, 4H), 8.52 (s, 1H)。MS ( $m/z$ ): 364 ( $M + 1$ )。

10

## 【0395】

実施例 56: 2-クロロ-5-(3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 2 4】



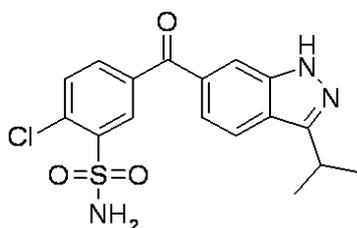
20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD) 2.61 (s, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (1H), 7.88 (1H), 7.98 (1H), 8.48 (1s, 1H)。MS ( $m/z$ ): 350 ( $M + 1$ )。

## 【0396】

実施例 57: 2-クロロ-5-(3-イソプロピル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 2 5】



30

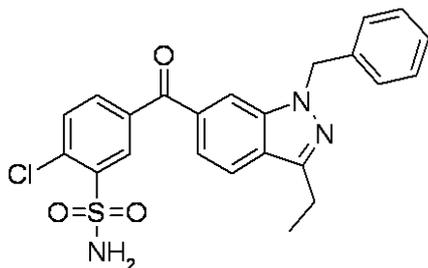
$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.48 (d, 6H,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 3.47 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 7.55 (d, 1H,  $J = 4\text{ Hz}$ ), 7.71 (d, 1H,  $J = 4\text{ Hz}$ ), 7.86 - 7.89 (m, 2H), 8.01 (d, 1H,  $J = 4\text{ Hz}$ ), 8.52 (s, 1H)。MS ( $m/z$ ): 378 ( $M + 1$ )。

40

## 【0397】

実施例 58: 5-(1-ベンジル-3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 2 6】



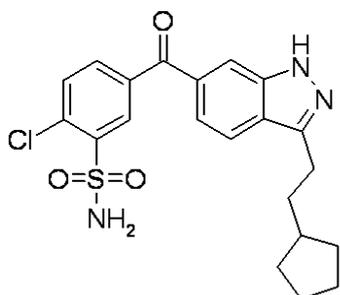
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (t, 3H,  $J = 7.7$  Hz), 3.06 (q, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 5.15 (m, 2H), 5.58 (2H), 7.19 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.28 - 7.86 (m, 8H), 8.48 (d, 1H,  $J = 4$  Hz). MS ( $m/z$ ): 454.1 ( $M+1$ ).

10

## 【0398】

実施例 59: 2-クロロ-5-[3-(2-シクロペンチル-エチル)-1H-インダゾール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 2 7】



20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (m, 2H), 1.5 - 1.7 (m, 6H), 1.85 (m, 5H), 3.03 (t, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.56 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 7.70 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.0 (1H), 8.5 (s, 1H). MS ( $m/z$ ): 432 ( $M+1$ ).

30

## 【0399】

次の表 1 は代表的化合物の MMP 0 2 および MMP 1 3 に対する阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値) を示す。

【表 1 - 1】

実施例 番号	IUPAC 名	MMP02 IC <sub>50</sub> (μM)	MMP13 IC <sub>50</sub> (μM)	MW (計算値)	MW (測定値)
1	3-(4-メトキシ-ベン ゾイル)-ベンゼンス ルホンアミド	1.92	2.49	291.33	290 (M-1)
2	2-フルオロ-5-(4-メ トキシ-ベンゾイル) -ベンゼンスルホン アミド	2.41	1.59	309.32	308 (M-1)
3	2-クロロ-5-(4-メト キシ-ベンゾイル)- ベンゼンスルホン アミド	5.18	2.02	325.77	326 (M+1)
4	2,3-ジフルオロ-5-( 4-メトキシ-ベンゾ イル)-ベンゼンスル ホンアミド	4.68	5.73	325.77	326 (M-1)
5	5-(4-メトキシ-ベン ゾイル)-2-ニトロ- ベンゼンスルホン アミド	1.06	1.39	336.33	335 (M-1)
6	5-(4-メトキシ-ベン ゾイル)-2-メチル- ベンゼンスルホン アミド	2.78	4.51	360.22	306 (M+1)
7	5-(4-メトキシ-ベン ゾイル)-2-メチルス ルファニル-ベンゼ ンスルホンアミド	2.36	3.72	360.22	336 (M-1)
8	2-メタンスルフィ ニル-5-(4-メトキシ -ベンゾイル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	4.48	10.74	336.33	352 (M-1)
9	2-メタンスルホニ ル-5-(4-メトキシ- ベンゾイル)-ベンゼ ンスルホンアミド	2.93	11.35	305.36	368 (M-1)
10	3-[3-(2-メチル-ピ リジン-4-イル)-1H -インドール-6-カ ルボニル]-ベンゼン スルホンアミド	3.4	0.03	391.45	390 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 2】

11	3-{3-[2-(3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド	3.95	0.075	449.53	450 (M+1)
12	2-クロロ-5-(4-メトキシ-ベンゾイル)-N-フェネチル-ベンゼンスルホンアミド	9.13	3.04	429.93	430.0 (M+1)
13	2-クロロ-N-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-5-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	8.8	6.9	447.92	448.0 (M+1)
14	3-{3-[2-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド	0.8	0.01	504.61	505 (M+1)
15	2-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	5.16	10	311.75	310 (M-1)
16	2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	5.94	4.9	341.77	342 (M+1)
17	2-クロロ-5-(4-イソプロトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	2.30	3.71	355.8	354 (M-1)
18	2-クロロ-5-[4-(3-メチル-プロトキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	0.7	0.6	367.85	368 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 3】

19	2-クロロ-5-[4-(3-フェニル-プロポキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	1.58	1.22	367.85	366 (M-1)
20	2-クロロ-5-(4-ペンチルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	11	13.6	351.81	350 (M-1)
21	2-クロロ-5-(4-ヘキシルオキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	4.73	0.86	381.88	380 (M-1)
22	5-(4-プロモ-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	14	2.05	429.93	430 (M+1)
23	5-(4-プロモ-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	4.15	0.95	381.88	382 (M+1)
24	2-クロロ-5-(3-メチル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	9.16	2.1	395.91	396 (M+1)
25	2-クロロ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	2.17	5.3	374.64	448 (M-1)
26	5-(4-tert-ブチル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	17.2	10.53	309.77	308 (M-1)
27	2-クロロ-5-(4-シクロプロピル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	7.46	9.64	379.74	378 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 4】

28	2-クロロ-5-(4-シクロペンチル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	4.26	4.49	381.85	350 (M-1)
29	2-クロロ-5-(4-シクロヘキシル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	13.26	11.32	381.85	352 (M+1)
30	2-クロロ-5-(4-トリメチルシラニルエチニル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	1.23	1.69	335.81	334 (M-1)
31	2-クロロ-5-(4-エチニル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	10.44	12.41	363.87	370 (M-1)
32	2-クロロ-5-(4-フェニルエチニル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	8.3	10.02	377.89	376 (M-1)
33	4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-プロピル-ベンズアミド	>30	2.59	391.95	390 (M-1)
34	4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-フェニル-ベンズアミド	2.51	4.71	319.77	318 (M-1)
35	N-ベンジル-4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ベンズアミド	6.89	0.84	395.87	394 (M-1)
36	4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド	14.9	8.54	380.85	387 (M+1)
37	4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-(4-フェニル-ブチル)-ベンズアミド	22.8	8.9	414.87	415 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 5】

38	2-クロロ-5-(4-ナフトレン-2-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	14.54	8.58	428.9	427 (M-1)
39	2-クロロ-5-(4-チオフェン-2-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	13.3	9.06	443.91	442.0 (M-1)
40	2-クロロ-5-(4-チオフェン-3-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	>30	7.06	470.98	471 (M+1)
41	2-クロロ-5-(4-ピリジン-3-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	>9	7.52	421.91	420 (M-1)
42	2-クロロ-5-(4-ピリジン-4-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	0.51	1.5	377.87	376 (M-1)
43	2-クロロ-5-[4-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	0.30	0.38	377.87	376 (M-1)
44	2-クロロ-5-(4-シアノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	0.62	0.56	372.83	371 (M-1)
45	5-(2-ブロモ-4-メチル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	0.053	0.08	372.83	371 (M-1)
46	5-(4-ブロモ-2-メチル-ベンゾイル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	0.15	0.21	407.28	406 (M-1)
47	2-クロロ-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	17.3	11.1	320.76	319 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 6】

48	2-クロロ-5-(2,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	>30	25.3	388.67	386 (M-1)
49	5-ベンゾイル-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	>30	24.8	388.67	386 (M-1)
50	2-クロロ-5-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	24.3	21.3	343.76	342 (M-1)
51	2-クロロ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	14.6	18.7	329.74	330 (M+1)
52	N-tert-ブチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ベンズアミド	29.1	21.3	355.8	356 (M+1)
53	2-クロロ-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	>30	>30	295.75	294 (M-1)
54	4-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-N-フェネチル-ベンズアミド	23.4	27.1	329.74	330 (M+1)
55	2-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	25.5	27.5	313.74	312 (M-1)
56	2-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	>30	26.7	394.88	395 (M+1)
57	2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	>30	21.2	392.86	393 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 7】

58	2-クロロ-5-(4-イソ ブトキシ-ベンゾイ ル)-ベンゼンスルホ ンアミド	>30	24.2	442.92	443 (M+1)
59	5-(ピフェニル-4-カ ルボニル)-2-クロロ -ベンゼンスルホン アミド	1.16	2.63	371.85	370 (M-1)
60	2-クロロ-5-(3'-メ チル-ピフェニル-4 -カルボニル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	6.31	5.44	385.87	384 (M-1)
61	2-クロロ-5-(4'-メ チル-ピフェニル-4 -カルボニル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	1.1	1.02	385.87	384 (M-1)
62	2-クロロ-5-(4'-ト リフルオロメチル- ピフェニル-4-カル ボニル)-ベンゼンス ルホンアミド	2.21	0.83	439.84	438 (M-1)
63	2-クロロ-5-(4'-エ チル-ピフェニル-4 -カルボニル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	2.05	0.38	399.9	398 (M-1)
64	2-クロロ-5-(2'-フ ルオロ-ピフェニル -4-カルボニル)-ベ ンゼンスルホンア ミド	4.05	7.55	389.84	388 (M-1)
65	2-クロロ-5-(4'-フ ルオロ-ピフェニル -4-カルボニル)-ベ ンゼンスルホンア ミド	1.18	1.61	389.84	388 (M-1)
66	2-クロロ-5-(4'-ク ロロ-ピフェニル-4 -カルボニル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	0.72	0.63	406.29	405 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 8】

67	5-(3'-ブromo-ビフェニル-4-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	10.2	5.29	450.74	488 (M-1)
68	2-クロロ-5-(3'-ニトロ-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	3.44	3.15	416.84	387 (M+1)
69	5-(3'-アミノ-ビフェニル-4-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	1.37	2.41	386.86	385 (M-1)
70	N-[4'-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド	11.43	4.01	428.9	429 (M+1)
71	2-クロロ-5-(3'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホン酸	1.09	1.4	402.86	400 (M-1)
72	2-クロロ-5-(4'-ホルミル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.18	0.13	399.86	398 (M-1)

10

20

30

【表 1 - 9】

73	4'-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ビフェニル-4-カルボン酸	0.98	0.61	415.86	414 (M-1)
74	4'-(4-クロロ-3-スルファモイル-ベンゾイル)-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル	0.93	0.24	429.88	428 (M-1)
75	2-クロロ-5-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	>30	25.9	439.84	476 (M-1)
76	5-(ビフェニル-4-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	21.7	12.0	371.85	384 (M-1)
77	2-クロロ-5-(3'-メチル-ビフェニル-4-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	29.1	23.1	385.87	438 (M-1)
78	2-クロロ-5-(4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	0.27	0.35	338.82	339 (M+1)
79	2-クロロ-5-(4-ジエチルアミノ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	5.72	10.42	366.87	367 (M+1)
80	2-クロロ-5-(4-ピロリジン-1-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	0.055	0.113	364.85	365 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 10】

81	2-クロロ-5-[4-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	1.31	1.01	362.84	361 (M-1)
82	2-クロロ-5-(4-ピロール-1-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	1.15	0.86	360.82	359 (M-1)
83	2-クロロ-5-(4-ピペリジン-1-イル-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド	0.87	1.77	378.88	379 (M+1)
84	2-クロロ-5-[4-(3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	1.35	7.54	392.91	393 (M+1)
85	2-クロロ-5-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	2.05	0.57	454.98	453 (M-1)

10

20

【表 1 - 1 1】

86	5-[4-(4-ベンジル- ピペリジン-1-イル)- ベンゾイル]-2-ク ロロ-ベンゼンスル ホンアミド	>30	7.67	469.01	470 (M+1)
87	2-クロロ-5-[4-(4- メチル-ピペラジン -1-イル)-ベンゾイ ル]-ベンゼンスルホ ンアミド	1.74	1.19	393.9	394 (M+1)
88	2-クロロ-5-(4-モル ホリン-4-イル-ベン ゾイル)-ベンゼン スルホンアミド	0.96	1.84	380.85	381 (M+1)
89	2-クロロ-5-[4-(2- オキソ-アゼチジン -1-イル)-ベンゾイ ル]-ベンゼンスルホ ンアミド	2.06	3.34	364.81	365 (M+1)
90	5-(4-アゼパン-1-イ ル-ベンゾイル)-2- クロロ-ベンゼンス ルホンアミド	13.8	10.8	392.91	393 (M+1)
91	2-クロロ-5-(4-メト キシ-ベンゾイル)- N-[2-(4-ニトロ-フ ェニル)-エチル]-ベ ンゼンスルホンア ミド	>30	22.5	474.92	391 (M+1)
92	2-クロロ-5-(4-フェ ニルアミノ-ベンゾ イル)-ベンゼンスル ホンアミド	22.8	20.7	386.86	387 (M+1)
93	2-クロロ-5-(ナフト レン-2-カルボニル) -ベンゼンスルホン アミド	26.5	13.71	345.81	344 (M-1)
94	2-クロロ-5-(インダ ン-5-カルボニル)- ベンゼンスルホン アミド	23.5	22.6	335.81	336 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

95	2-クロロ-5-(1H-ピロール-3-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	3.97	6.21	284.72	285 (M+1)
96	2-クロロ-5-(チオフェン-2-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	10	14.7	301.77	300.0 (M-1)
97	5-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	1.21	0.63	335.77	334 (M-1)
98	2-クロロ-5-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	2.25	8.31	349.8	348 (M-1)
99	2-クロロ-5-(3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.27	0.25	363.83	364 (M+1)
100	2-クロロ-5-(3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.26	0.25	349.8	350 (M+1)
101	2-クロロ-5-(3-イソプロピル-1H-インダゾール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	6.35	3.65	377.85	378 (M+1)
102	5-(9H-カルバゾール-2-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	1.01	2.71	384.84	385 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

103	7-(4-クロロ-3-スル ファモイル-ベンゾ イル)-1,3,4,5-テト ラヒドロ-ピリド[4, 3-b]インドール-2- カルボン酸 エチル エステル	0.85	0.36	461.93	462 (M+1)
104	8-(4-クロロ-3-スル ファモイル-ベンゾ イル)-1,3,4,5-テト ラヒドロ-ピリド[4, 3-b]インドール-2- カルボン酸 エチル エステル	21.45	1.9	461.93	462 (M+1)
105	2-クロロ-5-(1-オキ ソ-2,3,4,9-テトラ ヒドロ-1H-ペー ター-カルボリン-7-カル ボニル)-ベンゼンス ルホンアミド	8	9	403.85	402.0 (M-1)
106	2-クロロ-5-[2-(2,2 -ジメチル-プロピ オニル)-2,3,4,9-テ トラヒドロ-1H-ペ ーター-カルボリン-6 -カルボニル]-ベン ゼンスルホンアミ ド	>2.7	0.95	473.98	472.1 (M-1)

10

20

30

【表 1 - 1 4】

107	2-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.027	0.069	416.89	417 (M+1)
108	2-クロロ-5-(1-エチル-2-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	2.9	4.11	430.91	431 (M+1)
109	2-クロロ-5-[4-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-3-フルオロ-ベンゾイル]-ベンゼンスルホンアミド	21.8	19.9	406.87	407 (M+1)

10

20

【表 1 - 15】

110	2-クロロ-5-(2,3-ジ ヒドロ-1H-インド ール-5-カルボニル) -ベンゼンスルホン アミド	12.0	16.1	336.8	335 (M-1)
111	5-(1-ベンジル-3-エ チル-1H-インダゾ ール-6-カルボニル) -2-クロロ-ベンゼ ンスルホンアミド	>30	25.3	453.95	454 (M+1)
112	2-クロロ-5-[3-(2- シクロペンチル-エ チル)-1H-インダゾ ール-6-カルボニル] -ベンゼンスルホン アミド	2.95	0.129	431.94	432 (M+1)
113	2-クロロ-5-(1H-イ ンドール-3-カルボ ニル)-ベンゼンスル ホンアミド	8.94	3.08	334.78	333 (M-1)
114	2-クロロ-5-(1-メチ ル-1H-インドール- 5-カルボニル)-ベン ゼンスルホンアミ ド	3.31	3.13	348.81	347 (M-1)
115	2-クロロ-5-(1H-イ ンドール-6-カルボ ニル)-ベンゼンスル ホンアミド	0.218	0.178	334.78	333 (M-1)
116	2-クロロ-5-(1H-イ ンドール-5-カルボ ニル)-ベンゼンスル ホンアミド	15.4	15.3	334.78	335 (M+1)
117	2-クロロ-5-[1-(3- メチル-ブチル)-1H -インドール-5-カル ボニル]-ベンゼン スルホンアミド	26.7	23.0	404.92	403 (M-1)
118	2-クロロ-5-(3-フェ ニル-1H-インドー ル-6-カルボニル)- ベンゼンスルホン アミド	2.00	1.03	410.88	409 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 16】

119	2-クロロ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	24	6.04	440.91	439 (M-1)
120	2-クロロ-5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	1.9	0.95	428.87	427 (M-1)
121	5-[3-(3-アセチル-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	3.9	0.59	452.92	452 (M-1)
122	5-[3-(4-アセチル-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	12.5	1.45	452.92	451 (M-1)
123	2-クロロ-5-[3-(3-メタンスルホニル-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	5.02	0.39	488.97	487 (M-1)
124	2-クロロ-5-[3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	19.7	0.54	488.97	487 (M-1)

10

20

30

【表 1 - 17】

125	2-クロロ-5-[3-(4-エタンスルホニルフェニル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	>30	1.01	503	501 (M-1)
126	5-(3-ビフェニル-4-イル-1H-インドール-6-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	22.8	10	486.98	485 (M-1)
127	2-クロロ-5-(3-チオフェン-3-イル-1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	4.6	1.6	416.91	415 (M-1)
128	5-[3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	6.9	0.16	458.95	451 (M-1)
129	5-(1H,1'H-[3,5']ピンドリル-6-カルボニル)-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド	2.95	1.65	449.92	447 (M-1)
130	2-クロロ-5-(3-ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	2.62	0.24	411.87	410 (M-1)
131	2-クロロ-5-(3-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	4	0.195	412.86	411 (M-1)
132	2-クロロ-5-[3-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	16	0.73	524	522 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 18】

133	2-クロロ-5-[3-(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	23	0.30	429.89	428 (M-1)
134	2-クロロ-5-[3-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	23	0.10	476.34	474 (M-1)
135	2-クロロ-5-(3-ピリジン-4-イル-1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	1.05	0.09	411.87	410 (M-1)
136	2-クロロ-5-[3-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	18	0.25	446.31	444 (M-1)
137	2-クロロ-5-[3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	3.45	0.041	425.9	424 (M-1)
138	2-クロロ-5-[3-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	3.55	0.06	439.92	438 (M-1)
139	2-クロロ-5-[3-(2-シクロプロピル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	4.15	0.068	451.94	450 (M-1)
140	2-クロロ-5-[3-[2-(3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	0.36	0.007	483.98	482 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 19】

141	2-クロロ-5-{3-[2-(3-ホルホルン-4-イル-プロピル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド	1.1	0.02	539.06	539 (M+1)
142	2-クロロ-5-{3-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド	0.2	0.017	498.99	497 (M-1)
143	2-クロロ-5-{3-[2-(2-ホルホルン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニル}-ベンゼンスルホンアミド	2.85	0.15	541.03	539 (M-1)
144	2-フルオロ-5-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.39	0.3	318.33	317 (M-1)
145	5-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	0.20	0.1	314.37	313 (M-1)
146	3-(1H-インドール-6-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	0.24	0.2	300.34	299 (M-1)
147	2-メチル-5-[3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	2.4	0.02	405.48	404 (M-1)

10

20

30

40

## 【0400】

## 他の実施態様

他の実施態様も当業者に明らかであろう。上記した詳細な説明は、発明を明確とするものであり、例示にすぎないことが分かるであろう。本発明の精神および範囲は上記した実施例に限定されるものではなく、添付する特許請求の範囲に含まれるものである。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2009/053390
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07C311/16 A61K31/18 A61P29/00 C07C317/24 C07C323/67 C07D207/20 C07D209/08 C07D211/24 C07D213/40 C07D235/06 C07D295/116 C07D333/18 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 288 199 A1 (SHIONOGI) 5 March 2003 (2003-03-05) claim 1; table 16	1-16
A	US 6 277 987 B1 (KUKKOLA PAIVI JAANA [US] ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) cited in the application claims 1,20	1-16
X	GB 893 072 A (J.R. GEIGY) 4 April 1962 (1962-04-04) page 6, lines 64-65,74-77,85-95,98-99,104-107 page 8, lines 73-74; examples 3,6,7,9-11 -/-	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 July 2009		Date of mailing of the international search report 31/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer English, Russell

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/EP2009/053390

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. RUGGLI, ET AL.: "Die Säurechloride der m-Sulfo-benzoesäure und ihre Umsetzungen mit Aminen und Phenolen" HELVETICA CHIMICA ACTA, 1941, pages 197-212, XP001024643 VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL, CH ISSN: 0018-019X page 211, lines 22-30	1-3
X	W.J. HUDAK, ET AL.: "Aminoalkenylbenzenesulphonamides with hypotensive and histamine-releasing properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 5, September 1970 (1970-09), pages 895-900, XP002537940 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US ISSN: 0022-2623 compound 32	1-3
X	US 4 156 732 A (H.-J. LANG, ET AL.) 29 May 1979 (1979-05-29) claims 1-11; examples	1-2, 11, 14
X	US 4 940 793 A (F. BOTRÉ, ET AL.) 10 July 1990 (1990-07-10) columns 1-2; examples 3, 9, 13, 14	1-2, 11, 14
X	C. BOTRÉ, ET AL.: "Synthesis and inhibitory activity on carbonic anhydrase of some new sulpiride analogs studied by means of a new method" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 10, October 1986 (1986-10), pages 1814-1820, XP002537896 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US ISSN: 0022-2623 table III; compounds 11, 13-15, 26	1-2, 11, 14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/053390

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1288199	A1	05-03-2003	AU 4882101 A 12-11-2001
			WO 0183431 A1 08-11-2001
			US 2003158155 A1 21-08-2003
US 6277987	B1	21-08-2001	NONE
GB 893072	A	04-04-1962	NONE
US 4156732	A	29-05-1979	AU 3728978 A 03-01-1980
			DE 2727802 A1 19-04-1979
			DK 278178 A 22-12-1978
			EP 0000128 A1 10-01-1979
			IT 1096492 B 26-08-1985
			JP 54009259 A 24-01-1979
			ZA 7803511 A 27-06-1979
US 4940793	A	10-07-1990	EP 0171636 A1 19-02-1986
			IT 1176613 B 18-08-1987
			JP 61056167 A 20-03-1986

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	4 C 0 6 9
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40	4 C 0 8 4
C 0 7 D 295/10 (2006.01)	C 0 7 D 295/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/402 (2006.01)	A 6 1 K 31/402	4 C 2 0 4
C 0 7 D 207/20 (2006.01)	C 0 7 D 207/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	4 H 0 0 6
C 0 7 D 211/14 (2006.01)	C 0 7 D 211/14	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	C 0 7 D 295/10	A
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
C 0 7 D 207/333 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 333/22 (2006.01)	C 0 7 D 207/333	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	C 0 7 D 333/22	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
C 0 7 D 209/86 (2006.01)	C 0 7 D 235/08	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	C 0 7 D 209/86	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 221/06 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 S
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 M
C 0 7 D 209/04 (2006.01)	C 0 7 D 221/06	
C 0 7 D 209/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 209/04	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	C 0 7 D 209/08	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 213/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	C 0 7 D 213/50	
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	A
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
			A 6 1 P	3/04	
			A 6 1 P	9/12	
			A 6 1 P	29/00	1 0 1
			A 6 1 K	45/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72) 発明者 クラウス・エーアハルト  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72) 発明者 レスリー・ワイトン・マクワイア  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72) 発明者 パスカル・リゴリエ  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72) 発明者 オリヴィエ・ロジェル  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72) 発明者 マイケル・シュルツ  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72) 発明者 ルーベン・アルバート・トマシ  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C023 DA02 DA05  
4C054 AA02 BB01 CC03 DD01 EE01 EE03 EE08 FF01 FF05 FF08  
4C055 AA01 BA01 BA06 BA28 BB04 BB16 CA01 CA02 CA08 CA18  
CB04 CB09 FA01 FA32  
4C063 AA01 BB01 CC12 CC29 CC92 DD06 EE01  
4C065 AA05 AA18 BB04 CC09 DD02 HH01 HH09 JJ01 JJ04 KK04  
PP03 QQ05  
4C069 AB02 AC06 BB02 BB08 BB12 BB28 CC02  
4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA32 MA35 MA37 MA41  
MA52 MA58 MA60 MA63 NA05 NA14 ZA16 ZA34 ZA37 ZA42  
ZA51 ZA59 ZA67 ZA70 ZA75 ZA81 ZA97 ZB15 ZB26 ZC75  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC06 BC07 BC12 BC13 BC17 BC21  
BC31 BC37 BC42 BC50 BC73 CB05 GA04 GA08 GA09 MA01  
MA02 MA04 MA13 MA22 MA23 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41  
MA43 MA52 MA58 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA16 ZA34  
ZA37 ZA42 ZA45 ZA51 ZA67 ZA70 ZA75 ZA81 ZA97 ZB15  
ZB26 ZC20 ZC75  
4C204 BB01 BB09 CB03 CB25 DB01 EB01 FB01 FB08 GB15  
4C206 AA01 AA02 AA03 JA13 MA02 MA04 MA33 MA37 MA42 MA43  
MA48 MA52 MA55 MA56 MA57 MA61 MA63 MA72 MA78 MA80  
MA83 MA86 NA05 NA14 ZA16 ZA34 ZA37 ZA42 ZA45 ZA51  
ZA59 ZA67 ZA75 ZA81 ZA97 ZB15 ZB26 ZC20 ZC75  
4H006 AA01 AA03 AB20 BR60 TA01 TA02 TB02 TC37