

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-533156

(P2008-533156A)

(43) 公表日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 333/34 (2006.01)	C07D 333/34 CSP	4C086
A61K 31/381 (2006.01)	A61K 31/381	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	

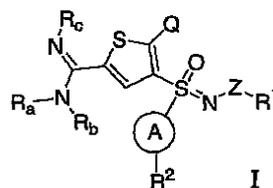
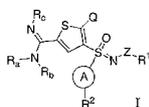
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-501978 (P2008-501978)	(71) 出願人	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(86) (22) 出願日	平成18年3月14日 (2006.3.14)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月14日 (2007.11.14)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/009196	(72) 発明者	スパシング, ナリン・エル アメリカ合衆国ペンシルベニア州1934 1エクストン・ロングリツジレーン302 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02006/101860		
(87) 国際公開日	平成18年9月28日 (2006.9.28)		
(31) 優先権主張番号	60/662, 518		
(32) 優先日	平成17年3月16日 (2005.3.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 補体-媒介疾患及び状態の処置のための新規なチオフェンスルホキシイミン

(57) 【要約】

【化1】



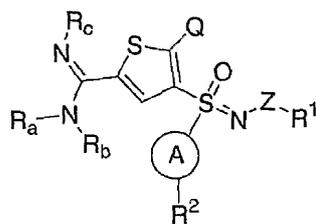
補体系カスケードの古典的経路により媒介される急性又は慢性疾患の症状を処置するための化合物が開示される。該化合物は式 I I の化合物、その溶媒和物、水和物、製薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグである；式中、 R_a 、 R_b 、及び R_c は、A、Z、Q、 R^1 及び R^2 と同じく、本明細書中で定義される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

[式中、

Z は -CO-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、-COCH₂-、-CONH- 又は直接結合であり、

ここでカルボニル炭素又は硫黄は窒素に結合しており；

Q は C₁-₄ アルキル、ハロゲン、アミノ、C₁-₆ アルキルチオ、C₂-₆ アルケニルチオ、C₁-₆ アルコキシ、トリフルオロメチル、メチルスルホニル又はベンジルチオであり；

R¹ は水素、C₁-₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロシクリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NO₂、-NR_dCOR_e、-CONR_dR_e、-NR_dSO₂R_e、-SO₂NR_dR_e、-NR_dCONHR_e、-R_d、-NR_dR_e、-CO₂R_d、-SO₂R_d 又は 1 個の R_d で置換されていることができるヘテロシクリルから独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができ；

20

R² は水素、ハロゲン、アリール又はヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリールは場合により：C(1-4) アルキル、-NR_fR_g、グアニジニルから独立して選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

A はアリール又はヘテロアリールであり；

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f 及び R_g は独立して水素、C₁-₄ アルキル、C₆-₁₀ アリール、C₁-₄ ヒドロキシアルキル、C₁-₄ アミノアルキル、モノ(C₁-₄) アルキルアミノ(C₂-₆) アルキル、ジ(C₁-₄) アルキルアミノ(C₂-₆) アルキル、カルボキシ(C₁-₄) アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、C₁-₄ アルコキシ、ヒドロキシ又は -CO₂R^w であり、ここで

30

R^w は水素、ヒドロキシ、C₁-₄ アルコキシ、シアノ、C₁-₄ アルコキシカルボニル、C₁-₄ アルキル、C₃-₈ シクロアルキル、フェニル又はベンジルである]

のラセミ又はホモキラル化合物あるいはその溶媒和物、水和物、製薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ。

【請求項 2】

Q が -SC(1-4) アルキルであり；

A がフェニルである

40

請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

Q が -SC(1-4) アルキルであり；

A がフェニルであり；

R¹ が水素、C₁-₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロシクリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NO₂、NR_dCOR_e、NR_dSO₂R_e、NR_dCONHR_e、R_d、NH₂、CO₂R_e、SO₂R_d、ヘテロシクリルから独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる

請求項 1 の化合物。

50

【請求項4】

Qが-S C₍₁₋₄₎アルキルであり；

Aがフェニルであり；

R_a、R_b及びR_cが水素であり；

R¹が水素、C₁₋₄アルキル、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、フランニル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル又は1,3,4-オキサジアゾリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NO₂、NR_dCOR_e、NR_dSO₂R_e、NR_dCONHR_e、R_d、NH₂、CO₂R_e、SO₂R_d、ヘテロシクリルから独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができる

請求項1の化合物。

【請求項5】

以下：

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(2-ニトロベンゼン-スルホニル)スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(3-アセトアミドベンゼン-スルホニル)スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(3-{N,N-ビスメタンスルホニル}アミノベンゼン-スルホニル)スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(3-ウレイドベンゼン-スルホニル)スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(3-メタンスルホンアミドベンゼン-スルホニル)スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-{3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼン-スルホニル}スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-{3-(オキサゾール-5-イル-ベンゼン-スルホニル}スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモ-ベンゼンスルホニル)-N-(m-スルホニル安息香酸)-スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモ-ベンゼンスルホニル)-N-(p-スルホニル安息香酸)-スルホキシアミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシイミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

5-プロモ-4[S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシイミノ]-チオフエン-2-カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-ノシルスルホキシイミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-アミジントリフルオロアセテート；

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-3-ニトロ-ベンゼンスルホキシイミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-アミジントリフルオロアセテート

10

20

30

40

50

;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - アミノフェニルスルホキシイミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アニリンスルホキシイミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - フェニルカルボニトリル) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - ベンズアミド) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

10

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - トリフルオロメチルベンゼン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ベンゼン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

20

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - グアニジノベンゼン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ; 及び

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート

より成る群から選ばれる化合物。

【請求項 6】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - p - トリル - ホルムアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート

30

である化合物。

【請求項 7】

以下 :

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - 3 - ニトロ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - 3 - アミノ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ;

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキシアミド) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート ; 及び

40

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (アシル - 3 - ピリジン - 4 - カルボキシアミド) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート

より成る群から選ばれる化合物。

【請求項 8】

以下 :

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (フェニルメタン - スルホニル) スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロア

50

セテート；

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (メタンスルホニル) - スルホキシアミノ] -
5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート
；及び

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ({ 2 - アミノフェニル } メタン - スルホニル)
スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジン
トリフルオロアセテート

より成る群から選ばれる化合物。

【請求項 9】

以下：

4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] -
N - (3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニ
ル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロアセテート；

4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシイミノ] -
5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート
；

4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] -
N - (4 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニ
ル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロアセテート；及び

4 - [S - [3 - (4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (3 - ニ
トロベンゼン - スルホニル) スルホキシイミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェ
ン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロアセテート

より成る群から選ばれる化合物。

【請求項 10】

以下：

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (2 - ピリジンスルホニル) - スルホキシアミ
ノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロ
アセテート；

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (m - スルホニルピリジル) - スルホキシアミ
ノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロ
アセテート；

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - N - (5 - メタンスルホニル
- 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - アセトアミドスルホキシイミノ] - 5 - メチル
スルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロアセテート；

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル - 5 - プロモ - 4 - クロロ 3 -
ピリジン) - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキ
シアミジンピストリフルオロアセテート；及び

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - [スルホニル - 7 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジ
ヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン)] - スルホキシアミノ] - 5 - メチルスル
ファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンピストリフルオロアセテート

より成る群から選ばれる化合物。

【請求項 11】

以下：

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (フェニル) - スルホキシアミノ] - 5 - メチ
ルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジントリフルオロアセテート；

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキシイミノ] - 5 - メチルスルファニル - チ
オフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル；及び

4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキシアミン) - 5 - メチルスルファニル - チオフェ
ン - 2 - カルボキシアミジン

より成る群から選ばれる化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキシアミンアセトアミド) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシアミジン
である化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容され得る担体又は希釈剤を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 1 4】

補体カスケードの古典的経路又は M B L 経路により媒介される急性又は慢性障害の症状の処置方法であって、そのような処置に必要な哺乳類に請求項 1 の複合補体阻害剤の治療的に有効な量を投与することを含んでなる方法。

10

【請求項 1 5】

該障害が炎症、組織損傷又は自己免疫疾患である請求項 1 4 の方法。

【請求項 1 6】

該炎症又は組織損傷が発作、心筋梗塞、出血性ショック又は手術あるいはそれらの組み合わせに続いて起こる請求項 1 5 の方法。

【請求項 1 7】

障害がクローン病の腸管炎症、再狭窄又は乾癬である請求項 1 4 の方法。

【請求項 1 8】

該化合物を臓器又は移植片の移植の前、その間又はその後に哺乳類に投与する請求項 1 4 の方法。

20

【請求項 1 9】

(1) I L - 2 を用いる哺乳類の処置、(2) 哺乳類における骨髄移植又は(3) 哺乳類における膵臓炎の開始の前、その間又はその後に、I L - 2 処置、骨髄移植又は膵臓炎の毒性及び副作用を減少させるのに有効な量で該化合物を哺乳類に投与する請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 0】

該障害が自己免疫疾患である請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 1】

該障害がアジソン病、I 型糖尿病、橋本甲状腺炎、全身性エリテマトーデスの糸球体腎炎及び皮膚病変、他の糸球体腎炎、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、グッドパスチャー症候群、グレーヴズ病、重症筋無力症、インスリン抵抗性、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、免疫複合体 - 誘導脈管炎糸球体腎炎、I I 型コラーゲン - 誘導関節炎、慢性関節リウマチ又はアレルギー性神経炎である請求項 1 4 の方法。

30

【請求項 2 2】

該障害が重症筋無力症 (M G)、慢性関節リウマチ又は全身性エリテマトーデスである請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 3】

該障害が神経変性疾患である請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 4】

該神経変性疾患が多発性硬化症 (M S)、ギャン - バレー症候群 (G B S)、ミラー - フィッシャー症候群 (M F S)、アルツハイマー病 (A D) 又は変種クロイツフェルト - ヤーコブ病 (v a r i a n t C r e u t z f e l d t - J a k o b d i s e a s e) (v C J D) である請求項 2 3 の方法。

40

【請求項 2 5】

該障害が成人呼吸促進症候群である請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 6】

該障害が敗血症性ショックである請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 7】

該障害が遺伝性血管性水腫、発作性夜間血色素尿症、創傷治癒、脳傷害、喘息、血液透

50

析、感染、皮膚病、炎症性腸疾患、骨粗しょう症、変形性関節症、熱傷 (thermal injury) (熱傷 (burns) 及び凍傷)、溶血性貧血又は心肺バイパスにおけるポンプ後症候群 (post pump syndrome) である請求項 14 の方法。

【請求項 28】

患者に請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる、患者における移植組織又は移植片の拒絶を減少させる方法。

【請求項 29】

患者に心不全、糖尿病、発作、パーキンソン病、アルツハイマー病、肝臓病、腎臓病、熱傷及び創傷より成る群から選ばれる障害のための治療の一部として移植組織又は移植片が与えられる請求項 28 の方法。

10

【請求項 30】

細胞移植の細胞が幹細胞、一次細胞、組織培養に由来する細胞、ランゲルハンス島細胞、インスリンを発現する細胞、グルコース - 調節ホルモンを発現する細胞又は糖尿病の処置に有用な因子を発現する細胞である請求項 29 の方法。

【請求項 31】

臓器を請求項 1 の複合補体阻害剤と接触させることを含んでなる、臓器保存溶液中における補体活性化を妨げるための方法。

【請求項 32】

装置を請求項 1 の複合補体阻害剤と接触させることを含んでなる、患者中への医学的装置の挿入に反応する補体活性化を妨げるための方法。

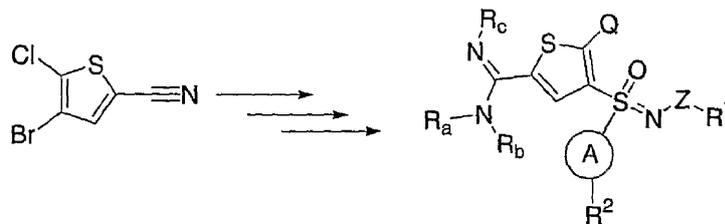
20

【請求項 33】

医学的装置がステント、プロテアーゼ、人工臓器又は人工関節である請求項 32 の方法。

【請求項 34】

【化 2】

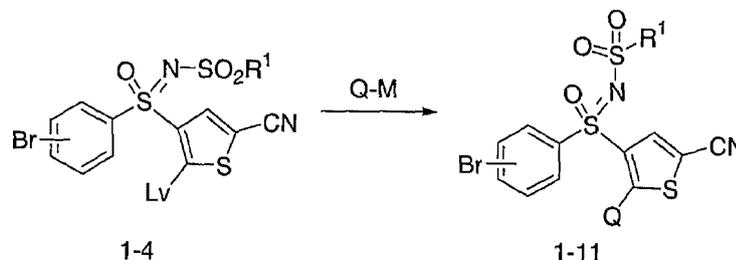


30

4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリルを式 I の化合物に転換することを含んでなる式 I の化合物の製造方法。

【請求項 35】

【化 3】

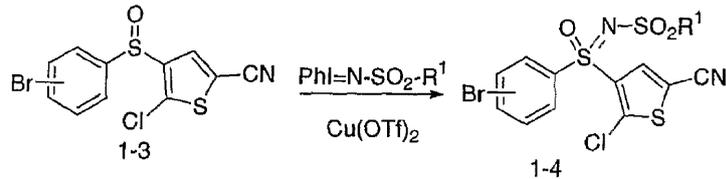


40

スルホキシイミン (1 - 4) を、M がアルカリのような金属である求核試薬、Q - M と反応させて、離脱基を置き換えることをさらに含んでなり；ここで Lv は Br、Cl、F 又は SO₂Me のような離脱基である請求項 34 の方法。

【請求項 36】

【化 4】

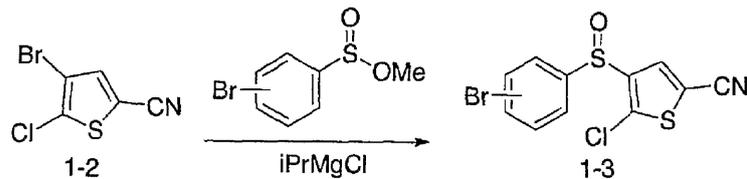


置換スルホニルイミノヨージナンによりスルホキシド (1 - 3) をスルホキシイミン (1 - 4) に酸化することをさらに含んでなり、ここで反応はアセトニトリルのような非プロトン性溶媒及び銅 (I I) トリフルオロメタンスルホネートのようなルイス酸の存在下で行なわれる請求項 3 5 の方法。

10

【請求項 3 7】

【化 5】



4 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (1 - 2) を塩化イソプロピルマグネシウムで処理し、続いてスルフィン酸メチルエステル、例えばメタ - プロモベンゼンスルフィン酸メチルエステルで処理してスルホキシド (1 - 3) を与えることをさらに含んでなる請求項 3 6 の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【関連出願へのクロスリファレンス】

【 0 0 0 1】

本出願は、2005年3月16日に申請された特許第60/662,518号明細書に関する米国暫定出願への優先権を請求し、その開示全体は本明細書の内容となる。

発明の背景

【技術分野】

30

【 0 0 0 2】

本発明は医薬化学の分野にある。特に本発明は新規な複素環式スルホキシイミン及び補体系の古典的経路中のプロテアーゼである酵素 C 1 s を阻害するためのそれらの使用；ならびに哺乳類における急性もしくは慢性障害の処置又は改善のためのこの阻害の使用を目的とする。

【背景技術】

【 0 0 0 3】

人体の免疫系にはバクテリア性、ウイルス性又は寄生虫性感染及び損傷に反応するためのいくつかの防御機構が備えられている。1つのそのような防御機構は補体系を含む。補体系は約30個の血漿及び膜タンパク質成分の複雑な系列から成り、それらの多くはプロテイナーゼである。この系の酵素は、活性化されると、免疫反応を調節し、標的細胞をライシスし、血管及び他の平滑筋細胞を刺激し、免疫複合体の輸送を助長し、マスト細胞の脱顆粒及びヒスタミンの放出を引き起こすアナフィラトキシンを生産し、補体系活性の領域に向かう白血球の化学走性（移動）を刺激し、Bリンパ球及びマクロファージを活性化し、且つ細胞の食作用及びライシスを誘導することにより、抗体の免疫学的に特異的な効果を非 - 特異的に補足する（非特許文献1；非特許文献2；特許文献1及び特許文献2）。

40

【 0 0 0 4】

補体系は「カスケード」として機能する。酵素カスケードは、不活性な酵素前駆体分子が膜 - 結合酵素による限られたタンパク質分解を介して活性化される時に開始される。小さいフラグメントは酵素前駆体から失われ、ナセント膜結合部位が露出される。次いで大

50

きなフラグメントは補体カスケードの次の機能的に活性な酵素として膜に結合する。各酵素は多くの酵素前駆体を活性化することができるので、系は血液凝固及び繊維素溶解において見られる反応に類似の増幅カスケードを形成する（非特許文献2）。

【0005】

補体系のタンパク質は、古典的、マンナン - 結合レクチン（MBL）及び第二経路と呼ばれる3つの相互 - 関連酵素カスケードを形成する。古典的経路は通常抗原 - 抗体複合体により開始されるが、第二経路はバクテリア、ウイルス及び寄生虫細胞表面上に多く見られる特定の多糖類により活性化される。MBL経路は、多くの微生物炭水化物中に見られるマンノース基に結合するマンナン - 結合レクチンにより媒介される。古典的経路は成分C1 - C9から成るが、第二経路は成分C3 - C9（C4を除く）及びいくつかの因子、例えば因子B、因子D及び因子Hから成る。

10

【0006】

古典的補体経路を含んでなる事象の配列は3つの段階：認識、酵素活性化及び細胞死に導く膜攻撃から成る。補体活性化の第1段階はC1で始まる。C1は3つの別のタンパク質：認識サブユニット、C1qならびにカルシウム - 依存性四量体的複合体、C1r₂s₂において結合するセリンプロテイナーゼサブ成分（sub components）、C1r及びC1sで作られている。C1の生理学的活性化が生ずるためには無損傷のC1複合体が必要である。活性化は、無損傷のC1複合体が抗原と複合した免疫グロブリンに結合すると起こる。この結合はC1sを活性化し、それは次いでC4及びC2タンパク質の両方を切断してC4a及びC4bならびにC2a及びC2bを生成させる。C4b及びC2aフラグメントは一緒になってC3コンバーターゼを形成し、それが今度はC3を切断してC3a及びC3bを形成させる（非特許文献3；及び特許文献2）。古典的及び第二経路の両方は個別にC3コンバーターゼの生産を誘導してC3をC3bに変換することができ、その生成は補体経路の中心的事象である。C3bは好中球、好酸球、単球及びマクロファージ上に存在するC3b受容体に結合し、それにより末端ライシス補体配列、C5 - C9を活性化する（非特許文献2）。

20

【0007】

補体は感染及び損傷と戦うように設計されている；しかしながら、この同じ機構は不適切に活性化されると、急激且つ攻撃的な酵素活性の結果として有意な量の炎症及び組織損傷を引き起こし得る。補体 - 誘導炎症及び組織損傷は：単核及び多形核白血球のリンパ様浸潤を特徴とするクローン病の腸炎症（非特許文献4）、熱傷（thermal injury）（熱傷（burns）、凍傷）（非特許文献5；非特許文献6）、血液透析（非特許文献7；非特許文献8）、心肺バイパスにおけるポンプ後症候群（post pump syndrome）（非特許文献9；非特許文献10；非特許文献11）及び虚血（非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17）を含む複数の疾患状態に関係があるとされてきた。補体及び白血球の両方とも成人呼吸促進症候群の病因に関係があると報告されている2（非特許文献18；非特許文献19）。補体系の活性化は敗血症における致命的合併症の発現に含まれることが示唆されており（非特許文献20）、自己免疫疾患、例えば免疫 - 複合体 - 誘導脈管炎（非特許文献21）、糸球体腎炎（非特許文献22）、II型コラーゲン - 誘導関節炎（非特許文献23）及び実験的アレルギー性神経炎（非特許文献24）の動物モデルにおいて組織損傷を引き起こす。補体系は超急性同種移植片及び超急性異種移植片拒絶にも含まれる（非特許文献25；非特許文献26；非特許文献27）。組換えIL - 2を用いる免疫療法のための補体活性化は、IL - 2処置から観察される重大な毒性及び副作用を引き起こすと思われる（非特許文献28）。

30

40

【0008】

補体カスケードの古典的部分により生成する補体フラグメントは、自己免疫疾患において固有の組織に対して形成される免疫複合体中に存在することが見出された。そのような疾患には：橋本甲状腺炎、全身性エリテマトーデスの糸球体腎炎及び皮膚病変、他の糸球体腎炎、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、グッドパスチャー症候群、グレーブズ病、重症

50

筋無力症、インスリン抵抗性、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病及び慢性関節リウマチが含まれるが、これらに限られない（非特許文献29；非特許文献30；非特許文献31；非特許文献32；非特許文献33；非特許文献34；非特許文献35；ならびに特許文献2及び特許文献3）。

【0009】

補体を有力且つ選択的に阻害する化合物は、いくつかの急性及び慢性免疫学的及び非免疫学的障害ならびに多様な神経変性疾患において治療的用途を有するであろう。人間及び動物研究の両方からの証拠は、古典的補体経路の活性化が中枢神経系（CNS）の神経変性疾患に主に含まれることを示している。これらの補体カスケード系の阻害剤が治療的に有用であろう自己免疫疾患には重症筋無力症（MG）、慢性関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスが含まれる。補体カスケード系の阻害剤が治療的に有用であろう神経変性疾患には脱髄障害である多発性硬化症（MS）、ニューロバシーであるギャン-バレー症候群（GBS）及びミラー-フィッシャー症候群（MFS）、アルツハイマー病（AD）ならびにプリオン-関連疾患（変種クロイツフェルト-ヤコブ病（variant Creutzfeldt-Jakob disease））が含まれる。他の疾患及び状態には遺伝性及び後天性血管性水腫（補体阻害タンパク質の欠乏が活性化補体消費及び生命を脅かす血管性水腫の繰り返される事例に導く）、敗血症性ショック、発作性夜間血色素尿症、臓器拒絶（移植）、熱傷（創傷治療）、脳傷害、軟組織傷害、喘息、血小板貯蔵、血液透析、虚血-再灌流損傷及び心肺バイパス装置が含まれる（非特許文献3；非特許文献36；及び特許文献4）。

10

20

【0010】

主に古典的補体経路の阻害のために複数の戦略が提案されてきた。補体活性化を直接阻害する試みは、C1r及びC1sのような補体成分を阻害する化学化合物に焦点を当ててきた。C3及びC5コンバーターゼのようなコンバーターゼの小ペプチド阻害剤も記載されている（非特許文献37）。これまでに、CNS障害の処置のために最も研究された補体阻害剤は、可溶性組換えヒト補体受容体1型（sCR1）である。sCR1はCNS疾患の動物モデルにおいて有効であることが証明され、人間における使用のための研究下にある（非特許文献38）。しかしながら、CNSの障害におけるsCR1の使用にはいくつかの欠点がある：薬剤は高価であり、全身的に投与されねばならず、且つ生体内で短い半減期を有する。次世代の補体阻害剤はこれらの欠点の多くを解決しそうである（非特許文献36）。

30

【0011】

補体、特にC1sの有力な阻害剤であり、且つ現在利用可能なC1s阻害剤より大きいバイオアベイラビリティ及びより少ない副作用を有する非-ペプチド化合物に対する要求が存在し続けている。従って、有力な阻害能力を特徴とする新規なC1s阻害剤は、おそらく多様な状態のための価値のある治療薬である。

【特許文献1】米国特許第5,472,939号明細書

【特許文献2】米国特許第5,268,363号明細書

【特許文献3】米国特許第4,722,890号明細書

【特許文献4】米国特許第4,916,219号明細書

40

【非特許文献1】Eisen, H. N. 著, Immunology, Harper & Row Publishers, Inc., Hagerstown, Md., 1974年, p. 512

【非特許文献2】Roitt, I. et al. 著, Immunology, Gower Medical Publishing, London, New York, 1985年, pp. 7.1 - 7.14

【非特許文献3】Makrides, Pharmacol. Rev. 50: 1998年, 59 - 87

【非特許文献4】Ahrenstedt et al. 著, New Engl. J. Med. 322: 1990年, 1345 - 9

50

- 【非特許文献5】Gelfand et al.著, J. Clin. Invest. 70 : 1982年, 1170
- 【非特許文献6】Demling et al.著, Surgery 106:1989年, 52-9
- 【非特許文献7】Deppisch et al.著, Kidney Inst. 37:1990年, 696-706
- 【非特許文献8】Kojima et al.著, Nippon Jenzō Gakkai Shi 31:1989年, 91-7
- 【非特許文献9】Chenoweth et al.著, Complement. Inflamm. 3:1981年, 152-165 10
- 【非特許文献10】Chenoweth et al.著, Complement 3:1986年, 152-165
- 【非特許文献11】Salama et al.著, N. Engl. J. Med. 318:1988年, 408-14
- 【非特許文献12】Huang et al.著, Science 285:1999年, 595
- 【非特許文献13】Naka et al.著, Transplantation 64:1997年, 1248
- 【非特許文献14】Pemberton et al.著, J. Immunol. 150:1993年, 5104 20
- 【非特許文献15】Chavez-Cartaya et al.著, Transplantation 59:1995年, 1047
- 【非特許文献16】Hill et al.著, J. Immunol. 149:1992年, 1723
- 【非特許文献17】Weisman et al.著, Science 249:1990年, 146
- 【非特許文献18】Zilow et al.著, Clin. Exp. Immunol. 79:1990年, 151-57
- 【非特許文献19】Langlois et al.著, Heart Lung 18:1989年, 71-84 30
- 【非特許文献20】Hack et al.著, Am. J. Med. 86:1989年, 20-26
- 【非特許文献21】Cochrane著, Springer Seminar Immunopathol. 7:1984年, 263
- 【非特許文献22】Couser et al.著, Kidney Inst. 29:1985年, 879
- 【非特許文献23】Watson & Townes著, J. Exp. Med. 162:1985年, 1878
- 【非特許文献24】Feasby et al.著, Brain Res. 419:1987年, 97 40
- 【非特許文献25】Knechtle et al.著, J. Heart Transplantation 4(5):1985年, 541
- 【非特許文献26】Guttman著, Transplantation 17:1974年, 383
- 【非特許文献27】Adachi et al.著, Trans. Proc. 19(1):1987年, 1145
- 【非特許文献28】Thijs et al.著, J. Immunol. 144:1990年, 2419
- 【非特許文献29】Biesecker et al.著, J. Exp. Med. 154:1981年, 1779 50

【非特許文献30】Biesecker et al. 著, N, Engl. J. Med. 306: 1982年, 264

【非特許文献31】Falk et al. 著, Clin. Research 32: 1984年, 503A (Abstract)

【非特許文献32】Falk et al. 著, J. Clin. Invest. 72: 1983年, 560

【非特許文献33】Dahl et al. 著, J. Invest. Dermatol. 82: 1984年, 132

【非特許文献34】Dahl et al. 著, Arch. Dermatol. 121: 1985年, 70

【非特許文献35】Sanders et al. 著, Clin. Research 33: 1985年, 388A (Abstract)

【非特許文献36】Spiegel et al. 著, Strategies for Inhibition of Complement Activation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases in: Neuroinflammation: Mechanisms and Management, Wood (ed.), Humana Press, Inc., Totowa, NJ, Chapter 5, pp. 129-176

【非特許文献37】Liszewski and Atkinson 著, Exp. Opin. Invest. Drugs 7: 1998年, 323-332

【非特許文献38】Fearon 著, Clin. Exp. Immunol. 86 (Suppl. 1): 1991年, 43-46

【発明の開示】

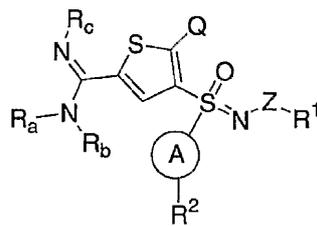
【0012】

発明の概略

本発明は、式 I :

【0013】

【化1】



I

【0014】

[式中、

Zは -CO-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、-COCH₂-、-CONH- 又は直接結合であり、

ここでカルボニル炭素又は硫黄は窒素に結合しており；

Qは C₁-₄ アルキル、ハロゲン、アミノ、C₁-₆ アルキルチオ、C₂-₆ アルケニルチオ、C₁-₆ アルコキシ、トリフルオロメチル、メチルスルホニル又はベンジルチオであり；

R¹ は水素、C₁-₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロシクリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NO₂、-NR_dCOR_e、-CONR_dR_e、-NR_dSO₂R_e、-SO₂NR_dR_e、-NR_dCONHR_e、-R_d、-NR_dR_e、-CO₂R_d、-SO₂R_d 又は1個の R_d で置換されていることができるヘテロシクリルから独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができ；

R² は水素、ハロゲン、アリール又はヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロ

10

20

30

40

50

アリールは場合により：C (1 - 4) アルキル、- N R_f R_g、グアニジニルから独立して選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

A はアリール又はヘテロアリールであり；

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f 及び R_g は独立して水素、C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アミノアルキル、モノ (C₁₋₄) アルキルアミノ (C₂₋₆) アルキル、ジ (C₁₋₄) アルキルアミノ (C₂₋₆) アルキル、カルボキシ (C₁₋₄) アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシ又は - CO₂ R^w であり、ここで

R^w は水素、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、シアノ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、フェニル又はベンジルである]

のラセミ又はホモキラル化合物あるいはその溶媒和物、水和物、製薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグに関する。

【0015】

本発明は、新規な種類のチエニルスルホキシイミンを提供する。式 I のチエニルスルホキシイミンは、補体系の古典的経路中のプロテアーゼである酵素 C 1 s を阻害し、かくして哺乳類における補体 - 媒介急性もしくは慢性障害を処置もしくは改善するために用いられ得る。

【0016】

かくして本発明の第 1 の側面は、新規な式 I の化合物を目的とする。

【0017】

第 2 の態様において、本発明は式 I の化合物及び製薬学的に許容され得る担体又は希釈剤を含んでなる製薬学的組成物を提供する。

【0018】

本発明はさらに、処置の必要な哺乳類に式 I の化合物の治療的に有効な量を投与することによる、補体系の古典的経路の活性化と関連する急性及び慢性障害の処置方法を提供する。これらの急性及び慢性の状態は、全体的にかもしくは部分的に、補体カスケードの異常な活性化から生ずる炎症及び組織損傷により引き起こされる。

【0019】

1 つの態様において、補体 - 媒介炎症及び組織損傷の処置のために、式 I の化合物を哺乳類に投与することができる。処置され得る状態の例にはクローン病の腸炎症、熱傷 (thermal injury) (熱傷 (burns)、凍傷)、心肺バイパスにおけるポンプ後症候群及び虚血 (発作、心筋梗塞、虚血性大腸炎、出血性ショック、傷害、術後組織損傷及び移植に続く臓器又は移植片の機能の遅延又は障害) が含まれる。

【0020】

補体系は超急性同種移植片及び超急性異種移植片拒絶ならびにドナー - 特異的抗体により媒介される急性体液性 (humoral) 拒絶において活性化される。かくしてさらに別の態様において、哺乳類によるそのような臓器又は移植片の拒絶を改善するために、臓器又は移植片の移植の前、その間もしくはその後に式 I の化合物を哺乳類に投与することができる。移植片は同種移植片又は異種移植片を含むことができる。

【0021】

組換え IL - 2 を用いる免疫療法の間補体活性化は、急性脈管漏出症候群 (vascular leak syndrome) を引き起こすと思われ、それは IL - 2 処置ならびに他の状態、例えば骨髄移植及び急性膵臓炎から観察される重大な毒性及び副作用を生ずる。本発明の他の態様において、IL - 2 を用いる哺乳類の処置、骨髄移植又は膵臓炎の開始の前、その間もしくはその後に、処置もしくは障害と関連する毒性及び副作用を引き起こす脈管漏出症候群を軽減するのに有効な量で式 I の化合物を哺乳類に投与する。

【0022】

他の態様において、自己免疫疾患と関連する補体 - 媒介組織損傷を処置するために、式 I の化合物を哺乳類に投与することができる。本発明に従って処置することができる自己免疫疾患の例には橋本甲状腺炎、アジソン病、全身性エリテマトーデスの系球体腎炎及び

10

20

30

40

50

皮膚病変、他の系球体腎炎、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、グッドパスチャー症候群、グレーヴズ病、免疫-複合体-誘導脈管炎、溶血性貧血、重症筋無力症、アレルギー性神経炎、重症筋無力症、I型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、I型I型コラーゲン-誘導関節炎及び慢性関節リウマチが含まれる。本発明の阻害剤による処置に好ましい自己免疫疾患には重症筋無力症(MG)、慢性関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスが含まれる。

【0023】

本発明の他の態様は、神経変性疾患を有すると診断された哺乳類に式Iの化合物の治療的に有効な量を投与することを目的とする。補体カスケード系の阻害剤が治療的に有用であろう神経変性疾患には脱髄障害である多発性硬化症(MS)、ニューロバシーであるギャン-バレ-症候群(GBS)及びミラー-フィッシャー症候群(MFS)、アルツハイマー病(AD)ならびに変種クロイツフェルト-ヤコブ病が含まれる。

10

【0024】

他の態様において、敗血症における補体-媒介合併症又は成人呼吸促進症候群の症状の処置のために本発明の化合物を哺乳類に投与することができる。

【0025】

処置され得る他の疾患及び状態には遺伝性及び後天性血管性水腫、発作性夜間血色素尿症、脳傷害及び他の軟組織傷害、喘息及び血液透析が含まれる。

【0026】

式Iの化合物を、人間の臓器及び移植片貯蔵ならびに血小板貯蔵のために試験管内で用いることもできる。

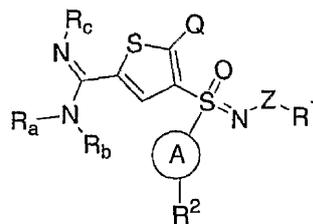
20

【0027】

本発明の詳細な記述

本発明において有用な化合物は、一般式I:

【化2】



I

30

【0028】

[式中、

Zは-CO-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、-COCH₂-、-CONH-又は直接結合であり、

ここでカルボニル炭素又は硫黄は窒素に結合しており；

QはC₁-₄アルキル、ハロゲン、アミノ、C₁-₆アルキルチオ、C₂-₆アルケニルチオ、C₁-₆アルコキシ、トリフルオロメチル、メチルスルホニル又はベンジルチオであり；

40

R¹は水素、C₁-₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロシクリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NO₂、-NR_dCOR_e、-CONR_dR_e、-NR_dSO₂R_e、-SO₂NR_dR_e、-NR_dCONHR_e、-R_d、-NR_dR_e、-CO₂R_d、-SO₂R_d又は1個のR_dで置換されていることができるヘテロシクリルから独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができ；

R²は水素、ハロゲン、アリール又はヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリールは場合により：C(1-4)アルキル、-NR_fR_g、グアニジニルから独立して選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

Aはアリール又はヘテロアリールであり；

50

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 及び R_g は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルキル、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルキル、カルボキシ(C_{1-4}) アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ又は $-CO_2R^w$ であり、ここで

R^w は水素、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル又はベンジルである]

を有するか、又はその溶媒和物、水和物、製薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグである。

【0029】

本発明の範囲内に含まれる好ましい化合物の群は、 Q が $-SC(C_{1-4})$ アルキルであり、

A がフェニルである式 I の化合物を含む。

【0030】

本発明の範囲内に含まれる他の好ましい化合物の群は、 R^1 が水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロシクリルであり、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 NR_dCOR_e 、 $NR_dSO_2R_e$ 、 NR_dCONHR_e 、 R_d 、 NH_2 、 CO_2R_e 、 SO_2R_d 、ヘテロシクリルから独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる式 I の化合物を含む。

【0031】

本発明の範囲内に含まれる他の好ましい化合物の群は、 R_a 、 R_b 及び R_c が水素であり、 R^1 が水素、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル又は 1,3,4-オキサジアゾリルから選ばれ、水素を除くそれらはいずれも場合により：グアニジニル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 NR_dCOR_e 、 $NR_dSO_2R_e$ 、 NR_dCONHR_e 、 R_d 、 NH_2 、 CO_2R_e 、 SO_2R_d 、ヘテロシクリルから独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる式 I の化合物を含む。

【0032】

定義

それのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、最高で 12 個の炭素の直鎖及び分枝鎖の両方の基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルを指す。

【0033】

「アルケニル」という用語は、本明細書で、それに鎖長が制限されていなければ 2 ~ 20 個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖の基を意味するために用いられ、ここで鎖中の 2 個の炭素原子の間に少なくとも 1 個の二重結合があり、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが含まれるが、これらに限られない。好ましくは、アルケニル鎖は長さが 2 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは長さが 2 ~ 8 個の炭素原子、最も好ましくは長さが 2 ~ 4 個の炭素原子である。

【0034】

置換基としてアルケニル部分がある本明細書のすべての場合に、不飽和結合、すなわちビニレン結合は、好ましくは窒素、酸素又は硫黄部分に直接結合しない。

【0035】

それのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルチオ」という用語は、硫黄原子に結合した、それに鎖長が制限されていなければ 1 ~ 20 個の炭素原子の直

10

20

30

40

50

鎖もしくは分枝鎖の基を指し、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオなどを含むがこれらに限られない。好ましくは、アルキルチオ鎖は長さが1~10個の炭素原子、より好ましくは長さが1~8個の炭素原子である。

【0036】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合した、それに鎖長が制限されていなければ1~20個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖の基を指し、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどを含むがこれらに限られない。好ましくは、アルコキシ鎖は長さが1~10個の炭素原子、より好ましくは長さが1~8個の炭素原子である。

【0037】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「アラルキル」又は「アリーラルキル」という用語は、アリール置換基を有する上記で議論したC₁₋₆アルキル基、例えばベンジル、フェニルエチル又は2-ナフチルメチルを指す。

10

【0038】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「アリール」という用語は、環部分中に6~14個の炭素、好ましくは環部分中に6~10個の炭素を含有する単環式もしくは二環式芳香族基、例えばフェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルを指す。

【0039】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「シクロアルキル」という用語は、3~9個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を指す。典型的な例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びシクロノニルである。

20

【0040】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「ジアルキルアミン」という用語は、それぞれ1~6個の炭素原子を有する2個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0041】

本明細書で用いられる「エナンチオマー」という用語は、分子構造が互いに鏡-像関係を有する1対の化学化合物又は塩のいずれかを指す。

【0042】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「移植片」という用語は、損なわれた部分に取って代わるか又は欠陥を補償するために身体部分に手術により取り付けられるか又はその中に挿入される材料、特に生きている組織又は臓器を指す。

30

【0043】

そのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素を指し、塩素が好ましい。

【0044】

それらのみで又はもっと大きな基の一部として本明細書で用いられる「複素環式」、「ヘテロシクロ」又は「複素環」という用語は、炭素原子及びO、N及びSより成る群から独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子から成る飽和又は全体的もしくは部分的不飽和3~7員単環式又は7~10員二環式環系を指し、ここで窒素及び硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていることができ、窒素は場合により第4級化されていることができ、上記で定義された複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合したいずれの二環式基も含み、且つここで複素環式環は、得られる化合物が安定ならば炭素上又は窒素原子上で置換されていることができる。特に有用なのは、1個の酸素又は硫黄、1~3個の窒素原子あるいは1もしくは2個の窒素原子と組み合わされた1個の酸素又は硫黄を含有する環である。そのような複素環式基の例にはピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダ

40

50

ジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、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及びオキサジアゾリルが含まれる。モルホリノはモルホリニルと同じである。

【0045】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で、酸素原子（“O”）、硫黄原子（“S”）又は窒素原子（“N”）を意味するために用いられる。ヘテロ原子が窒素である場合、それは NR^yR^z 部分を形成することができ、ここで R^y 及び R^z は互いに独立して水素又は $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、又はそれらが結合する窒素と一緒になって飽和もしくは不飽和 5 -、6 - 又は 7 - 員環を形成することがわかるであろう。

10

【0046】

本明細書で用いられる「ヘテロアリアル」という用語は、5 ~ 14 個の環原子を有し；6，10 又は 14 個の電子が環の列中で共有され；そして炭素原子及び 1、2 もしくは 3 個の酸素、窒素又は硫黄ヘテロ原子を含有する基を指す（ここでヘテロアリアル基の例は：チエニル、ベンゾ [b] チエニル、ナフト [2, 3 - b] チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフラニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、2H - ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4 H - カルバゾリル、カルバゾリル、 - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソオキサゾリル、フラザニル及びフェノキサジニル基である）。

20

【0047】

本明細書で用いられる「ホモキラル」という用語は、1 個のみのエナンチオマーから成る化学化合物又は塩を指す。

30

【0048】

本明細書で用いられる「医学的装置」という用語は：

公式国民医薬品集 (official National Formulary) 又は合衆国薬局方 (United States Pharmacopoeia) 又はそれらへの補遺 (supplement) において認められ、

人間又は他の動物における疾患又は他の状態の診断において、あるいは疾患の治癒、軽減、処置又は予防における使用を目的とするか、あるいは

人間又は他の動物の体の構造又はいずれかの機能に影響を与えることを目的とし、人間又は他の動物の体内もしくは体上で化学作用を介してその意図される本来の目的を達成せず、且つその意図される本来の目的の達成のために代謝されることに依存しない

40

機器、装置、器具、機械、仕掛け、移植片、試験管内試薬あるいは構成部品又は付属品を含む他の類似のもしくは関連する製品を指す。

【0049】

医学的装置の例にはステント、プロテーゼ、人工臓器及び人工関節が含まれるが、これらに限られない。

【0050】

それのみで又は他の基の一部として本明細書で用いられる「モノアルキルアミン」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する 1 個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0051】

「プロドラッグ」という表現は既知の直接作用する薬剤の誘導体を示し、その誘導体は

50

薬剤と比較して強化された送達特性及び治療的価値を有し、且つ酵素的又は化学的プロセスにより活性な薬剤に変換される。有用なプロドラッグは、 R_b 、 R_c 及び / 又は R^4 が $-CO_2R^w$ であるものであり、ここで R^w は上記で定義されている。米国特許第 5,466,811 号明細書及び Saulnier et al. 著, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 1994年, 1985-1990 を参照されたい。

【0052】

本明細書で用いられる「置換された」という用語は、指定される部分の 1 個もしくはそれより多い水素が示される基から選ばれるもので置き換えられていることを意味し、但し原子の正常な原子価は超えられず、且つ置換は安定な化合物を生ずる。置換基がケト(すなわち = O) である場合、その部分の 1 個の原子に結合する 2 個の水素が置き換えられる。

10

【0053】

本明細書で「安定な化合物」又は「安定な化学式 (formula)」により、反応混合物からの有用な純度への単離及び有効な治療薬への調製を安全に経るのに十分に丈夫である化合物を意味する。

【0054】

「ステント」という用語は、カテーテルにより送達可能な装置を指す。ステントは、手術による傷害の故の血管組織の望ましくない内方への成長のような身体的異常のための血管閉塞を防ぐために、慣例的に用いられる。それは多くの場合、障害を軽減するために管腔の内側に残されるのに適した管状の広がる格子 (expanding lattice) - 型構造を有する。ステントは管腔 - 壁接触表面及び管腔 - 露出表面を有する。管腔 - 壁接触表面は、管の外側表面であり、管腔 - 露出表面は管の内側表面である。ステントはポリマー性、金属性又はポリマー性且つ金属性であることができ、それは場合により生分解性であることができる。

20

【0055】

本発明の組成物の「有効レベル」により、処置の受容者である患者にいくらかの軽減が当たられるレベルを意味する。「異常な」宿主炎症状態により、患者の健康な医学的状态に関する基準を超えるか、又は所望のレベルを超えるある部位における患者中の炎症のレベルを意味する。「二次的」組織損傷又は毒性効果により、体内のどこか他の場所における「一次的」炎症反応の結果としてのもを含んで、炎症反応の存在の故に、他の点では健康な組織、臓器及びその中の細胞に起こる組織損傷又は毒性効果を意味する。

30

【0056】

本明細書で言及される「動物」は、好ましくは哺乳類そして最も好ましくは人間であるが、本発明はそのように制限されることを意図していない。

略語：

AcOH	酢酸	
AlMe ₃	トリメチルアルミニウム	
Boc	t - ブチルオキシカルボニル、また、tBoc	
Boc ₂ O	二炭酸ジ - tert - ブチル	
^t BuONO	2 - メチル - 2 - ニトロソオキシ - プロパン	
m - CPBA	m - クロロ過安息香酸	
Cu(OTf) ₂	トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II)	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DIC	ジイソプロピルカーボネート	
DME	ジメトキシエタン	
DMAp - 樹脂	4 - ジメチルアミノピリジン - 改質 (modified) 樹脂	
DMAp	4 - ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	

40

50

DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTNB	5, 5' - ジチオ - ビス (2 - ニトロ安息香酸)	
ESI - MS	エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
HEPES	4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - エタンスルホン酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
LDA	リチウムジイソプロピルアミン	10
MeOH	メタノール	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
NaSMc	ナトリウムメタンチオラート	
NMR	核磁気共鳴	
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム	
Pd (d p p f) Cl ₂	ジクロロ (1 , 1 ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II)	
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキストリフェニルホスフィン Pd ⁰	
PhI (OAc) ₂	ヨードベンゼンジアセテート	
ⁱ PrMgCl	イソプロピルマグネシウムクロリド	20
RP - HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー	
RT	室温	
rt	保持時間	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【 0 0 5 7 】

任意の変記号が任意の成分においてもしくは任意の式において 1 回より多く存在する場合、各存在でのその定義はあらゆる他の存在でのその定義から独立している。また、置換基および / もしくは変記号の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。 30

【 0 0 5 8 】

本発明は、式 I の化合物の治療的に有効な量をそのような処置を必要とする哺乳類に投与することにより補体系の古典経路の活性化と関連する急性および慢性障害を処置する方法を提供する。

【 0 0 5 9 】

これらの急性および慢性症状には、補体カスケードの迅速なそして攻撃的な酵素活性の結果として起こる炎症および組織損傷が包含される。補体に媒介される炎症および結果として起こる組織損傷は： 1) 心筋梗塞後、移植後、手術後にそして出血性ショックにおいて起こるような虚血再かん流傷害； 2) 超急性同種移植片および異種移植片拒絶、臓器移植拒絶および自己免疫疾患のような抗体に媒介される症状；ならびに 3) 熱傷、外傷、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、敗血症およびプリオン病のような他の病状を包含する多数の病状に關与している。 40

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、C1s のプロテアーゼ活性の機能を阻害すると考えられる。このプロテアーゼ阻害活性は、様々な補体に媒介される免疫学的機能の阻害もしくは阻止をもたらす。従って、式 I の化合物は、補体に媒介される炎症および組織損傷により誘導される多数の病状を改善するために用いることができる。 50

【0061】

「炎症の処置」もしくは「炎症を処置すること」という用語には、炎症反応の予防、改善、防止もしくは治療を包含することができる目的のための患者への本発明の化合物の投与が包含されるものとする。そのような処置は、炎症反応を必ずしも完全に改善する必要はない。さらに、そのような処置は、当業者に既知である炎症症状を軽減するための他の従来の処置と併せて用いることができる。

【0062】

一つの態様において、式Iの化合物は、虚血/再かん流傷害の結果である補体に媒介される炎症および組織損傷を処置するために哺乳類に投与することができる。従って、本発明のC1s阻害剤は、発作、心筋梗塞、出血性ショックおよび手術に起因する炎症および組織損傷を防ぐかもしくは少なくとも改善するために用いることができる。特に、式Iの化合物は、移植された組織および臓器の炎症を防ぐために用いることができる。

10

【0063】

式Iの化合物はまた、炎症状態の検出の前に、例えば移植患者のようなその危険性が高い患者においてそれが発症するのを防ぐために、予防的処置として提供することもできる。

【0064】

式Iの化合物は、関節炎、関節リウマチ、多発性硬化症(MS)、I型糖尿病、クローン病の腸炎、全身性エリテマトーデス(狼瘡)、免疫複合体に誘導される血管炎、再狭窄および乾癬を包含する、超急性同種移植片および異種移植片拒絶、臓器移植拒絶および自己免疫疾患のような、抗体に媒介される反応の結果である慢性もしくは急性炎症を処置するために用いることができる。

20

【0065】

補体系は、超急性同種移植片および超急性異種移植片拒絶において、そしてドナー特異的抗体により媒介される急性体液性拒絶において活性化される。別の態様において、式Iの化合物は、哺乳類によるそのような臓器もしくは移植片の拒絶を改善するために臓器もしくは移植片の移植の前、間もしくは後に哺乳類に投与することができる。

【0066】

臓器移植および移植患者は、同時免疫療法を受ける。組換えIL-2での免疫療法中の補体活性化は、IL-2処置ならびに骨髄移植および急性膵炎のような他の症状から認められる重度の毒性および副作用をもたらす急性血管漏出症候群を引き起こすように思われる。従って、本発明のさらなる態様において、式Iの化合物は、処置もしくは障害と関連する毒性および副作用を引き起こす血管漏出症候群を軽減するために有効な量で、IL-2での該哺乳類の処置、骨髄移植、もしくは膵炎の発症の前、間もしくは後に哺乳類に投与される。

30

【0067】

本発明の別の態様は、自己免疫疾患と診断されている哺乳類に治療的に有効な式Iの化合物を投与することに関する。本発明に従って処置可能な自己免疫疾患には、アジソン病、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、全身性エリテマトーデスの系球体腎炎および皮膚損傷、他の系球体腎炎、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、パーキンソン病、重症筋無力症、インシュリン耐性、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、免疫複合体に誘導される血管炎 系球体腎炎、II型コラーゲン誘導関節炎、慢性リウマチならびにアレルギー性神経炎が包含される。本発明の阻害剤による処置に好ましい自己免疫疾患には、重症筋無力症(MG)、関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスが包含される。

40

【0068】

本発明の別の態様は、神経変性疾患と診断されている哺乳類に式Iの化合物の治療的に有効な量を投与することに関する。補体カスケード系の阻害剤が治療的に有用である神経変性疾患には、脱髄障害 多発性硬化症(MS)、神経障害 ギラン・バレー症候群(GBS)およびミラー・フィッシャー症候群(MFS)、アルツハイマー病(AD)ならび

50

に変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (v C J D) が包含される。

【0069】

別の態様において、有効なレベルの本発明の C 1 s 阻害剤は、炎症の二次的な有害炎症効果に対して治療利益を与えるように投与される。

【0070】

さらなる態様において、本発明の化合物は、ARDSの症状を患っている哺乳類に投与することができる。ARDSは、50%の死亡率で毎年米国において150,000人の人々が罹患する複雑な肺疾患である。白血球、血小板および凝固のタンパク質分解経路ならびに補体は、ARDSを媒介する。ARDSは、接触活性化経路の活性化およびC1阻害剤の枯渇を伴い、そして敗血症もしくは外傷のいずれかにより誘導されることができる。敗血症に誘導されるARDSは、外傷に誘導されるARDSと比較して、より重度の播種性血管内凝固(DIC)および線維素溶解、より多くのフィブリン分解生成物ならびに減少したATIIIレベルをもたらす(Carvalho et al., J. Lab. Clin. Med. 112: 270-277 (1988))。

10

【0071】

さらなる態様において、式Iの化合物は、敗血症性ショック状態の患者に投与することができる。敗血症性ショックは、米国における集中治療室でのヒトの最も一般的な死因である(Parillo et al., Ann. Int. Med. 113: 227-242 (1990); Schmeichel C. J. & McCormick D., Bio Technol. 10: 264-267 (1992))。近年、積極的輸液治療が敗血症性ショックの処置の主要手段として受け入れられている。

20

【0072】

敗血症性ショックにおける心拍出量および血管拡張の増加は、炎症性メディエーターの作用に起因する。敗血症性ショックにおいて、カリクレイン・キニン系の成分は枯渇し、この系の活性化を示唆する。これは心原性ショックではそうでなく、カリクレイン・キニン系が敗血症性ショックにおける中心的存在であることを示唆する(Martinez-Brotons F. et al., Thromb. Haemostas. 58: 709-713 (1987))。敗血症性ショック、DICおよび低血圧をもたらす実際の事象は確立されていないが、多数の生理系の様々な成分間の既知の相互作用は、接触経路の活性化が敗血症性ショックの状態、多臓器不全および死をもたらす得ることを示唆する(Bone, R. C., Arch. Intern. Med. 152: 1381-1389 (1992); Colman, R. W., New Engl. J. Med. 320: 1207-1209 (1989))。接触活性化経路はまた、フィブリン沈着および溶解の両方、ならびに好中球活性化を引き起こすこと、補体の活性化および血圧の調節にも関与する。

30

【0073】

補体カスケードの阻害は、凝固の接触系および補体系と関連する下流有用性につながると予想される。血小板および内皮の表面での補体系および凝固系の成分間のこの相互作用は、血管血栓形成の部位で炎症性および走化性ペプチドを生成することができ、そして免疫病状と関連する改変された止血に寄与し得る。さらに、血小板および内皮を冒す免疫反応は、血小板凝集、血小板貯蔵顆粒からのタンパク質分解酵素および血管作用性アミンの分泌をもたらす、そして血管の内皮層への血小板および白血球の接着を増加することができる。

40

【0074】

式Iの化合物で処置することができる他の疾患および症状には、遺伝性血管浮腫、発作性夜間血色素尿症、創傷治癒、脳外傷、喘息、血液透析、感染、皮膚病、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、変形性関節炎、熱傷(やけどおよび凍傷)、溶血性貧血および心肺バイパスにおけるポンプ後症候群(post pump syndrome)が包含される。

【0075】

C3bおよびC5b-9タンパク質の膜取り込みは、クエン酸血漿における血小板のインキュベーション中に自発的に起こり得ることが示されている。補体活性化はまた、プラ

50

スチック表面への暴露の結果として血液採取中にも起こることができ、C3コンバーターゼ反応を裏付ける。血液採取および輸血のためのインビトロ保存中の補体活性化の意味は直接検討されていないが、それにもかかわらず、凝固因子VおよびVIIの血漿レベルは、無細胞の血漿におけるそれらの減少よりかなり速い速度で保存された血小板濃縮物において急速に減少することが既知であり、消費的損失を示唆する。さらに、血小板採取および保存は、小胞原形質膜微小粒子、C5b-9開始血小板分泌の生成物の増加と関連する。これらの生理的および酵素的変化は、一般にせいぜい72時間だけである保存された血小板、特に輸血に使用される多血小板血漿濃縮物の潜在的貯蔵寿命を大幅に減少する。さらに、保存された血小板濃縮物における活性化C5b-9、血小板および凝固因子のこの相互作用は、注入した場合にこれらの構成単位の止血効果に悪影響を及ぼす。

10

【0076】

インビトロヒト臓器および組織保存ならびに移植した移植片の存続もまた、補体系の自発的活性化により悪影響を受け、血管内皮へのC5b-9タンパク質の膜挿入をもたらす。C5aおよびC5bへのC5の活性化は、インビトロ組織および臓器保存中に血管床の血流を維持するために必要とされるプラスチックおよび他の合成膜により触媒作用を受けることができる。さらに、インビボでのC5b-9の膜沈着は、ドナーの臓器内の内皮細胞に対するレシピエントの血漿補体系の免疫活性化に起因する移植組織の急性拒絶に関与している。

【0077】

C5b-9による血小板および内皮細胞活性化はまた、自己免疫疾患および他の病状にも悪影響を有する。血管閉塞性疾患の発生にとっての自発的補体活性化ならびに結果として起こる活性化C5b-9への血小板および内皮の暴露の重要性は、a)アテローム変性の領域において起こることが既知でありそして血管壁でのC5aの局所的生成を示唆する、内皮下層の白血球浸潤が、粘着血小板により潜在的に触媒作用を受け；そしてb)C5b-9複合体の膜沈着をもたらす局所的血管内補体活性化が冠状血管閉塞に付随して起こり、そして梗塞と関連する心筋障害の最終的程度に影響を及ぼし得るという考察により強調される。

20

【0078】

従って、インビボおよびインビトロでの補体に媒介される血小板および内皮細胞活性化の調節および阻害のための手段および方法を提供することは本発明の1つの態様である。インビトロで採取されそして保存される血小板および組織もしくは臓器の生存および治療効能を増加する手段および方法を提供することは本発明のさらなる態様である。

30

【0079】

好ましくは、本発明の処置方法は、動物の細胞を上記のC1s阻害剤と接触させることによりもしくは上記のC1s阻害剤を動物に投与することによりC1s阻害剤を送達する。

【0080】

阻害剤は、インビトロもしくはインビボで使用することができる。それらは、経口的、静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内、局所的、経皮的、そして注入によってを包含する任意のさまざまな(any number of)既知の経路により投与することができ(Platt et al., 米国特許第4,510,130号; Badalamente et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:5983-5987(1989); Staubli et al., Brain Research 444:153-158(1988))、そして一般に生理的に許容しうる担体(例えば生理食塩水)もしくは希釈剤と組み合わせて投与される。与えられる阻害剤の有効な量は実験的に決定され、そして使用する特定の阻害剤、個体の症状、ならびに個体のサイズおよび体重のような考慮事項に基づく。一般的な最終用途適用用量範囲は、有効な治療効果のためには1日につきkg当たり約0.01~100mg、好ましくは1日につきkg当たり0.1~75mgであると予想される。

40

【0081】

50

本発明のC1s阻害剤および組成物の投与のための量および処方計画は、関節炎、組織損傷および組織拒絶のような炎症関連障害を処置する臨床技術分野における当業者により容易に決定されることができる。一般に、本発明の組成物の投薬量は：用いる製薬学的組成物のタイプ；年齢；健康；処置する医学的症状；もしあれば、同時処置の種類；処置の頻度および所望の効果の性質；組織損傷の程度；性別；症状の期間；ならびにもしあれば禁忌、および個々の医師により調整される他の変数のような考慮事項により異なる。所望の投薬量は、所望の結果を得るために1つもしくはそれ以上の適用において投与することができる。本発明のC1s阻害剤を含有する製薬学的組成物は、単位投与形態物において提供することができる。

【0082】

一つの態様において、投与は静脈内注射もしくは短期間注入によってである。さらなる態様において、本発明のC1s阻害剤は、錠剤、丸剤、ロゼンジ、トローチ剤もしくはカプセル剤の形態で、経口的に投与される。最適な治療効果を達成するために、持続投与が必要とされ得る。そのような持続投与は、例えば、繰り返される個々の注射、繰り返される経口投与により、もしくは持続点滴の導入により1日の過程の中で繰り返し与えることができる。有効投薬量は、用量反応曲線を定める日常的な試験によって当業者により容易に決定されることができる。

【0083】

製薬学的組成物

哺乳類におけるC1sプロテアーゼ機能を阻害するために有効な量の式Iの化合物および製薬学的に許容しうる担体もしくは希釈剤を含んでなる、補体に媒介される病状を処置するための製薬学的組成物は、本発明の範囲内である。

【0084】

任意の通常の製薬学的に許容しうる担体もしくは希釈剤と組み合わせて、本発明のC1s阻害剤の有効量を含んでなる製薬学的組成物は、本発明に包含される。

【0085】

薬剤用途のためには、製薬学的に許容しうる酸付加塩、陰イオンが有機陽イオンの毒性もしくは薬理学的活性に有意に寄与しない塩が好ましい。酸付加塩は、有機もしくは無機酸と式Iの有機塩基との反応により、好ましくは溶液における接触により、または当業者に利用可能な文献に詳述される標準的な方法のいずれかにより得られる。有用な有機酸の例は、マレイン酸、酢酸、酒石酸、プロピオン酸、フマル酸、イセチオン酸、コハク酸、シクラミン酸、ピバル酸などのようなカルボン酸であり；有用な無機酸はHCl、HBrおよびHIのようなハロゲン化水素酸；硫酸；リン酸などである。酸付加塩を形成するために好ましい酸には、HClおよび酢酸が包含される。

【0086】

本発明の製薬学的組成物は、本発明の化合物の有益な効果を経験することができる任意の動物に投与することができる。本発明はそのように限定されるものではないが、そのような動物の中で第一のものはヒトである。

【0087】

本発明の製薬学的組成物は、それらの意図される目的を達成する任意の手段により投与することができる。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、口腔もしくは眼球経路によってであることができる。あるいはまた、もしくは同時に、投与は経口経路によってであることができる。投与される投薬量は、レシピエントの年齢、健康および体重、もしあれば、同時処置の種類、処置の頻度ならびに所望の効果の性質により決まる。

【0088】

薬理学的に活性の化合物に加えて、新規製薬学的製剤は、製薬学的に使用することができる製剤への活性化化合物の処理を容易にする賦形剤および助剤を含んでなる適当な製薬学的に許容しうる担体を含有することができる。

【0089】

10

20

30

40

50

本発明の製薬学的製剤は、それ自体が既知である方法において、例えば、通常の混合、造粒、糖衣錠製造、溶解もしくは凍結乾燥工程を用いて製造される。従って、経口用途の製薬学的製剤は、錠剤もしくは糖衣錠コアを得るために、所望もしくは必要に応じて、適当な助剤を加えた後に、活性化化合物を固形賦形剤と合わせ、場合により得られる混合物をすりつぶしそして顆粒の混合物を処理することにより得ることができる。

【0090】

適当な賦形剤は、特に、糖、例えばラクトースもしくはショ糖、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース調製物および/またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウムのような充てん剤、ならびに例えばトウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、コメ澱粉、ジャガイモ澱粉を用いる、澱粉のり、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/もしくはポリビニルピロリドンのような結合剤である。所望に応じて、上記の澱粉そしてまたカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムのような崩壊剤を加えることができる。助剤は、とりわけ、流量調整剤および潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコールである。所望に応じて、胃液に耐性がある適当なコーティングを糖衣錠コアに与える。この目的のために、場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/もしくは二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに適当な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含有していてもよい、濃縮糖溶液を用いることができる。胃液に耐性を示すコーティングを製造するために、フタル酸アセチルセルロースもしくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような適当なセルロース調製物の溶液を用いる。例えば、同定のためにもしくは活性化化合物用量の組み合わせを特性化するために、染料もしくは顔料を錠剤もしくは糖衣錠コーティングに加えることができる。

10

20

【0091】

経口で使用できる他の製薬学的製剤には、ゼラチンでできている押し込み式カプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールもしくはソルビトールのような可塑剤でできているソフト密閉カプセル剤が包含される。押し込み式カプセル剤は、ラクトースのような充てん剤、澱粉のような結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤ならびに場合により安定剤と混合することができる顆粒の形態で活性化化合物を含有することができる。ソフトカプセル剤において、活性化化合物は好ましくは脂肪油もしくは流動パラフィンのような適当な液体に溶解されるかもしくは懸濁される。さらに、安定剤を加えることができる。

30

【0092】

非経口投与に適当な製剤には、水溶性形態、例えば、水溶性の塩、アルカリ溶液およびシクロデキストリン包接錯体の活性化化合物の水溶液が包含される。特に好ましい塩は、塩酸塩および酢酸塩である。本発明の化合物の水溶性を安定させそして増加するために1つもしくはそれ以上の修飾もしくは非修飾シクロデキストリンを用いることができる。この目的のために有用なシクロデキストリンは、米国特許第4,727,064号、第4,764,604号および第5,024,998号に開示される。

40

【0093】

さらに、適切な油性注射懸濁剤としての活性化化合物の懸濁剤を投与することができる。適当な脂肪親和性溶媒もしくは賦形剤には脂肪油、例えばゴマ油、もしくは合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドもしくはポリエチレングリコール-400（化合物はPEG-400に可溶性である）が包含される。水性注射懸濁剤は、懸濁剤の粘度を増加する物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび/もしくはデキストランを含有することができる。場合により、懸濁剤はまた安定剤を含有することもできる。

【0094】

50

トロンピン阻害剤として用いる場合、本発明の化合物は、単回もしくは2～4の分割毎日投与における処方計画で、約0.1～約500mg/kg、好ましくは約0.1～約100mg/kg体重の間の投薬量範囲内の有効な量で投与することができる。

【0095】

式Iの化合物は、様々な方法により製造することができる。本発明のスルホキシミンを生成するための典型的な合成経路を以下に記述する。

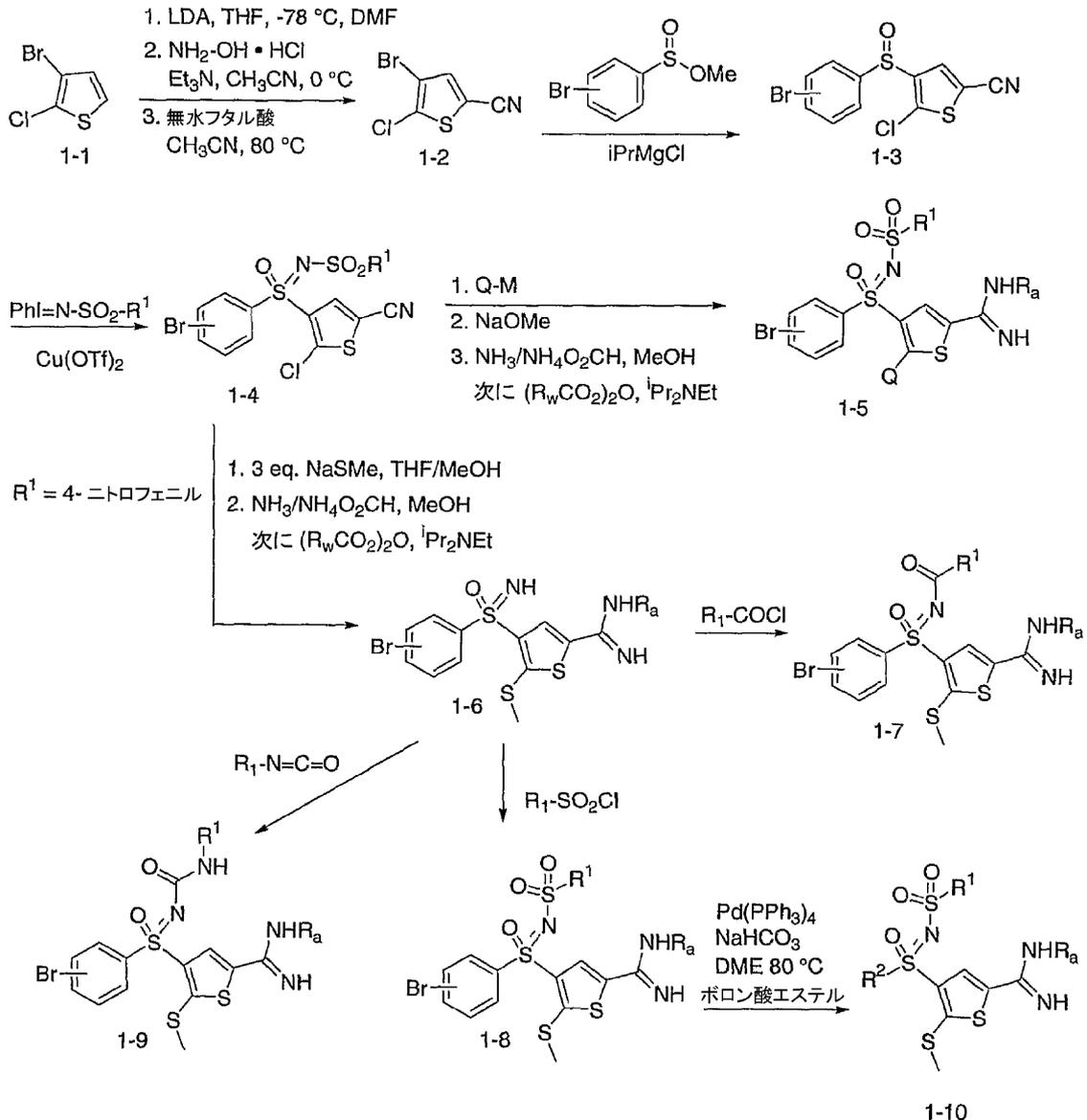
【実施例】

【0096】

[実施例1a] (スルホキシミンの製造のための一般的方法)

【0097】

【化3】



【0098】

3-プロモ-2-クロロ-チオフェン(1-1)の溶液をリチウムジイソプロピルアミン(LDA)で処理する。DMFでのホルミル化の後にヒドロキシルアミンと縮合させ、そしてその後に無水フタル酸を用いて水除去することにより(Wang, E., Lin, G. *Tetrahedron Lett* 39, 4047-4050 (1998))4-プロモ-5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル(1-2)を生成せしめる。イソプロピルマグネシウムクロリド、続いてメタ-プロモベンゼンスルフィン酸メチルエステルのようなスルフィン酸メチルエステルでの処理によりスルホキシド(1-3)を生成せ

10

20

30

40

50

しめる (Andersen, K. K. et al. J. Am. Chem. Soc. 86, 5637 (1964))。いずれも場合により置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリルもしくはベンゾチオフェニルのような異なるスルフィン酸エステルを使用できることは、当業者により認識される。スルホキシド (1-3) を置換されたスルホニルイミノヨージナンによりスルホキシミン (1-4) に酸化する。反応は、室温で、アルゴンもしくは窒素のような不活性雰囲気下で、アセトニトリルのような非プロトン性溶媒、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) のようなルイス酸の存在下で実施した (Lacote, E. et al. Synlett 2002, 28, 116-118)。

10

【0099】

求核試薬、Q-M (ここで、Mはアルカリのような金属である) とスルホキシミン (1-4) との反応はクロロ官能基の置換を与え; 例には他のハロゲン、アルキル基、アルコキシドおよびアルキルチオールが包含される。イミデートエステルへのニトリルの同時転化は、ナトリウムメタンチオラートのようなある種の求核試薬で認められることができる。スルホキシミンからのパラ-ニトロフェノールの同時除去が所望される場合、3当量のナトリウムメタンチオラートを用いることができる (Cren, S. et al. Tetrahedron Lett. 43, 2749-2751 (2002))。次に、ナトリウムメトキシドでニトリルを処理してイミデートを形成し、続いてメタノール性アンモニア/ギ酸アンモニウムの溶液でのイミデートの処理によりカルボキサミジン官能基がもたら

20

【0100】

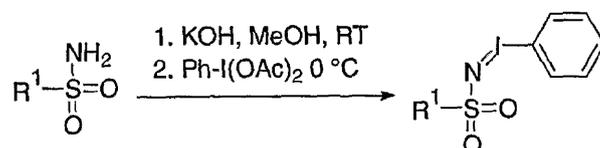
生成物 1-6 ~ 1-9 は、R¹、R² もしくは Q 位置でさらに誘導体化し、その後カルボキサミジン保護基の酸媒介除去を続けることができる。適切なボロン酸エステルとのパラジウム媒介クロスカップリングは、R¹ 誘導体化の例であり、式 1-10 の生成物を生成せしめる。

30

【0101】

[実施例 1b] (スルホニルイミノヨージナンの一般的合成)

【化 4】



【0102】

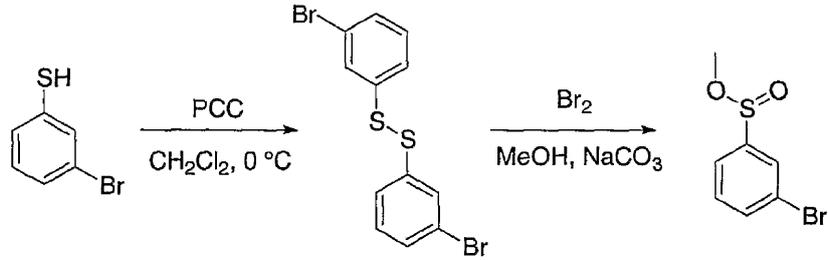
上記で使用するスルホニルイミノヨージナンは、0 でメタノールのような溶媒において、水酸化カリウムのような塩基を用いてヨードベンゼンジアセテートとスルホンアミドとの縮合から製造した (Ronald E. W. et al; J. Am. Chem. Soc. 106 (17); 4922-4926 (1984))。

40

【0103】

[実施例 1c] (スルフィン酸メチルエステルの合成のための一般的方法)

【化5】



【0104】

10

実施例1aにおいて使用したスルフィン酸メチルエステルは、最初にPCCでの(Salehi, P. et al, Synthetic Communications, 31(18), 2777-2781(2001))、そして次に臭素でのアリアルチオールの酸化により生成せしめた。臭素置換されたベンゼンチオールの溶液をクロロクロム酸ピリジニウムで処理してビス-プロモフェニルジスルフィドを生成せしめる。メタノールにおける臭素での酸化(Resek, J. E. et al, Tetrahedron Lett. 36, 7051-7054(1995))、続いて水性仕上げ処理(aqueous workup)によりプロモ-ベンゼンスルフィン酸メチルエステルを生成せしめる。いずれも場合により置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリルもしくはベンゾチオフェニルのような異なるアリアルチオールを使用できることは、当業者により認識される。

20

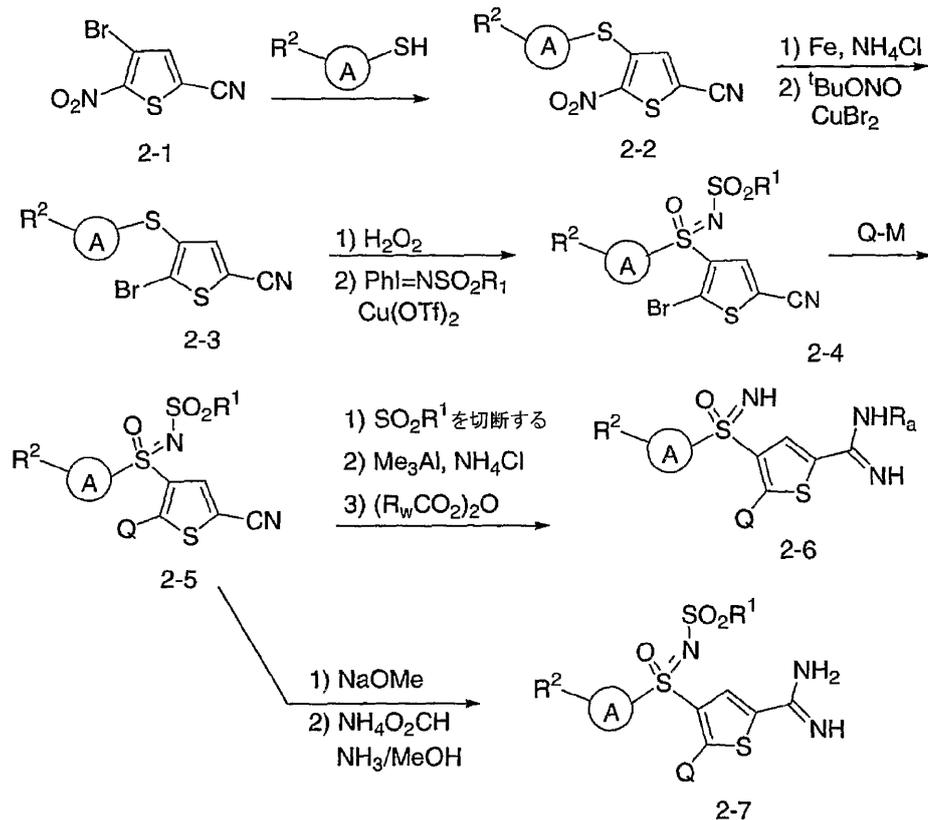
【0105】

[実施例2]

(スルホキシミンの製造のための一般的方法)

【0106】

【化6】



30

40

【0107】

50

4 - ブロモ - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (2 - 1) の溶液を場合により置換されていてもよいアリールもしくはヘテロアリールチオールで処理してチオエーテル (2 - 2) を生成せしめる。鉄および塩化アンモニウム (Stanetty, P. and Kremslehner, M., Heterocycles 48:259 (1998))、続いて亜硝酸 tert - ブチルおよび臭化銅 (II) との反応により臭化物 (2 - 3) を生成せしめる (Doyle; Siegfried; Dellaria, J. Org. Chem. 42:2426 (1977) を参照)。過酸化水素での酸化、続いて置換されたスルホニルイミノヨージナンおよび銅 (II) トリフラートでの処理によりスルホキシミン (2 - 4) を生成せしめる。メタル化求核試薬との反応により臭化物を置換してスルホキシミン (2 - 5) を生成せしめる。ナトリウムメタンチオラートのような適当な試薬でのスルホンアミドの切断、続いてトリメチルアルミニウムおよび塩化アンモニウムでの処理によりカルボキサミジンを生成せしめ (Garigipati, R., Tetrahedron Lett. 31:1969 (1990))、次にそれを保護して生成物 (2 - 6) を生成せしめ、それをカルボキサミジンの酸触媒脱保護の前にスルホキシミン、Q もしくは R² 位置でさらに誘導体化することができる。あるいはまた、スルホキシミン (2 - 5) をナトリウムメトキシド、続いてアンモニアのメタノール性溶液およびギ酸アンモニウムと反応させてカルボキサミジンを生成物 (2 - 7) として生成せしめることができる。

10

【 0 1 0 8 】

ラセミ体で合成される任意の実施例は、キラル分離カラムを備えた高速液体クロマトグラフを用いて対応する鏡像異性体に分離できることを当業者は認識する。

20

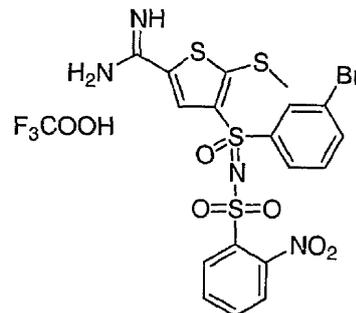
【 0 1 0 9 】

[実施例 3]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオ酢酸塩

【 0 1 1 0 】

【 化 7 】



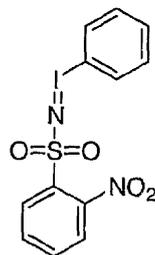
30

【 0 1 1 1 】

[実施例 3 a] [N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニルイミノ)] フェニルヨージナン

【 0 1 1 2 】

【 化 8 】



40

【 0 1 1 3 】

メタノール (5 0 m L) 中の 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2 . 5 0 g , 1 2

50

・ 4 mmol) の懸濁液を固体水酸化カリウム (1 . 3 5 g , 3 0 . 9 mmol) で処理し、そして室温で 1 0 分間攪拌した。この間に混合物は清澄になり、次に濁った懸濁液に戻った。混合物を 0 に冷却し、ヨードベンゼンジアセテート (3 . 3 8 g , 1 2 . 4 mmol) でゆっくりと処理し、0 で 1 0 分間攪拌し、そして室温で 4 h 攪拌した。固体を濾過し、冷えたメタノールで素早く洗浄し、そして高真空下で乾燥させて [N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニルイミノ)] フェニルヨージナン (3 . 4 0 g , 6 8 %) を黄色がかった白色の固体として生成せしめた。粗物質を次の反応において直接使用した。

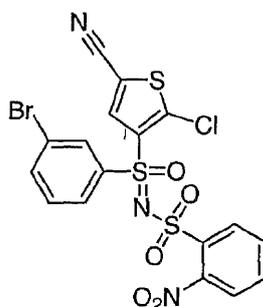
【 0 1 1 4 】

[実施例 3 b] 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

10

【 0 1 1 5 】

【 化 9 】



20

【 0 1 1 6 】

アセトニトリル (3 mL) 中の 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルフィニル) - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル ((実施例 2 4 : 段階 e) 2 0 0 mg , 0 . 5 5 8 mmol) の溶液を [N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニルイミノ)] フェニルヨージナン ((実施例 3 : 段階 a) 4 5 1 mg , 1 . 1 2 mmol) で処理した。フラスコをアルゴンでフラッシュした。懸濁液を銅 (I I) トリフラート (8 0 . 8 mg , 0 . 2 7 9 mmol) で処理し、そして室温で 2 h 攪拌した。セライトを通して混合物を濾過することにより過剰の [N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニルイミノ)] フェニルヨージナンを除いた。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、そして濾液を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (5 % の増加で上昇させる 2 5 % EtOAc / ヘキサン ~ 4 0 % EtOAc / ヘキサン) により 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (1 0 1 mg , 3 3 %) を白色の固体として生成せしめた。¹H NMR (CDCl₃) : 8 . 1 7 6 (t , 1 H , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 1 1 0 - 8 . 0 8 1 (m , 1 H) , 8 . 0 7 8 (s , 1 H) , 8 . 0 7 2 - 8 . 0 4 0 (m , 1 H) , 7 . 8 6 9 - 7 . 8 3 7 (m , 1 H) , 7 . 7 2 0 (d d d , 2 H , J = 2 . 8 Hz , J = 1 . 6 Hz) , 7 . 7 0 1 - 7 . 6 5 5 (m , 1 H) , 7 . 5 1 2 (t , 1 H , J = 8 . 0 Hz) 。

30

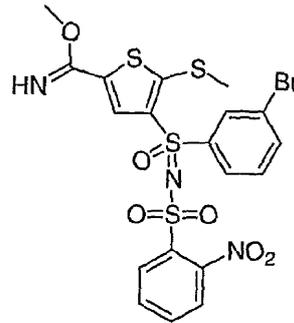
【 0 1 1 7 】

[実施例 3 c] 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - ホルムアミドメチルエステル

40

【 0 1 1 8 】

【化 10】



10

【0119】

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル ((実施例 3 : 段階 b) 20.0 mg , 0.037 mmol) の溶液を - 78 に冷却し、そしてナトリウムチオメトキシド (87.0 mL のメタノール中 0.5 M 溶液 , 0.044 mmol) で滴下して処理した。溶液を - 78 で 1 h そして室温で 20 分間攪拌した。過剰のナトリウムチオメトキシドを 2 滴の氷酢酸でクエンチした。溶媒を真空中で除いて 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - ホルムアミドメチルエステルを生成せしめた。粗物質を次の反応において直接使用した。C₁₉H₁₆BrN₃O₆S₄ : 590.51 (M + 1) 実測値 589.8 / 591.8。

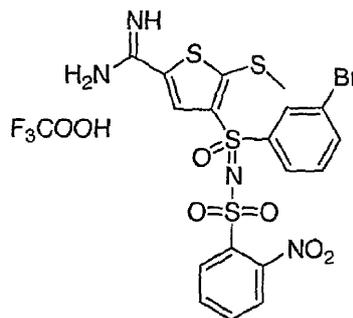
20

【0120】

[実施例 3 d] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0121】

【化 11】



30

【0122】

メタノール (5 mL) 中の 4 - [(3 - プロモ - ベンゼン) - N - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - ホルムアミドメチルエステル ((実施例 3 : 段階 c) 21.6 mg , 0.036 mmol) の溶液をギ酸アンモニウム (23.1 mg , 0.366 mmol) およびアンモニア (2 mL のメタノール中 2 M 溶液) で処理した。反応物を室温で 17 h 攪拌した。生成物へのわずかな転化 (6 %) が見られ、従って、アンモニア (100 mL のメタノール中 7 M 溶液) を加え、そして反応物を 40 に 12 h 加熱した。溶媒を真空中で除いた。分取 HPLC (30 分にわたって 0.1 % TFA / 水中 10 ~ 50 % のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (2 - ニトロベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (15.8 mg , 75 %) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8.394 (s , 1 H) , 8.201 (t , 1 H , J = 2.0 Hz) , 8.066 (d , 1 H , J = 8.0 Hz) , 7.944 (d , 2 H , J = 8.0 Hz) , 7.814 (d ,

40

50

2 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.750 - 7.698 (m, 1 H), 7.585 (t, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 2.695 (s, 3 H)。C₁₈H₁₅BrN₄O₅S₄: 575.50 (M+1) 実測値 574.8 / 576.9。

【0123】

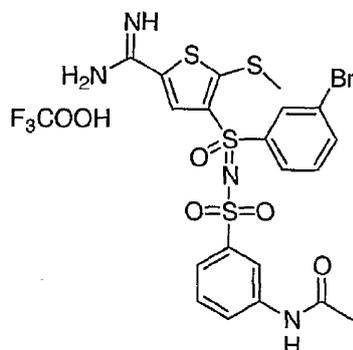
[実施例4]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - アセトアミドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0124】

【化12】

10



20

【0125】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリン (aniline) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 34: 段階 b) 10.0 mg, 0.015 mmol) の溶液をトリエチルアミン (4.3 mL, 0.031 mmol) および無水酢酸 (1.7 mL, 0.019 mmol) で処理した。反応物を室温で 4.5 h 攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ (1.5 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (250 mL) で室温で 1 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (30 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 50% のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - アセトアミドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (6.8 mg, 75%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD): 8.348 (s, 1 H), 8.260 (t, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.073 (t, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.990 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.902 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.633 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.536 (t, 2 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.429 (t, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 2.687 (s, 3 H), 2.179 (s, 3 H)。C₂₀H₁₉BrN₄O₄S₄: 587.56 (M+1) 実測値 586.9 / 588.9。

30

【0126】

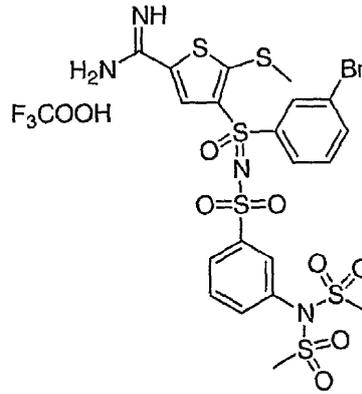
[実施例5]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - {N, N - ビスマタンスルホニル} アミノベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

40

【0127】

【化 1 3】



10

【 0 1 2 8】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 3 4 : 段階 b) 10 . 0 mg , 0 . 0 1 5 mmol) の溶液をトリエチルアミン (4 . 3 mL , 0 . 0 3 1 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (1 . 4 mL , 0 . 0 1 9 mmol) で処理した。反応物を室温で 1 . 5 h 攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ (1 . 5 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (2 5 0 mL) で室温で 1 . 5 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (3 0 分にわたって 0 . 1 % TFA / 水中 1 0 ~ 5 0 % のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (3 - { N , N - ビスマタンスルホニルアミノ } ベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (7 . 0 mg , 7 2 %) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8 . 3 4 6 (s , 1 H) , 8 . 1 3 9 (t , 1 H , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 0 2 6 - 7 . 9 8 6 (m , 2 H) , 7 . 9 4 1 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 9 0 7 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 7 4 2 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 6 3 5 (t , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 5 6 2 (t , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 3 . 5 1 2 (s , 6 H) , 2 . 7 1 1 (s , 3 H) 。 C₂₀H₂₁BrN₄O₇S₆ : 7 0 1 . 7 0 (M + 1) 実測値 7 0 0 . 9 / 7 0 2 . 8 。

20

30

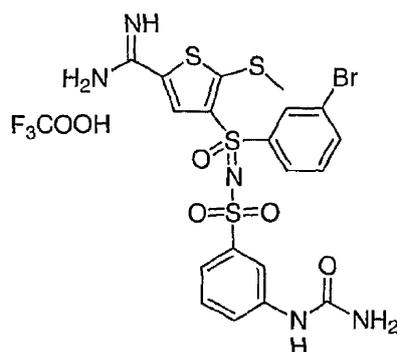
【 0 1 2 9】

[実施例 6]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 1 3 0】

【化 1 4】



40

【 0 1 3 1】

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3

50

- アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 34 : 段階 b) 20.0 mg , 0.031 mmol) の溶液をピリジン (3.0 mL , 0.037 mmol) およびクロロギ酸 p - ニトロフェニル (6.2 mg , 0.031 mmol) で処理した。反応物を室温で 40 分間攪拌した。トリエチルアミン (17.3 mL , 0.124 mmol) およびアンモニア (124 mL のジオキサン中 0.5 M 溶液 , 0.062 mmol) を加え、そして反応物を室温で 15 h 攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水層がもはや黄色に見えなくなるまで飽和水性 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で室温で 1 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (30 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 50% のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (14.9 mg , 82%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8.311 (s , 1H) , 8.093 (t , 1H , J = 2.0 Hz) , 8.067 (t , 1H , J = 2.0 Hz) , 7.989 (d , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.898 (d , 1H , J = 2.0 Hz) , 7.535 (t , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.456 (d t , 2H , J = 8.0 Hz , J = 1.6 Hz) , 7.408 - 7.328 (m , 2H) , 2.688 (s , 3H) 。 C₂₀H₂₁BrN₄O₇S₆ : 588.55 (M + 1) 実測値 587.8 / 589.8。

10

20

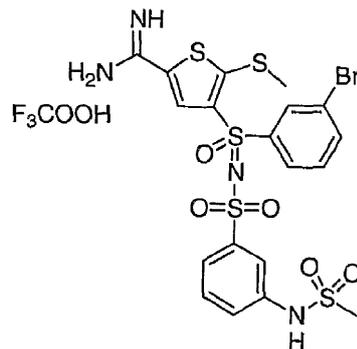
【 0132 】

[実施例 7]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - メタンサルホンアミドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0133 】

【 化 15 】



30

【 0134 】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 34 : 段階 b) 10.0 mg , 0.015 mmol) の溶液をトリエチルアミン (2.6 mL , 0.019 mmol) およびメタンサルホンクロリド (1.3 mL , 0.017 mmol) で処理した。反応物を室温で 16 h 攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で室温で 1 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (30 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 50% のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (3 - メタンサルホンアミドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (6.2 mg , 64%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8.330 (s , 1H) , 8.139 (t , 1H , J

40

50

= 2.0 Hz), 8.033 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.938 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.786 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.575 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.484 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.415 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.057 (s, 3H), 2.709 (s, 3H)。C₁₉H₁₉BrN₄O₅S₅ : 623.61 (M+1) 実測値 622.7 / 624.8。

【0135】

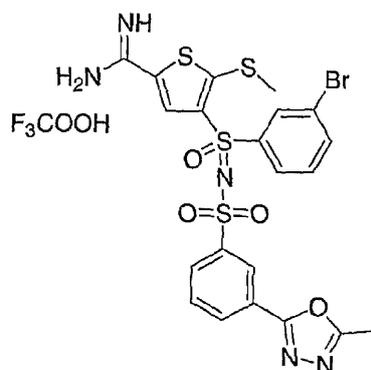
[実施例 8]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-{3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼン-スルホニル}スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

10

【0136】

【化16】



20

【0137】

トルエン(4 mL)中の4-[S-(3-ブロモフェニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例24:段階j)20.0 mg, 0.041 mmol)の溶液をトリエチルアミン(13.6 mL, 0.100 mmol)および3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼンスルホニルクロリド(12.6 mg, 0.049 mmol)で処理した。反応物を50 に36 h加熱した。生成物への転化はこの時点で見られなかった。ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(DMAP, 10.0 mg, 0.082 mmol)を加え、そして反応物を50 でさらに24 h攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂(4 mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1 mL)で室温で1.5 h処理した。溶媒を真空中で除いた。分取HPLC(30分にわたって0.1% TFA/水中10~50%のアセトニトリル)により4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-{3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼン-スルホニル}スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩(14.0 mg, 56%)を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR(CD₃OD): 8.406 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 8.378 (s, 1H), 8.246 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.135 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.095 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.035 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.915 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.758 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.562 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.689 (s, 3H), 2.681 (s, 3H)。C₁₉H₁₉BrN₄O₅S₅ : 612.57 (M+1) 実測値 611.9 / 613.9。

30

40

【0138】

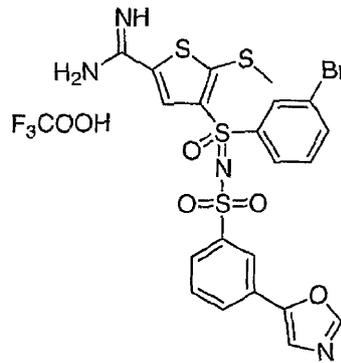
[実施例 9]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-{3-(オキサゾール-5-イル)-ベンゼン-スルホニル}スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

50

【 0 1 3 9 】

【 化 1 7 】



10

【 0 1 4 0 】

トルエン (4 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 2 4 : 段階 j) 2 0 . 0 mg , 0 . 0 4 1 mmol) の溶液をトリエチルアミン (1 3 . 6 mL , 0 . 1 0 0 mmol) および 3 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゼンスルホニルクロリド (1 1 . 9 mg , 0 . 0 4 9 mmol) で処理した。反応物を 5 0 に 3 6 h 加熱した。生成物への転化は、この時点で見られなかった。ジメチル - プリジン - 4 - イル - アミン (DMA P , 1 0 . 0 mg , 0 . 0 8 2 mmol) を加え、そして反応物を 5 0 でさらに 2 4 h 攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Mg SO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (4 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (1 mL) で室温で 1 . 5 h 処理した。溶媒を真空中で除いた。分取 HPLC (3 0 分にわたって 0 . 1 % TFA / 水中 1 0 ~ 5 0 % のアセトニトリル) により 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - { 3 - (オキサゾール - 5 - イル - ベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ }] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩 (5 . 7 mg , 2 0 %) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8 . 3 5 5 (s , 1 H) , 8 . 3 4 8 (s , 1 H) , 8 . 1 2 8 (t , 1 H , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 0 8 8 (t , 1 H , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 0 2 6 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 9 7 5 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 9 1 6 - 7 . 8 6 5 (m 2 H) , 7 . 6 7 4 (s , 1 H) , 7 . 6 3 9 (t , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 5 5 1 (t , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 2 . 6 8 0 (s , 3 H) 。 C₁₉H₁₉BrN₄O₅S₅ : 5 9 7 . 5 5 (M + 1) 実測値 5 9 6 . 9 / 5 9 8 . 8 。

20

30

【 0 1 4 1 】

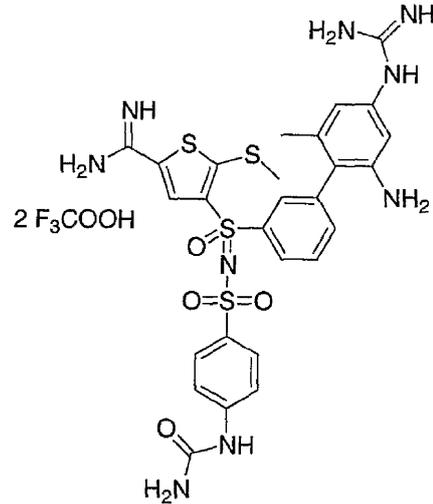
[実施例 1 0]

4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (4 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 1 4 2 】

40

【化 1 8】



10

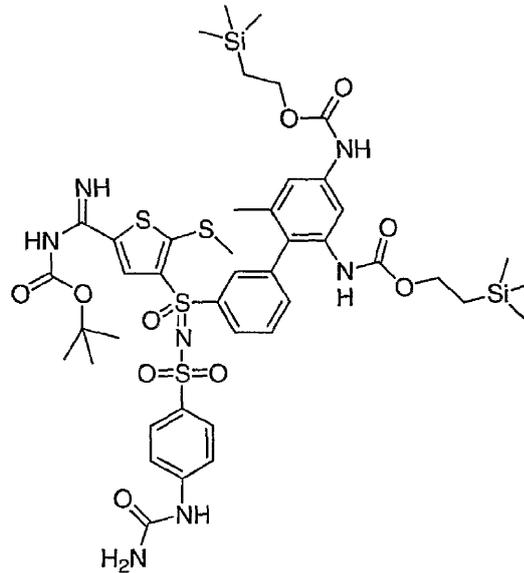
【 0 1 4 3】

[実施例 1 0 a] 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 4 - ウリド (urido) - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

20

【 0 1 4 4】

【化 1 9】



30

【 0 1 4 5】

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 4 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 4 8) 2 6 . 5 mg , 0 . 0 2 7 mmol) の溶液をピリジン (2 . 6 mL , 0 . 0 3 3 mmol) およびクロロギ酸 p - ニトロフェニル (5 . 5 mg , 0 . 0 2 7 mmol) で処理した。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。トリエチルアミン (1 5 . 1 mL , 0 . 1 0 9 mmol) およびアンモニア (1 0 8 . 7 mL のジオキサン中 0 . 5 M 溶液 , 0 . 0 5 4 mmol) を加え、そして反応物を室温で 4 5 分間攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水層がもはや黄色に見えなくなるまで飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し

40

50

た。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して生成物 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 4 - ウリド - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル (21.0 mg , 76%) を淡黄色の固体として生成せしめた。 $C_{43}H_{59}N_7O_{10}S_4Si_5$: 1018.40 (M + 1) 実測値 917.9 (M + 1 - ベンジルオキシカルボニル)。

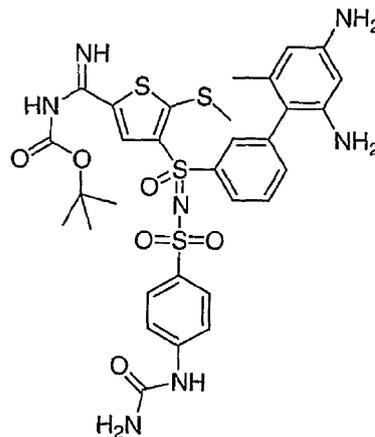
【 0146 】

[実施例 10 b] 4 - [S - ([6 - メチル - ビフェニル - 2 , 4 - ジアミン) - N - スルホニル - 4 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル

10

【 0147 】

【 化 20 】



20

【 0148 】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 4 - 尿素 (urea) - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル ((実施例 10 : 段階 a) 21.0 mg , 0.021 mmol) を 50 に加熱し、そしてフッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液として 62.0 mL , 0.063 mmol) で処理した。反応物を 50 で 2.5 h 攪拌した。溶媒を真空中で除いた。残留物を酢酸エチルに溶解し、そして水でよく洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して生成物 4 - [S - ([6 - メチル - ビフェニル - 2 , 4 - ジアミン) - N - スルホニル - 4 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル (17.1 mg , 112% , いくらかの塩が残った) を薄黄褐色の固体として生成せしめた。 $C_{43}H_{59}N_7O_{10}S_4Si_5$: 729.92 (M + 1) 実測値 730.0。

30

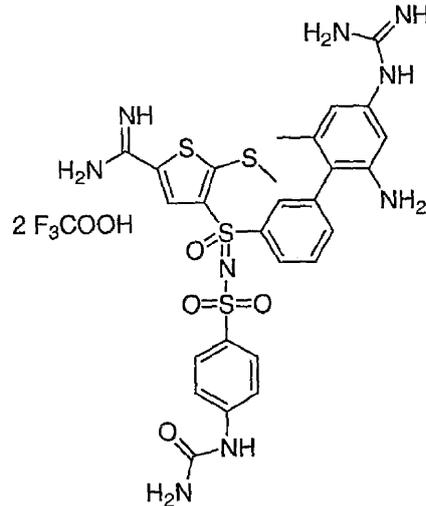
40

【 0149 】

[実施例 10 c] 4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (4 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジノビストリフルオロ酢酸塩

【 0150 】

【化 2 1】



10

【 0 1 5 1】

5%の酢酸/メタノール(2 mL)中の4-[S-([6-メチル-ピフェニル-2, 4-ジアミン)-N-スルホニル-4-尿素-ベンゼンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例10: 段階b) 17 mg, 0.023 mmol)を1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプロイド尿素(6.8 mg, 0.023 mmol)で処理し、そして50℃に30分間加熱した。溶媒を真空中で除いた。残留物をCH₂Cl₂(2 mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)で室温で1.5 h処理した。溶媒を真空中で除いた。分取HPLC(30分にわたって0.1% TFA/水中10~50%のアセトニトリル)により4-[S-[3-(2-アミノ-4-グアニジノ-6-メチル-フェニル)フェニル]-N-(4-ウレイドベンゼン-スルホニル)スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩(8.2 mg, 52%)を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR(CD₃OD): 8.350(d, 1H, J=4.0 Hz), 8.029(d, 1H, J=8.0 Hz), 8.000(d, 1H, J=1.2 Hz), 7.790(t, 1H, J=8.0 Hz), 7.722(dd, 2H, J=2.0 Hz, J=9.2 Hz), 7.646(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.497(dd, 2H, J=2.0 Hz, J=8.8 Hz), 7.670(d, 1H, J=2.4 Hz), 7.630(t, 1H, J=1.2 Hz), 2.650(d, 3H, J=1.6 Hz), 1.978(d, 3H, J=4.4 Hz)。C₂₇H₂₉N₉O₄S₄: 671.84 (M+1) 実測値 672.1。

20

30

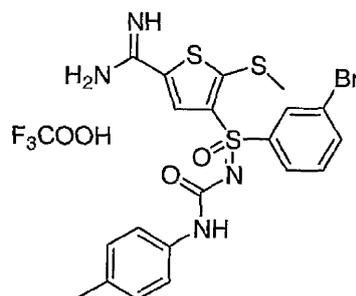
【 0 1 5 2】

[実施例 1 1]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-p-トリル-ホルムアミド]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 1 5 3】

【化 2 2】



【 0 1 5 4】

50

テトラヒドロフラン (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j) 20.0 mg , 0.041 mmol) の溶液をジイソプロピルエチルアミン (100 mL , 0.574 mmol) および 1 - イソシアナト - 4 - メチルベンゼン (400 mL のテトラヒドロフラン中 0.25 M 溶液 , 0.751 mmol) で室温で 2 h 処理した。反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、そしてクエン酸 (3 x 10 mL) 、 NaHCO₃ (2 x 10 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (3 mL) で室温で 2 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (40 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 55% のアセトニトリル) により表題化合物 (5.2 mg , 25%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8.43 (s , 1H) , 8.394 (s , 1H) , 8.16 (d , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.92 (d , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.58 (t , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.34 (d , 2H , J = 8.0 Hz) , 7.09 (d , 2H , J = 8.8 Hz) , 2.72 (s , 3H) , 2.29 (s , 3H) 。 C₂₀H₁₉BrN₄O₂S₃ : 523.49 (M + 1) ; 実測値 : 522.7 / 524.6。

10

【 0155 】

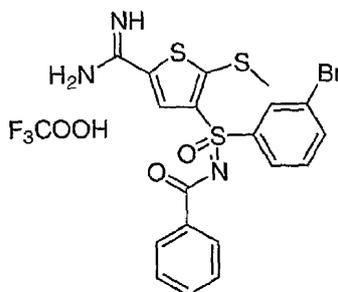
[実施例 12]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

20

【 0156 】

【 化 23 】



30

【 0157 】

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j) 14.0 mg , 0.029 mmol) の溶液を 0 に冷却し、そしてピリジン (160 mL , 2 mmol) およびベンゾイルクロリド (150 mL のテトラヒドロフラン中 0.2 M 溶液 , 0.030 mmol) で 1 h 処理した。これらの条件下で生成物への転化は見られなかったので、反応物を室温まで温め、そして 1 h 攪拌した。反応物を追加のベンゾイルクロリド (750 mL , 0.150 mmol) で 3 h にわたって処理し、そして室温で 16 h 攪拌させた。反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、そしてクエン酸 (3 x 10 mL) 、 NaHCO₃ (2 x 10 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (3 mL) で 2 h 処理した。溶媒を真空中で除いた。残留物の分取 HPLC (40 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 55% のアセトニトリル) により表題化合物 (4.7 mg , 34%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD) : 8.48 (s , 1H) , 8.36 (t , 1H , J = 1.6 Hz) , 8.24 - 8.21 (m , 3H) , 7.96 (d , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.66 - 7.60 (m , 2H) , 7.55 - 7.50 (m , 2H) , 2.70 (s , 3H) 。 C₁₉H₁₆BrN₃O₂S₃ : 494.45 (M + 1) ; 実測値 : 493.9 / 495.9。

40

50

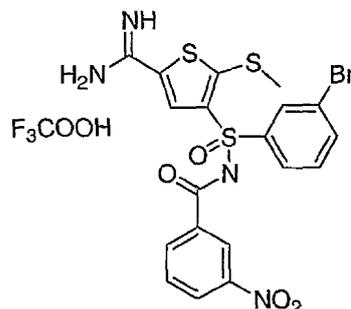
【 0 1 5 8 】

[実施例 1 3]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - 3 - ニトロ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 1 5 9 】

【 化 2 4 】



10

【 0 1 6 0 】

テトラヒドロフラン (3 m L) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 2 4 : 段階 j) 5 0 . 0 m g , 0 . 1 0 2 m m o l) の溶液をジイソプロピルエチルアミン (1 7 5 m L , 1 . 0 0 m m o l) および 3 - ニトロベンゾイルクロリド (CH_2Cl_2 中の 0 . 5 M 溶液として 1 . 0 0 m L , 0 . 5 0 0 m m o l) で処理した。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応物を Et O A c (5 0 m L) で希釈し、そしてクエン酸 (3 x 1 0 m L) 、 Na H C O ₃ (2 x 1 0 m L) およびブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機層を Na ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物の一部 (1 0 m g) をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて (H e x 中 1 0 ~ 5 0 % の Et O A c) 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - 3 - ニトロ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - tert ブチルエステルを生成せしめた。残留物を CH_2Cl_2 (3 m L) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (3 m L) で室温で 2 h 処理した。分取 H P L C (4 0 分にわたって 0 . 1 % T F A / 水中 1 0 ~ 5 5 % のアセトニトリル) により表題化合物 (3 . 5 m g) を無色のガラス状固体として生成せしめた。 ¹ H N M R (C D ₃ O D) : 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (t , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 8 . 2 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 8 . 1 6 (d t , 1 H , J = 8 . 0 H z , J = 1 . 2 H z) , 8 . 0 4 (d d , 1 H , J = 2 . 0 H z , J = 2 . 0 H z) , 7 . 9 8 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 3 (t , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 0 (t , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 4 7 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 2 . 7 1 (s , 3 H) 。 C ₁₉ H ₁₅ B r N ₄ O ₄ S ₃ : 5 3 9 . 4 5 (M + 1) ; 実測値 : 5 3 8 . 8 / 5 4 0 . 8 。

20

30

【 0 1 6 1 】

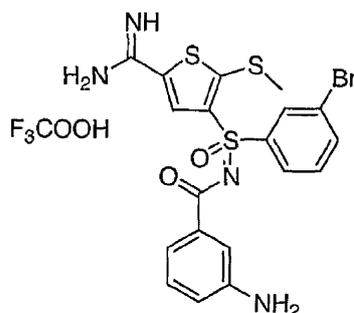
[実施例 1 4]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - 3 - アミノ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

40

【 0 1 6 2 】

【化 2 5】



10

【 0 1 6 3】

テトラヒドロフラン (1 mL)、エタノール (2 mL) および水 (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - 3 - ニトロ - ベンズアミド] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - tertブチルエステル (実施例 13 : 段階中間体) 20 mg, 0.03 mmol の溶液を亜ジチオン酸ナトリウム (52 mg, 0.3 mmol) で RT で 2 h 処理した。反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、そしてクエン酸 (3 x 10 mL)、NaHCO₃ (2 x 10 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (3 mL) で 1 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。分取 HPLC (40 分にわたって 0.1% TFA / 水中 10 ~ 55% のアセトニトリル) により表題化合物 (7 mg, 35%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。

20

¹H NMR (CD₃OD) : 9.01 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 2.0 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.375 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.235 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.983 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.803 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.644 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.730 (s, 3H)。C₁₉H₁₇BrN₄O₂S₃ : 509.47 (M + 1) ; 実測値 : 508.8 / 510.9。

【 0 1 6 4】

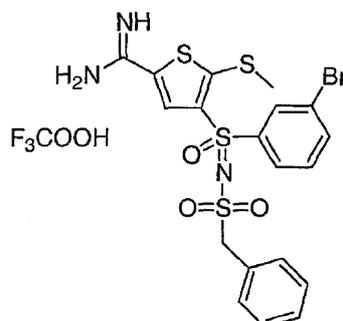
[実施例 15]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (フェニルメタン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

30

【 0 1 6 5】

【化 2 6】



40

【 0 1 6 6】

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j) 13.0 mg, 0.027 mmol の溶液をトリエチルアミン (1.75 mL, 1 mmol) およびフェニル - メタン - スルホニルクロリド (DCM 中 0.2 M, 300 mL, 0.6 mmol) で室温で 2 h 処理した。反応物を EtOAc (50 mL

50

)で希釈し、そしてクエン酸(3 x 10 mL)、NaHCO₃(2 x 10 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂(3 mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(3 mL)で室温で1 h 処理した。溶媒を真空中で除いた。分取HPLC(40分にわたって0.1% TFA / 水中10~55%のアセトニトリル)により表題化合物(8 mg, 57%)を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR(CD₃OD): 8.30(s, 1H), 8.20(t, 1H, J = 1.6 Hz), 8.02(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.95(d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.58(t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.48-7.44(m, 2H), 7.400-7.36(m, 3H), 4.56(s, 2H), 2.74(s, 3H)。C₁₉H₁₈BrN₃O₃S₄: 544.53 (M + 1); 実測値: 543.9 / 545.8。

10

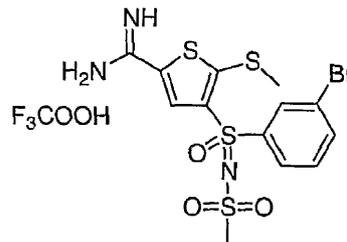
【0167】

[実施例16]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(メタンスルホニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0168】

【化27】



20

【0169】

CH₂Cl₂(3 mL)中の4-[S-(3-ブロモフェニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例24:段階j)13.0 mg, 0.027 mmol)の溶液をトリエチルアミン(17.5 mL, 1 mmol)およびメタンスルホニルクロリド(DCM中0.2 M, 200 mL, 0.4 mmol)で室温で3 h 処理した。反応物をEtOAc(50 mL)で希釈し、そしてクエン酸(3 x 10 mL)、NaHCO₃(2 x 10 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂(3 mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(3 mL)で室温で1 h 処理した。溶媒を真空中で除いた。分取HPLC(40分にわたって0.1% TFA / 水中10~55%のアセトニトリル)により表題化合物(7 mg, 58%)を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR(CD₃OD): 8.38(s, 1H), 8.26(t, 1H, J = 1.6 Hz), 8.10(d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.96(d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60(t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.19(s, 3H), 2.75(s, 3H)。C₁₃H₁₄BrN₃O₃S₄: 468.44 (M + 1); 実測値: 467.8 / 469.8。

30

40

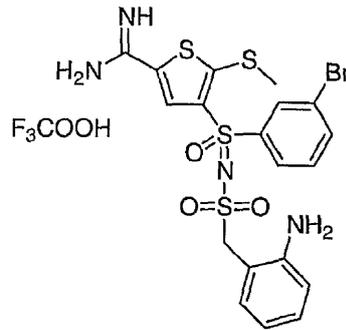
【0170】

[実施例17]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(2-アミノフェニル)メタン-スルホニル]スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0171】

【化 2 8】



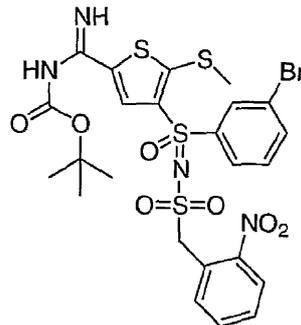
10

【 0 1 7 2】

[実施例 1 7 a] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ({ 2 - ニトロフェニル } メタン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - tertブチルエステル

【 0 1 7 3】

【化 2 9】



20

【 0 1 7 4】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 2 4 : 段階 j) 2 0 . 0 mg , 0 . 0 4 1 mmol) の溶液をジイソプロピルエチルアミン (6 0 . 0 mL , 0 . 3 4 4 mmol) および (2 - ニトロフェニル) メタン - スルホニルクロリド (2 4 0 mL の DCM 中 0 . 2 M 溶液 , 0 . 1 2 0 mmol) で室温で 6 h 処理した。反応物を追加の 2 - ニトロフェニルメタン - スルホニルクロリド (2 4 0 mL の DCM 中 0 . 2 M 溶液 , 0 . 1 2 0 mmol) で処理し、そして 1 6 h 攪拌した。反応物を EtOAc (5 0 mL) で希釈し、そしてクエン酸 (3 x 1 0 mL) 、 NaHCO₃ (2 x 1 0 mL) およびブライン (2 0 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 0 ~ 6 0 % の EtOAc) により 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ({ 2 - ニトロフェニル } メタン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - tertブチルエステル (2 0 mg , 0 . 0 3 mmol) を黄色がかった白色の固体として生成せしめた。C₂₄H₂₅BrN₄O₇S₄ : 6 8 9 . 6 5 (M + 1) ; 実測値 : 6 8 8 . 6 / 6 9 0 . 6 。

30

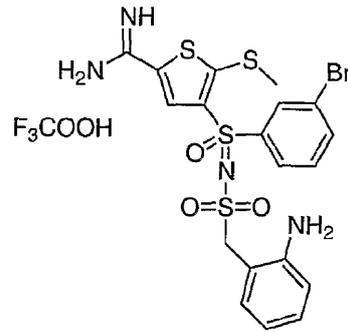
40

【 0 1 7 5】

[実施例 1 7 b] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ({ 2 - アミノフェニル } メタン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 1 7 6】

【化30】



10

【0177】

テトラヒドロフラン (3 mL) および水 (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ({ 2 - ニトロフェニル } メタン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - tertブチルエステル (実施例 17 : 段階 a ; 20 . 0 mg , 0 . 029 mmol) の溶液を水性亜ジチオン酸ナトリウム (0 . 5 mL の 0 . 5 M 溶液 , 0 . 250 mmol) で処理し、そして室温で 1 h 攪拌した。反応物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、そして水 (2 x 10 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物の一部 (4 . 0 mg , 0 . 006 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (3 mL) で室温で 2 h 処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物の分取 HPLC (40 分にわたって 0 . 1 % TFA / 水中 10 ~ 55 % のアセトニトリル) により表題化合物 (3 mg , 70 %) を無色のガラス状固体として生成せしめた。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 33 (s , 1H) , 8 . 24 (t , 1H , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 04 (d , 1H , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 97 (d , 1H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 60 (t , 1H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 36 (dd , 1H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, $J = 1 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 32 (dt , 1H , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 08 (dd , 1H , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$, $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 03 (dt , 1H , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$, $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 4 . 66 (s , 2H) , 2 . 75 (s , 3H) 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}_4$: 559 . 55 (M + 1) ; 実測値 : 558 . 7 / 560 . 7 。

20

【0178】

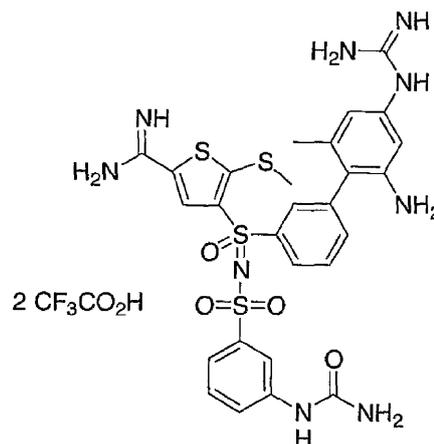
30

[実施例 18]

4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【0179】

【化31】



40

【0180】

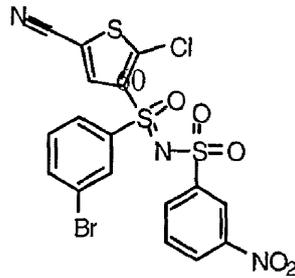
[実施例 18 a] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル - 3

50

- ニトロベンゼン) - スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カル
ボニトリル

【 0 1 8 1 】

【 化 3 2 】



10

【 0 1 8 2 】

アセトニトリル (4 mL) 中の 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルフィニル) - 5 - クロ
ロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 2 4 : 段階 e ; 3 4 7 m g , 1 m m o l)
、 (N - (3 - ニトロスルホニルベンゼン) イミノ) フェニルヨージナン (実施例 2 4 :
段階 f における (N - (4 - ニトロスルホニルベンゼン) イミノ) フェニルヨージナンと
同様に製造する ; 4 5 0 m g , 1 . 2 m m o l) および銅トリフラート (3 6 m g , 0 .
1 m m o l) の溶液を R T で 3 0 分間攪拌した。追加の 8 0 m g の (N - (3 - ニトロス
ルホニルベンゼン) イミノ) フェニルヨージナンを加え、そして 3 0 分の攪拌後に、反応
物を E t O A c (1 0 0 m L) と N a H C O ₃ (3 0 m L) との間で分配した。層を分離
し、そして有機層を水 (3 x 2 0 m L) およびブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機溶
液を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、そして残留物をシリカゲルフラッシュ
クロマトグラフィーによって精製してスルホキシド出発物質が混入した生成物を生成せし
めた。D C M - ヘキサンからの再結晶化により生成物 (4 1 0 m g , 7 5 %) を生成せし
めた。¹ H N M R (C D C l ₃) : 8 . 9 1 (t , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4
2 (d d d , 1 H , J = 1 . 0 , 2 . 0 , 8 . 1 H z) , 8 . 3 4 (d d d , 1 H , J =
1 . 2 , 1 . 6 , 8 . 0 H z) , 8 . 1 1 (t , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 8 . 0 6 (s
, 1 H) , 7 . 9 7 (d d d , 1 H , J = 1 . 0 , 1 . 8 , 8 . 1 H z) , 7 . 7 4 (d
d d , 1 H , J = 1 . 0 , 1 . 8 , 8 . 1 H z) , 7 . 6 8 (t , 1 H , J = 8 . 0 H z
) , 7 . 4 3 (t , 1 H , J = 8 . 0 H z) 。

20

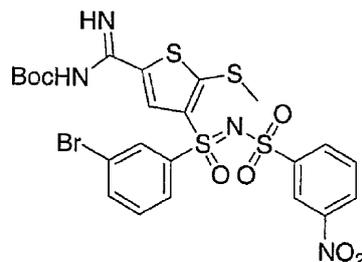
30

【 0 1 8 3 】

[実施例 1 8 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - ニトロベ
ンゼン) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸
t e r t - ブチルエステル

【 0 1 8 4 】

【 化 3 3 】



40

【 0 1 8 5 】

- 7 8 で T H F 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - ニ
トロベンゼン) - スルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実
施例 1 8 : 段階 a ; 4 1 0 m g , 0 . 7 5 m m o l) の溶液に M e O H 中の N a S M e (
0 . 5 M , 3 m L , 1 . 5 m m o l) の溶液を加えた。反応物を 3 0 分にわたって R T ま

50

で温めておき、そしてRTでさらに1hr攪拌した。酢酸エチル(100mL)および水性NaHCO₃(30mL)を加え、そして層を分離した。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶液を濃縮し、そして残留物をメタノール性アンモニア(7N, 40mL)およびTHF(10mL)に溶解した。ギ酸アンモニウム(200mg)を加え、そして反応物を40℃で16h加熱した。溶媒を真空中で除き、そして残留物を1:1のジオキサン/MeOH(20mL)に溶解した。二炭酸ジ-tert-ブチル(6.6g, 30mmol)およびDIEA(5mL)を加え、そして反応物をRTで4h攪拌した。EtOAc(100mL)およびクエン酸(1M, 30mL)を加え、そして層を分離した。有機層をクエン酸(3x30mL)、NaHCO₃(30mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶液の濃縮、続いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5~40%のEtOAc)により生成物(325mg, 64%)を生成せしめた。¹H NMR(CDCl₃): ¹H NMR(CDCl₃): 8.77(t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.37(ddd, 1H, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 8.30(ddd, 1H, J = 1.0, 1.6, 8.0 Hz), 8.10(t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.01(s, 1H), 7.97(ddd, 1H, J = 1.0, 1.8, 8.1 Hz), 7.73(ddd, 1H, J = 1.0, 1.8, 8.1 Hz), 7.67(t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.41(t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.55(s, 3H), 1.50(s, 9H)。C₂₃H₂₃BrN₄O₇S₄: 675.0 (M+1); 実測値: 674.6 / 676.6。

10

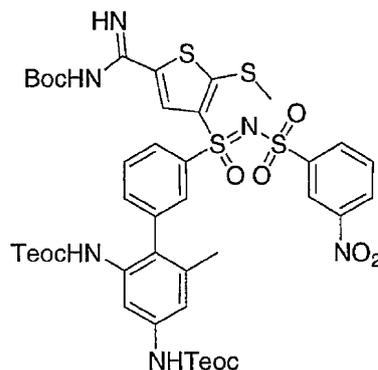
20

【0186】

[実施例18c] 4-[S-(6-メチル-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピフェニル-2-イル)-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル]-N-スルホニル-3-ニトロ-ベンゼンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0187】

【化34】



30

【0188】

ジメトキシエタン(4mL)中の4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(スルホニル-3-ニトロベンゼン)-スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(325mg, 0.48mmol)、ジ-Teoc-ピナコールボロネート(実施例18:段階b; 403mg, 0.75mmol)および飽和NaHCO₃(2mL)の溶液をアルゴンで10分間スパーシ、そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(80mg, 0.072mmol)を加えた。溶液を80℃に8h加熱した。溶液をEtOAc(60mL)と水(20mL)との間で分配し、そして層を分離した。有機層を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の濃縮、続いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより生成物(227mg, 48%)を生成せしめた。¹H NMR(CDCl₃): 8.81(m, 1H), 8.37(m, 1H), 8.30(m, 1H), 7.70-8.05(m, 3H), 7.66(m, 2H), 7.51(m, 1

40

50

H), 7.27 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (br m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.57 (br d, 3H), 1.97 (br d, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.06 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.07 (s, 9H), -0.04 (s, 9H)。C₄₂H₅₆N₆O₁₁S₄Si₂: 1005.2 (M+1); 実測値: 904.9 ((M+1) - Boc)。

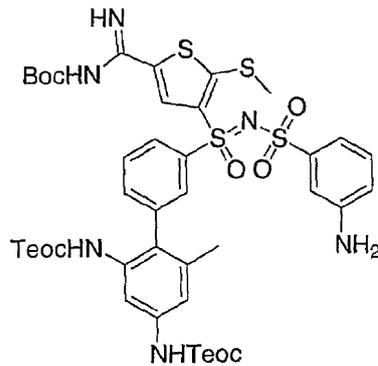
【0189】

[実施例18d] 4-[S-([6-メチル-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピフェニル-2-イル]-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル)-N-スルホニル-3-アナリンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

【0190】

【化35】



20

【0191】

4-[S-([6-メチル-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピフェニル-2-イル]-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル)-N-スルホニル-3-ニトロ-ベンゼンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル ((実施例18: 段階c) 114 mg, 0.11 mmol)、鉄粉 (100 mg, 2 mmol)、飽和塩化アンモニウム (1 mL)、エタノール (4 mL) およびジオキサソ (1 mL) を用いて実施例33: 段階bに概説する方法に従った。同様のワークアップ、続いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により生成物 (75 mg, 68%) を無色のガラス状固体として生成せしめた。C₄₂H₅₈N₆O₉S₄Si₂: 975.3 (M+1); 実測値: 975.1。

30

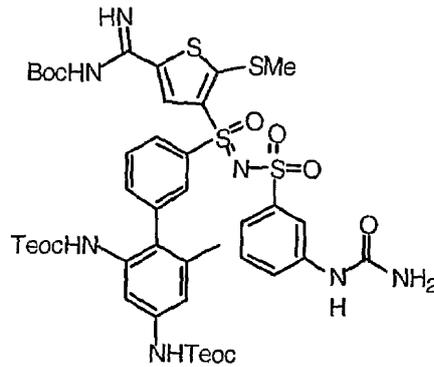
【0192】

[実施例18e] 4-[S-([6-メチル-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピフェニル-2-イル]-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル)-N-スルホニル-3-ウレイドベンゼン-スルホニル)スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0193】

40

【化 3 6】



10

【 0 1 9 4 】

クロロギ酸 p - ニトロフェニル (0 . 2 M , 3 8 5 u L , 0 . 0 7 7 m m o l) の溶液を CH_2Cl_2 (2 m L) 中の 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホニルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ((実施例 1 8 : 段階 d) 7 5 m g , 0 . 0 7 7 m m o l) およびピリジン (2 0 m L , 0 . 2 3 1 m m o l) の 0 溶液に加えた。反応物を室温で 3 0 分間攪拌し、そして反応物を 2 つの部分に分けた。アンモニア (5 m L のジオキサン中 0 . 5 M 溶液 , 2 . 5 m m o l) を加え、そして反応物を室温で 4 5 分間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、そして水層がもはや黄色に見えなくなるまで飽和水性 $NaHCO_3$ で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して表題生成物 (3 5 m g , 7 6 %) を淡黄色のガラスとして生成せしめ、それをさらに精製せずに使用した。 $C_{43}H_{59}N_7O_{10}S_4Si_5$: 1 0 1 8 . 3 (M + 1) ; 実測値 : 9 1 8 . 1 ((M + 1) - B o c) 。

20

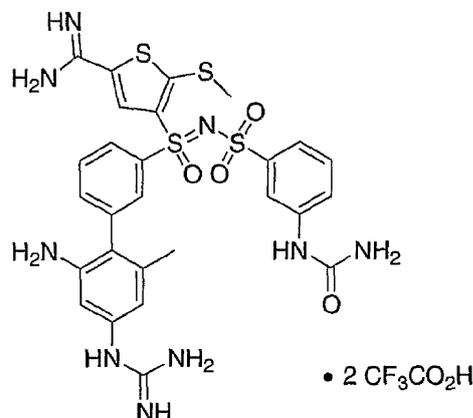
【 0 1 9 5 】

[実施例 1 8 f] 4 - [S - [3 - (2 - アミノ - 4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

30

【 0 1 9 6 】

【化 3 7】



40

【 0 1 9 7 】

テトラヒドロフラン (2 m L) 中の 4 - [S - ([6 - メチル - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル) - N - スルホニル - 3 - ウレイドベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 1 8 : 段階 e) 3 5 . 0 m g , 0 . 0 3 5 m m o l) の溶

50

液を50 に加熱し、そしてフッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M, 350 mL, 0.35 mmol) で処理した。反応物を50 で30分間攪拌した。残留物を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、そして水 (5 × 10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。C₃₁H₃₅N₇O₆S₄: 730.2 (M+1); 実測値: 730.0。残留物をメタノール中5%の酢酸 (2 mL) に溶解し、1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプロソイド尿素 (11.6 mg, 0.04 mmol) で処理し、そして40 に12h加熱した。C₄₂H₅₃N₉O₁₀S₄: 972.3 (M+1); 実測値: 972.1。溶媒を真空中で除き、残留物をCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で室温で1.5h処理した。溶媒を真空中で除いた。分取HPLC (30分にわたって0.1% TFA/水中10~50%のアセトニトリル) により4-[S-[3-(2-アミノ-4-グアニジノ-6-メチル-フェニル)フェニル]-N-(3-ウレイドベンゼンスルホニル)スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩 (6.3 mg) を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR (CD₃OD): 8.36 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 2.66 (br d, 3H), 1.96 (br d, 3H)。C₂₇H₂₉N₉O₄S₄: 672.8 (M+1) 実測値: 673.1。

10

20

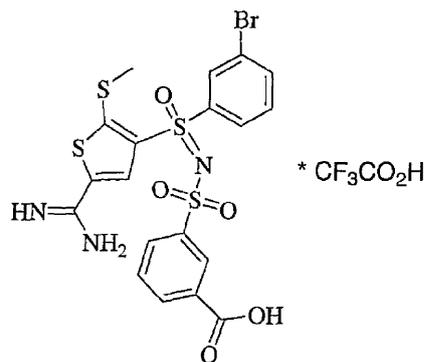
【0198】

[実施例19]

4-[S-(3-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-N-(m-スルホニル安息香酸)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【0199】

【化38】



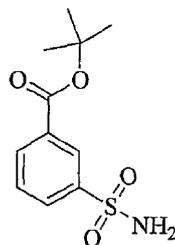
30

【0200】

[実施例19a] 3-スルファモイル-安息香酸tert-ブチルエステル

【0201】

【化39】



40

【0202】

CH₂Cl₂ (36 mL) 中のMgSO₄ (4.36 g, 36.22 mmol) の懸濁液に硫酸 (濃, 498 mL, 9.06 mmol) を加えた。反応混合物を15分間攪拌し

50

、3-クロロスルホニル-安息香酸 (Aldrich, 2 g, 9.06 mmol) および 2-メチル-プロパン-2-オール (無水, 4.33 mL, 45.27 mmol) で処理し、ふたをきつく閉め、そして室温で一晩攪拌した。翌日、混合物を 0 °C に冷却し、メタノール中 7 N の NH₃ (Aldrich, 40 mL) で滴下して処理し、そして 30 分間攪拌した。溶媒を真空中で除き、そして粗生成物 (crude) を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO₃ に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して表題化合物を白色の固体 (1 g, 42.9% の収率) として生成せしめた。¹H-NMR (CDCl₃): 8.51 - 8.53 (m, 1H), 8.20 - 8.21 (m, 1H), 8.08 - 8.11 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 5.09 (bs, 2H) および 1.61 (s, 9H)。

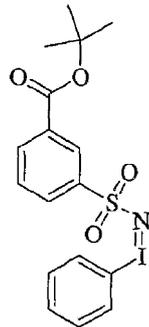
10

【0203】

[実施例 19b] (N-(m-スルホニル安息香酸 tert-ブチルエステル)イミノ)フェニルヨージナン

【0204】

【化 40】



20

【0205】

メタノール (無水, 4 mL) 中の 3-スルファモイル-安息香酸 tert-ブチルエステル (実施例 19: 段階 a, 259 mg, 1.01 mmol) の溶液に水酸化カリウム (141 mg, 2.52 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、0 °C に冷却し、そしてアルゴンでパージした。ヨードベンゼンジアセテート (Aldrich, 324 mg, 1.01 mmol) を加え、そして反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物が生じるまで水 (30 mL) を反応混合物に加えた。混合物を冷蔵庫において 3 時間冷却し、そして次に固体を濾過し、そして一晩乾燥させて表題化合物を黄色の固体 (237 mg, 51% の収率) として生成せしめた。

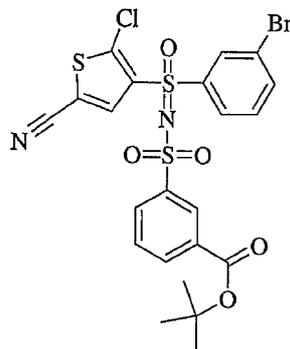
30

【0206】

[実施例 19c] 4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(m-スルホニル安息香酸 tert-ブチルエステル)スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボニトリル

【0207】

【化 41】



40

50

【0208】

アルゴン下でアセトニトリル（無水，1 mL）中の4 - （3 - プロモ - ベンゼンスルホニル） - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル（実施例24：段階e，82.8 mg，0.24 mmol）および（N - （m - スルホニル安息香酸tert - ブチルエステル）イミノ）フェニルヨージナン（実施例19：段階b，219.5 mg，0.48 mmol）の懸濁液にトリフルオロメタンスルホン酸銅（II）（Aldrich，8.6 mg，0.024 mmol）を加えた。反応混合物をアルゴン下でRTで一晩攪拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチルにおいて希釈し、そしてブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，40 ~ 50%の酢酸エチル/ヘキサン）により精製して表題化合物を白色の固体（47.9 mg，33.3%の収率）として生成せしめた。¹H - NMR（CDCl₃）： 8.54 - 8.56（m，1H），8.12 - 8.22（m，3H），8.01 - 8.04（m，2H），7.83 - 7.87（m，1H），7.48 - 7.61（m，2H），1.63（s，9H）。

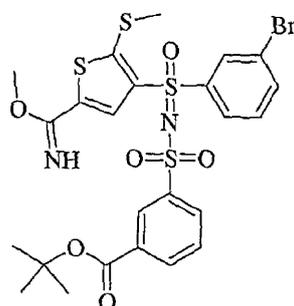
10

【0209】

[実施例19d] 4 - [S - （3 - プロモフェニル） - N - （m - スルホニル安息香酸tert - ブチルエステル） - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル

【0210】

【化42】



20

【0211】

アルゴン下でTHF（無水，3 mL）中の4 - [S - （3 - プロモフェニル） - N - （m - スルホニル安息香酸tert - ブチルエステル）スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル（実施例19：段階c，47.9 mg，0.080 mmol）の - 78 溶液にナトリウムチオメトキシド溶液（メタノール中0.1 M，95.5 mL，0.096 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌し、そして真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して表題化合物を黄色の油（51.4 mg，定量的）として生成せしめた。¹H - NMR（CDCl₃）： 8.54 - 8.55（m，1H），8.12 - 8.18（m，3H），8.00 - 8.04（m，1H），7.75 - 7.82（m，2H），7.41 - 7.57（m，2H），3.85 - 3.90（m，3H），2.59（s，3H）および1.62（s，9H）。

30

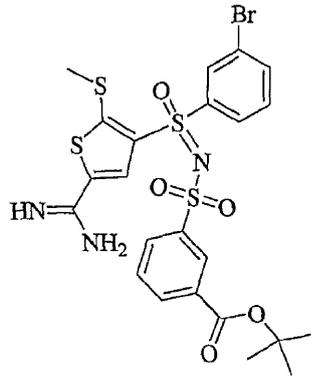
40

【0212】

[実施例19e] 4 - [S - （3 - プロモ - ベンゼンスルホニル） - N - （m - スルホニル安息香酸tert - ブチルエステル） - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン

【0213】

【化 4 3】



10

【 0 2 1 4 】

アルゴン下でメタノール中 2.0 M の NH_3 (無水, 4 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (m - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル (実施例 19 : 段階 d, 51.4 mg, 0.080 mmol) の溶液にギ酸アンモニウム (Aldrich, 25.1 mg, 0.398 mmol) を加えた。反応混合物を 40 に 4.5 時間加熱し、そして次に RT で一晩攪拌した。ギ酸アンモニウム (25.1 mg, 0.398 mmol) を加え、そして次に反応物を 40 に 2 時間加熱した。別の 5 当量のギ酸アンモニウムを加え、そして次に反応混合物をもう 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、THF (0.5 mL) および TEA (0.5 mL) で希釈し、そして真空中で濃縮して表題化合物を黄色の油 (50.2 mg, 定量的) として生成せしめた。ESI - MS (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}_4$ の計算値 : 573.9 (M - tert - ブチル) ; 実測値 : 573.9。

20

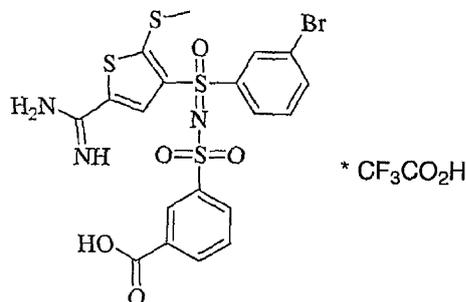
【 0 2 1 5 】

[実施例 19 f] 4 - [S - (3 - プロモ - ベンゼンスルホニル) - N - (m - スルホニル安息香酸) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 2 1 6 】

【化 4 4】

30



【 0 2 1 7 】

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモ - ベンゼンスルホニル) - N - (m - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン (実施例 19 : 段階 e, 50.2 mg, 0.080 mmol) および Et_3SiH (31.8 mL, 0.199 mmol) の 0 懸濁液にトリフルオロ酢酸 (2.5 mL) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に RT まで温め、そして 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除いて褐色の油を生成せしめ、それを分取 HPLC (30 分にわたって 10 ~ 80 % のアセトニトリル / 水中 0.1 % のトリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を白色の固体 (28.2 mg, 61.7 % の収率) として生成せしめた。 ^1H - NMR (CD_3OD) : 8.37 - 8.39 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 8.05 - 8.

40

50

1.1 (m, 2H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 2H) および 2.67 (s, 3H)。ESI-MS (m/z) : C₁₉H₂₃BrN₃O₅S₄ の計算値 : 573.9 (M+1) ; 実測値 : 573.8。

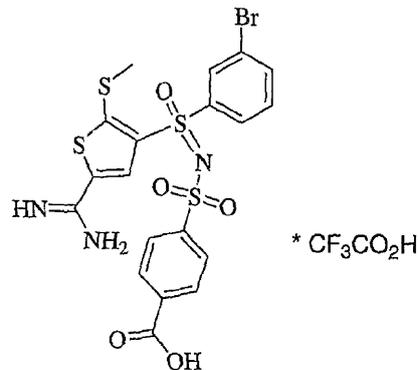
【0218】

[実施例20]

4 - [S - (3 - ブロモ - ベンゼンスルホニル) - N - (p - スルホニル安息香酸) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0219】

【化45】



10

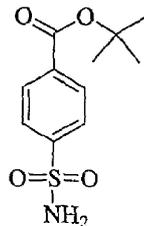
20

【0220】

[実施例20a] 4 - スルファモイル - 安息香酸 tert - ブチルエステル

【0221】

【化46】



30

【0222】

4 - クロロスルホニル - 安息香酸 (2 g , 9 . 0 6 m m o l) 、 M g S O ₄ (4 . 3 6 g , 3 6 . 2 2 m m o l) 、 H ₂ S O ₄ (濃 , 4 9 8 m L , 9 . 0 6 m m o l) 、 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (無水 , 4 . 3 3 m L , 4 5 . 2 7 m m o l) および C H ₂ C l ₂ (3 6 m L) を用いて実施例 1 9 : 段階 a におけるような方法に従った。同様のワークアップ、続いてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル , 5 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) により表題化合物を白色の固体 (5 0 0 m g , 2 1 . 5 % の収率) として生成せしめた。 ¹ H - N M R (C D C l ₃) : 8 . 1 2 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 9 7 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 4 . 9 0 (b s , 2 H) , 1 . 6 1 (s , 9 H) 。

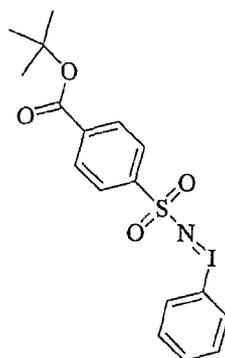
40

【0223】

[実施例20b] (N - (p - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) イミノ) フェニルヨージナン

【0224】

【化 47】



10

【0225】

4 - スルファモイル - 安息香酸 tert - ブチルエステル (実施例 20 : 段階 a , 379 mg , 1.47 mmol) 、 KOH (207 mg , 3.68 mmol) 、 ヨードベンゼンジアセテート (474 mg , 1.47 mmol) およびメタノール (無水 , 5.89 mL) を用いて実施例 19 : 段階 b におけるような方法に従って黄色の固体 (514 mg , 75.9% の収率) を生成せしめた。

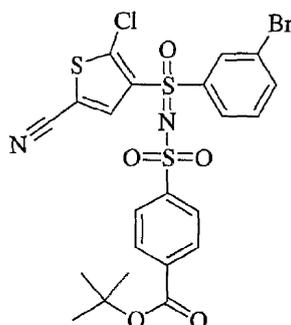
【0226】

[実施例 20 c] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (p - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル

20

【0227】

【化 48】



30

【0228】

4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルフィニル) - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (80 mg , 0.231 mmol) 、 (N - (p - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) イミノ) フェニルヨージナン (実施例 20 : 段階 b , 212 mg , 0.462 mmol) 、 Cu (OTf)₂ (8.35 mg , 0.023 mmol) およびアセトニトリル (無水 , 1 mL) を用いて実施例 19 : 段階 c におけるような方法に従った。同様のワークアップ、続いてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル , 20 ~ 30% の酢酸エチル / ヘキサン) により表題化合物を白色の固体 (92 mg , 66.2% の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃) : 8.17 - 8.18 (m , 1H) , 8.10 - 8.14 (m , 2H) , 8.00 - 8.05 (m , 4H) , 7.84 - 7.88 (m , 1H) , 7.49 - 7.54 (m , 1H) , 1.62 (s , 9H)。

40

【0229】

[実施例 20 d] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (p - スルホニル安息香酸 tert - ブチルエステル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル

【0230】

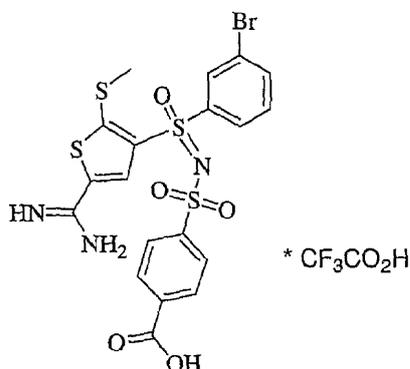
g, 定量的)として生成せしめた。ESI-MS (m/z): C₂₃H₂₄BrN₃O₅S₄ の計算値: 630.0 (M+1); 実測値: 529.8。

【0235】

[実施例20f] 4-[S-(3-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-N-(p-スルホニル安息香酸)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0236】

【化51】



10

【0237】

4-[S-(3-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-N-(p-スルホニル安息香酸 tert-ブチルエステル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジン(実施例20:段階e, 46.6mg, 0.074mmol)、Et₃SiH(29.5mL, 0.185mmol)、トリフルオロ酢酸(2.5mL)およびCH₂Cl₂(5mL)を用いて実施例19:段階fにおけるような方法に従った。粗物質を分取HPLC(30分にわたって10~80%のアセトニトリル/水中0.1%のトリフルオロ酢酸)により精製して表題化合物を白色の固体(1.3mg, 3.1%の収率)として生成せしめた。¹H-NMR(CD₃OD): 8.32(s, 1H), 8.10-8.15(m, 3H), 8.02-8.06(m, 1H), 7.91-7.96(m, 3H), 7.54-7.60(m, 1H), 2.70(s, 3H)。ESI-MS (m/z): C₁₉H₁₆BrN₃O₅S₄ の計算値: 573.9 (M+1); 実測値: 573.8。

20

30

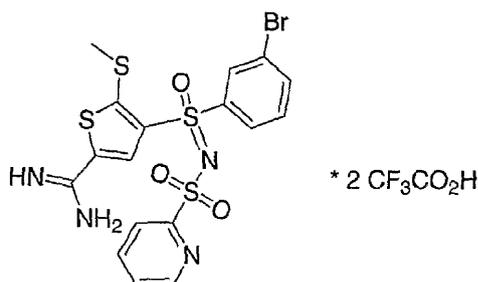
【0238】

[実施例21]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(2-ピリジンスルホニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジンのトリフルオロ酢酸塩

【0239】

【化52】



40

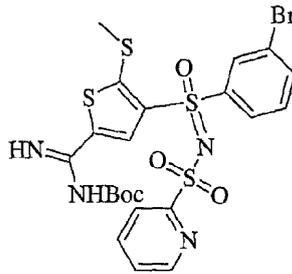
【0240】

[実施例21a] 4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(2-ピリジンスルホニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

50

【0241】

【化53】



10

【0242】

CH₂Cl₂ (36 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j , 26.9 mg , 0.055 mmol) およびトリエチルアミン (Aldrich , 22.9 mL , 0.16 mmol) の懸濁液にピリジン - 2 - スルホニルクロリド (Combiblocks , 14.1 mg , 0.066 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、そして次に追加のピリジン - 2 - スルホニルクロリド (Combiblocks , 35.2 mg , 0.16 mmol) および TEA (Aldrich , 68.8 mL , 0.49 mmol) を加えた。3日間攪拌した後に、混合物を真空中で濃縮して表題化合物を赤色の油 (8.66 mg , 25% の収率) として生成せしめた。ESI - MS (m / z) : C₂₃H₂₃BrN₄O₅S₄ の計算値 : 530.9 (M - Boc) ; 実測値 : 530.9。

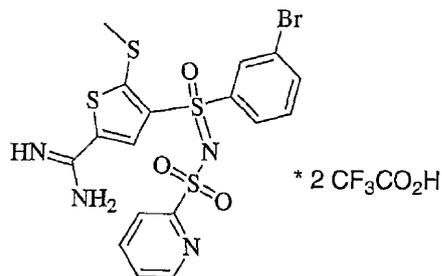
20

【0243】

[実施例 21 b] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (2 - ピリジンスルホニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【0244】

【化54】



30

【0245】

室温で CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル 2 - ピリジル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 21 : 段階 a , 8.66 mg , 0.014 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、そして分取 HPLC (30 分にわたって 10 ~ 80% のアセトニトリル / 水中 0.1% のトリフルオロ酢酸) により精製して表題化合物を白色の固体 (1.4 mg , 19.2% の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.63 - 8.65 (m , 1H) , 8.41 (s , 1H) , 8.16 - 8.17 (m , 1H) , 8.01 - 8.06 (m , 2H) , 7.95 - 7.98 (m , 1H) , 7.92 (dm , 1H , J = 8.0 Hz) , 7.62 - 7.66 (m , 1H) , 7.56 (t , 1H , J = 8.0 Hz) および 2.69 (s , 3H) 。 ESI - MS (m / z) : C₁₇H₁₅BrN₄O₃S₄ の計算値 : 530.9 (M + 1) ; 実測値 : 530.9。

40

【0246】

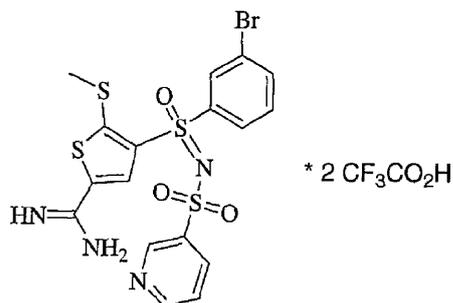
50

[実施例 2 2]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (m - スルホニルピリジル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩の合成

【 0 2 4 7 】

【 化 5 5 】



10

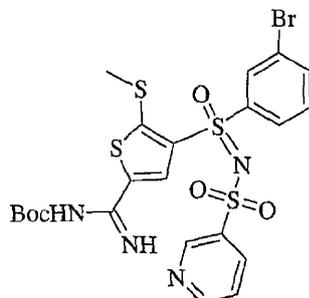
【 0 2 4 8 】

[実施例 2 2 a] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (m - スルホニルピリジル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 0 2 4 9 】

【 化 5 6 】

20



【 0 2 5 0 】

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 2 4 : 段階 j , 2 7 . 8 mg , 0 . 0 5 7 mmol)、ピリジン - 3 - スルホニルクロリド塩酸塩 (Chemical Synthesis Services , 5 1 mg , 0 . 2 4 mmol)、TEA (9 4 . 8 mL , 0 . 6 8 mmol) および CH₂Cl₂ (2 mL) を用いて実施例 2 1 : 段階 a におけるような方法に従った。同様のワークアップにより表題化合物を赤色の油 (1 0 . 7 mg , 3 0 % の収率) として生成せしめた。ESI - MS (m / z) : C₂₃H₂₃BrN₄O₅S₄ の計算値 : 5 3 0 . 9 (M - Boc) ; 実測値 : 5 3 0 . 9 。

【 0 2 5 1 】

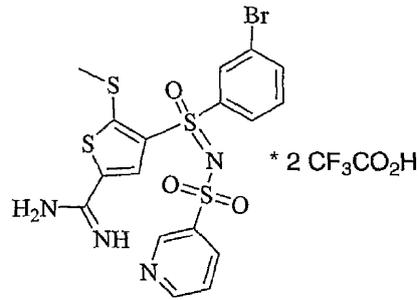
[実施例 2 2 b] 4 - [S - (3 - ブロモ - ベンゼンスルホニル) - N - (3 - ピリジン - スルホニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【 0 2 5 2 】

30

40

【化57】



【0253】

10

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (m - スルホニルピリジル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 22 : 段階 a , 10 . 7 mg , 0 . 017 mmol) 、 TFA (2 mL) および CH₂Cl₂ (2 mL) を用いて実施例 21 : 段階 b におけるような方法に従った。同様のワークアップおよび精製により表題化合物を白色の固体 (4 . 3 mg , 47 . 8 % の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 95 - 9 . 04 (m , 1 H) , 8 . 75 - 8 . 85 (m , 1 H) , 8 . 39 (s , 1 H) , 8 . 27 - 8 . 33 (m , 1 H) , 8 . 05 - 8 . 19 (m , 2 H) , 7 . 95 - 7 . 98 (m , 1 H) , 7 . 57 - 7 . 70 (m , 2 H) および 2 . 72 (s , 3 H) 。 ESI - MS (m / z) : C₁₇H₁₅BrN₄O₃S₄ の計算値 : 530 . 9 (M + 1) ; 実測値 : 530 . 9 。

20

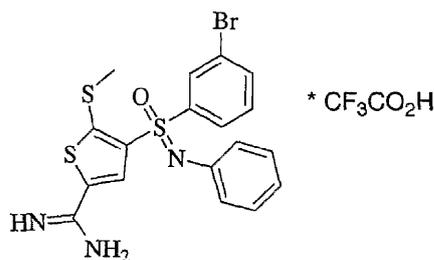
【0254】

[実施例 23]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (フェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩の合成

【0255】

【化58】



30

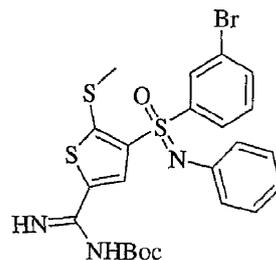
【0256】

[実施例 23 a] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (フェニル) スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【0257】

【化59】

40



【0258】

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j , 10 mg

50

, 0.020 mmol)、フェニルボロン酸 (Aldrich, 4.97 mg, 0.041 mmol)、[1,10]フェナントリン (Aldrich, 3.78 mg, 0.021 mmol) および酢酸銅 (II) (Aldrich, 3.70 mg, 0.020 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) において室温で3日にわたって攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そして分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, 30~40%の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して表題化合物を白色の固体 (4.1 mg, 35%の収率) として生成せしめた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.24 - 8.27 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 4H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H) および 1.52 (s, 9H)。

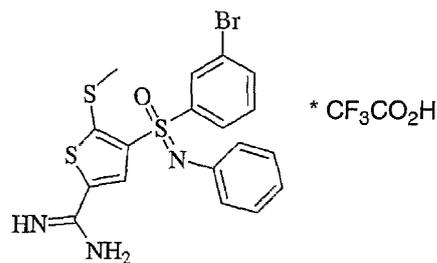
10

【0259】

[実施例23b] 4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(フェニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0260】

【化60】



20

【0261】

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(フェニル)スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例23: 段階a, 4.1 mg, 0.072 mmol)、TFA (2 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) を用いて実施例19: 段階fにおけるような方法に従った。同様のワークアップおよび精製により表題化合物を白色の固体 (1.7 mg, 50%の収率) として生成せしめた。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.34 (s, 1H), 8.29 - 8.31 (m, 1H), 8.13 (dm, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.84 (dm, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.51 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.11 - 7.19 (m, 4H), 6.92 - 6.97 (m, 1H) および 2.69 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$ の計算値: 466.0 ($M+1$); 実測値: 465.9。

30

【0262】

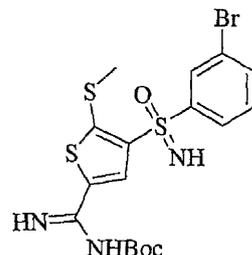
[実施例24]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0263】

【化61】

40



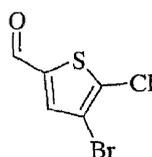
【0264】

[実施例24a] 4-ブロモ-5-クロロ-チオフェン-2-カルバルデヒド

50

【0265】

【化62】



【0266】

THF (無水, 100 mL) 中の 3 - ブロモ - 2 - クロロ - チオフェン (10.03 g, 50.79 mmol) の - 78 溶液にリチウムジイソプロピルアミド溶液 (Aldrich, ヘプタン / THF / エチルベンゼン中 2.0 M, 38.1 mL, 76.20 mmol) をアルゴン下で 45 分にわたって滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、DMF (Aldrich, 無水, 19.7 mL, 254.40 mmol) で処理し、- 78 で 15 分間攪拌し、室温まで温め、そして 45 分間攪拌した。水性クエン酸を加え、そして反応混合物を 5 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1 ~ 3 % の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して表題化合物を黄色の固体 (10.63 g, 92.8 % の収率) として生成せしめた。

10

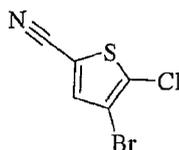
【0267】

[実施例 24 b] 4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

20

【0268】

【化63】



【0269】

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (Aldrich, 4.91 g, 70.66 mmol) およびトリエチルアミン (無水, 11.2 mL, 80.36 mmol) をアセトニトリル (無水, 250 mL) 中の 4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (実施例 24 : 段階 a, 10.63 g, 47.14 mmol) の 0 溶液に加えた。反応混合物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。無水フタル酸を加え、そして反応混合物を 80 に一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (400 mL) で希釈し、そして水性クエン酸、飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 5 % の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して表題化合物を淡黄色の固体 (9.76 g, 93 % の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃) : 7.47 (s, 1H)。

30

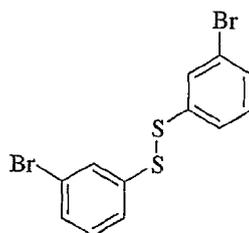
【0270】

[実施例 24 c] ビス - 3 - ブロモフェニルジスルフィド

40

【0271】

【化64】



【0272】

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の 3 - プロモ - ベンゼンチオール (Aldrich, 6.14 mL, 51.92 mmol) の 0 溶液にクロロクロム酸ピリジニウム (Aldrich, 11.2 g, 51.96 mmol) を少しずつ加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、そして次にシリカゲルで 10 分間クエンチした。スラリーをセライトを通して濾過し、それを次にヘキサン (250 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して表題化合物を褐色の油 (8.9 g, 91% の収率) として生成せしめた。

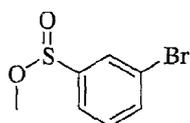
10

【0273】

[実施例 24 d] 3 - プロモ - ベンゼンスルフィン酸メチルエステル

【0274】

【化65】



20

【0275】

メタノール (無水, 100 mL) 中のビス - 3 - プロモフェニルジスルフィド (実施例 24 : 段階 c, 8.9 g, 23.66 mmol) および炭酸ナトリウム (Aldrich, 12.54 g, 118.31 mmol) の室温溶液に臭素 (Aldrich, 3.65 mL, 71.03 mmol) を 30 分にわたって滴下して加えた。反応混合物を一晚攪拌し、そして次に真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 10 ~ 15% の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して表題化合物を淡黄色の油 (9.8 g, 88% の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃) : 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (dm, 1H, J = 7.9 Hz), 7.65 (dm, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz) および 3.53 (s, 3H)。

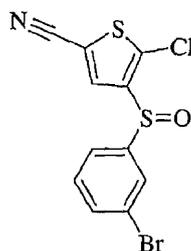
30

【0276】

[実施例 24 e] 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルフィニル) - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0277】

【化66】



40

【0278】

アルゴン下で THF (無水, 20 mL) 中の 4 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 24 : 段階 b, 1 g, 4.49 mmol) の - 78 懸濁液に

50

イソプロピルマグネシウムクロリド溶液 (Aldrich, THF 中 2.0 M, 2.92 mL, 5.84 mmol) を 1.5 時間にわたって滴下して加えた。反応混合物を -78 で一度に 3-ブロモ-ベンゼンスルフィン酸メチルエステル溶液 (実施例 24: 段階 d, 1 g, 4.49 mmol, 10 mL の THF) で処理し、そして次に室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を混合物に加え、そして室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 15 ~ 25 % の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して表題化合物を薄黄色の固体 (1.33 g, 85 % の収率) として生成せしめた。¹H-NMR (CDCl₃): 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.69 (dm, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (dm, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, J = 7.9 Hz)。

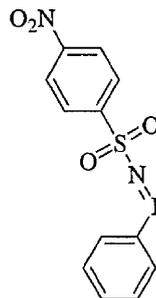
10

【0279】

[実施例 24 f] (N-(p-ニトロスルホニルベンゼン)イミノ)フェニルヨージナン

【0280】

【化67】



20

【0281】

メタノール (無水, 100 mL) 中の 4-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (Aldrich, 8.85 g, 42.4 mmol) の懸濁液に水酸化カリウム (Aldrich, 5.95 g, 106.09 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後に、反応混合物をアルゴンでパージし、そして次にヨードベンゼンジアセテート (Aldrich, 13.67 g, 42.4 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、そして次に固体を濾過し、そして真空オープンにおいて一晩乾燥させて表題化合物を黄色の固体 (15.32 g, 89 % の収率) として生成せしめた。

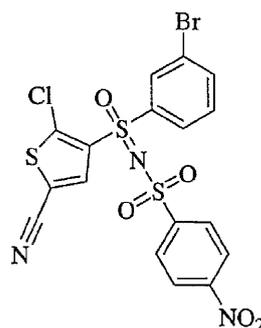
30

【0282】

[実施例 24 g] 4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(スルホニル-p-ニトロベンゼン)-スルホキシミノ]-5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル

【0283】

【化68】



40

【0284】

アルゴン下で室温で 4-(3-ブロモ-ベンゼンスルフィニル)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル (実施例 24: 段階 e, 1.33 g, 3.84 mmol) およ

50

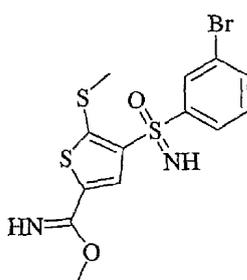
び (N - (p - ニトロスルホニルベンゼン) イミノ) フェニルヨージナン (実施例 24 : 段階 f, 1.86 g, 4.60 mmol) の懸濁液にトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) (Aldrich, 278 mg, 0.77 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、そして次に濾過した。単離された固体を水で洗浄し、THF (50 mL) に溶解し、そして真空中で濃縮して表題化合物を薄黄色の固体 (1.89 g, 90% の収率) として生成せしめた。¹H-NMR (CDCl₃): 8.33 - 8.37 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dm, 1H, J = 8.1 Hz), 7.87 (dm, 1H, J = 8.0 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 8.1 Hz)。

【0285】

[実施例 24 h] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル

【0286】

【化69】



【0287】

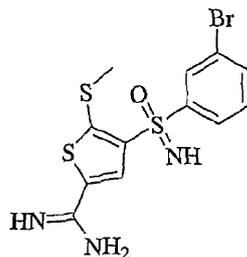
アルゴン下でTHF (無水, 10 mL) 中の4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - p - ニトロベンゼン) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 24 : 段階 g, 1.03 g, 1.88 mmol) の懸濁液にナトリウムチオメトキシド溶液 (メタノール中 1.0 M, 2.00 mL, 2.00 mmol) を1時間にわたって滴下して加えた。反応物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。追加のナトリウムチオメトキシド溶液 (メタノール中 1.0 M, 4.0 mL) をアルゴン下で室温で6時間にわたって滴下して加えた。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL) を加え、そして混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして次に水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して表題化合物を黄色の油 (764 mg, 定量的) として生成せしめた。ESI-MS (m/z): C₁₃H₁₃BrN₂O₂S₃ の計算値: 404.9 (M + 1); 実測値: 404.9。

【0288】

[実施例 24 i] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン

【0289】

【化70】



【0290】

メタノール中 2.0 M の NH₃ (無水, 10 mL) におけるギ酸アンモニウム (Ald

10

20

30

40

50

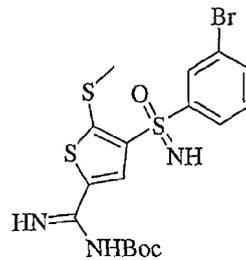
rich, 238 mg, 3.77 mmol) および 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル (実施例 24 : 段階 h, 764 mg, 1.88 mmol) の混合物を 40 に 7 時間加熱し、次にアルゴン下で室温で一晩攪拌した。反応混合物を THF (0.5 mL) および TEA (0.5 mL) で処理し、そして真空中で濃縮して黄色の油 (680 mg, 定量的) を生成せしめた。ESI - MS (m / z) : C₁₂H₁₂BrN₃OS₃ の計算値 : 389.9 (M + 1) ; 実測値 : 389.9。

【 0291 】

[実施例 24 j] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 0292 】

【 化 71 】



【 0293 】

THF (無水, 15 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン (実施例 24 : 段階 i, 680 mg, 1.88 mmol) の懸濁液に二炭酸ジ - tert - ブチル (Aldrich, 1.14 g, 5.23 mmol) および N, N - エチルジイソプロピル - アミン (910 mL, 5.22 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。追記の二炭酸ジ - tert - ブチル (1.14 g, 5.23 mmol) および DIEA (910 mL, 5.22 mmol) を加え、そして混合物を一晩攪拌した。メタノール (2 mL)、水 (1 mL)、二炭酸ジ - tert - ブチル (1.14 g, 5.23 mmol) および DIEA (910 mL, 5.22 mmol) を加え、そして混合物を一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 50% の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して表題化合物を薄黄色の固体 (300 mg, 35% の収率) として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃ / CD₃OD) : 8.18 - 8.19 (m, 1 H), 7.99 (dm, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.93 (s, 1 H), 7.70 (dm, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 2.56 (s, 3 H) および 1.50 (s, 9 H)。

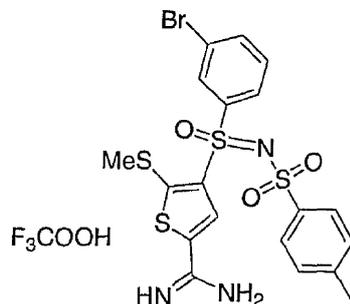
【 0294 】

[実施例 25]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0295 】

【 化 72 】



10

20

30

40

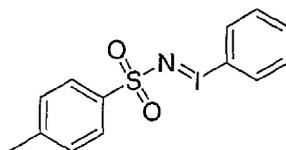
50

【 0 2 9 6 】

[実施例 2 5 a] (N - (p - トルエンシルホニル) イミノ) フェニルヨージナン

【 0 2 9 7 】

【 化 7 3 】



【 0 2 9 8 】

10

8 でメタノール (1 6 0 m L) 中の K O H (5 . 6 1 g , 1 0 0 m m o l) および p - トルエンシルホンアミド (6 . 8 5 g , 4 0 m m o l) の溶液にジアセトキシオードベンゼン (1 2 . 8 8 g , 4 0 m m o l) を加えた。1分以内に黄色に着色した。冷却槽を取り除き、そして溶液を3時間攪拌しながらRTまで温めておいた。水 (1 8 0 m L) を加え、そして反応物を一晩冷蔵した。沈殿物を濾過により集め、そして真空デシケーターにおいて一晩乾燥させて10g (6 6 %) の薄黄色の固体を生成せしめ、それをさらに精製もしくは特性化せずに使用した。

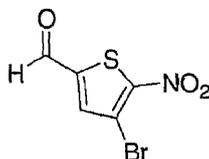
【 0 2 9 9 】

[実施例 2 5 b] 4 - ブロモ - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

【 0 3 0 0 】

20

【 化 7 4 】



【 0 3 0 1 】

5 L の三口丸底フラスコにメカニカルスターラーおよび温度プローブを取り付け、そして3 - プロモチオフェンカルボキシアルデヒド (3 6 0 . 0 g , 1 . 8 8 4 m o l) および H₂ S O₄ (1 . 5 L) を入れた。氷 / N a C l 浴を用いてフラスコを 0 に冷却した。別個の丸底フラスコにおいて、K N O₃ (2 0 9 . 5 g , 2 . 0 7 6 m o l) を H₂ S O₄ (1 L) に溶解した。この溶液を添加漏斗 (a d d i t i o n f u n n e l) に移し、そして内部温度を 4 未満に保ちながら2時間の期間にわたってチオフェンに加えた。添加の終了から30分後に、T L C 分析 (2 : 1 のヘプタン / E t O A c) により反応は完了していた。20Lのガラスカーボイに約10kgの氷を入れ、そして空気式 (p n e u m a t i c) スターラーを取り付けた。反応混合物を氷にゆっくりと注ぎ込み、そして H₂ O (3 L) 、次にヘプタン (3 L) で洗浄し、そして真空オープンにおいて乾燥させて表題化合物を黄褐色の固体 (4 2 6 . 2 g , 9 6 %) として生成せしめた。¹ H - N M R (C D C l₃) : 9 . 9 (1 H , s) , 8 . 8 (s , 1 H) 。

30

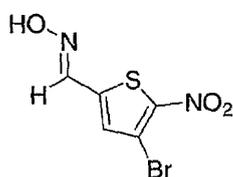
【 0 3 0 2 】

40

[実施例 2 5 c] 4 - ブロモ - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルバルデヒドオキシム

【 0 3 0 3 】

【 化 7 5 】



【 0 3 0 4 】

機械的攪拌、温度プローブおよび還流冷却器を備えた12Lの三口丸底フラスコに4 -

50

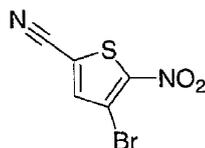
ブromo - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (実施例 25 : 段階 b , 426 . 0 g , 1 . 805 mol)、無水エタノール (4 L) およびピリジン (189 . 9 mL , 2 . 35 mol) を入れた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (163 . 3 g , 2 . 35 mol) を一度に加え、そして混合物を加熱した。混合物は 27 でスラリーになり、50 で清澄になり、そして 80 で 1 . 5 時間還流させた。TLC 分析は、反応の完了を示した (2 : 1 のヘプタン / EtOAc)。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、次にトルエン (1 L) を用いて共沸 (azeotropically) 乾燥させた。得られる湿った固体を 10 L のガラスカーボイに移し、そして H₂O (3 L) と攪拌した。1 時間後に、固体を濾過により単離し、H₂O (3 L) およびヘプタン (3 L) ですすぎ、次に真空オープンにおいて乾燥させて所望の表題化合物を褐色の粉末 (441 . 65 g , 97%) として生成せしめた。¹H - NMR (DMSO) : 13 . 0 (1H , br s) , 8 . 1 (1H , s) , 7 . 8 (1H , s)。

【0305】

[実施例 25 d] 4 - ブromo - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0306】

【化 76】



【0307】

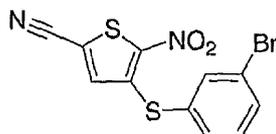
温度プローブ、メカニカルスターラーおよび還流冷却器を備えた 5 L の三口丸底フラスコに 4 - ブromo - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルバルデヒドオキシム (実施例 25 : 段階 c ; 441 . 0 g , 1 . 76 mol) を入れた。無水酢酸 (2 . 5 L) を加え、22 から 17 まで吸熱反応をもたらした。得られる黄色のスラリーを加熱還流させた。100 で反応物は黒色の溶液になった。130 で 2 時間後に、TLC 分析 (2 : 1 のヘプタン / EtOAc) は反応の完了を示し、そして加熱を取り除いた。混合物をロータリーエバポレーターに移し、そして濃縮乾固させた。残留物を CH₂Cl₂ (3 L) および H₂O (3 L) で希釈した。層を分離し、そして有機層を H₂O (3 L) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濃縮して所望の表題化合物を黄褐色の固体 (350 . 85 g , 86%) として生成せしめた。¹H - NMR (DMSO) : 8 . 3 (1H , s)。

【0308】

[実施例 25 e] 4 - (3 - ブromo - ベンゼンスルフィニル) - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0309】

【化 77】



【0310】

メカニカルスターラーおよび温度プローブを備えた 12 L の三口丸底フラスコに 4 - ブromo - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 d ; 273 g , 1 . 174 mol)、3 - ブromoチオフェノール (127 mL , 1 . 232 mol) および THF (4 L) を入れた。冷水浴を加えた。トリエチルアミン (172 mL , 1 . 232 mol) を 250 mL の添加漏斗に入れ、そして 45 分にわたって混合物に滴下して加え、16 . 9 から 22 . 3 まで温度増加をもたらした。1 時間後に、反応は完了し、そして 5 L のロータリーエバポレーターバルブ (bulb) に少しずつ移し、真空下で濃縮乾固させた。固体を 10 L のガラスカーボイに移し、EtOAc (2 L) および飽和 N

10

20

30

40

50

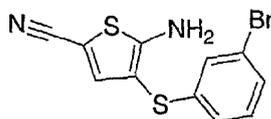
a HCO₃ (2 L) で希釈し、そして強く攪拌した。得られる固体沈殿物を濾過により除き、H₂O (1 L) で洗浄し、そして真空オープンにおいて乾燥させ、表題化合物を鮮黄色の粉末 (241.56 g, 60%) としてもたらした。¹H-NMR (DMSO) : 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.3 (1H, t), 7.1 (1H, s)。

【0311】

[実施例 25 f] 5 - アミノ - 4 - (3 - ブロモ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0312】

【化 78】



10

【0313】

4 - (3 - ブロモ - ベンゼンスルフィニル) - 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 e ; 5.20 g, 15.33 mmol) を EtOH (45 mL) および酢酸 (5 mL) に溶解した。反応物を 50 に加熱し、そして次に鉄 (4.28 g, 76.69 mmol) を加え、そして反応物を一晩攪拌しながら加熱させた。反応混合物をセライトを通して濾過し、生成物がセライト上に残らないことを保証するためにそれを MeOH および EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、そして次に EtOAc に溶解し、そしてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。粗反応混合物をフラッシュカラム (ヘキサン中 20% の EtOAc) により精製し、所望の生成物を褐色の油 (1.5 g, 32%) としてもたらした。¹H-NMR (CDCl₃) : 7.38 (1H, s), 7.31 - 7.29 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 1.8, Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.99 - 6.96 (1H, m), 5.06 (2H, br s)。

20

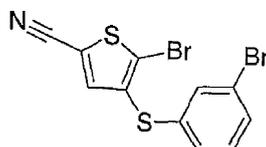
【0314】

[実施例 25 g] 5 - ブロモ - 4 - (3 - ブロモ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

30

【0315】

【化 79】



【0316】

臭化銅 (II) (0.54 g, 2.43 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解した。この溶液に 50 に温めながらゆっくりと亜硝酸 t - ブチル (388 mL, 3.26 mmol) を加えた。褐色の気体が反応フラスコに生じ、そして 50 で 30 分間加熱し続けた。この反応混合物にアセトニトリル (2 mL) 中の 5 - アミノ - 4 - (3 - ブロモ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 f ; 0.50 g, 1.63 mmol) の溶液を加えた。反応物を 80 に 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、そして次にフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% のヘキサン ~ ヘキサン中 20% の EtOAc) により精製した。生成物は黄色の固体 (246 mg, 40%) として単離された。¹H-NMR (CDCl₃) : 7.45 - 7.43 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.24 - 7.19 (1H, m)。

40

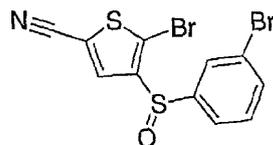
【0317】

50

【実施例 25 h】5 - ブロモ - 4 - (3 - ブロモ - ベンゼンスルフィニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0318】

【化80】



【0319】

AcOH (3 mL) 中の 5 - ブロモ - 4 - (3 - ブロモ - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 g ; 292 mg , 0.78 mmol) の溶液に、30%のH₂O₂ (85 mL , 0.94 mmol) をゆっくりと加え、そして 50 まで 2 時間温めた。反応物を濃縮し、そして次に EtOAc に溶解し、そして水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。化合物をさらに精製せずに使用した。¹H - NMR (CDCl₃) : 7.87 - 7.85 (1 H , m) , 7.64 (2 H , t , J = 10.1 , Hz) , 7.57 (1 H , s) , 7.41 (1 H , t , 7.91 Hz) 。

10

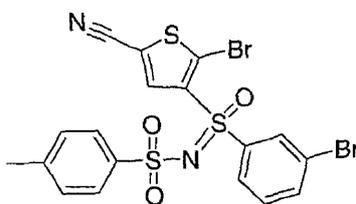
【0320】

【実施例 25 i】5 - ブロモ - 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル

20

【0321】

【化81】



【0322】

アセトニトリル (4 mL) 中の 5 - ブロモ - 4 - (3 - ブロモ - ベンゼンスルフィニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 h ; 322 mg , 0.95 mmol) および (N - (p - トルエンシルホニル) イミノ) フェニルヨージナン (実施例 3 : 段階 a ; 388 mg , 1.04 mmol) の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸銅 (I I) (34.4 mg , 0.095 mmol) を加えた。反応物は淡緑色になり、そして RT で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして次に EtOAc に溶解し、そして濾過して銅塩を除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10% の EtOAc) により精製して所望の生成物を白色の固体 (182 mg , 34%) として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃) : 8.18 (1 H , t , J = 1.9 Hz) , 8.02 - 8.00 (1 H , m) , 8.01 (1 H , s) , 7.86 - 7.82 (4 H , m) , 7.48 (1 H , t , J = 8.1 Hz) , 7.31 (1 H , m) , 2.43 (3 H , s) 。

30

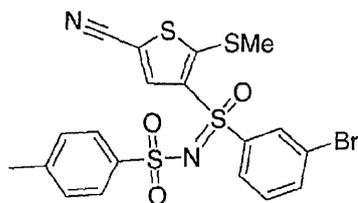
40

【0323】

【実施例 25 j】4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル

【0324】

【化 8 2】



【0325】

THF (3 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 i ; 50 mg , 0 . 090 mmol) の溶液に - 78 で EtOH 中 1 . 0 M の NaSMe をゆっくりと加え、そして 2 時間攪拌した。反応物を分取プレート TLC (ヘキサン中 50 % の EtOAc) により精製した。所望の化合物は、固体 (11 mg , 23 %) として単離された。¹H - NMR (CDCl₃) : 8 . 43 (1 H , d , J = 1 . 4 Hz) , 8 . 12 (1 H , t , J = 1 . 82 Hz) , 7 . 99 - 7 . 96 (1 H , m) , 7 . 83 - 7 . 79 (3 H , m) , 7 . 77 - 7 . 76 (1 H , d , J = 1 . 53 Hz) , 7 . 48 (1 H , t , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 30 (1 H , m) , 2 . 45 (3 H , s) , 2 . 43 (3 H , s) 。

10

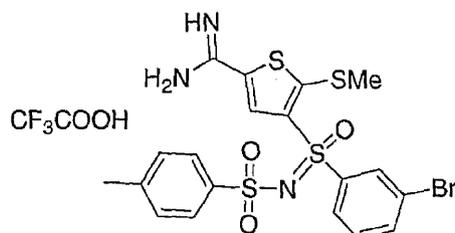
【0326】

[実施例 25 k] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

20

【0327】

【化 8 3】



30

【0328】

MeOH (300 mL) および DCM (10 mL) 中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 j ; 5 mg , 0 . 009 mol) の溶液にナトリウムメトキシド (2 mL , 0 . 009 mol) を加え、そして RT で 10 分間攪拌した。ESI - MS (m / z) により反応は完了しており : C₂₀H₁₉BrN₂O₄S₄ の計算値 : 557 . 9 ; 実測値 : 558 . 9、4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステルの形成をもたらした。形成された 4 - (4 - トルエンスルホニル - 3 - ブロモ - ベンゼンスルホキサミン) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル中間体に、メタノール中のアンモニア (7 N) (2 mL , 0 . 009 mol) を加え、そして反応物を 2 時間攪拌した。これにギ酸アンモニウム (NH₄HCO₂) (6 mg , 0 . 09 mol) を加え、そして反応物をさらに 13 時間攪拌した。溶媒を真空中で除き、その後 C₁₈ - HPLC (20 分にわたって 5 ~ 60 % の CH₃CN / 0 . 1 % TFA 水) を続けた。最終化合物は、固体 (1 . 8 mg , 30 %) として単離された。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 29 (1 H , s) , 8 . 08 (1 H , t , J = 1 . 90 Hz) , 8 . 04 - 8 . 01 (1 H , m) , 7 . 93 - 7 . 91 (1 H , m) , 7 . 71 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 7 . 56 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 32 (2 H , d , J = 7 . 96 Hz) , 2 . 71 (3 H , s) , 2 . 43 (3 H , s) 。

40

【0329】

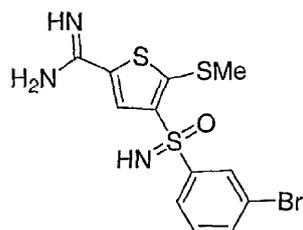
50

[実施例 26]

4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキサミン) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン

【 0330 】

【 化 84 】



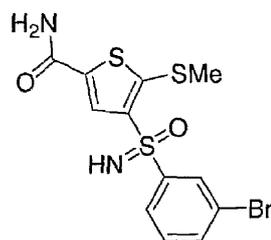
10

【 0331 】

[実施例 26a] 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキシミン) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボアミド

【 0332 】

【 化 85 】



20

【 0333 】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 j , 47 mg , 0.09 mmol) に濃 H_2SO_4 (1 mL) を加え、そして次に RT で 24 時間攪拌した。ESI - MS (m / z) により反応は完了していた : $C_{12}H_{11}BrN_2O_2S_3$ の計算値 : 389.9 ; 実測値 : 391.0。水が清澄になるまで攪拌しながらゆっくりと水を加えることにより反応物をクエンチし、続いて EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、そして真空中で濃縮し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー (50% のヘキサン / EtOAc ~ 100% の EtOAc) により精製し、それにより表題化合物 (20 mg , 67%) を生成せしめた。 1H - NMR ($CDCl_3$) : 8.12 (1H , t , J = 1.9 Hz) , 7.95 - 7.92 (1H , m) , 7.81 (1H , s) , 7.65 - 7.62 (1H , m) , 7.32 (1H , t , J = 7.93 Hz) , 2.45 (3H , s) 。

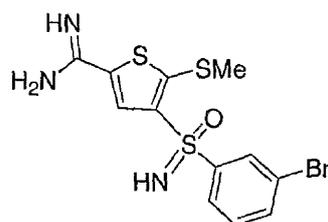
30

【 0334 】

[実施例 26b] 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキシミン) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン

【 0335 】

【 化 86 】



40

【 0336 】

トリメチルアルミニウム (トルエン中 2.0 M) (1.54 mL , 3.07 mmol)

50

の溶液を10分間攪拌しながらアルゴン下でトルエン(500mL)中の塩化アンモニウム(164mg, 3.07mmol)に加えた。これを次に4-(3-プロモ-ベンゼンスルホキシミン)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボアミド(実施例26:段階a; 30mg, 0.77mmol)に加え、そして次に反応物を80℃に2時間加熱した。次に、DCM中のシリカのスラリーに注ぎ込みそして10分間攪拌することにより反応物をクエンチした。次に反応物を濾過し、そしてDCM中30%のMeOHで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、そしてDCM中10%のMeOHに再溶解し、そして次に再び濾過してシリカを除いた。次に、濾液をC₁₈-HPLC(30分にわたって5~60%のCH₃CN/0.1%TFA水)により精製し、表題化合物(5.4mg, 19%)の単離をもたらした。¹H-NMR(CD₃OD): 8.29(1H, s), 8.26-8.25(1H, m), 8.10-8.08(1H, m), 7.84-7.81(1H, m), 7.50(1H, t, J=7.9Hz), 2.69(3H, s)。

10

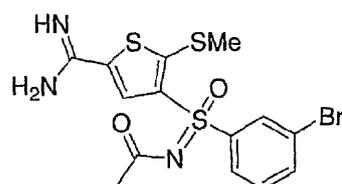
【0337】

[実施例27]

4-(3-プロモ-ベンゼンスルホキサミンアセトアミド)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジン

【0338】

【化87】



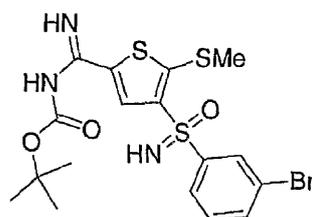
20

【0339】

[実施例27a] 4-(3-プロモ-ベンゼンスルホキシミン)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0340】

【化88】



30

【0341】

4-(3-プロモ-ベンゼンスルホキシミン)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジン(実施例26:段階b; 17mg, 0.31mmol)の溶液にDMF(500mL)中のDIEA(27mL, 0.16mmol)およびBoc₂O(200mg, 0.09mmol)を加えた。反応物をRTで12時間攪拌した。溶媒を真空中で除き、そしてヘキサンで研和してBoc₂Oを除き、所望の生成物(14mg, 70%)をもたらした。¹H-NMR(CDCl₃): 8.24-8.23(1H, m), 8.05-8.02(1H, d, J=7.9Hz), 7.87(1H, s), 7.71-7.69(1H, d, J=7.0Hz), 7.41-7.36(1H, t, J=7.8Hz), 2.93(3H, s), 1.52(9H, s)。

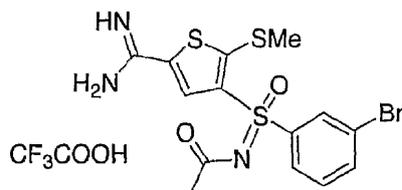
40

【0342】

[実施例27b] 4-(3-プロモ-ベンゼンスルホキサミンアセトアミド)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0343】

【化 8 9】



【0344】

AcOH (50 mL) 中の 4 - (3 - プロモ - ベンゼンスルホキシミン) - 5 - メチル
 スルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 27 :
 段階 a ; 1.3 mg , 0.0027 mmol) の溶液に無水酢酸 (0.4 mL , 0.0039 mmol) を加え、そして反応物を 45 で 2 時間攪拌した。反応物を C₁₈ - HPLC (40 分にわたって 5 ~ 80 % の CH₃CN / 0.1 % TFA 水) により精製し、
 表題化合物 (0.7 mg , 59 %) の単離をもたらした。¹H - NMR (CD₃OD) :
 8.36 (1H , s) , 8.25 - 8.24 (1H , m) , 8.09 - 8.06 (1H , d , J = 8.0 Hz) , 7.91 - 7.88 (1H , d , J = 7.9 Hz) , 7.58 - 7.54 (1H , t , J = 7.9) , 2.72 (3H , s) , 2.23 (3H , s) 。

10

【0345】

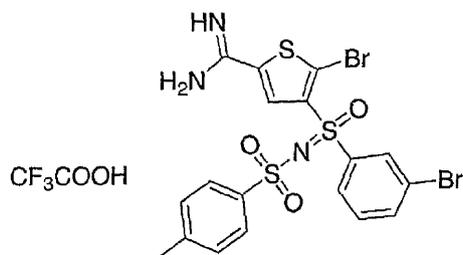
[実施例 28]

5 - プロモ - 4 [S - (3 - プロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

20

【0346】

【化 9 0】



30

【0347】

5 - プロモ - 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 i ; 10 mg , 0.018 mmol) およびギ酸アンモニウム (過剰) を MeOH (400 mL) において RT で攪拌した。これにナトリウムメトキシド (1 mg , 0.019 mmol) を加え、そして反応物を RT で一晩攪拌した。反応物を C₁₈ - HPLC (40 分にわたって 5 ~ 80 % の CH₃CN / 0.1 % TFA 水) により精製し、表題化合物 (7.9 mg , 70 %) の単離をもたらした。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.36 (1H , s) , 8.13 (1H , s) , 8.06 - 8.04 (1H , d , J = 9.70 Hz) , 7.94 - 7.95 (1H , d , J = 6.91 Hz) , 7.74 - 7.72 (2H , d , J = 8.28 Hz) , 7.59 (1H , t , J = 10.1 Hz) , 7.34 - 7.32 (2H , d , J = 8.86 Hz) 。
 ESI - MS (m / z) : C₁₈H₁₅Br₂N₃O₃S₃ の計算値 : 574.86 ; 実測値 : 575.9 。

40

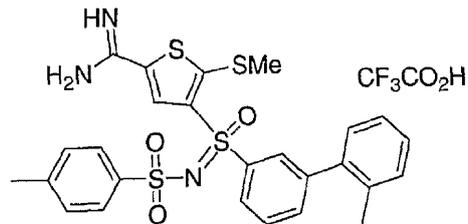
【0348】

[実施例 29]

4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0349】

【化 9 1】

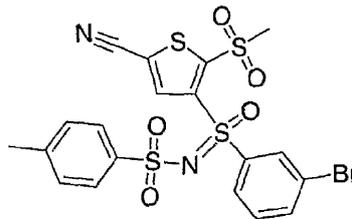


【0350】

[実施例 29 a] 4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル 10

【0351】

【化 9 2】



20

【0352】

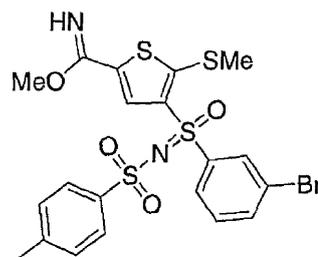
5 - ブロモ - 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 25 : 段階 i ; 188 mg , 0.36 mmol) を DMF (3.5 mL) に溶解し、そして - 30 に冷却した。これにメタンスルフィン酸ナトリウム (36 mg , 0.36 mmol) を MeOH 中の溶液として加え、そして反応物を - 30 で 2 時間攪拌した。次に反応物を 0 まで 4 時間温め、そして次に RT まで一晩温めた。TLC 分析はほぼ同一であるスポットを示し、UV HPLC 分析は保持時間のシフトを示した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、表題化合物を透明なガラス状固体 (124 mg , 66%) として生成せしめた。ESI - MS (m / z) : C₁₉H₁₅BrN₂O₅S₄ の計算値 : 557.9 ; 実測値 : 558.7。 30

【0353】

[実施例 29 b] 4 [S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - ホルムアミドメチルエステル

【0354】

【化 9 3】



40

【0355】

4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 29 : 段階 a ; 124 mg , 0.24 mmol) を THF (5 mL) に溶解した。これを - 78 まで冷却し、続いてナトリウムチオメトキシド (MeOH 中 0.5 M , 720 mL , 0.36 mmol) をゆっくりと加えた。反応物を - 78 で 2 時間攪拌し、そして次に RT まで一晩温 50

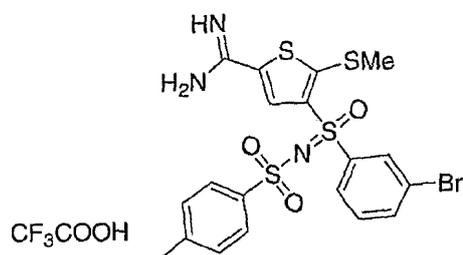
めた。反応物を次の段階において精製せずに使用した。ESI-MS (m/z) : C₂₀H₁₉BrN₂O₄S₄ の計算値 : 557.94 ; 実測値 : 560.9。

【0356】

[実施例29c] 4-(S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシミノ)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0357】

【化94】



10

【0358】

5-メチルスルホニル-4-[S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシミノ]-チオフェン-2-ホルムアミドメチルエステル(実施例29:段階b; 0.22 mmol)の粗反応混合物を濃縮してTHFを除き、メタノール中のアンモニア(2.0 M, 1.5 mL, 3 mmol)に溶解した。これにギ酸アンモニウム(14 mg, 0.22 mmol)を加えた。反応物を30℃で2日間攪拌した。ESI-MS (m/z) : C₁₉H₁₈BrN₃O₃S₄ の計算値 : 542.94 ; 実測値 : 545.5。

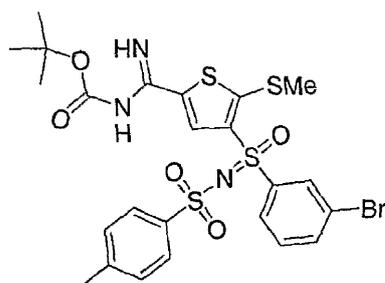
20

【0359】

[実施例29d] 4-(S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシミノ)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0360】

【化95】



30

【0361】

THF (5 mL)中の4-(S-(3-プロモフェニル)-N-トシルスルホキシミノ)-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩(実施例29:段階c; 124 mg, 0.23 mmol)の溶液にDIEA (0.72 mL, .046 mmol)およびBoc₂O (60.2 mg, 0.27 mmol)を加えた。反応物をRTで12時間攪拌した。反応は完了しておらず、従って、それを40℃に8時間加熱した。反応物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(40%のEtOAc/ヘキサン)により精製して表題化合物を固体(86 mg, 59%)として単離した。ESI-MS (m/z) : C₂₄H₂₆BrN₃O₅S₄ の計算値 : 642.9 ; 実測値 : 645.6。

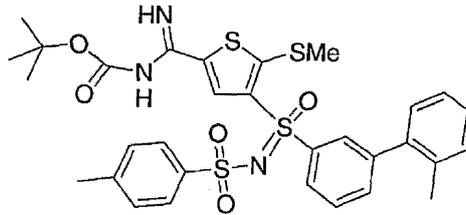
40

【0362】

[実施例29e] 4-[S-[3-(2-トリルフェニル)フェニル]-N-トシルスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0363】

【化96】



【0364】

4 - (S - (3 - ブロモフェニル) - N - トシルスルホキシミノ) - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (実施例 29 : 段階 d ; 35.5 mg , 0.055 mmol)、o - トリルボロン酸 (15 mg , 0.110 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (220 mL , 0.44 mmol) の溶液をアセトニトリル (1 mL) に溶解した。反応混合物にアルゴンガスを泡立て、そして次にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (13 mg , 0.011 mmol) を加え、そして反応物を 80 に 2 時間加熱した。反応混合物を EtOAc に溶解し、そしてブラインで洗浄した。有機層を分離し、そして MgSO_4 で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。反応物を分取薄層クロマトグラフィー (25% の EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題化合物 (17 mg) をもたらした。ESI - MS (m/z) : $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_4$ の計算値 : 655.1 ; 実測値 : 655.8。

10

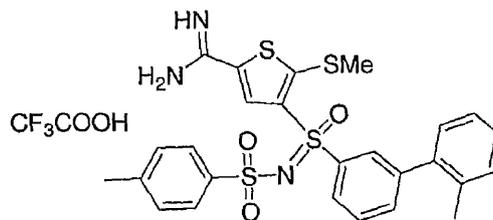
20

【0365】

[実施例 29 f] 4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0366】

【化97】



30

40

【0367】

4 - [S - [3 - (2 - トリルフェニル) フェニル] - N - トシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (実施例 29 : 段階 e ; 17 mg , 0.03 mmol) を 50% の TFA / DCM (1 mL) に溶解し、そして 1 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、そして C_{18} - HPLC (30 分にわたって 10 ~ 80% の $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{TFA}$ 水) により精製し、表題化合物 (7.6 mg , 46%) の単離をもたらした。 ^1H - NMR (CD_3OD) : 8.28 (1H , s) , 8.03 - 8.00 (1H , m) , 7.94 - 7.93 (1H , m) , 7.74 - 7.70 (4H , m) , 7.32 - 7.26 (5H , m) , 7.19 - 7.16 (1H , d , $J = 7.11 \text{ Hz}$) , 2.67 (3H , s) , 2.39 (3H , s) , 2.20 (3H , s) 。

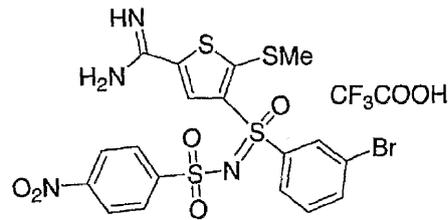
【0368】

[実施例 30]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0369】

【化 9 8】



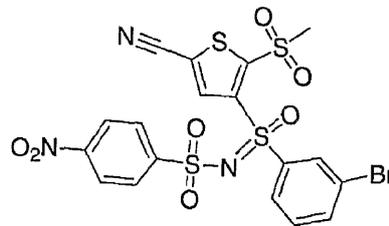
【0370】

[実施例 30 a] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5 -
- メタンスルホニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル

10

【0371】

【化 9 9】



【0372】

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオ
フェン - 2 - カルボニトリル (実施例 24 : 段階 g ; 67.4 mg , 0.12 mmol)
を DMF (2 mL) に溶解し、そして - 30 に冷却した。これに MeOH 中 1 M のナト
リウムメタンスルホニル (140 mL , 0.14 mmol) を加え、そして反応物を 1 時
間攪拌した。反応を分析 C₁₈ - HPLC (8 分にわたって 10 ~ 80 % の CH₃CN /
0.1 % TFA 水) によりモニターし、それは *r* *t* = 3.26 における生成物への *r* *t* = 3.37
における出発物質の転化を示す。反応物を濃縮し、EtOAc に溶解し、そし
てラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮し、その後に分取 T
LC 精製 (30 % の EtOAc / ヘキサン) を続けた。表題化合物は、白色の固体 (31
mg , 44 %) として単離された。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.38 - 8.36
(2 H , d , J = 9.0 Hz) , 8.24 (1 H , t , J = 1.8 Hz) , 8.18 - 8
.16 (3 H , m) , 8.13 - 8.15 (1 H , d , J = 7.0 Hz) , 7.87 - 7
.84 (1 H , d , J = 7.5 Hz) , 7.51 (1 H , t , J = 8.0 Hz) , 3.7
0 (3 H , s) 。

20

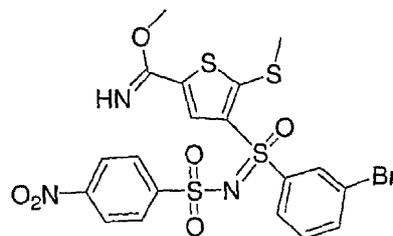
30

【0373】

[実施例 30 b] 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5
- メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキシミド酸メチルエステル

【0374】

【化 100】



40

【0375】

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5 - メタンスルホ
ニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 30 : 段階 a ; 31 mg , 0.049 m
mol) を THF (2 mL) に溶解し、そして - 78 に冷却した。これに MeOH 中 0

50

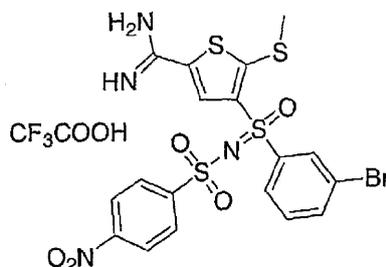
． 5 M のナトリウムチオメトキシド (1 2 0 m L , 0 . 0 5 9 m m o l) を ゆ っ く り と 加 え、そして - 7 8 で 1 時 間 そ し て 次 に R T で 1 時 間 攪 拌 し た。反 応 物 を M e O H お よ び A c O H で ク エ ン チ し、次 に E t O A c に 溶 解 し、そ し て 飽 和 N a H C O ₃ で 洗 浄 し た。有 機 層 を 乾 燥 さ せ (M g S O ₄)、そ し て 次 に 濃 縮 し た。所 望 の 生 成 物 は、さ ら に 精 製 せ ず に 黄 色 の 固 体 (3 0 m g , 9 0 %) と し て 得 ら れ た。E S I - M S (m / z) : C ₁₉ H ₁₆ B r N ₃ O ₆ S ₄ の 計 算 値 : 5 8 8 . 9 ; 実 測 値 : 5 9 1 . 8 。

【 0 3 7 6 】

[実 施 例 3 0 c] 4 - [S - (3 - プ ロ モ フ ェ ニ ル) - N - ノ シ ル ス ル ホ キ シ ミ ノ] - 5 - メ チ ル ス ル フ ァ ニ ル - チ オ フ ェ ン - 2 - ア ミ ジ ン ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 塩

【 0 3 7 7 】

【 化 1 0 1 】



10

【 0 3 7 8 】

4 - [S - (3 - プ ロ モ フ ェ ニ ル) - N - ノ シ ル ス ル ホ キ シ ミ ノ] - 5 - メ チ ル ス ル フ ァ ニ ル - チ オ フ ェ ン - 2 - カ ル ボ キ シ ミ ド 酸 メ チ ル エ ス テ ル (実 施 例 3 0 : 段 階 b ; 2 8 m g , 0 . 0 4 7 m m o l) を M e O H (4 m L) に 溶 解 し、そ し て こ れ に ギ 酸 ア ン モ ニ ウ ム (2 9 m g , 0 . 4 7 m m o l) お よ び M e O H 中 2 M の ア ン モ ニ ア (2 m L) を 加 え た。反 応 物 を R T で 2 4 時 間 攪 拌 し、続 い て C ₁₈ - H P L C (3 0 分 に わ た っ て 1 0 ~ 1 0 0 % の C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A 水) に よ り 精 製 し、表 題 化 合 物 を 白 色 の 固 体 (2 . 3 m g , 1 0 %) と し て も た ら し た。¹ H - N M R (C D ₃ O D) : 8 . 3 9 - 8 . 3 5 (3 H , m) , 8 . 1 3 - 8 . 1 0 (3 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 0 5 (1 H , d , J = 7 . 0 H z) , 7 . 9 6 - 7 . 9 3 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 5 9 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 2 . 7 3 (3 H , s) 。

20

30

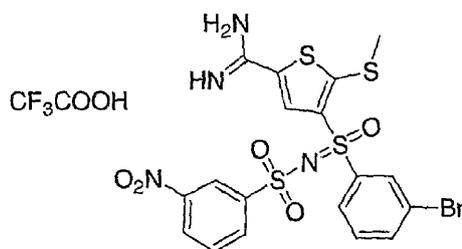
【 0 3 7 9 】

[実 施 例 3 1]

4 - [S - (3 - プ ロ モ フ ェ ニ ル) - N - ス ル ホ ニ ル - 3 - ニ ト ロ - ベ ン ゼ ン ス ル ホ キ シ ミ ノ] - 5 - メ チ ル ス ル フ ァ ニ ル - チ オ フ ェ ン - 2 - ア ミ ジ ン ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 塩

【 0 3 8 0 】

【 化 1 0 2 】



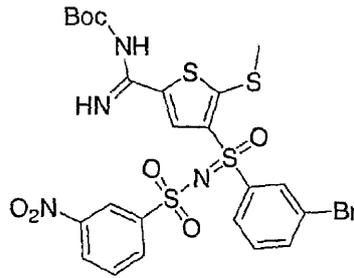
40

【 0 3 8 1 】

[実 施 例 3 1 a] 4 - [S - (3 - プ ロ モ フ ェ ニ ル) - N - ス ル ホ ニ ル - 3 - ニ ト ロ - ベ ン ゼ ン ス ル ホ キ シ ミ ノ] - 5 - メ チ ル ス ル フ ァ ニ ル - チ オ フ ェ ン - 2 - カ ル バ ミ ン 酸 t e r t - ブ チ ル エ ス テ ル

【 0 3 8 2 】

【化103】



【0383】

10

DCM (4 mL、そしてまだわずかに混濁した) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j ; 94 mg , 0.139 mmol) の溶液にトリエチルアミン (39 mL , 0.28 mmol) および 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (37 mg , 0.16 mmol) を加えた。この反応物を RT で数日間攪拌した。ESI - MS (m / z) : C₂₃H₂₃BrN₄O₇S₄ の計算値 : 673.9 ; 実測値 : 676.5。

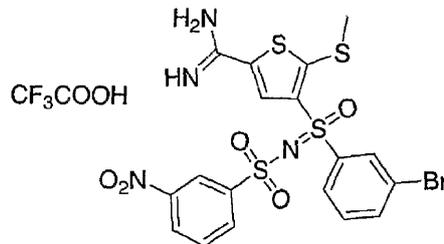
【0384】

20

[実施例 31 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0385】

【化104】



30

【0386】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 31 : 段階 a ; 10 mg , 0.01 mmol) を 50 % の TFA / DCM (2 mL) に溶解し、そして RT で 1 時間攪拌した。反応物を C₁₈ - HPLC (30 分にわたって 10 ~ 100 % の CH₃CN / 0.1 % TFA 水) により精製し、表題化合物を白色の固体 (6.2 mg , 73 %) として生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.59 - 8.58 (1H , m) , 8.49 - 8.47 (1H , d , J = 7.25 Hz) , 8.37 (1H , s) , 8.30 - 8.27 (1H , d , J = 6.9 Hz) , 8.15 - 8.14 (1H , m) , 8.07 - 8.05 (1H , d , J = 9.0 Hz) , 7.95 - 7.93 (1H , d , J = 9.0 Hz) , 7.83 (1H , t , J = 8.0 Hz) , 7.58 (1H , t , J = 8.0 Hz) , 2.71 (3H , s) 。

40

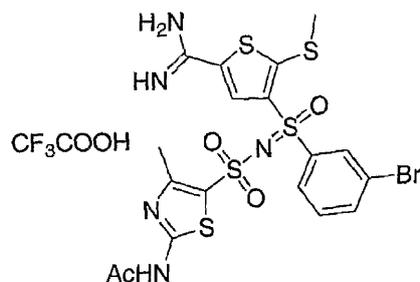
【0387】

[実施例 32]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - N - (5 - メタンスルホニル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - アセトアミドスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0388】

【化105】



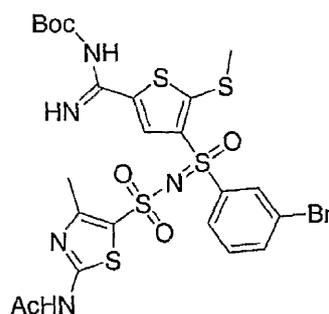
【0389】

10

[実施例32a] 4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-3-N-(5-メタンスルホニル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミドスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0390】

【化106】



20

【0391】

DCM (1 mL) 中の 4-[S-(3-プロモフェニル)-スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル (実施例24: 段階j; 13 mg, 0.019 mmol) の溶液に Et₃N (5 mL, 0.038 mmol) および 2-アセチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-スルホニルクロリド (5.9 mg, 0.024 mmol) を加えた。反応物を RT で 24 時間攪拌し、続いて分取 TLC (40% の EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題化合物をもたらした。ESI-MS (m/z): C₂₃H₂₆BrN₅O₆S₅ の計算値: 706.9; 実測値: 709.6。

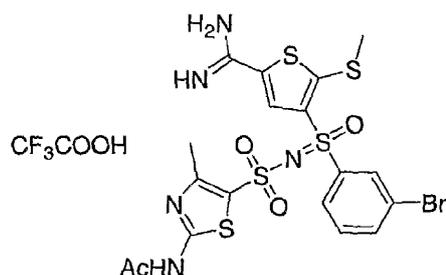
30

【0392】

[実施例32b] 4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-3-N-(5-メタンスルホニル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミドスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-アミジントリフルオロ酢酸塩

【0393】

【化107】



40

【0394】

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-3-N-(5-メタンスルホニル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミドスルホキシミノ]-5-メチル

50

スルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 32, 段階 a) を 50% の TFA / DCM (2 mL) で処理し、そして 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、そして C₁₈ - HPLC (30 分にわたって 10 ~ 100% の CH₃CN / 0.1% TFA 水) により精製し、表題化合物を透明なガラス (2.4 mg) としてもたらした。¹H - NMR (CD₃OD): 8.37 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.0 Hz), 2.70 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.24 (3H, s)。

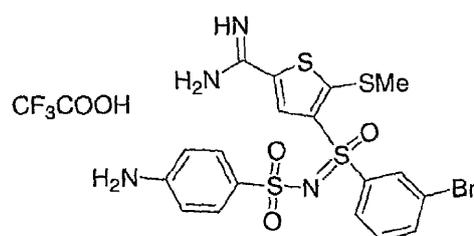
【0395】

[実施例 33]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - アミノフェニルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0396】

【化 108】



10

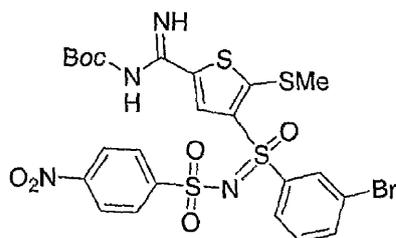
20

【0397】

[実施例 33 a] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

【0398】

【化 109】



30

【0399】

THF (5 mL) および DIEA (4.2 mL, 0.24 mmol) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - ノシルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩 (実施例 30: 段階 c; 70 mg, 0.12 mmol) の溶液に Boc₂O (53 mg, 0.24 mmol) を加え、そして反応物を RT で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮し、EtOAc に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ で洗

40

浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮し、所望の生成物をもたらした。¹H - NMR (CD₃OD): 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, s), 7.99 (1H, s, 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 2.59 (3H, s), 1.53 - 1.46 (9H, m)。

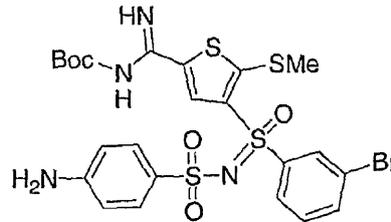
【0400】

[実施例 33 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - アミノ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

【0401】

50

【化 1 1 0】



【0402】

MeOH (1 mL) および H₂O (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 33 : 段階 a ; 15 mg , 0.02 mmol) の溶液に NH₄Cl (11.6 mg , 0.22 mmol) および Fe (12.2 mg , 0.22 mmol) を加えた。反応物を 80 に 1 時間加熱し、そして次にセライトのパッドを通して濾過し、そして DCM および EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。ESI - MS (m / z) : C₂₃H₂₅BrN₄O₅S₄ の計算値 : 643.9 ; 実測値 : 646.5。

10

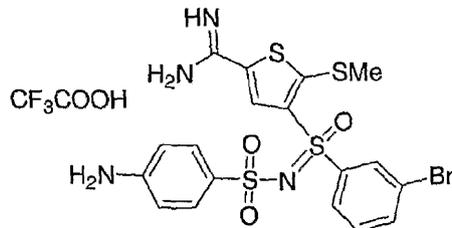
【0403】

[実施例 33 c] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - アミノフェニルスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

20

【0404】

【化 1 1 1】



30

【0405】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 4 - アミノ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 33 : 段階 b) を DCM (1 mL) および TFA (1 mL) に溶解し、そして RT で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、そして C₁₈ - HPLC (30 分にわたって 10 ~ 100 % の CH₃CN / 0.1 % TFA 水) により精製し、表題化合物を黄色の固体 (5.9 mg) としてもたらした。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.23 (1 H , s) , 8.08 (1 H , s) , 7.98 (1 H , d , J = 7.1 Hz) , 7.89 (1 H , d , J = 9.8 Hz) , 7.52 (1 H , t , J = 8.0 Hz) , 7.47 - 7.44 (2 H , m) , 6.58 - 6.56 (2 H , m) , 2.67 (3 H , s) 。

40

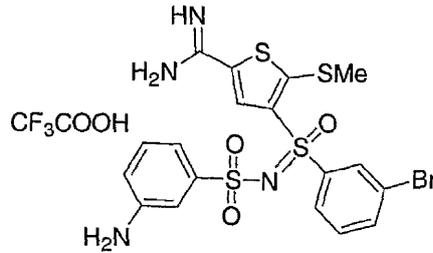
【0406】

[実施例 34]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - アミジントリフルオロ酢酸塩

【0407】

【化 1 1 2】

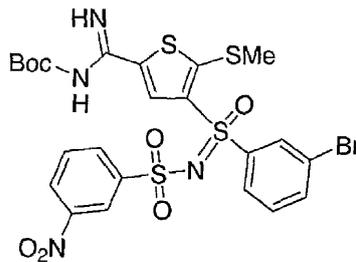


【0408】

[実施例 34 a] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 10

【0409】

【化 1 1 3】



20

【0410】

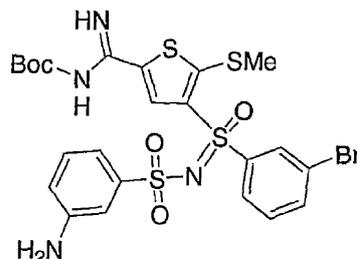
THF (5 mL) および TEA (3.5 mL , 0.24 mmol) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 24 : 段階 j ; 58 mg , 0.11 mmol) の溶液に 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (53 mg , 0.24 mmol) を加え、そして反応物を RT で 5 時間攪拌した。反応物を濃縮し、そして分取 TLC (30 % の EtOAc / ヘキサン) により精製した。ESI - MS (m / z) : C₂₃H₂₃BrN₄O₇S₄ の計算値 : 673.9 ; 実測値 : 674.5。 30

【0411】

[実施例 34 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【0412】

【化 1 1 4】



40

【0413】

MeOH (1 mL) および H₂O (1 mL) 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 34 : 段階 a ; 20 mg , 0.03 mmol) の溶液に NH₄Cl (15.5 mg , 0.29 mmol) および Fe (16.6 mg , 0.29 mmol) を加えた。反応物を 80 °C に 1 時間加熱し、そし 50

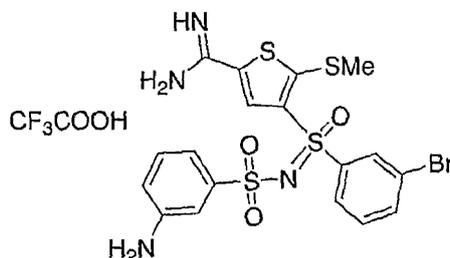
て次にセライトのパッドを通して濾過し、そしてDCMおよびEtOAcで洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。ESI-MS (m/z) : C₂₃H₂₅BrN₄O₅S₄の計算値 : 643.9 ; 実測値 : 646.6。

【0414】

[実施例34c] 4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-3-アナリンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-アミジントリフルオロ酢酸塩

【0415】

【化115】



10

【0416】

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-スルホニル-4-アミノ-ベンゼンスルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例34:段階b)をDCM(1mL)およびTFA(1mL)に溶解し、そしてRTで1時間攪拌した。反応物を濃縮し、そしてC₁₈-HPLC(30分にわたって10~80%のCH₃CN/0.1%TFA水)により精製し、表題化合物を透明なガラス(1.1mg)としてもたらした。¹H-NMR(CD₃OD): 8.28(1H, s), 8.15(1H, s), 8.03(1H, d, J=7.0Hz), 7.93(1H, d, J=9.9Hz), 7.56(1H, t, J=10.2Hz), 7.25-7.15(3H, m), 6.93(1H, d, J=7.8Hz), 2.70(3H, s)。

20

【0417】

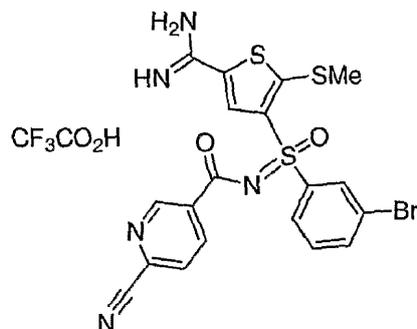
[実施例35]

4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(6-シアノ-3-ピリジンカルボキサミド)-スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

30

【0418】

【化116】



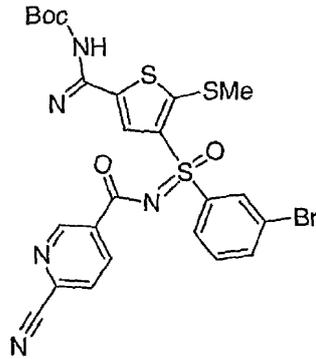
40

【0419】

[実施例35a] 4-[S-(3-プロモフェニル)-N-(6-シアノ-3-ピリジンカルボキサミド)-スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0420】

【化 1 1 7】



10

【0 4 2 1】

6 - シアノニコチン酸 (1 8 m g , 0 . 1 1 8 m m o l) 、 D I C (1 8 . 5 μ L , 0 . 1 1 8 m m o l) および D M A P (2 9 m g , 0 . 2 3 6 m m o l) を D C M (1 m l) に溶解した。混合物を 1 0 分間攪拌し、そして次に T H F 中の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2 9 m g , 0 . 0 5 9 m m o l , 実施例 2 4 : 段階 j において製造したとおり) の溶液に移した。R T で 1 2 h 後に、別の部分の 6 - シアノニコチン酸 (3 7 m g , 0 . 2 3 6 m m o l) を D C M (2 m l) において D I C (3 7 μ L , 0 . 2 3 6 m m o l) および D M A P (5 8 m g , 0 . 4 7 2 m m o l) で 1 0 分間活性化し、そして次に反応混合物に移した。最終混合物を R T でもう 4 8 h 攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残留物を分取 T L C (2 x 1 0 0 0 μ , 1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) を用いて精製して 1 0 m g の 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを生成せしめた。

20

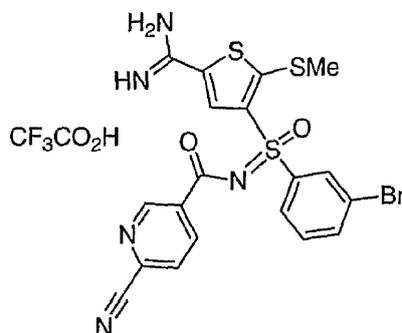
【0 4 2 2】

[実施例 3 5 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0 4 2 3】

30

【化 1 1 8】



40

【0 4 2 4】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4 m g , 0 . 0 0 6 5 m m o l , 実施例 3 5 : 段階 a において製造したとおり) を T F A (D C M 中 5 0 %) で R T で 1 h 処理した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残留物を R P - H P L C を用いて精製して 2 . 0 m g の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を白色の固体として生成せしめた。 ¹ H - N M R (C D ₃ O D) : 9 . 4 5 - 9 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 6 9 (d d , 1 H , J = 2 . 1 , 8 . 1 H z) , 8 . 5 2

50

(s, 1H), 8.35 - 8.37 (m, 1H), 8.23 (dm, 1H, J = 8.1 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 0.8, 8.1 Hz), 7.98 (dm, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8.0 Hz) および 2.73 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): C₁₉H₁₄BrN₅O₂S₃ の計算値: 520 (M+1); 実測値: 519.9。

【0425】

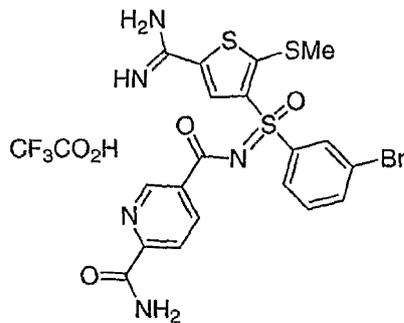
[実施例36]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (アシル - 3 - ピリジン - 4 - カルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン
トリフルオロ酢酸塩

10

【0426】

【化119】



20

【0427】

氷浴中の 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4 mg, 0.0065 mmol, 実施例 35: 段階 a において製造したとおり) に濃 H₂SO₄ (1 mL) を加えた。反応物をゆっくりと 60 まで 1 hr 温めた。混合物を MeOH (2 mL) および H₂O (7 mL) で希釈し、そして RP - HPLC を用いて精製して 1.8 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (アシル - 3 - ピリジン - 4 - カルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD): 9.36 - 9.40 (m, 1H), 8.67 - 8.72 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 - 8.38 (m, 1H), 8.22 - 8.28 (m, 2H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1H) および 2.72 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): C₁₉H₁₆BrN₅O₃S₃ の計算値: 538 (M+1); 実測値: 537.9。

30

【0428】

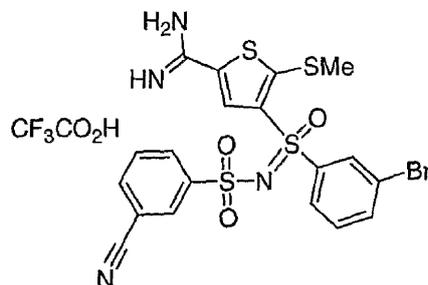
[実施例37]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - フェニルカルボニトリル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジン
トリフルオロ酢酸塩

40

【0429】

【化120】



50

【0430】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (10 mg , 0 . 02 mmol , 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり) をマイクロ波管において THF に溶解し、そしてそれに 2 , 6 - ルチジン (5 mL , 0 . 044 mmol) および 3 - シアノ - ベンゼンスルホニルクロリド (5 . 6 mg , 0 . 028 mmol) を加えた。管を密封し、そしてマイクロ波オーブンにおいて 110 で 20 分間加熱した。反応混合物を冷却させ、真空中で濃縮し、そして次に分取 TLC (1000mm , 1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) を用いてクロマトグラフィーにかけて油状残留物を生成せしめた。この物質の一部をすぐに DCM 中 50 % の TFA で RT で 1 h 処理し、そして得られる混合物を RP - HPLC 上で精製して 1 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - フェニルカルボニトリル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 38 (s , 1 H) , 8 . 14 - 8 . 19 (m , 3 H) , 7 . 94 - 8 . 04 (m , 3 H) , 7 . 57 - 7 . 77 (m , 2 H) および 2 . 72 (s , 3 H) 。 ESI - MS (m / z) : C₁₉H₁₅BrN₄O₃S₄ の計算値 : 554 . 9 (M + 1) ; 実測値 : 554 . 8 。

10

【0431】

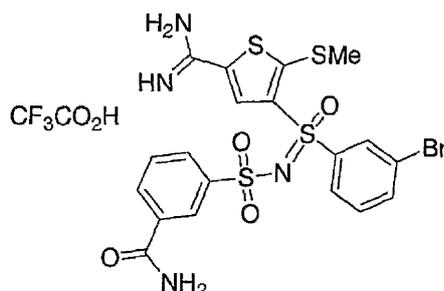
[実施例 38]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - ベンズアミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオ酢酸塩

20

【0432】

【化121】



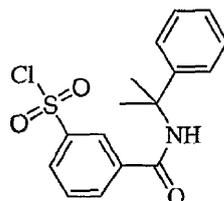
30

【0433】

[実施例 38 a] 3 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチルカルバモイル) - ベンゼンスルホニルクロリド

【0434】

【化122】



40

【0435】

3 - クロロスルホニル - ベンゾイルクロリド (1 g , 4 . 2 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、そして氷浴において冷却した。この溶液に 1 - メチル - 1 - フェニル - エチルアミン (0 . 9 g , 3 . 8 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (1 mL , 8 . 4 mmol) を加えた。混合物を RT まで温めておき、そして 4 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、そして 1 N の HCl (2 x 75 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして真空中で蒸発させて 1 . 37 g (

50

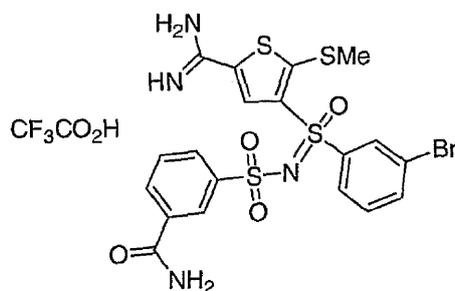
98%)の3-(1-メチル-1-フェニル-エチルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロリドを黄褐色の固体として生成せしめた。¹H-NMR(CDCl₃): 8.40(t, 1H, J=1.7Hz), 8.15-8.18(m, 2H), 7.72(t, 1H, J=7.8Hz), 7.46-7.50(m, 2H), 7.36-7.41(m, 2H), 7.27-7.32(m, 1H), 6.56(br s, 1H)および1.87(s, 6H)。

【0436】

[実施例38b] 4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(スルホニル-3-ベンズアミド)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0437】

【化123】



【0438】

4-[S-(3-ブロモフェニル)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルバミン酸tert-ブチルエステル(33mg, 0.067mmol, 実施例24:段階jにおいて製造したとおり)、3-(1-メチル-1-フェニル-エチルカルバモイル)-ベンゼンスルホニルクロリド(68mg, 0.20mmol, 実施例38:段階aにおいて製造したとおり)および2,6-ルチジン(25mL, 0.21mmol)をTHF(4mL)に溶解し、そして次に50℃まで温めた。48h後に、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、そして次に飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、そして次に真空中で蒸発させて残留物を生成せしめ、それをDCM中50%のTFAでRTで2h処理した。揮発性物質を真空中で除き、そして粗生成物をRP-HPLC(CH₃CN/H₂O勾配)を用いて精製して2.0mgの表題化合物4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(スルホニル-3-ベンズアミド)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H-NMR(CD₃OD): 8.81(m, 1H), 8.55(s, 1H), 8.28(t, 1H, J=1.7Hz), 8.13-8.18(m, 2H), 8.04-8.06(m, 1H), 7.90-7.92(m, 1H), 7.54-7.60(m, 2H)および2.70(s, 3H)。ESI-MS(m/z): C₁₉H₁₇BrN₄O₄S₄の計算値: 573.9(M+1);実測値: 573.9。

【0439】

[実施例39]

4-[S-(3-ブロモフェニル)-N-(スルホニル-3-トリフルオロメチルベンゼン)-スルホキサミノ]-5-メチルスルファニル-チオフエン-2-カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0440】

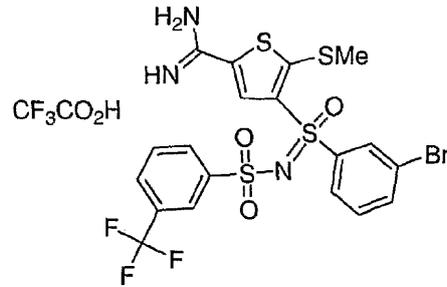
10

20

30

40

【化 1 2 4】



【0441】

10

表題化合物は、実施例 38 : 段階 b について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (10 mg , 0 . 0 2 mmol , 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり) 、 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルクロリド (10 mg , 0 . 0 4 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (25 mL , 0 . 2 1 mmol) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおりと同様のワークアップおよび精製により、4 . 5 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - トリフルオロメチルベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 1 9 (m , 2 H) , 8 . 0 9 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 8 . 0 4 - 8 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 9 7 (m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 8 0 (m , 2 H) および 2 . 7 2 (s , 3 H) 。 ESI - MS (m / z) : C₁₉H₁₅BrFN₃O₃S₄ の計算値 : 597 . 9 (M + 1) ; 実測値 : 597 . 8 。

20

【0442】

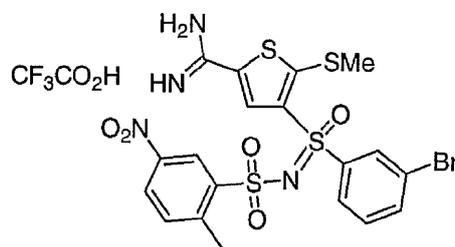
[実施例 40]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0443】

30

【化 1 2 5】



【0444】

40

表題化合物は、実施例 38 : 段階 b について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (10 mg , 0 . 0 2 mmol , 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり) 、 4 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (10 mg , 0 . 0 4 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (25 mL , 0 . 2 1 mmol) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおりと同様のワークアップおよび精製により、2 . 0 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 3 4 - 8 . 4 6 (m , 3 H) , 8 . 1 1 - 8 . 1 4 (m , 1 H) , 8 . 0 5 (dm , 1 H , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 9

50

5 (d m, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 7.59 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 2.89 (s, 3 H) および 2.65 (s, 3 H)。ESI-MS (m/z): C₁₉H₁₇BrN₄O₅S₄ の計算値: 588.9 (M+1); 実測値: 588.9。

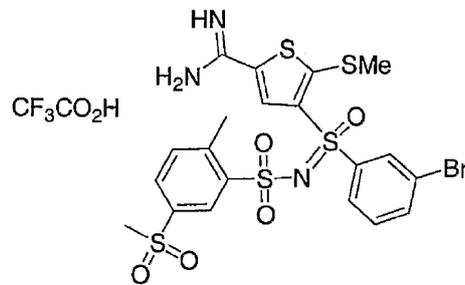
【0445】

[実施例 41]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0446】

【化126】



10

【0447】

表題化合物は、実施例 38 : 段階 b について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (10 mg, 0.02 mmol, 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり)、5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (11 mg, 0.04 mmol) および 2, 6 - ルチジン (25 mL, 0.21 mmol) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおり同様のワークアップおよび精製により、1.0 mg の表題化合物を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD): 8.35 (s, 1 H), 8.15 - 8.17 (m, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 2 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 7.73 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.68 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.60 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 3.14 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H) および 2.65 (s, 3 H)。ESI-MS (m/z): C₂₀H₂₀BrN₃O₅S₅ の計算値: 621.9 (M+1); 実測値: 621.9。

20

30

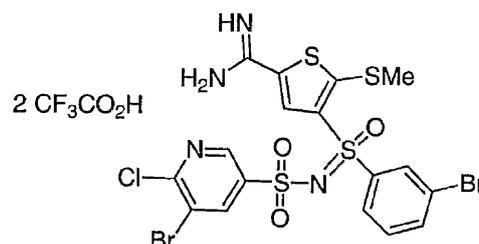
【0448】

[実施例 42]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 5 - プロモ - 4 - クロロ - ピリジン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンビストリフルオロ酢酸塩

【0449】

【化127】



40

【0450】

表題化合物は、実施例 38 : 段階 b について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 -

50

メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (10 mg, 0.02 mmol, 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり)、5 - プロモ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホニルクロリド (12 mg, 0.04 mmol) および 2, 6 - ルチジン (25 mL, 0.21 mmol) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおりと同様のワークアップおよび精製により、2.0 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 5 - プロモ - 4 - クロロ 3 - ピリジン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.77 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 8.49 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 8.39 (s, 1 H), 8.16 - 8.17 (m, 1 H), 8.07 (dm, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.98 (dm, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.62 (t, 1 H, J = 8.1 Hz) および 2.74 (s, 3 H)。ESI - MS (m/z) : C₁₇H₁₃Br₂ClN₄O₃S₄ の計算値 : 642.8 (M + 1) ; 実測値 : 642.8。

10

【0451】

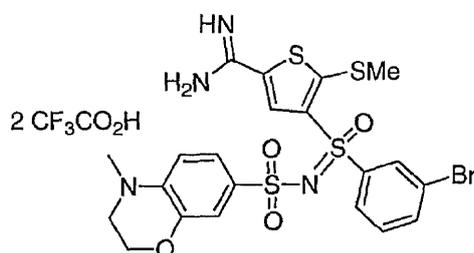
[実施例 43]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - [スルホニル - 7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン)] - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【0452】

【化 128】

20



【0453】

表題化合物は、実施例 38 : 段階 b について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (10 mg, 0.02 mmol, 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり)、4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - スルホニルクロリド (10 mg, 0.04 mmol) および 2, 6 - ルチジン (25 mL, 0.21 mmol) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおりと同様のワークアップおよび精製により、2.6 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - [スルホニル - 7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン)] - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8.25 (s, 1 H), 8.07 (t, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.96 - 7.80 (m, 1 H), 7.89 - 7.92 (m, 1 H), 7.54 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.08 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.72 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 4.30 - 4.35 (m, 2 H), 3.48 - 3.72 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H) および 2.71 (s, 3 H)。ESI - MS (m/z) : C₂₁H₂₁BrN₄O₄S₄ の計算値 : 600.9 (M + 1) ; 実測値 : 600.9。

30

40

【0454】

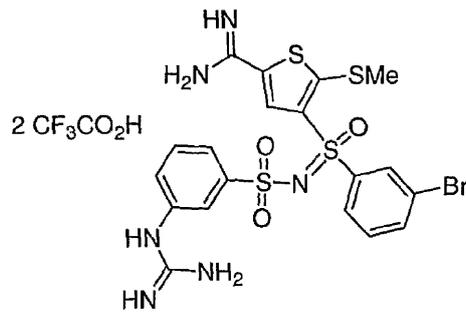
[実施例 44]

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - グアニジノベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

50

【 0 4 5 5 】

【 化 1 2 9 】



10

【 0 4 5 6 】

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (6 - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミド) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (10 mg , 0 . 0 1 6 mmol , 実施例 3 4 : 段階 b において製造した) および N , N ' - ジ - Boc - S - メチルイソチオ尿素 (15 mg , 0 . 0 5 mmol) を AcOH / MeOH (1 : 15 , 3 ml) に溶解した。溶液を 50 で 24 h 加熱し、そして次に真空中で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、そして水およびブラインで洗浄した。EtOAc 層を真空中で除き、そして残留物を TFA / DCM (1 : 1 , 4 mL) に再溶解した。RT で 1 h 後に、溶媒を蒸発させ、そして粗生成物を実施例 3 8 : 段階 b に記載のとおり RP - HPLC を用いて精製して 2 . 0 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - グアニジノベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (t , 1 H , J = 1 . 7 Hz) , 8 . 0 8 (ddd , 1 H , J = 7 . 9 , 1 . 9 , 0 . 9 Hz) , 7 . 9 6 (ddd , 1 H , J = 7 . 9 , 1 . 9 , 0 . 9 Hz) , 7 . 8 9 (ddd , 1 H , 7 . 9 , 1 . 9 , 1 . 0 Hz) , 7 . 8 0 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 6 7 (t , 1 H , 7 . 9 Hz) , 7 . 5 4 - 7 . 6 2 (m , 2 H) および 2 . 7 6 (s , 3 H) 。 ESI - MS (m / z) : C₁₉H₁₉BrN₆O₃S₄ の計算値 : 586 . 9 (M + 1) ; 実測値 : 586 . 8 。

20

30

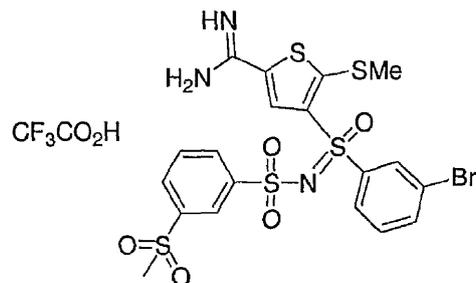
【 0 4 5 7 】

[実施例 4 5]

4 - [S - (3 - ブロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【 0 4 5 8 】

【 化 1 3 0 】



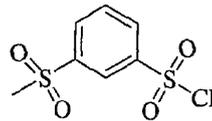
40

【 0 4 5 9 】

[実施例 4 5 a] 3 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルクロリド

【 0 4 6 0 】

【化 1 3 1】



【0 4 6 1】

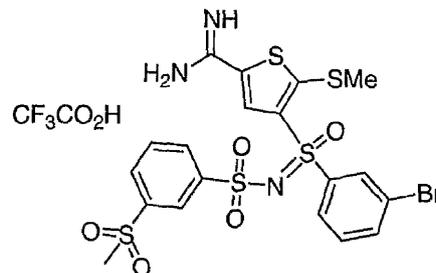
3 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルクロリドは、以前に記述された方法 (Tetrahedron 59 (2003) 1317 - 1325) に従って製造した。3 - メタンスルホニル - フェニルアミン (1 gm, 4.8 mmol) を CH₃CN (40 mL) に溶解した。溶液を氷浴 (0 ~ 5) において冷却し、そして 4 mL の酢酸および 2 mL の濃 HCl を加えた。混合物に NaNO₂ (397 mg, 5.76 mmol, 3 mL の水中) を 5 で 10 分にわたって加えた。20 分間攪拌した後に、反応混合物を < 7 に保ちながら SO₂ ガスを 30 分 (~ 200 滴) にわたって泡立てた。水 (2.5 mL) 中の CuCl₂ (840 mg, 6.24 mmol) の溶液を加え、そして混合物を温めておき、そして RT で 16 h 攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そして残留混合物を 1 N の HCl で希釈し、そして EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして真空中で蒸発させて 1.2 gm の 3 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルクロリドを淡黄色の固体として生成せしめた。¹H - NMR (CDCl₃): 8.62 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 8.33 - 8.36 (m, 2H), 7.92 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.28 (s, 1H) および 3.18 (s, 3H)。

【0 4 6 2】

[実施例 45 b] 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩

【0 4 6 3】

【化 1 3 2】



【0 4 6 4】

表題化合物は、実施例 37 について記述したのと同じ方法に従って製造した。THF (2 mL) における 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (33 mg, 0.066 mmol, 実施例 24 : 段階 j において製造したとおり)、3 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルクロリド (88 mg, 0.35 mmol, 実施例 45 : 段階 a において製造したとおり) および 2, 6 - ルチジン (500 mL) の反応、続いて実施例 38 : 段階 b に記載のとおりと同様のワークアップおよび精製により、2.5 mg の表題化合物 4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - (スルホニル - 3 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホキサミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジントリフルオロ酢酸塩を生成せしめた。¹H - NMR (CD₃OD): 8.34 - 8.36 (m, 2H), 8.19 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 8.05 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.9, 0.9 Hz), 7.96 (ddd, 1H, J = 8.0, 1.9, 0.9 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.59 (t, 1H, 8.1 Hz), 3.19 (s, 3H) および 2.69 (s, 3

H)。ESI-MS (m/z) : C₁₉H₁₈BrN₃O₅S₅ の計算値 : 607.9 (M+1) ; 実測値 : 607.9。

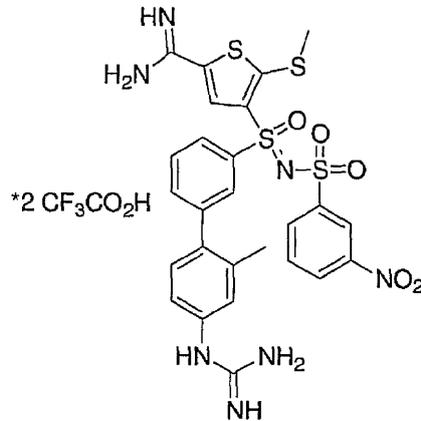
【0465】

[実施例46]

4-[S-[3-(4-グアニジノ-6-メチル-フェニル)フェニル]-N-(3-ニトロベンゼン-スルホニル)スルホキシミノ]-5-メチルスルファニル-チオフェン-2-カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

【0466】

【化133】



10

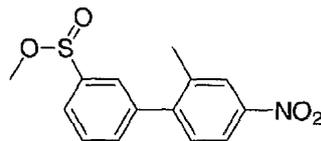
20

【0467】

[実施例46a] 2'-メチル-4'-ニトロ-ビフェニル-3-スルフィン酸メチルエステル

【0468】

【化134】



30

【0469】

3-プロモベンゼンメチルスルフィナート (541 mg, 2.3 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチル-4-ニトロ-フェニル)-[1,3,2]ジオキサボロラン (484 mg, 1.84 mmol)、炭酸セシウム (900 mg, 2.76 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0.18 mmol) の溶液をアルゴン下で DMF 中で 80 °C で 4 h 攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) と水性 NH₄Cl (30 mL) との間で分配し、そして層を分離した。有機層を水 (4 x 30 mL)、ブライン (30 mL) でさらに洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶液の濃縮、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 2 ~ 10% の EtOAc) による残留物の精製により生成物を無色の油 (300 mg, 56%) として生成せしめた。¹H NMR (CDCl₃) : 8.19 (m, 1H), 8.12 (ddd, 1H, J = 0.6, 2.5, 8.4 Hz), 7.77 (ddd, 1H, J = 1.2, 1.8, 7.8 Hz), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 7.54 (ddd, 1H, J = 1.2, 1.8, 7.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.65 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

40

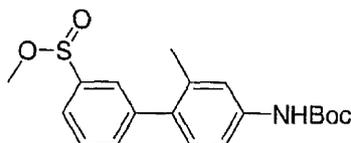
【0470】

[実施例46b] 4'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2'-メチル-ビフェニル-3-スルフィン酸メチルエステル

【0471】

50

【化135】



【0472】

MeOH (10 mL) 中の 2'-メチル-4'-ニトロ-ビフェニル-3-スルフィン酸メチルエステル (実施例 46, 段階 a, 200 mg, 0.69 mmol) およびパラジウム (炭素上 10%, 100 mg) の混合物を水素雰囲気 (バルーンによって 1 atm) 下で 2 h 攪拌した。二炭酸ジ-tert-ブチル (358 mg, 1.24 mmol) を加え、そして反応物を RT で 3 h 攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、そして次に EtOAc (100 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。層を分離し、そして有機層を水 (4 x 30 mL)、ブライン (30 mL) でさらに洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶液の濃縮、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~10% の EtOAc) による残留物の精製により生成物を無色の油 (191 mg, 77%) として生成せしめた。¹H NMR (CDCl₃): 7.68 (ddd, 1H, J = 1.2, 1.6, 7.6 Hz), 7.66 (m, 1H), 7.60 (dt, 1H, J = 0.6, 7.6 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J = 1.2, 1.6, 7.6 Hz), 7.37 (br s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.57 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。C₁₉H₂₃NO₄S: 362.1 (M+1) 実測値: 262.0 ((M+1)-Boc)。

10

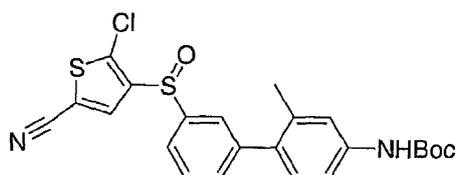
20

【0473】

[実施例 46c] [3'-(2-クロロ-5-シアノ-チオフェン-3-スルフィニル)-ビフェニル-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0474】

【化136】



30

【0475】

THF 中の 4'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2'-メチル-ビフェニル-3-スルフィン酸メチルエステル (実施例 46, 段階 b, 350 mg, 0.97 mmol) の溶液に -78 で 4-(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル) マグネシウムクロリド (実施例 24: 段階 e におけるように製造した, 0.5 M, 2 mL, 1 mmol) の溶液を加えた。溶液を 30 分にわたって -20 まで温めておいた。追加の 4-(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル) マグネシウムクロリド (4 mL) を加え、溶液を 1 h 攪拌し、そして追加量のチオフェン-グリニャール (2 mL) を加えた。-20 で 1 h 攪拌した後に、反応物を NaHCO₃ (30 mL) でクエンチし、そして EtOAc (80 mL) を加えた。層を分離し、そして有機層を水 (2 x 30 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶液を真空中で濃縮し、そして残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物 (380 mg, 83%) を生成せしめた。¹H NMR (CDCl₃): 7.66 (ddd, 1H, J = 1.4, 1.8, 7.6 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.47 (dt, 1H, J = 1.4, 7.6 Hz), 7.36 (br s, 1H), 7.22 (dd, 1H, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.51 (br s

40

50

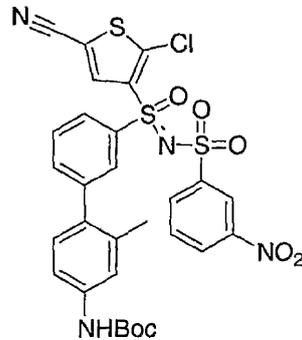
, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H)。C₁₉H₂₃NO₄S : 362.1 (M+1) 実測値 : 262.0 ((M+1) - Boc)。C₂₃H₂₁ClN₂O₃S₂ : 473.1 (M+1) 実測値 : 417.0 ((M+1) - tBu), 373.0 ((M+1) - Boc)。

【0476】

[実施例46d] 4-[S-[3-(4-カルバミン酸tert-ブチルエステル-6-メチルフェニル)フェニル]-N-3-ニトロフェニルスルホキシミノ]-5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル

【0477】

【化137】



10

20

【0478】

アセトニトリル (4 mL) 中の [3'-(2-クロロ-5-シアノ-チオフェン-3-スルフィニル)-ビフェニル-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (実施例46, 段階c, 380 mg, 0.8 mmol) および3-ニトロフェニルスルホニル-ヨージナン (646 mg, 1.6 mmol) の懸濁液に銅 (II) トリフラート (58 mg, 0.16 mmol) を加えた。反応物を5分間攪拌し、そして反応物は褐色になった。TLC分析は、分解が起こっているかもしれないことを示し、従って、反応物を水性NaHCO₃ (2 mL) でクエンチした。溶液をEtOAc (100 mL) とNaHCO₃ (30 mL) との間で分配し、そして層を分離した。有機層を水 (3 x 20 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、そして残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して生成物 (156 mg, 14%) を生成せしめた。¹H NMR (CDCl₃): 8.84 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 8.42 (ddd, 1 H, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 8.34 (ddd, 1 H, J = 1.0, 1.6, 7.8 Hz), 8.06 (s, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.74 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.67 (m, 1 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.26 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.2 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.63 (br s, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H)。C₁₉H₂₃NO₄S : 362.1 (M+1) 実測値 : 262.0 ((M+1) - Boc)。

30

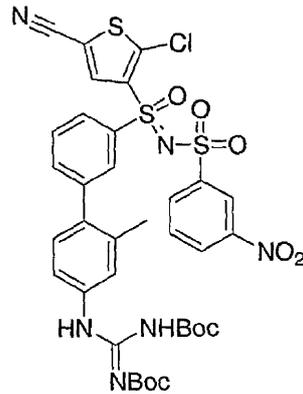
【0479】

[実施例46e] 4-[S-[3-(4-グアニジノ-6-メチル-フェニル)フェニル]-N-3-ニトロフェニルスルホキシミノ]-5-クロロ-チオフェン-2-カルボニトリル

40

【0480】

【化 1 3 8】



10

【 0 4 8 1】

DCM (2 mL) 中の 4 - [S - [3 - (4 - カルバミン酸 tert - ブチルエステル - 6 - メチルフェニル) フェニル] - N - 3 - ニトロフェニルスルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 4 6 , 段階 d , 4 6 mg , 0 . 0 6 8 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加え、そして溶液を RT で 3 0 分間攪拌した。溶媒を真空中で除き、そして残留物を EtOAc (2 3 mL) に溶解した。有機層を NaHCO₃ (2 x 1 0 mL)、ブライン (1 0 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させ、そして残留物の一部 (3 0 mg , 0 . 5 2 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、そして 0 °C に冷却した。塩化水銀 (I I) (4 1 mg , 0 . 1 5 mmol) を加え、続いて 1 , 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) 2 - メチル - 2 - チオプロイド尿素 (DCM 中 0 . 2 5 M , 2 5 0 uL , 0 . 6 3 mmol) を滴下して加えた。反応物は 3 0 分にわたって RT まで温まり、そして TLC 分析により完了していた。溶液をシリカゲルカラムに移し、そしてヘキサンにおける EtOAc の 5 ~ 2 0 % の勾配で溶出して生成物 (3 6 mg , 8 4 %) を生成せしめた。C₃₅H₃₅ClN₆O₉S₃ : 8 1 5 . 1 (M + 1) ; 実測値 : 8 1 4 . 6 。

20

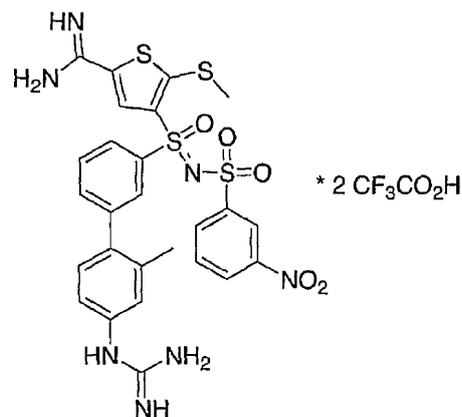
【 0 4 8 2】

[実施例 4 6 f] 4 - [S - [3 - (4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - (3 - ニトロベンゼン - スルホニル) スルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルボキサミジンピストリフルオロ酢酸塩

30

【 0 4 8 3】

【化 1 3 9】



40

【 0 4 8 4】

- 7 8 で THF 中の 4 - [S - [3 - (4 - グアニジノ - 6 - メチル - フェニル) フェニル] - N - 3 - ニトロフェニルスルホキシミノ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (実施例 4 6 , 段階 e ; 3 6 mg , 0 . 0 4 4 mmol) の溶液に MeOH 中の NaSMc (0 . 2 5 M , 5 2 8 uL , 0 . 1 3 2 mmol) の溶液を加えた。反応

50

物を30分にわたってRTまで温めておき、そしてRTでさらに1hr攪拌した。酢酸エチル(30mL)および水性NaHCO₃(10mL)を加え、そして層を分離した。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶液を濃縮し、そして残留物をメタノール性アンモニア(7N, 20mL)に溶解した。ギ酸アンモニウム(500mg)を加え、そして反応物を40で12h加熱した。溶液を濃縮し、そして残留物を1:1のTFA/DCM(10mL)に溶解した。RTで1h攪拌した後に、溶液を濃縮し、そして得られる残留物をRP-HPLC(40分にわたって0.1%のTFA/水中10~55%のアセトニトリル)により精製して表題化合物(6mg, 26%)を無色のガラス状固体として生成せしめた。¹H NMR(CD₃OD): ¹H NMR(CD₃OD): 8.61(m, 1H), 8.48(ddd, 1H, J=1.0, 2.3, 8.2Hz), 8.43(s, 1H), 8.30(ddd, 1H, J=1.0, 1.8, 7.9Hz), 8.08(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.83(t, 1H, J=8.1Hz), 7.77(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.35(d, 1H, J=8.1Hz), 7.29(m, 1H), 7.24(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.29(s, 3H)。C₂₆H₂₅N₇O₅S₄: 644.1(M+1); 実測値: 644.0。

10

【0485】

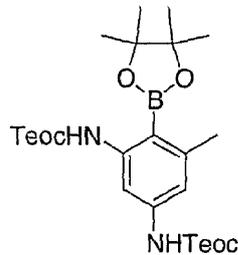
[実施例47]

[3-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-フェニル]-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル

20

【0486】

【化140】



30

【0487】

DCM(10mL)中の[3-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-フェニル]-カルバミン酸2-トリメチルシラニル-エチルエステル(WO03099805に記載の合成)195mg, 0.5mmol)およびピリジン(200μL, 2.5mmol)の0溶液に5分にわたってクロロギ酸トリメチルシリルエチル(トルエン中0.4M, 1.5mL, 0.6mmol)の溶液を加えた。30分間攪拌した後に、酢酸エチル(80mL)および水性NaHCO₃(20mL)を加え、そして層を分離した。有機層を水性クエン酸(3x20mL)、水性NaHCO₃(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶液を真空中で濃縮し、そして残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン中5~15%のEtOAc)によって精製して生成物(190mg, 71%)を油として生成せしめた。¹H NMR(CDCl₃): 9.18(s, 1H), 7.93(d, 1H, J=2.0Hz), 7.27(br s, 1H), 6.62(s, 1H), 4.27(m, 2H), 4.09(m, 4H), 2.50(s, 3H), 1.37(s, 9H), 1.06(m, 4H), 0.09(s, 9H), 0.07(s, 9H)。

40

【0488】

[実施例48]

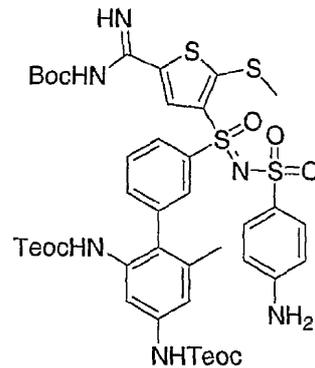
4-[S-(6-メチル-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミ

50

ノ) - ビフェニル - 2 - イル] - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル
) - N - スルホニル - 4 - アナリンスルホキシミノ] - 5 - メチルスルファニル - チオフ
 エン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル

【0489】

【化141】



10

【0490】

4 - [S - (3 - プロモフェニル) - N - スルホニル - 3 - アナリンスルホキシミノ]
 - 5 - メチルスルファニル - チオフェン - 2 - カルバミン酸 tert - プチルエステル (
 実施例 33 : 段階 b ; 101 mg , 0.16 mmol) 、 [3 - メチル - 2 - (4 , 4 ,
 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (2 - トリ
 20
 メチルシラニル - エトキシカルボニルアミノ) - フェニル] - カルバミン酸 2 - トリメチ
 ルシラニル - エチルエステル (190 mg , 0.35 mmol) および飽和 NaHCO₃
 (2 mL) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (60 mg , 0.
 054 mmol) およびジメトキシエタン (4 mL) を用いて実施例 18 、 段階 c に概説
 した方法に従った。同様の精製により生成物 (78 mg , 50%) を生成せしめた。 ¹H
 NMR (CDCl₃) : 7.9 - 8.05 (m , 3 H) , 7.69 (m , 1 H) ,
 7.67 (m , 1 H) , 7.60 (m , 1 H) , 7.44 (m , 1 H) , 7.28 (br
 s , 1 H) , 6.72 (m , 1 H) , 6.57 (m , 2 H) , 6.08 (br m , 1
 H) , 4.28 (m , 2 H) , 4.10 (m , 2 H) , 2.52 (br d , 3 H) , 1
 .93 (br d , 3 H) , 1.52 (s , 9 H) , 1.08 (m , 2 H) , 0.92 (
 30
 m , 2 H) , 0.08 (s , 9 H) , -0.02 (br d , 9 H) 。 C₄₂H₅₈N₆
 O₉S₄Si₂ : 975.3 (M + 1) ; 実測値 : 932.8 ((M + 1) - CO₂) 。

【0491】

[実施例 49]

錠剤製造

それぞれ 25.0、50.0 および 100.0 mg の活性化合物を含有する錠剤を以下
 に説明するように製造する：

25 ~ 100 mg の活性化合物を含有する用量のための錠剤

	量 - mg		
活性化合物	25.0	50.0	100.00
微晶質セルロース	37.25	100.0	200.0
加工 (modified)	37.25	4.25	8.5
フードコーンスターチ			
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.75	1.5

40

【0492】

活性化合物、セルロースおよびコーンスターチの一部を全て混合し、そして10%のコー
 ンスターチペーストに造粒する。得られる顆粒をふるいにかけて、乾燥させ、そしてコー
 ンスターチの残りおよびステアリン酸マグネシウムと混合する。得られる顆粒を次に錠剤
 当たりそれぞれ25.0、50.0 および100.0 mg の有効成分を含有する錠剤に圧
 縮する。

50

【0493】

[実施例50]

静脈内液剤製造

上記の活性化化合物の静脈内投与形態物を下記のとおり製造する：

活性化化合物	0.5 ~ 10.0 mg
クエン酸ナトリウム	5 ~ 50 mg
クエン酸	1 ~ 15 mg
塩化ナトリウム	1 ~ 8 mg
注射用水 (USP)	1 ml まで適量

【0494】

上記の量を利用して、注射用水 (USP, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994) により公開された、United States Pharmacopeia/National Formulary for 1995の1636頁を参照) における塩化ナトリウム、クエン酸およびクエン酸ナトリウムのあらかじめ調製した溶液に室温で活性化化合物を溶解する。

【0495】

[実施例51]

C1sのインビトロ阻害

試薬：全てのバッファー塩は、Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) から入手し、そして利用可能な最高純度のものであった。DTNBは、Pierce (Rockford, IL) から購入した。Z-Gly-Arg-S-Bzlは、Enzyme Systems Products (Livermore, CA) から購入した。活性化ヒトC1sは、Calbiochem (La Jolla, CA) から購入した。

【0496】

K_i 決定：全てのアッセイは、5, 5'-ジチオ-ビス(2-ニトロ安息香酸) (DTNB) との二次反応によって認められる、基質 Z-Gly-Arg-S-Bzl の C1s 触媒加水分解を阻害する試験化合物の能力に基づいた。典型的な K_i 決定では、基質を DMSO において調製し、そして 50 mM の HEPES、200 mM の NaCl、pH 7.5、0.05% の n-オクチル-D-グルコピラノシドからなるアッセイバッファーに希釈した。基質溶液は、アッセイバッファーにおいて 200 μ M の濃度の DTNB とともに 45 μ M ($K_m = 190 \mu$ M) の濃度で調製した。試験化合物は、DMSO における 10 μ M 溶液として調製した。希釈物は DMSO において調製し、700 倍の濃度範囲を包含する 7 つの最終濃度をもたらした。精製された活性化 C1s は、66 nM の実行 (working) 濃度にアッセイバッファーに希釈した。

【0497】

典型的な K_i 決定では、96 ウェルプレートの各ウェルに 280 μ L の基質溶液、10 μ L の試験化合物溶液をピペットで取り、そしてプレートを 37 °C で 15 分間熱平衡化させた。酵素の 10 μ L のアリコート添加により反応を開始し、そして 405 nm での吸光度増加を Molecular Devices プレートリーダーにおいて 15 分間連続して記録した。最終 DMSO 濃度は 4.3% であった。最終試薬濃度は：[C1s] = 2.3 nM、[Z-Gly-Arg-S-Bzl] = 45 μ M、[DTNB] = 200 μ M であった。試験化合物を含有しないサンプルの速度比 (時間の関数としての吸光度の変化率) を試験化合物を含有するサンプルの速度で割り、そして試験化合物濃度の関数としてプロットした。データは線形回帰に適合し、そして直線の傾きの値を計算した。傾きの逆数は、実験的に決定された K_i 値であった。

【0498】

[実施例52]

MASP-2のインビトロ阻害

10

20

30

40

50

試薬：全てのバッファー塩は、Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) から入手し、そして利用可能な最高純度のものであった。DTNB は、Pierce (Rockford, IL) から購入した。Z-Gly-Arg-S-Bzl は、Enzyme Systems Products (Livermore, CA) から購入した。自己活性化2鎖ヒトMASP-2 (His 標識, Cys 300 ~ Phe 686) は、昆虫細胞においてバキュロウイルス発現系から組織内で製造した。

【0499】

K_i 決定：全てのアッセイは、5, 5'-ジチオ-ビス(2-ニトロ安息香酸) (DTNB) との二次反応によって認められる、基質 Z-Gly-Arg-S-Bzl の MASP-2 触媒加水分解を阻害する試験化合物の能力に基づいた。典型的な K_i 決定では、基質を DMSO において調製し、そして 50 mM の HEPES、200 mM の NaCl、pH 7.5、0.05% の n-オクチル-D-グルコピラノシドからなるアッセイバッファーに希釈した。基質溶液は、アッセイバッファーにおいて 200 μ M の濃度の DTNB とともに 45 μ M ($K_m = 8.6 \mu$ M) の濃度で調製した。試験化合物は、アッセイバッファーにおいて 10 μ M の最終濃度として調製した。試験化合物の希釈物はアッセイバッファーにおいて調製し、700 倍の濃度範囲を包含する少なくとも7つの最終濃度をもたらした。精製された活性化MASP-2は、30 nMの実行濃度にアッセイバッファーに希釈した。

10

【0500】

典型的な K_i 決定では、96 ウェルプレートの各ウェルに 280 μ L の基質溶液、続いて 10 μ L の試験化合物溶液をピペットで取り、そしてプレートを 37 °C で 10 分間熱平衡化させた。酵素の 10 μ L のアリコートの添加により反応を開始し、そして 405 nm での吸光度増加を Molecular Devices プレートリーダーにおいて 15 分間連続して記録した。最終試薬濃度は：[MASP-2] = 1.0 nM、[Z-Gly-Arg-S-Bzl] = 45 μ M、[DTNB] = 200 μ M であった。試験化合物を含有しないサンプルの速度比(時間の関数としての吸光度の変化率)を試験化合物を含有するサンプルの速度で割り、そして試験化合物濃度の関数としてプロットした。データは線形回帰に適合し、そして直線の傾きの値を計算した。傾きの逆数は、実験的に決定された見掛けの K_i 値 (K_{iapp}) であった。 K_{iapp} は基質濃度 [S] と基質 K_m との関係から真の K_i に対して補正され、ここで、 $K_i = K_{iapp} \times (1 / (1 + [S] / K_m))$ 。

20

30

【0501】

補体阻害データ

以下の化合物は、C1s について 0.008 ~ 6.0 マイクロモル (μ M) の範囲の K_i 値を有する：実施例 3 ~ 22、25 ~ 28、30 ~ 46。

【0502】

実施例 46 の化合物は、C1s について 0.010 μ M の K_i 値を有する。実施例 18 の化合物は、C1s について 0.011 μ M そして MASP-2 について 0.44 μ M の K_i 値を有する。これらの結果は、本発明の化合物が補体、特に C1s の阻害剤であることを示す。

40

【0503】

本明細書に記述されるような本発明は、本発明の範囲もしくはその任意の態様に影響を及ぼすことなしに広いそして同等の範囲の条件、製剤および他のパラメーター内で実施できることが当業者に理解される。本明細書に引用される全ての特許および公開は、それらの全部が本文書に引用されることにより完全に組み込まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/009196
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D333/38 C07D413/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/435	
	A61K31/38 A61K31/41 A61K31/535 A61P29/00 A61P37/00	
	A61P25/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUBASINGHE N L ET AL: "A novel series of potent and selective small molecule inhibitors of the complement component C1s" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 12, 21 June 2004 (2004-06-21), pages 3043-3047, XP004841340 ISSN: 0960-894X the whole document	1-37
A	WO 00/61574 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; ZIERKE, THOMAS; MACK, HELMUT) 19 October 2000 (2000-10-19) page 2, paragraph 2	1-37
	-/--	
<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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 13 July 2006		Date of mailing of the international search report 25/07/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/009196

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/98365 A (ZYMOGENETICS, INC) 27 December 2001 (2001-12-27) the whole document -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/009196

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/009196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0061574 A	19-10-2000	AU 3559000 A	14-11-2000
		CA 2369267 A1	19-10-2000
		EP 1169315 A2	09-01-2002
		JP 2002541252 T	03-12-2002
WO 0198365 A	27-12-2001	AU 8285701 A	02-01-2002
		CA 2413830 A1	27-12-2001
		EP 1349874 A2	08-10-2003

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 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
	A 6 1 P 1/16	

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

- (72) 発明者 バレンタイン, シエリー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 4 6 ランスデイル・アームストロングドライブ 1 9 8 5
- (72) 発明者 トラピンス, ジエレミー・エム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 3 5 ダウニングタウン・チエリーグローブレーン 1 0 7
- (72) 発明者 カリル, エハブ・エム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 8 0 ウエストチエスター・マウンテンビュードライブ 1 4 8
- (72) 発明者 アリ, フアラ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 1 エクストン・ステイブルチエイスドライブ 3 2 9
- (72) 発明者 レオナード, クリステイ・エイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 8 0 ウエストチエスター・イーストチエスナットストリート 1 3 4
- (72) 発明者 ガシユー, ジョアン・エム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 8 コンシヨーケン・イーストナインスアベニュー 3 2 0
- (72) 発明者 ウインターズ, マイケル・ピーター
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 5 4 3 モーガンタウン・ハンターズヒルドライブ 1 7
- (72) 発明者 ハフナゲル, ヘザー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 3 グレンムーア・グレンマナーレーン 6 4

(72)発明者 カミングス, マクスウエル・デイビッド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19087ストラフォード・ウエストバリーロード659

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA03 BB02 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA36
ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB15
ZB35 ZC06 ZC35