

(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2015-531351
(P2015-531351A)

(43) 公表日 平成27年11月2日(2015.11.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/66 (2006.01)	C O 7 D 307/66 C S P	2 G O 4 5
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 3
A61P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H O 4 5
A61K 31/365 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 248 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-533237 (P2015-533237)	(71) 出願人	500430718 ロード アイランド ホスピタル アメリカ合衆国 ロードアイランド州 プ ロビデンス エディ ストリート 593
(86) (22) 出願日	平成25年9月20日 (2013. 9. 20)	(71) 出願人	510048370 ミッドウェスタン ユニバーシティ アメリカ合衆国 60515 イリノイ ダウンズ グローブ 31番 ストリー ト 555
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月12日 (2015. 5. 12)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/061050	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(87) 国際公開番号	W02014/047519	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開日	平成26年3月27日 (2014. 3. 27)		
(31) 優先権主張番号	61/704, 014		
(32) 優先日	平成24年9月21日 (2012. 9. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がん処置用β-ヒドロキシラーゼ阻害剤

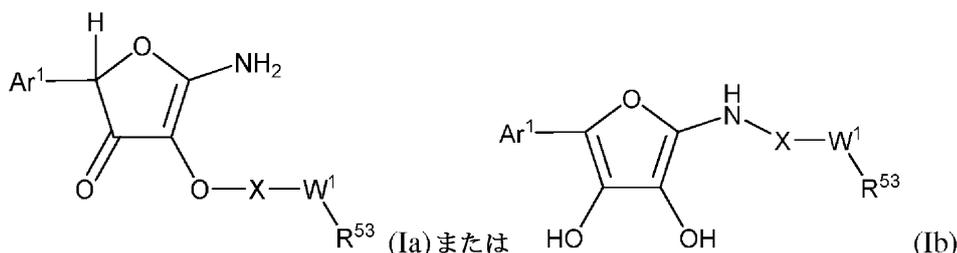
(57) 【要約】

本発明は、新規2-アリアル-5-アミノ-3(2H)-フラノンおよび2-ヘテロアリアル-5-アミノ-3(2H)-フラノン化合物を含む、β-ヒドロラーゼ(例えばASPH)の活性を調節する(例えば阻害する)化合物、その薬学的組成物、それらの合成のための方法、ならびに、無細胞試料、細胞ベースアッセイ中のおよび対象中のASPHの活性を調節するためにこれらの化合物を使用する方法に関する。本発明の他の局面は、細胞増殖障害を寛解させるかまたは処置するための、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) -ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物:



10

式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり;

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり;

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり; かつ、

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

20

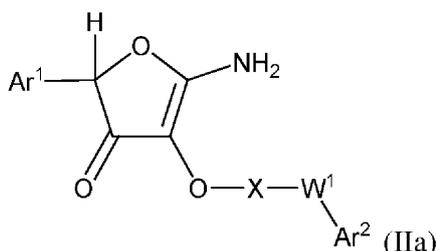
【請求項 2】

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 3】

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物:

30



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり; R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、お

40

50

よび5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項4】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項5】

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項2~4のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項6】

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項2~4のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項7】

Xが $C(O)$ であって W^1 がOであるか、または、Xが $C(S)$ であって W^1 が NR^{52} である、請求項2~4のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項8】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2~7のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項9】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項2~8のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項10】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項9記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項11】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、

10

20

30

40

50

2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項9または10記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 1 2】

式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

10

【請求項 1 3】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 1 4】

R^{53} が非置換のメチルまたはエチルである、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 1 5】

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項12~14のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

20

【請求項 1 6】

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項12~14のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 1 7】

Xが $C(O)$ であって W^1 がOであるか、または、Xが $C(S)$ であって W^1 が NR^{52} である、請求項12~14のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 1 8】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項12~17のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

30

【請求項 1 9】

Ar^1 が、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項12~18のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

40

【請求項 2 0】

Ar^1 が、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそ

50

れぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されているもよい、請求項19記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項21】

Ar¹がフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項19または20記載の使用のためのASPH阻害化合物。

10

20

【請求項22】

表1Aおよび表2に列挙される化合物より選択される、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項23】

前記腫瘍細胞がASPHを発現する、請求項1~22のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項24】

前記細胞増殖性障害が膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む、請求項1~23のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

30

【請求項25】

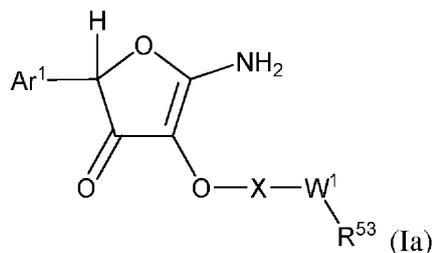
静脈内投与、経口投与または皮下投与される、請求項1~24のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項26】

0.01~50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される、請求項1~25のいずれか一項記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項27】

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物：



40

式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり、または、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり；

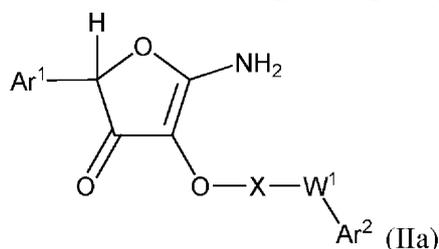
50

R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $C_7 \sim C_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、 Ar^1 が4-クロロフェニルであり、 X がC(O)であり、 W^1 が単結合である場合、 R^{53} は非置換メチルまたは非置換フェニルではない。

【請求項28】

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項27記載の化合物:

10



式中、

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【請求項29】

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項27記載の化合物。

【請求項30】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項27~29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項31】

X が $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、請求項27~29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項32】

X がC(O)であって W^1 がOであるか、または、 X がC(S)であって W^1 が NR^{52} である、請求項27~29のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項33】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項27~32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項34】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5

50

~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b が0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項27~33のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項35】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、C(O) R_a 、C(O)OR $_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項34または35記載の化合物。

20

30

【請求項37】

表1Aより選択される、請求項27記載の化合物。

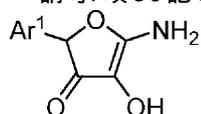
【請求項38】

薬学的に許容される担体と、請求項27~37のいずれか一項記載の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物。

40

【請求項39】

請求項30記載の化合物の製造に好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：



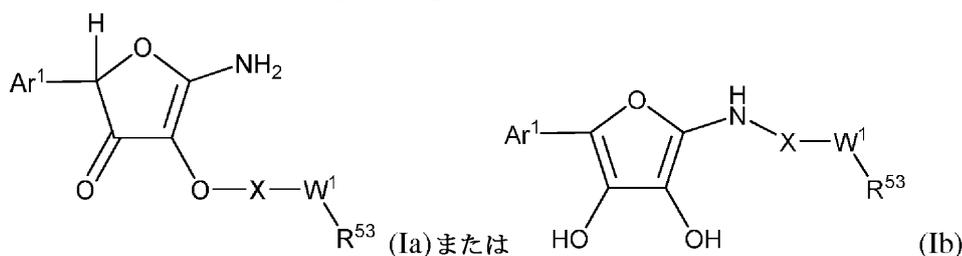
(IIIa)

と、式 $ClSO_2(CR^{50}R^{51})Ar^2$ のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む、請求項30記載の化合物を製造する方法。

【請求項40】

50

細胞増殖性障害を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に治療上効率的な量の式 Ia もしくは Ib の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与する段階を含む方法：



10

式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

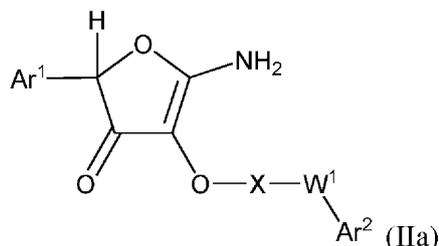
XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

20

【請求項 4 1】

化合物が式 IIa の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の方法：



30

式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【請求項 4 2】

化合物が式 Ib の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の方法。

【請求項 4 3】

R⁵³が非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個も

50

しくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、請求項42記載の方法。

【請求項44】

ASPH活性を決定し、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された α -ケトグルタル酸およびASPH酵素とを接触させ、 α -ヒドロキシラーゼ活性を測定する、方法。

【請求項45】

前記 α -ケトグルタル酸が¹⁴C標識されており、 α -ヒドロキシラーゼ活性が遊離¹⁴CO₂を検出することで測定される、請求項44記載の方法。

【請求項46】

前記遊離¹⁴CO₂がフィルター上に捕捉され、放射能定量される、請求項45記載の方法。

【請求項47】

前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での α -ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す、請求項44記載の方法。

【請求項48】

前記EGF様ドメインがアミノ酸配列
DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCLEF

を含む、請求項44記載の方法。

【請求項49】

前記EGF様ドメインペプチドがコンセンサス配列
CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXGDC (SEQ ID NO: 4)

を含む、請求項44記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2012年9月21日出願の米国仮出願第61/704,014号の優先権および恩典を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、がんなどの細胞増殖障害に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

肝細胞がん(HCC)は、罹患率が第5位および致死率が第3位の種類のがんであり、このがんと診断されている人数は現在50万人を超え、世界的に増加中である。外科的切除、肝移植およびラジオ波焼灼療法を含む局所処置がHCCの処置の第一選択と考えられている。これらの技術の改善によってHCCの初期治療が進歩した。ラジオ波焼灼療法は、初期疾患に対する利点を示し、肝硬変によって肝機能が損なわれた患者において行うことができる。しかし、多くのHCC腫瘍は高度に悪性の表現型を有しており、これらの腫瘍は、初期に発見されたとしても局所焼灼療法後に侵襲性再発を起し、予後が非常に不良である。ソラフェニブが、HCCの全身治療薬として中程度の臨床上的利点が証明されかつ承認された唯一の薬物である。したがって、アスパルチル(アスパラギニル) α -ヒドロキシラーゼ(ASPH)を発現するHCCおよび他の固形腫瘍に対する新規処置アプローチの開発が緊急に求められている。

【発明の概要】

【0004】

肝がん、膵がん、胃がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、脳がんおよび多くの他の腫瘍型において高度に過剰発現されているASPHの α -ヒドロキシラーゼ活性を阻害

10

20

30

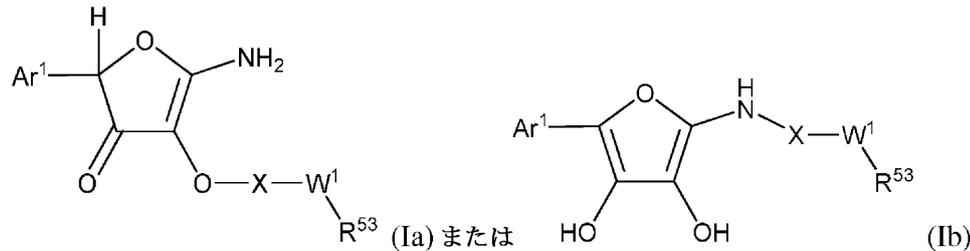
40

50

する化合物のファミリーが本明細書に記載される。ASPHは、インビトロとインビボとの両方での腫瘍細胞の遊走、浸潤、運動性および遠隔転移を促進する上で必要かつ十分である。これらの小分子 - ヒドロキシラーゼ酵素活性阻害剤の投与は、腫瘍の発達および成長ならびに肝臓への遠隔転移を減少させることから、ASPHを過剰発現する種々の致命的ヒト腫瘍を処置するための薬物として有用である。本発明は、ヒト対象および動物対象への投与用の、薬学的に許容される賦形剤を伴う、および伴わない前記小分子の組成物、ならびにヒト悪性腫瘍の処置における該小分子の使用を包含する。本化合物および方法は、定着腫瘍を予防しかつその成長速度を遅くし、正常細胞に対する毒性が低い。

【0005】

一局面では、本開示は、腫瘍細胞とASPH阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物を提供する：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

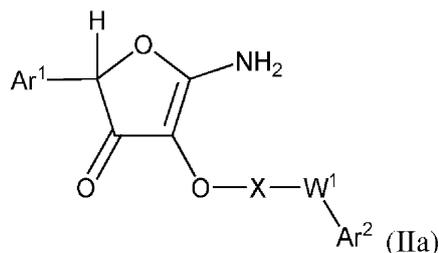
R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【0006】

一態様では、前記使用のための化合物は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0007】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀

アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されているもよい。

【0008】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0009】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

【0010】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【0011】

例えば、 X は $C(O)$ であり、 W^1 は O であり、あるいは、 X は $C(S)$ であり、 W^1 は NR^{52} である。

【0012】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0013】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されているもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されているもよい。

【0014】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されているもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されているもよい。

【0015】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、

10

20

30

40

50

3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

10

【0016】

別の態様では、前記使用のための化合物は、式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式1bの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0017】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0018】

例えば、 R^{53} は非置換のメチルまたはエチルである。

【0019】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

20

【0020】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【0021】

例えば、XはC(O)であり、 W^1 はOであり、あるいは、XはC(S)であり、 W^1 は NR^{52} である。

【0022】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0023】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

30

40

【0024】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換さ

50

れていてもよい。

【0025】

例えば、Ar¹はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

10

【0026】

一態様では、前記腫瘍細胞はASPHを発現する。

【0027】

特定の態様では、前記細胞増殖性障害は膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む。

20

【0028】

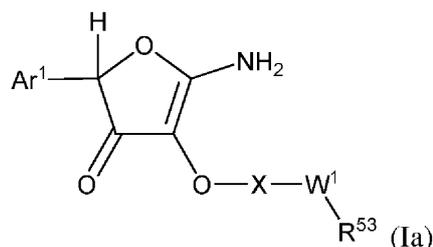
一態様では、前記化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。

【0029】

一態様では、前記化合物は0.01～50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される。

【0030】

別の局面では、本開示は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を特徴とする：



30

式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

40

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇～C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルであり、XがC(O)であり、W¹が単結合である場合、R⁵³は非置換メチルまたは非置換フェニルではない。

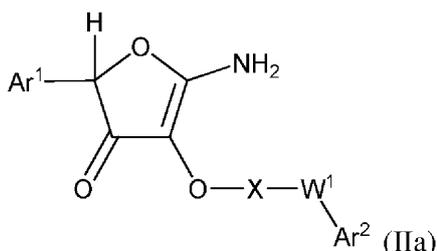
【0031】

式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0032】

50

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0033】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0034】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【0035】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【0036】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

【0037】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0038】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールから

10

20

30

40

50

なる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0039】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0040】

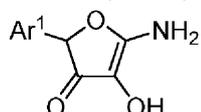
例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【0041】

本開示はまた、薬学的に許容される担体と、式IaもしくはIIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0042】

さらに別の局面では、本発明は、Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、式IIaの化合物を生成する方法を特徴とする。本方法は、式IIaの化合物を生成するために好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：



(IIIa)

と、式 $ClSO_2(CR^{50}R^{51})Ar^2$ のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む。

【0043】

細胞増殖性障害を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に治療上効率的な量の式IaもしくはIbの化合物などの本明細書に記載の化合物、または本明細書に記載のその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与する段階を含む方法も、本開示において提供される。一態様では、本化合物は、本明細書に記載の式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。別の態様では、本化合物は、本明細書に記載の式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0044】

10

20

30

40

50

複数の態様では、本方法は、腫瘍量、腫瘍体積または腫瘍重量を未処置腫瘍または未処置患者に比べて少なくとも10%、20%、50%、2倍、5倍、10倍またはそれ以上減少させる。いくつかの場合では、腫瘍は完全に根絶される。同様に、本化合物は転移を、例えば腫瘍細胞の遊走または浸潤を阻害することで、例えば未処置腫瘍、または未処置患者における腫瘍細胞転移に比べて少なくとも10%、20%、50%、2倍、5倍、10倍阻害する。

【0045】

小分子阻害剤は、がんなどの細胞増殖性疾患の処置を必要とする対象に、0.1~100マイクロモルで変動する血中濃度に該化合物が到達するために十分な量で投与される。本化合物は標準的レジメンを使用して例えば毎日、隔日、3日ごと、5日ごとまたは7日ごとに投与される。本化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。上記の血中レベルに到達するために与えられる量は0.01~50ミリグラム/体重1キログラムの範囲である。本組成物および方法は、別の形態のがん処置、例えば他の化学療法薬、放射線および手術を受け、かつ/または転移性疾患と診断されたかもしくは転移を発生させる危険性のある対象を含む、がん罹患していると診断された対象の処置に好適である。哺乳動物は、任意の哺乳動物、例えばヒト、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ならびに食物消費用に育てられる家畜または動物、例えばウシ、ヒツジ、ブタ、ニワトリおよびヤギでありうる。好ましい態様では、哺乳動物はヒトである。

10

【0046】

がんの処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移の減少における使用のための医薬の製造のための、本発明のASPH阻害化合物の使用も記載される。

20

【0047】

さらに別の局面では、本開示は、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された α -ケトグルタル酸およびASPH酵素とを接触させかつ α -ヒドロキシラーゼ活性を測定することによりASPH活性を決定する方法を提供する。一態様では、前記 α -ケトグルタル酸は ^{14}C 標識されており、 α -ヒドロキシラーゼ活性は遊離 $^{14}\text{CO}_2$ を検出することで測定される。一態様では、前記遊離 $^{14}\text{CO}_2$ はフィルター上に捕捉され、放射能定量される。一態様では、本方法は、前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での α -ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す。一態様では、前記EGF様ドメインはアミノ酸配列

30

DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELF (SEQ ID NO:1)

を含む。一態様では、前記EGF様ドメインペプチドはコンセンサス配列

CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXDC (SEQ ID NO: 2)

を含む。

【0048】

本発明の他の特徴および利点は、その好ましい態様に関する下記の説明、および特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書において引用されるすべての参考文献は参照により組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

40

【図1】図1A~Dは顕微鏡写真、図1Eは棒グラフであり、膵がん、正常膵臓および膵神経内分泌腫瘍におけるASPH発現を示す。(A)はmAb RC-50による40倍での、(B)は400倍でのPCにおけるASPH発現を表す。(C)は40倍、(D)は400倍での正常膵臓におけるASPH発現の欠如を示す。(E)はASPH免疫反応性を示す。

【図2】図2A~Dは、RC-50 mAbを使用して免疫組織化学染色(HIS)によってヒトHCC腫瘍におけるASPH発現を示す顕微鏡写真である。すべてでなくとも大部分の腫瘍細胞がASPHタンパク質を高度に発現することに注目されたい。(A)正常肝臓 (B、CおよびD)ヒトHCC腫瘍。

【図3】図3Aは、PC細胞溶解液に由来するASPHが触媒する生化学反応の図である。図3Bは、PC細胞および腫瘍におけるASPH活性を定量するための読み取りを示す略画である。図3Cは、捕捉フィルターを蛍光面に16時間曝露した後に蛍光イメージャーによって得られた膜

50

の画像である。図3Dは、Image Jソフトウェアによって計算されてDMSO対照と比較された強度を示す棒グラフである。縦棒は標準偏差を表す。これらの図は、ASPH触媒活性に関連する測定方法およびデータを示す。

【図4】図4Aは、腫瘍体積を示す線グラフであり、図4Bは腫瘍重量を示す棒グラフである。データはMO-1-1100の抗腫瘍効果、およびヒト膵HPAFII細胞系で開始したPC腫瘍成長を示す。各群はヌードマウス15匹とした。腹腔内注射(20mg/kg/マウス)。縦棒；標準偏差。

【図5】図5A~Bは、代謝活性(A)および増殖(B)に対するMO1-1100の効果を示す線グラフである。図5Cは、生存率(C)に対する前記阻害剤の効果を示す棒グラフである。ASPH発現を欠くNIH 3T3細胞がMO-1-1100の抗腫瘍活性に耐性があったことに注目されたい。

【図6】図6Aは写真、図6Bは棒グラフであり、FOCUS HCC細胞によって生じたコロニー形成(悪性度の指標)がMO-1-1100 5 μ Mでの処置によって著しく阻害されたことを示す。

【図7】図7Aは蛍光イメージャーによって得られた膜の画像、図7Bは棒グラフであり、図3A~Dに記載のハイスループットアッセイを使用してMO-1-500およびMO-1-1100がいずれもASPH酵素活性(-ヒドロキシラーゼ)を阻害することを示す。

【図8】図8A~Bは棒グラフ、図8Cは写真、図8Dは棒グラフであり、細胞の代謝(A)、増殖(B)およびコロニー形成(C、D)に対するMO-1-500の効果を示す。FOCUS HCC細胞(ASPHを発現する)およびNIH-3T3細胞(ASPHを発現しない)の成長がいずれも阻害されたことに注目されたい。これにより、MO-1-500が1.25 μ MでFOCUS細胞のコロニー形成を著しく阻害するがASPHに特異的ではないことが示される。

【図9】図9Aは写真、図9B~Cは棒グラフであり、FOCUS HCC細胞のMO-1-1100処理によって、軟寒天中のコロニー形成の数(A、B)およびサイズ(A、C)が減少し、したがって悪性形質転換の確実な指標としての足場非依存性細胞成長が減少することを示す。

【図10】図10Aは写真、図10B~Cは棒グラフであり、足場非依存性細胞成長に対するMO-1-500のインビボ効果を示す。MO-1-500 0.5、1および5 μ Mでの処理後のFOCUS細胞コロニーの数およびサイズの著しい減少に注目されたい。

【図11】図11A~Dは、FOCUS HCC細胞の細胞遊走および細胞浸潤に対するMO-1-1100の効果を示す棒グラフである。この化合物がこのヒト肝がん細胞系の遊走性(A)および浸潤性(D)を著しく阻害したことに注目されたい。

【図12】図12A~Bは、ヒトHCC細胞系(FOCUS)における細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤MO-1-500およびMO-1-1100のインビトロ効果を示す棒グラフである。

【図13】図13Aは写真、図13Bは線グラフであり、免疫不全マウス皮下異種移植モデルを使用してMO-1-1100処置がインビボでヒト肝がんのサイズおよび成長を著しく減少させることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0050】

用語および定義

以下は、本明細書および特許請求の範囲を通じて使用される略語および用語ならびにそれらの定義のリストである。

【0051】

一般的略語およびそれらの対応する意味としては以下が挙げられる：aaまたはAA=アミノ酸；mg=ミリグラム；mlまたはmL=ミリリットル；mm=ミリメートル；mM=ミリモル；nmol=ナノモル；pmol=ピコモル；ppm=百万分率；RT=室温；U=単位；ug、 μ g=マイクログラム；ul、 μ l=マイクロリットル；uM、 μ M=マイクロモル、TEA=トリエチルアミン、LDA=リチウムジイソプロピルアミン、THF=テトラヒドロフラン、DMAP=4-ジメチルアミノピリジン、DMF=N,N'-ジメチルホルムアミド。

【0052】

包括的であるように意図されている「細胞」という用語は、細胞の均一もしくは不均一な集団を含む細胞系中で、または組織試料中で、または昆虫幼虫もしくはトランスジェニック哺乳動物などの生物の一部として、単離状態または培養状態で存在しうる、1個もしくは複数の細胞を意味する。

10

20

30

40

50

【0053】

「アミノ酸」という用語は、別途指定されない限り、天然アミノ酸および非天然アミノ酸の両方を包含する。

【0054】

「有効量」という用語は、統計的に有意な効果を生じる当該物質の量を意味する。例えば、治療用途での「有効量」とは、臨床的に有意な変化を測定可能に実現するために必要な、本明細書の有効化合物を含む組成物の量のことである。そのような有効量は日常的な最適化技術を使用して決定され、処置される特定の状態、患者の状況、投与経路に依存するものであり、本発明の化合物の必要投与量は、処置群と対照群との間の統計的に有意な差を誘導する投与量として示される。

10

【0055】

「治療有効量」とは、所望の治療結果を実現するために必要な剤形および期間において有効な量を意味する。モジュレーターの治療有効量は、個人の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに個人において所望の応答を誘発するモジュレーターの能力などの要因に応じて変動しうる。最適な治療応答を与えるように投与レジメンを調整することができる。治療有効量は、モジュレーターの任意の毒性効果または有害効果を治療的に有利な効果が上回る量でもある。

【0056】

「予防有効量」とは、所望の予防結果を実現するために必要な剤形および期間において有効な量を意味する。予防有効量は、治療有効量について先に記載したように決定することができる。通常、予防量が疾患初期の前または疾患初期に対象において使用されることから、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

20

【0057】

本明細書において使用される「細胞増殖性障害」という用語は、がん性であることもあればそうでないこともある望まれない状態または疾患の発生を、細胞の未制御成長もしくは異常成長またはその両方が導きうる状態を意味する。本発明の化合物で処置可能な細胞増殖性障害の例は、細胞分裂が調節解除される種々の状態を包含する。細胞増殖性障害の例としては新生物、良性腫瘍、悪性腫瘍、前がん状態、上皮内腫瘍、被包性腫瘍、転移性腫瘍、液性腫瘍、固形腫瘍、免疫腫瘍、血液腫瘍、がん、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫および急速に分裂する細胞が挙げられるがそれに限定されない。本明細書において使用される「急速に分裂する細胞」という用語は、同一組織中の隣接するまたは並置される細胞の間で予想または観察される速度を超えるまたは上回る速度で分裂する任意の細胞として定義される。細胞増殖性障害は前がんまたは前がん状態を含む。細胞増殖性障害はがんを含む。本明細書において提供される方法および使用は、がんの症状を処置もしくは軽減するために、またはそのような目的に好適な候補を同定するために使用することができるかまたは使用してもよい。「がん」という用語は固形腫瘍、ならびに血液腫瘍および/または悪性腫瘍を含む。「前がん細胞」または「前がん性細胞」とは、前がんまたは前がん状態である細胞増殖性障害を現す細胞のことである。「がん細胞」または「がん性細胞」とは、がんである細胞増殖性障害を現す細胞のことである。がん細胞または前がん性細胞を同定するために任意の再現可能な測定手段を使用することができる。がん細胞または前がん性細胞は組織試料(例えば生検試料)の組織学的な分類または類別によって同定することができる。がん細胞または前がん性細胞は適切な分子マーカーの使用を通じて同定することができる。

30

40

【0058】

本明細書において使用される「処置する」または「処置」は、疾患、状態または障害と戦うための患者の管理およびケアを表すものであり、疾患、状態または障害の症状または合併症を軽減するための、あるいは疾患、状態または障害を除去するための、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、代謝産物、多形もしくは溶媒和物の投与を含む。また、「処置」という用語はインビトロでの細胞の処理、または動物モデルの処置を含みうる。

50

【0059】

本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、代謝産物、多形もしくは溶媒和物は、関連性のある疾患、状態もしくは障害を予防するために使用するかまたはそのような目的に好適な候補を同定するために使用することができるかまたはそうしてもよい。本明細書において使用される「予防する」、「予防」または「に対して保護する」は、そのような疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を減少させることまたは除去することを表す。

【0060】

本明細書において使用される「軽減」という用語は、障害の徴候または症状の重症度がそれによって減少する過程を表すように意図される。重要なことに、徴候または症状は除去されることなく軽減されることがある。本発明の薬学的組成物の投与は徴候または症状の除去を導くことができるかまたは導くことがあるが、除去は必須ではない。有効投与量は、徴候または症状の重症度を減少させることが期待されるはずである。例えば、複数の場所において生じうるがんなどの障害は、がんの重症度が複数の場所のうち少なくとも1つの場所内で減少する際に、軽減される。

【0061】

本明細書において使用される「対象」は「それを必要とする対象」と互換的であり、いずれも、細胞増殖障害を有する対象、または集団全体に比べてそのような障害を発生させる危険性が増大している対象を意味する。「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は例えばヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタでありうる。また、対象はトリまたは家禽でありうる。一態様では、哺乳動物はヒトである。それを必要とする対象は、がんまたは前がん状態を有すると既に診断または同定された対象でありうる。また、それを必要とする対象は、がんまたは前がん状態を有する(例えばそれに罹患している)対象でありうる。あるいは、それを必要とする対象は、集団全体に比べてそのような障害を発生させる危険性が増大している対象(すなわち、集団全体に比べてそのような障害を発生させやすい対象)でありうる。それを必要とする対象は前がん状態を有しうる。「動物」という用語はヒトを含む。

【0062】

「置換されていてもよい」部分という用語は、非置換の化学部分(例えばアルキル、アリーール、ヘテロアリーールなど)、または炭化水素骨格の1個もしくは複数の炭素上の1個もしくは複数の水素原子を置き換える指定の置換基を有する化学部分を意味する。そのような置換基としてはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリーールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノおよびアルキルアリーールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリーールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分を例えば挙げることができる。

【0063】

「置換アリーールまたはヘテロアリーール」という用語は、-OH、SH、-CN、-F、-Cl、-Br、-R、-NO₂、-NO、-NH₂、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、-C(O)NRRなどの1個もしくは複数の置換基を含有しうる芳香環または芳香族複素環を意味し、各Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリーール

10

20

30

40

50

、置換(C₅~C₂₀)アリーール、(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、5~20員ヘテロアリーール、置換5~20員ヘテロアリーール、6~26員ヘテロアリーールアルキルまたは置換6~26員ヘテロアリーールアルキルである。

【0064】

「アリーールアルキル」または「アラルキル」部分とは、アリーールで置換されたアルキル(例えばフェニルメチル(ベンジル))のことである。「アルキルアリーール」部分とは、アルキルで置換されたアリーール(例えばメチルフェニル)のことである。

【0065】

化合物X(例えばペプチドまたはアミノ酸)の「誘導體」とは、該化合物上の1個もしくは複数の反応性基が置換基で誘導體化されたXの形態を意味する。ペプチド誘導體は、アミノ酸側鎖、ペプチド骨格、またはアミノ末端もしくはカルボキシ末端が誘導體化されたペプチド(例えば5個のメチル化アミド結合を有するペプチド化合物)を含む。

10

【0066】

化合物Xの「類似体」とは、Xの機能活性に必要なXの化学構造を保持しているが、Xとは異なる特定の化学構造も含有する、化合物を意味する。天然ペプチドの類似体とは、1個もしくは複数の非天然アミノ酸を含むペプチドのことである。

【0067】

「模倣体」という用語は、別の公知化合物またはその公知化合物の特定の断片と同様の機能特性および/または構造特性を有する化合物を意味する。化合物Xの「模倣体」とは、Xの機能活性に必要なXの化学構造が、Xの立体配座を模倣する他の化学構造で置き換えられた、化合物を意味する。模倣体、特にペプチド模倣体という用語はアイソスターを含むように意図されている。

20

【0068】

本明細書において使用される「環状基」という用語は、約3~10個、好ましくは約4~8個、より好ましくは約5~7個の炭素原子を有する環状飽和基または不飽和(すなわち芳香族)基を含むように意図されている。環状基の例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが挙げられる。環状基は非置換でもよく、1つもしくは複数の環位置において置換されていてもよい。したがって、環状基はハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、複素環、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、スルホネート、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、'CF₃、'CNなどで置換されていてもよい。

30

【0069】

「複素環基」という用語は、約3~10個、好ましくは約4~8個、より好ましくは約5~7個の炭素原子を有する環状飽和基または環状不飽和(すなわち芳香族)基であって、環構造が約1~4個のヘテロ原子を含む基を含むように意図されている。複素環基としてはピロリジン、オキサラン、チオラン、イミダゾール、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよびピリジンが挙げられる。複素環は1つもしくは複数の位置において例えばハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、他の複素環、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、CF₃、CNなどの置換基で置換されていてもよい。複素環は下記の他の環状基に架橋または縮合していてもよい。

40

【0070】

「アリーール」は、少なくとも1個の芳香環を有する「共役系」または多環系を含み、かつ環構造中にヘテロ原子を含有しない、芳香族性を有する基を含む。例としてはフェニル、ベンジル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0071】

「ヘテロアリーール」基は、環構造中に1~4個のヘテロ原子を有することを除けば上記定

50

義の通りであるアリール基であり、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼ばれることもある。本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される1個もしくは複数のヘテロ原子、例えば1個または1~2個または1~3個または1~4個または1~5個または1~6個のヘテロ原子、あるいは例えば1個、2個、3個、4個、5個または6個のヘテロ原子とからなる、安定な5員、6員または7員の単環式芳香族複素環、あるいは7員、8員、9員、10員、11員または12員の二環式芳香族複素環を含むように意図されている。窒素原子は置換されていても置換されていなくてもよい(すなわちNまたはNRであり、ここでRはHまたは定義される他の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよい(すなわち、N OおよびS(O)_p、ここでp=1または2)。芳香族複素環中のSおよびO原子の総数が1を超えないことに注目すべきである。

10

【0072】

ヘテロアリール基の例としてはピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0073】

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式アリール基およびヘテロアリール基、例えば三環式、二環式、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

20

【0074】

多環式複素環の場合、1個の環だけ芳香族であればよい(例えば2,3-ジヒドロインドール)、すべての環が芳香族であってもよい(例えばキノリン)。第2の環は縮合または架橋していてもよい。

【0075】

シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環は1つもしくは複数の環位置(例えば環を形成する炭素原子またはNなどのヘテロ原子)において上記の置換基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分で置換されていてもよい。多環式系(例えばテトラリン、メチレンジオキシフェニル)を形成するように、アリール基およびヘテロアリール基と芳香族ではない脂環式環または複素環とを縮合または架橋させてもよい。

30

40

【0076】

本明細書において使用される「多環式基」という用語は、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通している、例えば環が「縮合環」である、2個以上の飽和または不飽和(すなわち芳香族)環式環を意味するように意図されている。非隣接原子を通じて連結している環を「架橋」環と呼ぶ。多環式基の各環は上記の置換基、例えばハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミ

50

ン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、 CF_3 、 CN などで置換されていてもよい。

【0077】

本明細書において使用される「調節基」および「修飾基」という用語は、ペプチド構造に直接的または間接的に結合する化学基を表すように互換的に使用される。例えば、調節基は共有結合性カップリングによってペプチド構造に直接的に結合しうるし、あるいは、調節基は安定な非共有結合性会合によって間接的に結合しうる。

【0078】

本明細書に記載の化合物は、該化合物それ自体、ならびにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらのプロドラッグを適宜含む。例えば、塩は置換ベンゼン化合物上でアニオンと正に帯電した基(例えばアミノ)との間で形成されうる。好適なアニオンとしては塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオンおよび酢酸イオン(例えばトリフルオロ酢酸イオン)が挙げられる。「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するために好適なアニオンを意味する。同様に、塩は置換ベンゼン化合物上でカチオンと負に帯電した基(例えばカルボキシレート)との間でも形成されうる。好適なカチオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。また、置換ベンゼン化合物は、第四級窒素原子を含有する塩を含む。

10

20

【0079】

プロドラッグの例としては、対象への投与時に有効置換ベンゼン化合物を提供可能なエステルおよび他の薬学的に許容される誘導体が挙げられる。

【0080】

さらに、本発明の化合物、例えば本化合物の塩は、水和形態もしくは非水和(無水)形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在しうる。水和物の非限定的な例としては一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としてはエタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

30

【0081】

「溶媒和物」とは、化学量論的量または非化学量論の量の溶媒を含有する溶媒付加体を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体中に捕捉することで溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコール和物である。水和物は、1個もしくは複数の水分子と、水がその分子状態を H_2O としてその中で保持する物質の1個の分子との組み合わせによって形成される。

【0082】

本明細書においては、本化合物の構造式はいくつかの場合において便宜上特定の異性体を表すが、本発明は幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含むものであり、すべての異性体が同一レベルの活性を有するわけではないことがあることが理解されよう。さらに、その式で表される化合物には結晶多形が存在しうる。あらゆる結晶形、結晶形混合物、またはその無水物もしくは水和物が本発明の範囲に含まれることに注目されたい。さらに、インビボでの本化合物の分解によって産生されるいわゆる代謝産物が本発明の範囲に含まれる。

40

【0083】

「互変異性体」は、平衡状態で存在しかつ1つの異性体から別の異性体に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換により、隣接する共役二重結合

50

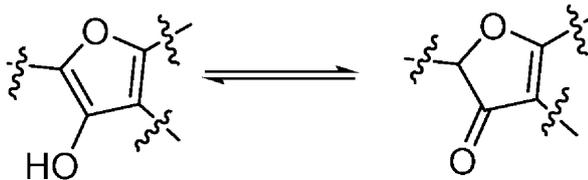
の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は溶液中の一組の互変異性体の混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に到達される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念を互変異性と呼ぶ。

【0084】

ありうる様々な種類の互変異性のうち2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では電子および水素原子の同時移動が生じる。グルコースが示すように、環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同一分子中の1個のヒドロキシ基(-OH)と反応することで該分子が環状(環形)形態になる結果として生じる。

【0085】

一般的な互変異性体の対は以下の通りである：複素環中(例えばグアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基中)のケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミンならびにエナミン-エナミン。ケトン-エノール互変異性の一例は以下に示す通りである。



【0086】

小分子とは、質量が2000ダルトン未満の化合物のことである。小分子の分子量は好ましくは1000ダルトン未満、より好ましくは600ダルトン未満であり、例えば該化合物は500ダルトン、400ダルトン、300ダルトン、200ダルトンまたは100ダルトン未満である。

【0087】

「含む(comprising)」という移行語は、「含む(including)」、「含有する」または「特徴とする」と同義であり、包括的または開放的であり、さらなる列挙されない要素または方法段階を排除しない。対照的に、「からなる」という移行句は、請求項において指定されない任意の要素、段階または成分を排除する。「から本質的になる」という移行句は、ある請求項の範囲を、指定される材料または段階、および特許請求される発明の「基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しない材料または段階」に限定する。

【0088】

小分子阻害剤、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたは他の作用物質などの化合物は精製および/または単離される。精製化合物は対象となる化合物の少なくとも60重量%(乾燥重量)である。好ましくは、調製物は対象となる化合物の少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも90重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%である。例えば、精製化合物は所望の化合物の少なくとも90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、98重量%、99重量%または100重量%(w/w)である化合物である。純度は任意の適切な標準的方法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析によって測定される。精製もしくは単離されたポリヌクレオチド(リボ核酸(RNA)またはデオキシリボ核酸(DNA))は、天然状態でそれに隣接する遺伝子または配列を含まない。「単離された」もしくは「精製された」核酸分子、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはタンパク質は、他の細胞材料を実質的に含まず、あるいは、組換え技術によって生成された場合には培地を実質的に含まず、あるいは、化学合成された場合には化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。また、「精製された」は、ヒト対象への投与に安全な無菌度、例えば感染因子または毒性因子が存在しない無菌度を規定する。

【0089】

詳細な説明

ASPH(別名AAH)は、 α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼファミリー酵素のメンバーである。ASPHは予測分子量約86kDを有し、Notchなどの特定の受容体タンパク質のEGF様

10

20

30

40

50

ドメイン中での特定のAsp(アスパラギン酸)残基およびAsn(アスパラギン)残基のヒドロキシル化を触媒する。ASPHの過剰発現が、肝細胞がん、胆管細胞がん、膵がん、前立腺がん、乳がん、神経膠芽細胞腫、肺がんおよび結腸がんを含む広範な悪性新生物において観察された。

【0090】

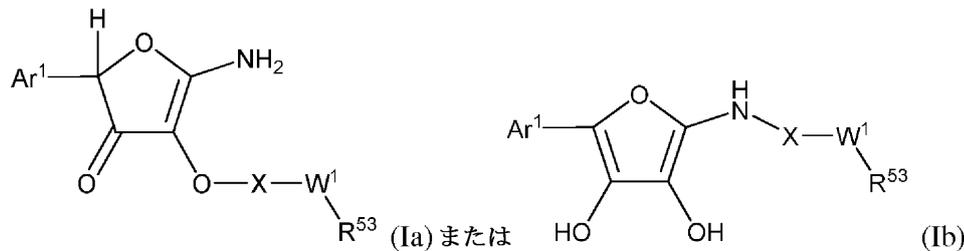
しかし、ASPHは、胎盤の栄養膜細胞を増殖させることを除けば、正常成人組織において低度のまたは無視できる発現を示す。ヒトHCC細胞系では、ASPHはNotchシグナル伝達カスケードの上方制御および活性化を通じて腫瘍細胞の運動性および浸潤性を促進する。実際、ASPHの過剰発現はHCC患者の予後不良因子となることが報告されており、早期疾患再発および生存率減少を予知するものである。特に結腸がんでは、手術成績不良と、この疾患の予後不良を示す独立した危険因子と考えられるASPH発現との間に著しい関連が存在する。高ASPH発現を伴う別の腫瘍は膵がん(PC)であり、PCは米国におけるがん死因の第4位であり、5年生存率は5~6%である。PCは、大部分の治療法に対して抵抗性のある非常に侵襲性の腫瘍である。PCの病因分子を確定し、より有効な処置戦略を開発することが必要である。ASPHが媒介するシグナル伝達経路が、発がん中にPCの成長および転移に関与する。PC発病におけるASPH過剰発現の役割に関するこの驚くべき発見は、ASPHが治療上の分子標的であること、およびこの種類のがんにおけるASPHの阻害が臨床上的利点を導くことを示している。

10

【0091】

したがって、一局面では、本発明は、腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) - ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物を特徴とする：

20



30

式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

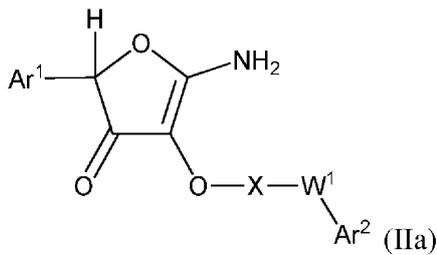
40

【0092】

一態様では、前記使用のための化合物は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0093】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0094】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0095】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【0096】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【0097】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

【0098】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0099】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0100】

10

20

30

40

50

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0101】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

10

20

【0102】

別の態様では、前記使用のための化合物は、式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式1bの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0103】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

30

【0104】

例えば、 R^{53} は非置換のメチルまたはエチルである。

【0105】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

【0106】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【0107】

例えば、XはC(O)であり、 W^1 はOであり、あるいは、XはC(S)であり、 W^1 は NR^{52} である。

【0108】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0109】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロア

50

ルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0110】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0111】

例えば、 Ar^1 はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

20

【0112】

一態様では、前記腫瘍細胞はASPHを発現する。

30

【0113】

特定の態様では、前記細胞増殖性障害は膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む。

【0114】

一態様では、前記化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。

【0115】

一態様では、前記化合物は0.01~50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される。

【0116】

ASPHは、肝細胞がん(HCC)中に高度に保存されている細胞表面タンパク質である。肝臓および膵臓はいずれも早期前駆細胞型に由来しており、ASPHは胎児組織中で発現されるが成人組織中では発現されない。図1A~Eに示すように、ASPH再発現がヒトPC組織マイクロアレイ中で免疫組織化学染色(IHS)によって観察された。細胞表面でのASPHの高レベル局在が膵管腺がん104件中101件(97%)に存在し、正常膵臓および他の成人ヒト組織中での発現は無視できるものであった。ASPHはHCCおよびPCにおける細胞の遊走、浸潤および転移を強化する。ASPHによるNotchシグナル伝達の活性化は、この高度に侵襲性かつ悪性の表現型が発生する原因である最終エフェクター機構である。

40

【0117】

細胞標的としてのASPHの生物特性

ASPHの制御、発現および機能が多くの腫瘍において観察され(米国特許第6,835,370号；

50

第7,094,556号; 第6,812,206号; 第6,815,415号; 第6,797,696号; 第6,783,758号; およ
び米国特許出願公開第2005-0123545号; 参照により本明細書に組み入れられる)、ASPHは
膵管腺がん(PC)において過剰発現されることがわかっており、このことはASPHがPC処置の
治療標的であることを示している。ASPHは、細胞成長、細胞分化、細胞遊走、細胞接着お
よび細胞運動性に関するNotchおよびJagged(JAG)などのタンパク質に存在する上皮成長
因子(EGF)様ドメイン中の特定のアスパラギン酸残基およびアスパラギニル残基の C-炭素
の翻訳後ヒドロキシル化を触媒する。触媒活性はC末端に存在し、⁶⁷⁵His残基によって与
えられるものであり、アラニンへの変異はASPHの酵素活性および形質転換活性を無効にす
る。ASPHは、肝臓、膵臓、結腸および肺などの内胚葉に由来する腫瘍中で過剰発現され、
小胞体(ER)から、ASPHが細胞外環境に到達可能になる細胞膜まで転位置される。ASPHは正
常ヒト組織中で無視できる～非常に低い発現を示すが、浸潤性組織である胎盤が注目すべ
き例外であり、そこではASPHの発現は強固である。

10

【0118】

化合物は、ASPHヒドロキシラーゼ活性を阻害するために腫瘍部位に直接投与されるか、
または全身投与される。

【0119】

ヒトASPHのアミノ酸配列

MAQRKNAKSS GNSSSSGSGS GSTSAGSSSP GARRETKHGG HKNGRKGGLS GTSFFTWMV 61
IALLVWTSV AVVWFDLVDY EEVLGKLGIIY DADGDGDFDV DDAKVLLGLK ERSTSEPAVP 121
PEEAEPHTEP EEQVPVEAEP QNIEDEAKEQ IQSLLHEMVH AEHVEGEDLQ QEDGPTGEPQ 181
QEDDEFLMAT DVDDRFETLE PEVSHEETEH SYHVEETVSQ DCNQDMEEMM SEQENPDSSE 241
PVVEDERLHH DTDDVTYQVY EEQAVYEPL ENEGIEITEVT APPEDNPVED SQVIVEEVS I 301
FPVEEQQEV P ETNRKTDDP EQKAKVKKKK PKLLNKFDKT IKAELDAAEK LRKRKIEEA 361
VNAFKELVRK YPQSPRARYG KAQCEDDLAE KRRSNEVLRG AIETYQEVAS LPDVPADLLK 421
LSLKRRLSDRQ QFLGHMRGSL LTLQRLVQLF PNDTSLKNDL GVGYLLIGDN DNAKKVYEEV 481
LSVTPNDGFA KVHYGFILKA QNKIAESIPY LKEGIESGDP GTDDGRFYFH LGDAMQRVGN 541
KEAYKWYELG HKRGHFASVW QRSLYNVNGL KAQPWWTPKE TGYTELVKSL ERNWKLIRDE 601
GLAVMDKAKG LFLPEDENLR EKGDSWQFTL WQQGRRNENA CKGAPKTCTL LEKFPETTGC 661
RRGQIKYSIM HPGTHVWPHT **GPTN**CRLRMH **LGLV**IPKEGC KIRCANETRT WEEGKVLIFD 721
DSFEHEVWQD ASSFRLIFIV DVVHPELTPQ QRRSLPAI

20

30

(SEQ ID NO:3; GENBANKアクセス番号S83325; Hisモチーフを強調; 触媒ドメイン内
の保存配列を太字で明示)

【0120】

ヒトASPHのcDNA配列

cggaccgtgc aatggcccag cgtaagaatg ccaagagcag cggcaacagc agcagcagcg 61
 gctccggcag cggtagcacg agtgcgggca gcagcagccc cggggcccgg agagagacaa 121
 agcatggagg acacaagaat gggaggaaaag gcggactctc gggaaacttca ttcttcacgt 181
 ggtttatggt gattgcattg ctgggcgtct ggacatctgt agctgtcgtt tggtttgatc 241
 ttgttgacta tgaggaagtt ctaggaaaac taggaatcta tgatgctgat ggtgatggag 301
 attttgatgt ggatgatgcc aaagttttat taggacttaa agagagatct acttcagagc 361
 cagcagtccc gccagaagag gctgagccac aactgagcc cagaggagcag gttcctgtgg 421
 aggcagaacc ccagaatatc gaagatgaag caaaagaaca aattcagtcc cttctccatg 481
 aatgggtaca cgcagaacat gttgagggag aagacttgca acaagaagat ggacccacag 541
 gagaaccaca acaagaggat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601
 agaccctgga acctgaagta tctcatgaag aaaccgagca tagttaccac gtggaagaga 661
 cagtttcaca agactgtaat caggatatgg aagagatgat gtctgagcag gaaaatccag 721
 attccagtga accagtagta gaagatgaaa gattgcacca tgatacagat gatgtaacat 781
 accaagtcta tgaggaacaa gcagtatatg aacctctaga aatgaaggg atagaaatca 841
 cagaagtaac tgctccccct gaggataatc ctgtagaaga ttcacaggta attgtagaag 901
 aagtaagcat ttttctctgtg gaagaacagc aggaagtacc accagaaaca aatagaaaaa 961
 cagatgatcc agaacaaaaa gcaaaagtta agaaaaagaa gcctaaactt ttaaataaat1021
 ttgataagac tattaagct gaacttgatg ctgcagaaaa actccgtaaa aggggaaaaa1081
 ttgaggaagc agtgaatgca tttaaagaac tagtacgcaa ataccctcag agtccacgag1141
 caagatatgg gaaggcgcag tgtgaggatg atttggctga gaagaggaga agtaatgagg1201
 tgctacgtgg agccatcgag acctaccaag aggtggccag cctacctgat gtcctgcag1261
 acctgctgaa gctgagtttg aagcgtcgtc cagacaggca acaatttcta ggtcatatga1321
 gaggtccct gcttaccctg cagagattag ttcaactatt tcccaatgat acttccttaa1381
 aaaatgacct tggcgtggga tacctcttga taggagataa tgacaatgca aagaaagttt1441
 atgaagaggt gctgagtgtg acacctaatg atggctttgc taaagtccat tatggcttca1501
 tcctgaaggc acagaacaaa attgctgaga gcacccata tttaaaggaa ggaatagaat1561
 ccggagatcc tggcactgat gatgggagat tttatttcca cctgggggat gccatgcaga1621
 ggggtgggaa caaagaggca tataagtggg atgagcttgg gcacaagaga ggacactttg1681
 catctgtctg gcaacgctca ctctacaatg tgaatggact gaaagcacag ccttgggtgga1741
 cccaaaaga aacgggctac acagagttag taaagtcttt agaaagaaac tggaaagttaa1801
 tccgagatga aggccttgca gtgatggata aagccaaagg tctcttctg cctgaggatg1861
 aaaacctgag ggaaaaaggg gactggagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaagaa1921
 atgaaaatgc ctgcaaagga gctcctaaaa cctgtacctt actagaaaag ttccccgaga1981
 caacaggatg cagaagagga cagatcaaat attccatcat gcaccccggg actcacgtgt2041
 ggccgcacac agggcccaca aactgcaggc tccgaatgca cctgggcttg gtgattccca2101
 aggaaggctg caagattcga tgtgccaacg agaccaggac ctgggaggaa ggcaaggtgc2161
 tcacttttga tgactccttt gagcacgagg tatggcagga tgcctcatct ttccggctga2221
 tattcatcgt ggatgtgtgg catccggaac tgacaccaca gcagagacgc agccttccag2281
 caatttagca tgaattcatg caagcttggg aaactctgga gaga

10

20

30

40

(SEQ ID NO:4; GENBANKアクセス番号S83325; 開始メチオニンをコードするコドン
を強調)。

【 0 1 2 1 】

また、腫瘍成長を阻害する方法としては、NOTCHポリペプチドのHAAHヒドロキシル化を阻害する化合物を投与することが挙げられる。例えば、その化合物はNOTCHポリペプチド中のEGF様システインリッチ反復配列、例えば、コンセンサス配列CDXXXCXXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDGXDC (SEQ ID NO:2)

50

を含む反復配列のヒドロキシル化を阻害する。EGF様システインリッチ反復配列を含むポリペプチドは、内在性NOTCHのヒドロキシル化を遮断するために投与される。

【0122】

ASPHは、おそらくは細胞パターン形成および臓器発達のために細胞の運動性および遊走を促進するよう、胚形成中に多くの臓器中で発現され、その発現は成人においては「遮断され」、悪性表現型の発生にその機能が必要であるのであろう発がん中のみにも再出現する。ASPHは細胞増殖中には過剰発現されないようであるが、膵上皮内病変(PanIN)の異型腺管細胞中、ならびにB型肝炎(HBV)およびC型肝炎(HCV)に感染した肝臓中の異型肝細胞中では低レベルの発現が存在する。ASPHの転写制御は、IN/IGF1/IRS1/MAPK/ERK、IN/IGF1/IRS1/PI3K/AKT、およびWNT/ β -カテニンの三つのシグナル伝達経路によって実現される。ASPHの転写後制御は、分子のN末端領域に位置するGSK-3 関連モチーフのリン酸化によって媒介される。ASPHがそのエフェクター機能をそれによって発揮する1つの機構は、細胞の遊走および浸潤を促進するために下流のNotchシグナル伝達を活性化することによる機構である。

10

【0123】

ヒト腫瘍中でのASPH発現

IHSおよびqRT-PCRによるヒト腫瘍中のASPH発現の正常組織中との比較

腫瘍型	数	陽性数 (%)
膵がん	101	98 (97%)
肝細胞がん	95	87 (92%)
胆管がん	20	20 (100%)
肺がん	16	16 (100%)
結腸がん	10	6 (60%)
乳がん	17	17 (100%)
前立腺がん	32	30 (94%)
神経膠芽細胞腫	5	5 (100%)

20

30

【0124】

上記の表は、様々なヒト腫瘍中でそれぞれIHSおよびqRT-PCRによって決定されたタンパク質レベルおよびRNAレベルでのASPHの過剰発現を詳述するものであり、ASPHが予後不良を示す種々のヒト固形悪性腫瘍の治療標的であることを示している。図1および図2は、IHSによるASPHタンパク質発現の例を示す。

【0125】

ASPH -ヒドロキシラーゼ活性の発がん性役割

ASPHのC末端は触媒部位のアミノ酸(AA)配列(M⁶⁷⁰HPGFH⁶⁷⁵)を含み、その配列はヒト、ラット、マウスおよびウシにおいて同一である。H⁶⁷⁵AAは、Fe²⁺配位に特異的に関与しており、ニワトリおよびハエにおいてやはり高度に保存されるASPHの酵素活性に決定的に重要である。H⁶⁷⁵R変異は -ヒドロキシラーゼ活性を野生型タンパク質の1%未満に減少させ、一方、H⁶⁷⁵Dはそれを20%に減少させる。これに関連して、H⁶⁷⁵R変異体タンパク質は、軟寒天中の細胞の増殖、運動性、遊走、浸潤、コロニー形成、ならびにヌードマウス中の転移および腫瘍形成を促進する能力を「野生型」配列に比べて損失させるものであり、内在性「野生型」タンパク質の機能を阻害するドミナントネガティブ変異体としても機能しうる。これらの発見は、 -ヒドロキシラーゼ活性の阻害が抗腫瘍効果を促進することを示す。触媒部位領域の結晶構造が解明されており、公共のデータベースにおいて入手可能である(RCSBタンパク質データベース; コード3RCQ)。抗腫瘍薬としての使用のための小分子阻害剤が、ASPHの触媒部位領域に適合しかつASPH酵素活性を阻害するそれらの能力によ

40

50

って同定された。

【0126】

ASPH酵素活性の小分子阻害剤(SMI)の生成

本発明の化合物は、市販の出発原料、文献公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に公知であるかまたは本明細書の教示に照らせば当業者に明らかであろう標準的な合成方法および合成手順を使用して、種々のやり方で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および合成手順は、関連する科学文献、または当分野の標準的な教科書から得ることができる。任意の1つまたはいくつかの出典に限定されるものではないが、参照により本明細書に組み入れられるSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)などの古典的なテキストが、当業者に公知である有機合成の有用でかつ認められた参考教科書である。合成方法に関する以下の記載は、本発明の化合物の調製のための一般的手順を説明するように設計されているが、それを限定するようには設計されていない。

10

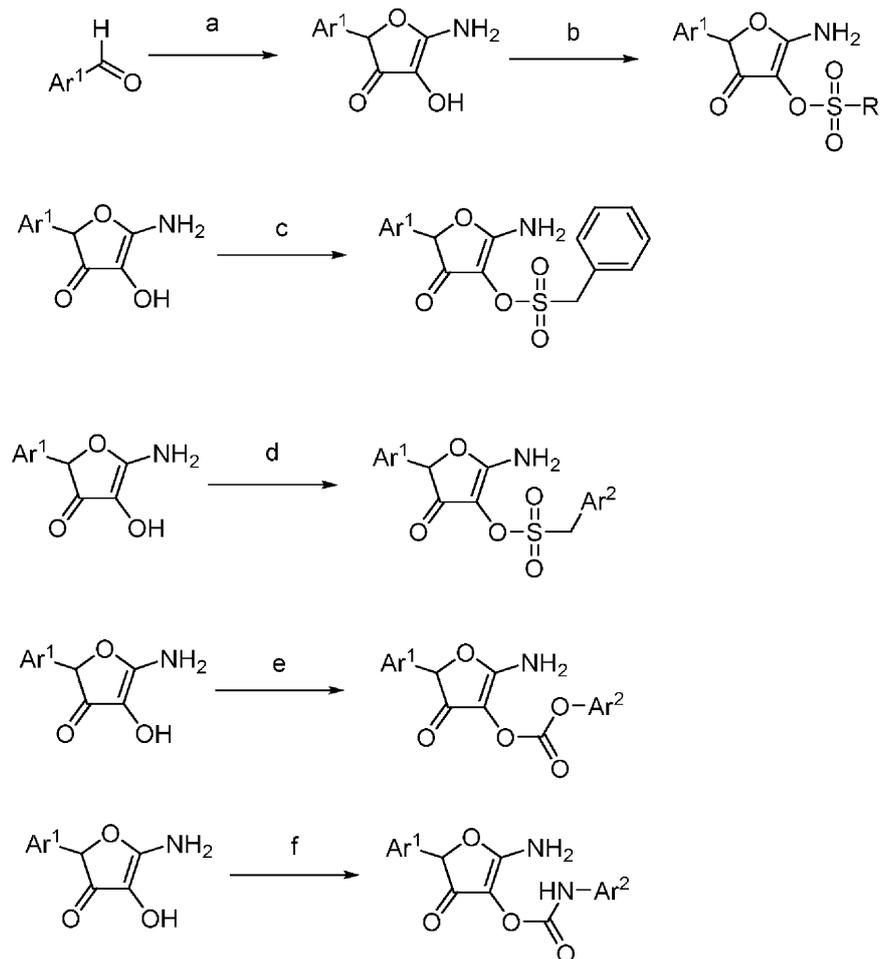
【0127】

20

本明細書に記載の反応スキームにおいては、複数の立体異性体を生成することができる。特定の立体異性体が指示されていない場合、反応により生成可能なすべてのありうる立体異性体を意味すると理解されよう。当業者は、1つの異性体を優先的に得るために反応を最適化することができること、または単一の異性体を生成するために新たなスキームを考案することができることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLCまたは分取SFCなどの技術を使用して異性体を分離することができる。

【0128】

スキーム1



10

20

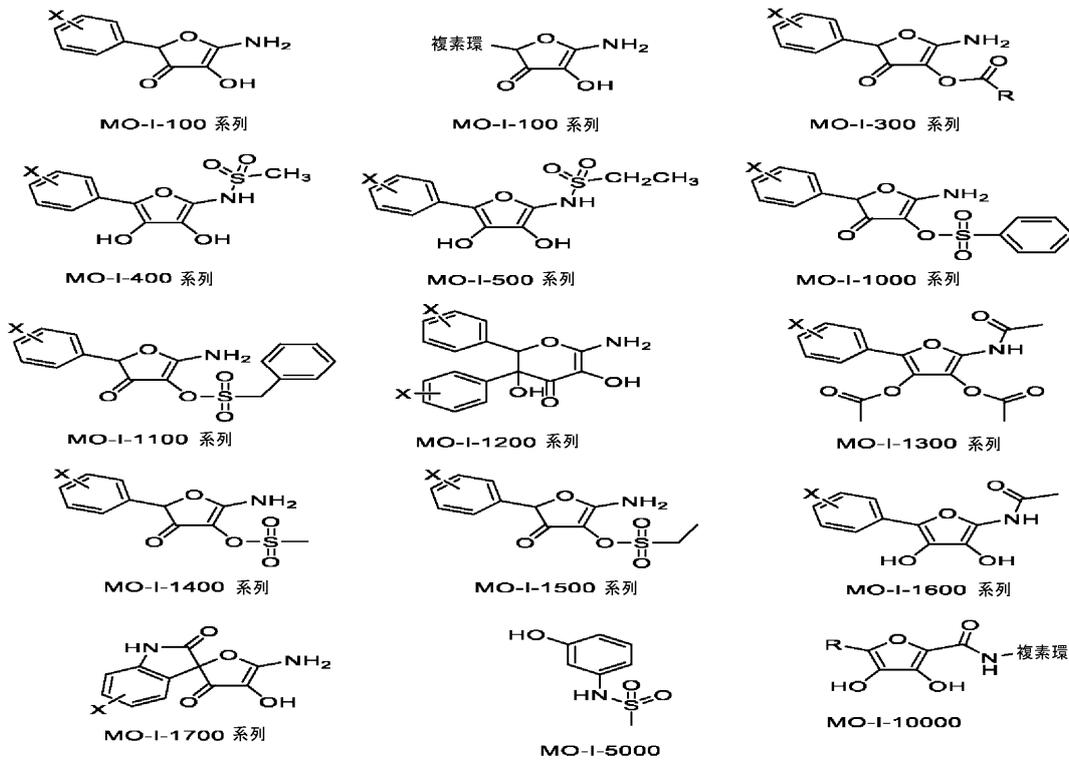
30

上記スキーム1は式1aの化合物の合成戦略を示す。反応a~fは以下の通りである：(a) KCN、グリオキサール、Na₂CO₃、H₂O；(b) ClSO₂R、TEA、THF；(c) ClSO₂CH₂Ph、TEA、THF；(d) ClSO₂CH₂Ar、TEA、THF；(e) ClCO₂Ar、TEA、THF；(f) RNCS、Na₂CO₃、H₂O。

【 0 1 2 9 】

a. ASPH用新規SMIの合成および特徴づけ

ASPH触媒部位の結晶構造に基づいて、触媒部位のポケットに適合しかつ α -ヒドロキシラーゼ活性を阻害する一連の親化合物および誘導体の合成を導くコンピュータ生成薬物設計を行った。親化合物(以下に示す「MO」系列)を合成し、 α -ヒドロキシラーゼ活性の阻害についてハイスループットスクリーニングアッセイを使用して検討した。ASPH阻害剤の合成を2工程で達成した。第1の工程はアリールヒドロキシテロンイミドを得るための芳香族アルデヒド、グリオキサール硫酸水素塩付加生成物およびシアン化カリウムを含む3成分反応とした。



10

20

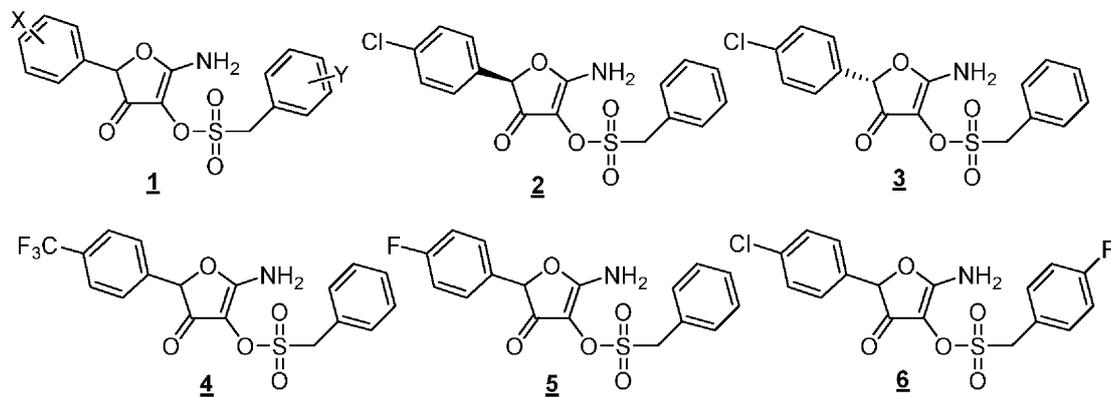
【 0 1 3 0 】

第2の工程では、アリールヒドロキシテロンイミドを乾燥テトラヒドロフラン中フェニルメタンサルホニルクロリドでサルホニル化して式1の化合物(以下に示す)を得た。化合物を¹Hおよび¹³C核磁気共鳴、高分解能質量分析、高速液体クロマトグラフィー、赤外分光法、融点、元素分析、ならびに等温滴定熱量測定によるASPHへの結合によって特徴づけた。

【 0 1 3 1 】

ASPHのC末端領域内の触媒部位の結晶構造およびコンピュータ支援薬物設計に基づいて、-ヒドロキシラーゼ活性の阻害剤として候補親化合物を選択した。次に、MO-1-400、500、1000および1100がASPH結合およびASPH酵素阻害活性を示すと確認された。

30



40

一般構造1のいくつかの化合物を合成し、ASPH阻害について評価した。リード化合物(上記に示す2、3、4、5および6)の構造を、インピトロおよびインピボの両方でPCおよび他のASPH発現腫瘍の高度に特異的なASPH -ヒドロキシラーゼ阻害剤として使用する。効力に対する立体中心の影響を評価するために、リード化合物の(R)2および(S)3鏡像異性体への光学分割を行う。薬物の浸透および持続のMRI可視化を可能にするために、フッ素化誘導体4~6を調製する。

【 0 1 3 2 】

既存の構造活性関係(SAR)の調査

MO-1-1000、MO-1-1100、400および500化合物はヒットとして同定された。これにより、

50

鏡像異性体の混合物がリード化合物2および3として同定され、さらに、MO-1-500化合物がASPH酵素活性に対するその作用を通じて生物活性を示すと認識された。

【0133】

ASPH活性に関するハイスループット酵素アッセイの特徴づけ

EGFおよびEGF様ドメインは当技術分野において周知であり、ジスルフィド結合に関与すると(EGF中で)示された6個のシステイン残基を一般に含む。主要構造は、短いC末端二本鎖シートへのループが後続する、二本鎖シートである。保存されたシステインの間のサブドメインの長さは異なる。例としては、いずれも参照により本明細書に組み入れられるDavis, CG, 1990, *New Biol.* 2(5):410-9; Blomquist et al., 1984, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81(23):7363-7; Hommel et al., 1982, *J Mol Biol.* 227(1):271-82; Doolittle et al., 1984, *Nature.* 307(5951):558-60; Appella et al., 1988, *FEBS Lett.* 231(1):1-4; Sorokin A., 2001, *Biochem Soc Trans.* Aug;29(Pt 4):480-4に記載のものが挙げられる。図3A~Cは、ASPH酵素活性を測定するためのアッセイの開発および性能の特徴づけのための戦略を表す。図3Aは、ASPHが触媒する生化学反応を表す。図3Bはアッセイの読み取りを示す。各親化合物1~10 μM で24時間処理したFOCUS細胞(細胞表面での高レベルのASPH発現)からタンパク質溶解液を抽出した。ASPHモノクローナル抗体(mAb)でコーティングした96ウェルプレート中に溶解液を加えることで、アッセイ設計に抗原(ASPH)特異的捕捉段階を追加した。インキュベーションおよび洗浄後、ASPHのみを各ウェル上に捕捉する。39AAペプチドを含むEGFドメイン60 μM との反応を行い、 FeCl_2 100 μM および ^{14}C 標識 - ケトグルタル酸40 μM を各ウェル中に加えた。 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 中に含浸させたガラス繊維膜上に $^{14}\text{CO}_2$ を捕捉した。図3Cに示すように、捕捉放射能を蛍光イメージャーによって定量した。図3Dは、濃度1 μM のMO-1-1100が - ヒドロキシラーゼ活性を実質的に阻害することを示す。この化合物をPCおよびHCCならびに他のASPH発現腫瘍用の抗腫瘍薬としての臨床的使用についてさらに特徴づけた。

【0134】

前臨床マウスモデルにおけるPC成長阻害

ASPH特異的mAb捕捉酵素アッセイを使用してMO-1-1100が - ヒドロキシラーゼ活性を阻害することを示した後、皮下(s.c.)腫瘍成長のヌードマウスモデルにおける抗腫瘍薬としてのその活性を評価した。高レベルのASPHを発現するHPAFII AsPC-1ヒトPC細胞系をヌードマウスの背中に移植した(細胞 5×10^6 個、皮下)。腫瘍を1週間後に約100 mm^3 に成長させた後で、MO-1-1100を濃度50mg/kgで腹腔内(i.p.)投与した。図4A~Bに示す処置レジメンは、毎日5日間、続いて、DMSO媒体注射を受け取った対照群において大きなサイズの腫瘍が観察されたことにより実験が終了するまで隔日の、腹腔内注射を含んだ。図4A~Bは、試験にわたるHPAFII腫瘍形成の成長速度および実質的阻害を示す。各群(対象vs.処置)はヌードマウス15匹とした。したがって、この試験は、化合物(MO-1-1100)がインビトロで活性であってASPH - ヒドロキシラーゼ活性を阻害し、インビボで抗腫瘍薬として十分に機能したことを示す。

【0135】

細胞の増殖および代謝に対するASPH阻害剤のインビトロ効果

MO-1-1100を用いる試験

細胞増殖および細胞生存率に対するMO-1-1100の効果を評価するためにMTTアッセイを行った。MTTは生細胞中で紫色ホルマジンに還元される。FOCUS細胞を高ASPH発現ヒトHCC細胞系として使用した。結果は、MO-1-1100で24時間の処理がFOCUS細胞中のOD(光学濃度)値を用量依存的に減少させたことを示す(図5A~B)。しかし、ASPHを発現しないマウス胚線維芽細胞細胞系であるNIH-3T3細胞では、MO-1-1100はMTTのOD値に効果を示さなかった。このことは、MO-1-1100がASPHの - ヒドロキシラーゼ活性に高度に特異的であり、ASPH発現を欠く細胞には影響しないことを示している。MTTアッセイでは、NAD(P)H依存的細胞オキシドレダクターゼ酵素を介して細胞代謝活性を測定する。しかし、図5Cに示すように、MO-1-1100はやはり、ASPHを発現するヒトHCC細胞系(FOCUS、Hep3B、HepG2およびHuh7)における細胞生存率を5 μM で減少させたが(阻害率はそれぞれ37.9%、60%、59%および50%)、

ASPH発現を伴わないNIH 3T3細胞における細胞生存率は減少させなかった。MO-1-1100の長期曝露の効果を評価するために、細胞を阻害剤で3週間処理するコロニー形成アッセイ(悪性度および悪性表現型のアッセイ)を行った。MO-1-1100での処理によって、濃度5 μ Mでコロニー形成が減少した(阻害率36.8%)(図6A~B)。

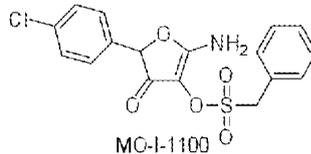
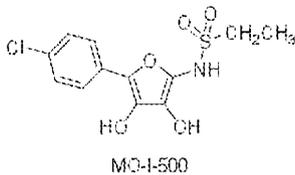
【0136】

MO-1-500に関する試験

本発明者らはMO-1-500化合物を使用して同様の試験を行った。MO-1-1100における発見と同様に、本発明者らは、 14 C 14 CO 2 -ケトグルタル酸依存性捕捉アッセイによる測定の通り、5 μ MのMO-1-500もASPH酵素活性を阻害することを観察した。図7A~Bに示すように、MO-1-500の構造はMO-1-1100とまったく異なる。図8A~Dに示すように、さらなる実験では細胞の増殖および代謝に対するMO-1-500のインビトロ効果を測定した。MO-1-1100の効果とは対照的に、MO-1-500は、FOCUS細胞(細胞表面での高レベルのASPH発現を含む)およびそれを含まないNIH-3T3細胞の両方においてマイクロモル濃度で細胞増殖および細胞代謝活性に対する著しい効果を示した。これらの発見は、MO-1-500が、ヒドロキシラーゼ阻害活性を示すだけでなく、ASPHを欠くNIH 3T3細胞がその阻害効果に感受性があったことから、細胞生存率および細胞成長に重要でありうる他のヒドロキシラーゼまたはタンパク質も同様におそらく阻害することを示す。より興味深いことに、コロニー形成アッセイは、1.25 μ M濃度のMO-1-500がFOCUS HCC細胞のコロニー形成に対する実質的な阻害効果を示すことを示した。これは、この細胞形質転換アッセイにおける高い効力を示している。要約すると、図5A~Cに示すように、MO-1-1100およびMO-1-500はいずれも軟寒天中でASPH -ヒドロキシラーゼ活性、細胞生存率および細胞代謝、ならびにコロニー形成を阻害するが、MO-1-1100の方がASPHの -ヒドロキシラーゼに対してより高度に特異的である。

10

20



【0137】

足場非依存性細胞成長に対するASPH阻害剤のインビトロ効果

MO-1-1100に関する試験

軟寒天中での足場非依存性成長に対するMO-1-1100の効果を評価した。軟寒天中でコロノスフェアを形成する能力は、腫瘍形成能の確実な指標であると考えられる。ASPH発現により、軟寒天中でコロノスフェアを形成する能力を獲得した細胞が生じる。これらの結果は、ASPHがインビボで腫瘍の成長、浸潤および転移を確立する上で主要な役割を果たすことを示している。足場非依存性コロニー形成に対するASPH阻害剤の効果を評価するために、このASPH酵素阻害剤ありまたはなしでFOCUS細胞を軟寒天中でインキュベートした。3週間のインキュベーション後、MO-1-1100はFOCUS細胞のコロノスフェア形成を減少させた(図9A)。図9B、Cに示すように、3週間の培養後に、MO-1-1100での処理によってコロニーの数およびサイズの両方の用量依存的でかつ高度に有意な減少が生じた。このアッセイは、インビボで侵襲的に成長する腫瘍を形成する能力を反映する悪性成長をモニタリングする標準的方法である。これらの結果は、MO-1-1100がインビトロで悪性表現型の発生を減少させることを確認する。

30

40

【0138】

MO-1-500を用いる試験

図10A~Bに示すように、足場非依存性細胞成長に対するMO-1-500の効果を評価した。驚くべきことに、軟寒天中で成長したHCC細胞の1 μ M曝露によって、形成されるコロニーの数、およびコロニーのサイズが用量依存的に劇的に減少した。したがって、インビボでの腫瘍形成とよく相関しているこの細胞形質転換アッセイにおいて、MO-1-500は、MO-1-1100と非常に類似しているがMO-1-1100よりも強力な足場非依存性細胞成長に対する効果を示した。

50

【0139】

ヒトHCC細胞中の細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤のインビトロ効果
MO-1-1100を用いる試験

-ヒドロキシラーゼ活性は、ASPHが細胞運動性に対するその効果を媒介するために必要である。多孔質膜を備えたBoydenチャンバ型培養インサートを使用して定方向運動性を測定した。FOCUS細胞をMO-1-1100およびMO-1-500 -ヒドロキシラーゼ阻害剤5 μ Mで24時間前処理した後、上部チャンバに入れた。遊走を30分間進行させた。生細胞密度を定量するためにATPLiteを使用した。上部ウェルおよび膜上面における細胞は非遊走細胞の数を反映し、膜下面において測定された発光は遊走細胞および非接着細胞の数を反映し、下部ウェルにおいて測定された発光は遊走細胞および非接着細胞を反映した。図11A~Cに示すように、MO-1-1100処理後に総遊走細胞は減少したが、非接着細胞の集団は変化しなかった。遊走細胞および接着細胞は有意に減少した。細胞浸潤性を、マトリゲルコーティング膜を使用する浸潤アッセイによって評価し、このアッセイでは、細胞を6時間前進させ、膜下面に接着したことがわかった細胞を浸潤細胞と見なした。MO-1-1100処理FOCUS細胞では、対照としてのDMSOと共にインキュベートした細胞に比べて、浸潤性が有意に減少した(図11D)。結果は、MO-1-1100がヒトHCC細胞の細胞運動性、細胞遊走および細胞浸潤性を阻害したことを示した。

10

【0140】

MO-1-500を用いる試験

細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤のインビボ効果を、ヒトHCC FOCUS細胞系を使用して評価した。図12A~Bに示すように、MO-1-500も同様に細胞運動性および細胞浸潤に対する著明な効果を示した。MO-1-500がMO-1-1100よりもわずかに強力に細胞運動性および細胞浸潤を阻害したが、いずれも、悪性表現型を特徴づけるこれら2つのアッセイにおいて高度に活性であったことに注目されたい。したがって、ASPH-ヒドロキシラーゼのこれらの小分子阻害剤は、遊走および浸潤する腫瘍細胞の能力を減少させることで転移性表現型の機能に対する著明な効果を示し、したがって、それらの生物学的機能および転移能を実質的に改変する。

20

【0141】

ヒト肝細胞がんの皮下異種移植片の発達および成長に対するASPH阻害剤MO-1-1100のインビボ効果

ヒトHCC細胞系FOCUSは、インビボで高度に侵襲的に腫瘍を形成する細胞系であることが知られている。ASPH阻害剤のインビボ抗腫瘍有効性を調査するために、1日当たり20mg/kgのMO-1-1100を2週間にかけて5日連続、その後は隔日で投与した。図13A~Bに示すように、MO-1-1100の投与はHCC皮下異種移植片の成長を有意に減少させた。平均腫瘍体積はMO-1-1100での処置によって、処置後12日目に実質的に減少し、処置マウスの腫瘍体積は対照マウスにおいて観察された腫瘍体積に比べて平均31.7%に減少した(図13B)。MO-1-1100処置マウスはいずれも対照マウスに比べて消耗または他の有害作用の徴候を示さなかった。したがって、MO-1-1100は、著しい抗腫瘍有効性が観察されたこの用量レベルで十分に耐容性を示した。したがって、MO-1-1100などの特異的 -ヒドロキシラーゼ阻害剤は、図13A~Bに示すようにHCCの腫瘍成長を実質的に減少させただけでなく、膵がんの発達および成長も、この腫瘍がやはり高レベルのASPH発現を示すことから同様に阻害した(図4A~B)。このような発見は、あらゆるASPH発現ヒト腫瘍がこれらの特異的 -ヒドロキシラーゼ阻害剤に応答性があることを示す。これらのASPH阻害剤化合物は、予後不良を示すことが知られている多数のヒト固形腫瘍に対して実質的な抗腫瘍活性を示す抗腫瘍薬のクラスを表す。

30

40

【0142】

ASPHは、固形腫瘍内のヒト腫瘍細胞の細胞表面上で過剰発現され、正常ヒト組織中で低度のまたは無視できる発現を示す。ASPH発現はすべてではなくとも大部分の腫瘍細胞に存在する。また、ASPHは細胞外環境に曝露されることから、血液を通じて触媒活性の小分子阻害剤に容易に接触し、このことが、ASPHを優れた治療標的とする。本明細書に記載のデ

50

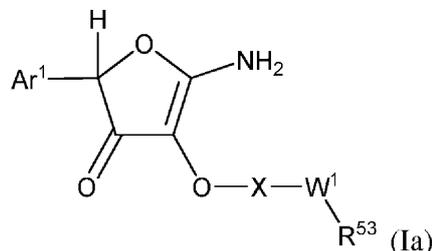
ータは以下の結論を裏付けている：ASPH過剰発現は、HCC細胞および他のヒト腫瘍細胞系の運動性、遊走、浸潤および転移の増大を引き起こし；膵がん、肝細胞がん、胆管がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肺がんおよび神経膠芽細胞腫を含むがそれに限定されない、予後不良を示す多くのヒト固体腫瘍は、細胞表面上でASPHを過剰発現し；触媒部位および酵素活性が、ASPH媒介性の悪性形質転換、ならびに引き続く浸潤性および転移性の腫瘍表現型の発生に決定的に重要であり；ASPHは、Notchシグナル伝達カスケードの活性化によって腫瘍細胞の遊走、浸潤および転移の増大に対するその生物学的効果を発揮し；-ヒドロキシラーゼ活性の小分子阻害剤がASPHのC末端触媒部位の結晶構造に基づいて発見されており；MO-1-1100およびMO-1-500などのこれらの阻害剤に曝露された腫瘍細胞は、軟寒天中での増殖、遊走、浸潤およびコロニー形成の減少を示し、これにより、成長および転移するこれらの細胞の能力が損なわれ；ASPH酵素活性のこれらの小分子阻害剤は、ヒト膵がんおよび肝がんの成長および発達に関する動物モデルにおいてインビボで著しいかつ予想外の抗腫瘍効果を示す。したがって、これらの試験は、-ヒドロキシラーゼ活性を特異的に阻害する化合物が、ASPH発現ヒト固形腫瘍、特に、臨床予後不良を示すことが知られている固形腫瘍、例えば膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫の成長を減少させ、かつ/またはそれらの転移を阻害するために有用であることを示す。

10

【0143】

別の局面では、本発明は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を特徴とする：

20



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルであり、XがC(O)であり、W¹が単結合である場合、R⁵³は非置換メチルまたは非置換フェニルではない。

30

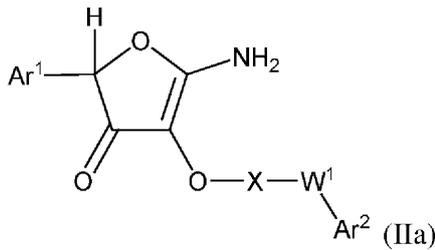
【0144】

式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

40

【0145】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

10

20

【0146】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0147】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【0148】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【0149】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

30

【0150】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0151】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0152】

50

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0153】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

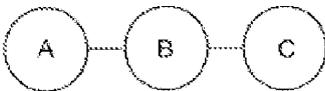
【0154】

例えば、式IaまたはIIaの化合物はASPH阻害化合物である。

【0155】

本発明はまた、式Iの化合物、薬学的に許容されるその塩、および前記のうちいずれかの混合物に関する：

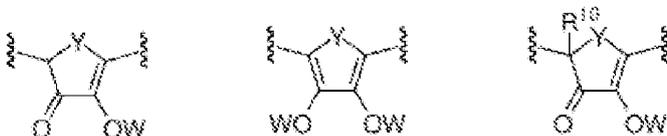
(I)



式中、Aは置換もしくは非置換の単環式、縮合もしくは多環式アリール環またはヘテロアリール環であり；

前記アリール環またはヘテロアリール環は、-H、-OH、-SH、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、 NO_2 、-NO、-NH₂、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、および-C(O)NRR、-SOR、-SO₂R、-SO₂NH₂、-SO₂NHR、-SO₂NR₂からなる群より選択される少なくとも1個のR基を含み；

Rはそれぞれ独立して($C_1 \sim C_5$)アルキル、置換($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、置換($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、置換($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_5 \sim C_{20}$)アリール、置換($C_5 \sim C_{20}$)アリール、($C_6 \sim C_{26}$)アリールアルキル、置換($C_6 \sim C_{26}$)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；



YはO、Sであり；

R10は($C_1 \sim C_5$)アルキル、置換($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、置換($C_2 \sim C_6$)ア

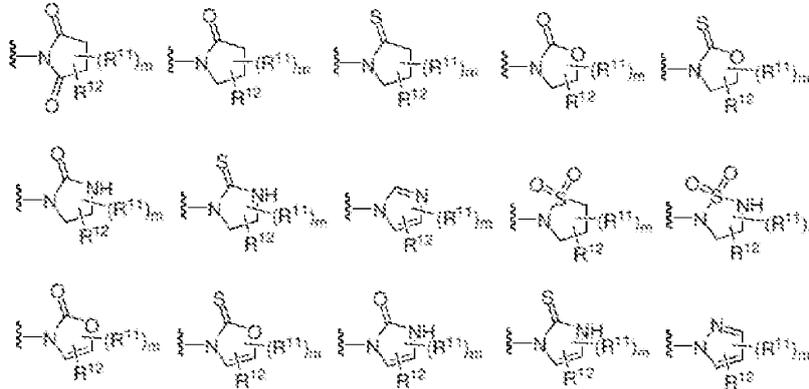
ルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され;

Wは水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)R、-C(O)OR、-SOR、-SO₂R、-C(O)NHR、-C(O)NR₂からなる群より選択され、Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルであり;

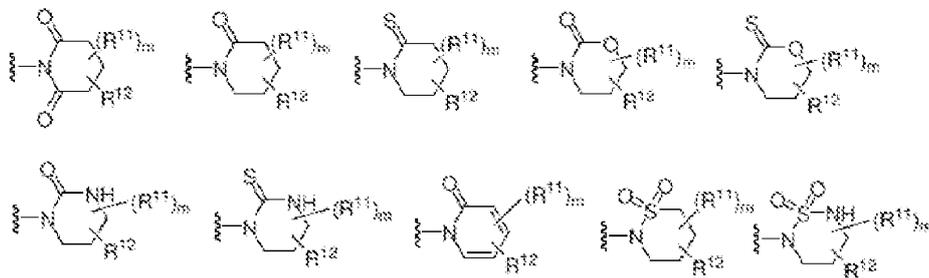
10

Cは-NHSO₂R、-N(R)SO₂R、-NHC(O)R、-NRC(O)R、-NHC(O)OR、-NRC(O)OR、-NHC(S)R、-NRC(S)R、-NHC(S)OR、-NRC(S)OR、-NH₂からなる群より選択され、Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルであり;

あるいは、Cは以下からなる群より選択され:



20



30

R¹¹およびR¹²は独立して水素、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-C(O)R、-CO₂R、-CONH₂、-CN、-SO₂R、(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキルからなる群より選択され;

40

Rは(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキルであり;

Wが硫黄を含まない場合、Cは-NH₂であることはできない。

【 0 1 5 6 】

式Iに包含される特定の化合物

式Iに包含される化合物は以下を含む:

50

2-(2-クロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロフェニル)-
 4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホ
 ニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2
 -フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラ
 ニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)
 ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)アセ
 トアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチ
 ルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-
 (3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモ
 ブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノ
 ン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-ト
 リメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロ
 ピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-
 フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)
 -2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフェ
 ニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフ
 ェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ク
 ロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ
 フェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5
 -(2-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-
 クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5
 -(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(
 2-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-
 クロロフェニル)-2-フラニル)-3-20 プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4
 -ヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-
 メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスル
 ホンアミド; 2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)
)-フラノン; 2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスル
 ホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -エタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-クロロフェニル)
)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-クロロフェ
 ニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2
 -クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-
 (2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミ
 ド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロ
 モプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロフェニル)
)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ
 フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-クロロフェニル)
)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロ
 ロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-
 -(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスル
 ホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -アセトアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(

2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-5-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)

-エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-クロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-20 ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-20 ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチル 50

エステル; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 ベンズアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル
)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン;
 N-メチル-N'-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 エタンスルホンアミド; 2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-
 フラノン; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 メタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4
 -アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-クロ
 ロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-
 クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミ
 ド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロ
 リジノン; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 スクシンイミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセト
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-
 クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミ
 ド; 2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジクロ
 ロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-[
 [フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-
 ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジ
 クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジク
 ロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジク
 ロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニ
 ル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロ
 フェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2
 ,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,
 3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジク
 ロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキ
 シ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジ
 ン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスル
 ホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メ
 タンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラ
 ニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)
 -2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロ
 フェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロ
 フェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5
 -(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-
 (2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒド
 ロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒ
 ドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド

10

20

30

40

50

-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-5 プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジク

10

20

30

40

50

2-(2,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-

10

20

30

40

50

フラノン; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メ

チル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロ

フェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホン

10

20

30

40

50

アミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)
 エタン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)
 ベンゼン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-
 フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-
 フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロ
 フェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフ
 ェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピル
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メ
 チル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタン
 スル
 ホンアミド; 2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(
 2H)-フラノン; 2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラ
 ノン; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メ
 タン
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン
 -5-イル)-エ
 タン
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-ベンゼン
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(
 2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブ
 タン
 アミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -2-ピロリジ
 ノン; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-スク
 シンイミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-3-プロモ
 プロピル
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル
 -N'-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エ
 タン
 スル
 ホンアミド; 2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラ
 ノン; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メ
 タン
 スル
 ホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-エ
 タン
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-ベンゼン
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-
 メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(
 2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブ
 タン
 アミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -2-ピロリジ
 ノン; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-スク
 シンイミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-3-プロモ
 プロピル
 スルホンアミド; N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル
 -N'-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エ
 タン
 スル
 ホンアミド; 2-(3-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(
 3-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-フルオロフェ
 ニル)-4-[[フェニル
 スルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-
 5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)エタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)ベンゼン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フル

オロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド
 ; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-
 アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カル
 バミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-
 フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フ
 ラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)
)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)
)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)
)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-
 (3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミ
 ド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタ
 ンスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン
 -5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-フルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(
 2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノ
 ン; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スク
 シンイミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンア
 ミド; 2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2
 -(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホ
 ンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -エタンスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4
 -アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチ
 ルエステル; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-ベンズアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン
 -5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル

-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; (3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノ

ン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2
 -メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(
 2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモプタ
 ンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -2-ピロリジノン; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-
 5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル
 -N'-(2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン;
 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジフ
 ルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,
 4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒド
 ロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4
 -ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチ
 ルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモプタ
 ンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジ
 ノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド;
 N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-
 3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2
 -フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3
 -ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキ
 シ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4
 -ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミ
 ド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトア
 ミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバ
 ミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-
 フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2
 -フラニル)-4-プロモプタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロ
 フェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフル
 オロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジ
 フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジ
 ン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フラニル
)エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオ
 キシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5
 -アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H
)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-
 4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフ
 エニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(
 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトア
 ミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ

-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-

-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチ

10

20

30

40

50

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフ
 ェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-
 2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフ
 ェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6
 -ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,
 6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジ
 フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒド
 ロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-
 (3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチア
 ザリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エ
 タンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フ
 ラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフ
 ルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキ
 シ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミ
 ド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリ
 ジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スク
 シンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-
 3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフ
 ェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアザリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4
 -ヒドロキシ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2,6-
 ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2
 -(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,
 6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホ
 ンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフ
 ェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベン
 ズアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-
 ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-
 2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(
 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオ
 キシド-イソチアザリジン; N-メチル-N'-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2
 -メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メ
 チル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジフル
 オロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド;
 N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベン
 ゼンスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ

-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N

-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシン
 イミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-
 ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(
 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンス
 ルホンアミド; 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フ
 ラノン; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-メタンズルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(
 2H)-フラノン-5-イル)-エタンズルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンズルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフル
 オロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3
 ,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸
 エチルエステル; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル
 -4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,4-ジフ
 ルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルス
 ルホンアミド; N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン
 -5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,4-ジフルオロフェニル
)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンズルホンアミド; 2-(3,5-ジフ
 ルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジフルオロフェニル)
 -4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニル
 スルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオ
 ロフェニル)-2-フラニル)メタンズルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオ
 ロフェニル)-2-フラニル)エタンズルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオ
 ロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンズルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフル
 オロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフル
 オロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ
 -5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピ
 ロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイ
 ミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラ
 ニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ
 -5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンズルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)メタンズルホンアミド; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)エタンズルホンアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンズル
 ホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-
 アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)
 -カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフ
 エニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジ
 フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,
 5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-
 (3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセト
 キシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチア
 ザリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フ

10

20

30

40

50

キシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 -ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 -ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-
 アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-
 (3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルス
 ルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)-2-フラニル)-1,
 1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-メト
 キシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4
 -トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル
 -4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-メトキ
 シフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド;
 N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトア
 ミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カ
 ルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-
 フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4
 -ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-メトキシフェ
 ニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミ
 ド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-
 ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-メトキシフェニル)-2-メ
 チル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル
)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-メ
 トキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンア
 ミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ア
 セトアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセト
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メ
 チル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-メトキシフェニ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-メトキ
 シフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホ
 ンアミド; N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4
 -アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-メトキシフェニル)-
 5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3-メトキシフェニル)-4-(アセトキシ)-5-ア
 ミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-メトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-ア
 ミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)メタ
 ンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンス
 ルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスル
 ホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-20フラニル)アセトアミド
 ; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエス
 テル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-

10

20

30

40

50

トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモ
 ブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジ
 ノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3
 -トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモ
 プロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-1
 ,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-メトキシフェ
 ニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキ
 シフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-
 メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒド
 ロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド
 ; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エ
 チルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベ
 ンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)-4-ブ
 ロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル
)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル
)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)
 -3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェ
 ニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3-メトキシ
 フェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-メトキシ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-メトキシフェ
 ニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3
 -メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンア
 ミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベ
 ンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル
 -4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-メトキ
 シフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3
 -メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド;
 N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモ
 プロピルスルホンアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-メトキシフェニ
 ル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-メト
 キシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-メトキシフ
 エニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-
 (3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホン
 アミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2
 -メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-メトキ
 シフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3
 -メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド;
 N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモ
 プロピルスルホンアミド; N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-メトキシフェニ

10

20

30

40

50

ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-メトキシフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-メトキシフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-メトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキソド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキソド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキソド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-

アセトアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-
 メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-メトキシフェ
 ニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-メト
 キシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスル
 ホンアミド; N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-メトキシフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジメトキシフ
 ェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-(アセ
 トキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニ
 ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェ
 ニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-
 フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェ
 ニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-
 ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3
 -ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメ
 トキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロ
 キシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3
 ,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾ
 リジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタ
 ンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラ
 ニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメト
 キシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-
 (2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセト
 キシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノ
 ン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシン
 イミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-ブ
 ロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニ
 ル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒ
 ドロキシ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2,3-ジメ
 トキシフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキ
 シ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-
 アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4
 -ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフ
 ェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(
 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトア
 ミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-
 ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェ

10

20

30

40

50

ニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジ
 メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N
 -(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロ
 モプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(
 2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジメト
 キシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド;
 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-
 (2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスル
 ホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5
 -イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-
 メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフ
 ェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベン
 ズアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-
 2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(
 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオ
 キシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2,4-ジメトキシフェニル)-5
 -アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-(アセトキシ)-5
 -アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ
]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラ
 ニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラ
 ニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラ
 ニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フ
 ラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-
 カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フ
 ラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシ
 フェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキ
 シフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフ
 ェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2
 ,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒド
 ロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N
 -メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホ
 ンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)メ
 タンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フ
 ラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェ
 ニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジ
 メトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-
 ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒ
 ドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(
 3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロ
 ピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フ
 ラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロ

10

20

30

40

50

モプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,5-ジメトキ

10

20

30

40

50

シフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼン

スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-
 フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-
 クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ
 -5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-ブromobutanアミド; N-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3
 -アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミ
 ド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-
 ブromopropylスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオ
 ロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド;
 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H
)-フラノン; 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)
 -フラノン; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-
 ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオ
 ロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド;
 N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -アセトアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオ
 ロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-ブromobutanアミド; N
 -(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2
 -ピロリジノン; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-ブromopropylスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6
 -フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ
 -3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロ
 ロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホ
 ンアミド; 2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-
 フラノン; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオ
 ロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド;
 N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -アセトアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-
 メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオ
 ロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-ブromobutanアミド; N
 -(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2
 -ピロリジノン; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ア
 セトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-ブromopropylスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-6
 -フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-
 イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセト
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル
)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(アセ
 トキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルス
 ルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-4-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-4

10

20

30

40

50

トアミド; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(

10

20

30

40

50

2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズ
 アミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-
 5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)
 -2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロ-4-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル
)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン;
 N-メチル-N'-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ア
 セトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(
 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベ
 ンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-
 4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-クロロ-4
 -フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-
 (2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-
 プロモブタンアミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-
 4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフ
 エニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンア
 ミド; N-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-クロ
 ロ-3-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロ-3-フル
 オロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロ-3-フルオロフェ
 ニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキ
 シ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒ
 ドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4
 -ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-
 (3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチル
 エステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズ
 アミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)
 -2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフ
 エニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフ
 エニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4
 -クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチア
 ザリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニ
 ル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-
 3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキ
 シ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-
 (3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミ
 ン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)
 -2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフ

10

20

30

40

50

エニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロ
 ロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒ
 ドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンア
 ミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1
 ,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロ
 ロ-3-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-クロロ-3-フルオロフェ
 ニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロロ-3
 -フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-クロロ
 -3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホン
 アミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-
 5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-ク
 ロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン
 酸エチルエステル; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-
 クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシン
 イミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-
 5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メ
 チル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチ
 ル-N'-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル
)-エタンスルホンアミド; 2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-
 5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-
 クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼン
 スルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-
 フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ア
 セトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-クロロ-3-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-
 (4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-ブ
 ロモブタンアミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェ
 ニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミ
 ド; N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル
)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロ
 -2-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロ-2-フルオ
 ロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニ
 ル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-
 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロ
 キシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジ
 ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-
 (3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,
 4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエ
 ステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズア

10

20

30

40

50

ミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-
 -フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-
 クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジ
 ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾ
 リジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル
)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニ
 ル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-
 4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-
 アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸
 エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-
 フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニ
 ル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2
 -フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3
 -クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロ
 キシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-クロロ-2-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンア
 ミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフ
 エニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-クロ
 ロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸
 エチルエステル; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-
 フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-
 クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチ
 ル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-
 クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオ
 キシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4
 -ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-クロロ-2-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-クロロ-2-フルオ
 ロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N
 -(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 エタンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)
 -2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチル
 エステル; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノ
 ン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニ

10

20

30

40

50

ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド;
 N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン;
 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)
 エタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド;
 N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド;
 N-(3-トリメチルシリル
 オキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロ
 ピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン;
 N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタン
 スルホンアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼン
 スルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロ
 ピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン;
 N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタン
 スルホンアミド;
 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼン
 スルホンアミド;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ

10

20

30

40

50

ラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5
 -フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-
 イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル
)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-
 クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチ
 ル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフ
 ェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル;
 N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -ベンズアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル
 -4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフ
 ェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-ク
 ロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモ
 プロピルスルホンアミド; N-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-クロロ-
 5-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホン
 アミド; 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-
 (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-クロ
 ロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N
 -(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミ
 ド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホ
 ンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼ
 ンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)
 アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-
 カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-
 2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ク
 ロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ク
 ロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-
 4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホ
 ンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロ
 フェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ク
 ロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒド
 ロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホ
 ンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニ
 ル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2
 -フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-
 2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-
 クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモ
 プロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェ

ニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-
 -クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フ
 ラノン; 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フ
 ラノン; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-
 5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフ
 ェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(
 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ア
 セトアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メ
 チル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロ
 フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(
 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-
 -メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-クロロ-2-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルス
 ルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-クロロ-2-フル
 オロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド;
 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 メタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-
 -メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-クロ
 ロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド
 ; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル
)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセ
 トキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-
 -メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-クロロ
 -2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン
 ; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル
)-スクシンイミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェ
 ニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジ
 ン; N-メチル-N'-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-アミノ-4-
 ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミ
 ノ-3(2H)-フラノン; 2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ
]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2
 -フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェ
 ニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロ
 フェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-
 フルオロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フル
 オロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-
 -クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ
 -4-ヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-
 -(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フラニ

10

20

30

40

50

メチル-N'-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(フェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(フェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; -(フェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(フェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(フェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(フェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ

ラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(フェニル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(フェ
 ニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-チ
 オフェニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チオフェニル)-4-(アセトキ
 シ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チオフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5
 -アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)エタンスルホン
 アミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド
 ; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒド
 10
 ロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒド
 ロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4
 -ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロ
 ロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チ
 オフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-
 5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキ
 シ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(
 3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセト
 20
 キシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3
 -アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-
 アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチ
 30
 アゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チオフェニル)-2-フラニル
)エタンスルホンアミド; 2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-ア
 ミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フ
 ラノン; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタ
 ンスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フ
 ラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-チオフェニル)-2-
 メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2
 40
 -メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-チオフ
 ェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-チ
 オフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2
 -チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスル
 ホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1
 ,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-チオフェニル)-2-メチル-
 4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4
 -アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2
 50
 -メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-チオ

フェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-チ
 オフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエス
 テル; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズ
 アミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-ブ
 ロモブタンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン
 -5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-チオフェニル)-2-メチル-4-ア
 セトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-
 (2-チオフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミ
 ド; 2-(2-フラニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-フラニル)-4-(アセ
 トキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-フラニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5
 -アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)メタンスル
 ホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジ
 ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラ
 ニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)
 -2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)
)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニ
 ル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)スクシンイミド
 ; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-3-プロモブ
 ロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキ
 シド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)
 エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)メ
 タンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)エタ
 ンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)ベンゼ
 ンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-アセト
 アミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチ
 ルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)ベンズアミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセ
 トキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン;
 N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-フラニル)-2-フラニル)エタンスルホン
 アミド; 2-(2-フラニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン
 ; 2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-フラニル)
)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-フ
 ラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-
 (2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド
 ; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N
 -(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチル
 エステル; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズ
 アミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモ
 ブタンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-
 ピロリジノン; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ス
 クシンイミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-
 プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-フラニル)-2-メチ
 ル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-フラニル)-2-メ

チル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-フラニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-チアゾリル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チアゾリル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チアゾリル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-チアゾリル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-チア

ゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-チ
 アゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホン
 アミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセト
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル
 -4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル- 10
 4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-チアゾリ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-チアゾリ
 ル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-
 チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-
 チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-
 チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスル
 ホンアミド; N-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1
 -ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-チアゾリル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(1-ナフチル)-5-アミノ-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン; 2-(1-ナフチル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(1 20
 -ナフチル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒド
 ロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-
 ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-
 フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)
 アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチル
 エステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリ
 メチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド;
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロ
 キシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒ
 ドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒ
 ドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'
 -(3,4-ジヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-
 4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-
 ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ
 -5-(1-ナフチル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロ
 キシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-
 ナフチル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナ
 フチル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-
 2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニ
 ル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチル)-
 2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロ
 キシ-5-(1-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-
 トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロ 40
 50

キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(1-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-ナフチル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ナフチル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ナフチル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-ナ

10

20

30

40

50

フチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル

)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-ナフチル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-ピリジル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ピリジル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ピリジル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-ア

10

20

30

40

50

セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(2-ピリ
 ジル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-ピリジル)-
 2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4
 -ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メ
 チル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジ
 ル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-ピリジル)
 -2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(
 2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-
 ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(
 2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-
 -(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-
 (2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホ
 ンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-5
 -アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5
 -イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-
 3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ア
 セトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル
 -4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-
 4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4
 -アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-ピリ
 ジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジ
 ン; N-メチル-N'-(2-(2-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エ
 タンスルホンアミド; 2-(3-ピリジル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(3-ピ
 リジル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-ピリジル)-4-[[フェニルスル
 ホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フ
 ラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)エタ
 ンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)ベンゼンスルホン
 アミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒ
 ドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロ
 キシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒド
 ロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3
 -ピリジル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラ
 ニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-
 フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-
 フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-ピ
 リジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリ
 ジル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジ
 ル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジ
 ル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジ
 ル)-2-フラニル)-アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラ
 ニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラ
 ニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-4-ブ
 ロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-2-ピロ

10

20

30

40

50

リジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)スクシンイミド;
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホ
 ンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド
 -イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル)-2-フラ
 ニル)エタンスルホンアミド; 2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-ア
 ミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノ
 ン; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホ
 ンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5
 -イル)-アセトアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)
 -カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)
 -フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-
 フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-
 フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-
 (3-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド;
 2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-ピリジル)-
 2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3-ピリ
 ジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3
 -ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド;
 N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(
 2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエ
 ステル; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズア
 ミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブ
 タンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピ
 ロリジノン; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スク
 シンイミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3
 (2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-ピリジル)-2-メチル
 -4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N
 '-(2-(3-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンア
 ミド; 2-(4-ピリジル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-ピリジル)-4-(ア
 セトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-ピリジル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]
 -5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)メタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド
 ; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-
 ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピ
 リジル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジ
 ル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリ
 ジル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フ
 ラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)スクシンイ
 ミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-3-プロ
 モプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-1,1-ジ
 オキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラ
 ニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)
 メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)エ
 タンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)ベン
 ゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-アセ

10

20

30

40

50

トアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(4-ピリジル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(2-キノリニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(2-キノリニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(2-キノリニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)アセトアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホン

アミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)メタンスルホン
 アミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホン
 アミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホ
 ンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-アセトアミド
 ; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエ
 ステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N
 -(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-ア
 セトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキ
 シ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(
 3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾ
 リジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(2-キノリニル)-2-フラニル)エタ
 ンスルホンアミド; 2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(
 2H)-フラノン; 2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-
 (2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンア
 ミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラ
 ノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(
 2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2
 H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロ
 キシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒド
 ロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒ
 ドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-キノリ
 ニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾ
 リジン; N-メチル-N'-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エ
 タンスルホンアミド; 2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラ
 ノン; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 エタン
 スルホンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-
 イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-
 フ
 ラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フ
 ラ
 ノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセト
 キ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセト
 キ
 シ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4
 -
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-
 4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(2-キノリニル)-2-メチル
 -
 4-
 アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(2-キノ
 リ
 ニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾ
 リ
 ジン; N-メチル-N'-(2-(2-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イ
 ル)-
 エタン
 スルホンアミド; 2-(3-キノリニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン;
 2-(3-キノリニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-キノリニル)-4-[[
 フェ
 ニル
 スルホ
 ニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)エタン
 スルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)ベン
 ゼン
 スル
 ホン
 アミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)アセ
 ト
 アミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)-カル
 バ
 ミ
 ン
 酸
 エ
 チ
 ル
 エ
 ス
 テ
 ル; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-
 フ
 ラ
 ニル)ベン
 ゼ
 ン
 ア
 ミ
 ド; N-(3-トリ
 メ
 チ
 ル
 シ
 リ
 ル
 オ
 キ
 シ-4-ヒ
 ド
 ロ
 キ
 シ-5-(3-キノ
 リ
 ニ
 ル)-2-
 フ
 ラ
 ニ
 ル)-4-
 プ
 ロ
 モ
 ブ
 タ
 ン
 ア
 ミ
 ド;

10

20

30

40

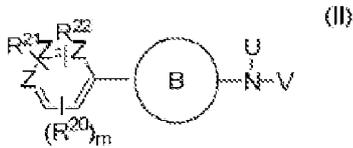
50

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-
 アセトアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)ベンズアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)スクシンイミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(3-キノリニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド; 2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン酸エチルエステル; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブタンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジノン; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモプロピルスルホンアミド; N-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; N-メチル-N'-(2-(3-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド; 2-(4-キノリニル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン; 2-(4-キノリニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン; 2-(4-キノリニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-キノリニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド; N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-キノリ

メチル-N'-(2-(4-キノリニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタン
スルホンアミド。

【0157】

本発明の別の局面は、下記式IIの構造で表される、式Iの構造で表される化合物のサブ
セットに関する：

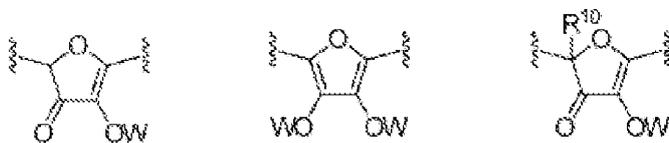


式中、ZはCおよびNからなる群より選択され；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CN、NO₂、-NO、-NH₂、-
NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、-C(O)NRR、-SOR、-SO₂R、
-SO₂NH₂、-SO₂NHRおよび-SO₂NR₂からなる群より選択され；

Rはそれぞれ独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、
置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)ア
リール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリール
アルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリ
ールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

Bは以下からなる群より選択され：



R^{10} は(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)ア
ルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅
~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20
員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび
置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

Wは水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)R、-C(O)OR、-SOR、-SO₂R、-C(O)NHRおよび-C(
O)NR₂からなる群より選択され；

Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~
C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置
換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5
~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルお
よび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

Uは水素、(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆
)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換
(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~
20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルお
よび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

Vは-NHSO₂R、-N(R)SO₂R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(S)Rおよび-C(S)ORからなる群より選択さ
れ；

UおよびVはいずれも水素ではなく；

UおよびVは一緒になって非置換環または置換環を形成しうる。

【0158】

本発明の別の局面は、下記式IIIの構造で表される、式IIの構造で表される化合物のサ
ブセットに関する：

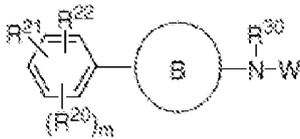
10

20

30

40

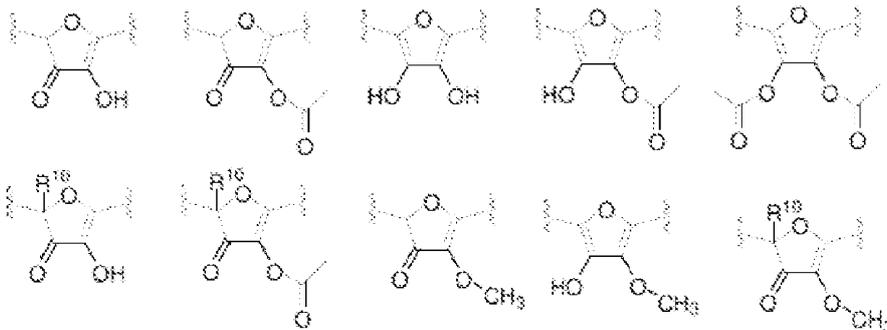
(III)



R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-NO、-NH₂、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、-C(O)NRRなどからなる群より選択され、Rはそれぞれ独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリーール、置換(C₅~C₂₀)アリーール、(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、5~20員ヘテロアリーール、置換5~20員ヘテロアリーール、6~26員ヘテロアリーールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリーールアルキルであり；

10

Bは以下からなる群より選択され：



20

R^{10} は水素、(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリーール、置換(C₅~C₂₀)アリーール、(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、5~20員ヘテロアリーール、置換5~20員ヘテロアリーール、6~26員ヘテロアリーールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリーールアルキルからなる群より選択され；

R^{30} は水素、(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリーール、置換(C₅~C₂₀)アリーール、(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、5~20員ヘテロアリーール、置換5~20員ヘテロアリーール、6~26員ヘテロアリーールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリーールアルキルからなる群より選択され；

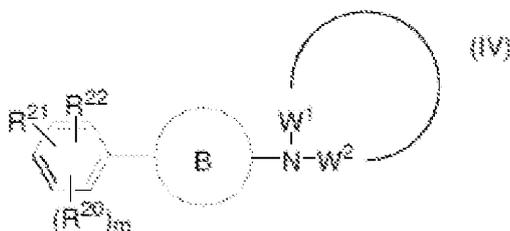
30

Wは水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)R、-C(O)OR、-SOR、-SO₂R、-C(O)NHR、-C(O)NR₂からなる群より選択され、Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリーール、置換(C₅~C₂₀)アリーール、(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリーールアルキル、5~20員ヘテロアリーール、置換5~20員ヘテロアリーール、6~26員ヘテロアリーールアルキルまたは置換6~26員ヘテロアリーールアルキルである。

【0159】

本発明の別の局面は、下記式IVの構造で表される、式IIIの構造で表される化合物のサブセットに関する：

40



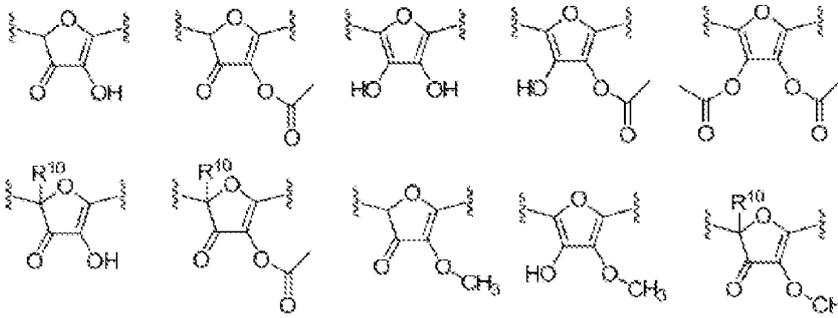
式中、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-NO、-NH₂、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHRおよび-C(O)NRR

50

からなる群より選択され;

Rはそれぞれ独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルまたは置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され;

Bは以下からなる群より選択され:



10

R¹⁰は(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され;

20

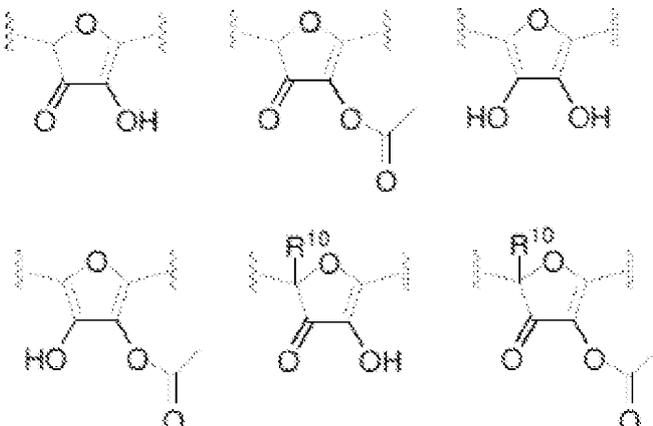
W¹およびW²は独立してアルキル、ハロアルキル、-C(O)R、-C(O)OR、-SOR、-SO₂R、-C(O)NHRおよび-C(O)NR₂からなる群より選択され;

Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【0160】

本発明の別の局面は、下記式の構造で表される化合物のサブセットに関する。

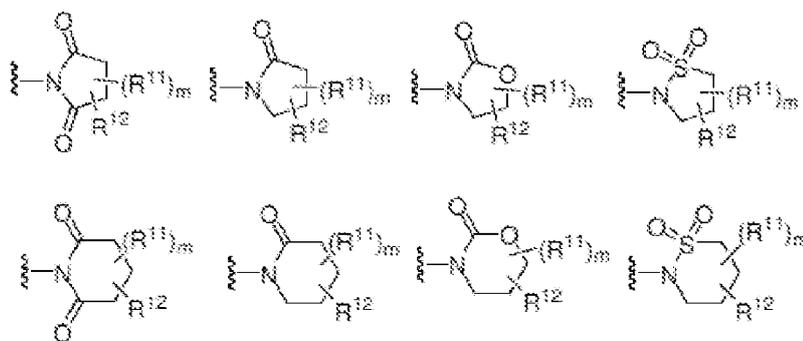
30



40

【0161】

本発明の関連する局面は、式IVの構造で表される化合物のサブセットに関し、ここでW¹およびW²は一緒になって、下記式からなる群より選択される非置換環または置換環を形成し:

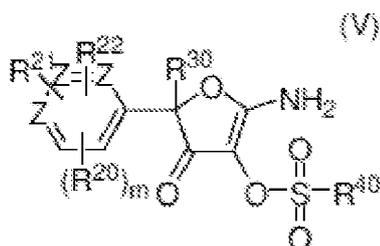


式中、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R$ 、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、置換 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキルおよび置換 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキルからなる群より選択される。

10

【0162】

本発明の関連する局面は、下記式Vの構造で表される、式Iの構造で表される化合物のサブセットに関する：



20

式中、ZはCおよびNからなる群より選択され；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立してH、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR$ および $-C(O)NRR$ からなる群より選択され；

Rはそれぞれ独立して $(C^1 \sim C_5)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、置換 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

30

R^{30} は水素、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、置換 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

R^{40} は $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、置換 $(C_5 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、置換 $(C_6 \sim C_{26})$ アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルおよび置換6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

40

【0163】

本発明の一局画は、細胞中の少なくとも1つのプロリルヒドロキシラーゼのレベルまたは活性を調節する方法であって、該細胞と、有効量の先に記載されかつ式I~Vのいずれかに包含される化合物または塩とを接触させる段階を含む、方法に関する。別の局面は、少なくとも1つの前記プロリルヒドロキシラーゼがプロリル-4-ヒドロラーゼである方法に関する。

【0164】

50

本発明の一局面は、対象中の少なくとも1つのプロリルヒドロキシラーゼのレベルまたは活性を調節する方法であって、該対象に、治療有効量の先に記載されかつ式I~Vのいずれかに包含される化合物または塩とを接触させる段階を含む、方法に関する。別の局面は、少なくとも1つの前記プロリルヒドロキシラーゼがプロリル-4-ヒドロラーゼである方法に関する。

【0165】

本発明の特定の局面は、以下からなる群より選択される、式IVで表される化合物を含む：

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド；
 N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド；
 N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド；
 N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン； および
 N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド。

10

20

【0166】

本発明の特定の局面は、以下からなる群より選択される、式IVで表される化合物を含む：

N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-プロモブタンアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-プロモプロピルスルホンアミド；
 N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン； および
 N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド。

30

40

【0167】

本発明の特定の局面は、以下からなる群より選択される、式IVで表される化合物を含む：

50

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスル
 ホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスル
 ホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンス
 ルホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミ
 ド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン
 酸エチルエステル;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミ
 ド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブ
 タンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジ
 ノン;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイ
 ミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモブ
 ロピルスルホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキ
 シド-イソチアゾリジン; および
 N-メチル-N'-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-
 エタンスルホンアミド。

10

20

【0168】

本発明の特定の局面は、以下からなる群より選択される、式IVで表される化合物を含む
 :

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-5-アミノ-3(2H)-フラノン;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-メタンスル
 ホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスル
 ホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンゼンス
 ルホンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-アセトアミ
 ド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-カルバミン
 酸エチルエステル;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-ベンズアミ
 ド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-4-プロモブ
 タンアミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-2-ピロリジ
 ノン;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-スクシンイ
 ミド;
 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-3-プロモブ
 ロピルスルホンアミド;

30

40

50

N-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン; および

N-メチル-N'-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン-5-イル)-エタンスルホンアミド。

【0169】

本発明の化合物を含む組成物の治療用途

いくつかの局面では、本発明は、対象において細胞増殖障害の処置、抑制、予防、重症度減少、危険性減少または阻害を行うための、本明細書に記載の化合物、またはその異性体、代謝産物、互変異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形、結晶、N-オキシド、水和物、あるいはその任意の組み合わせの使用を提供する。

10

【0170】

薬学的組成物

本発明の関連する局面は、上記の本発明の化合物を含む、薬学的組成物を含む組成物に関する。本発明の一局は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と治療有効量の上記で開示される化合物または塩とを含む、薬学的組成物に関する。本発明のさらに別の局面は、経口用途および静脈内用途における使用ならびに移植可能材料中での使用のための、前述の化合物の薬学的調剤のための方法に関する。

【0171】

本発明の別の局面は、上記で同定された本発明の1つもしくは複数の化合物を含有する薬学的組成物を含む、薬学的組成物に関する。

20

【0172】

通常、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩と薬学的に許容される担体とを含む。「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の好適な補助剤、担体、賦形剤または安定剤を意味し、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁液剤、乳剤または移植可能円板などの固体形態または液体形態で存在しうる。

【0173】

通常、本組成物は有効化合物約0.01~99パーセント、好ましくは約20~75パーセントを補助剤、担体および/または賦形剤と共に含有する。個々の必要性は異なりうるが、各成分の有効量の最適範囲の決定は当技術分野の技能の範囲内である。通常の投与量は約0.01~約100mg/kg体重を含む。好ましい投与量は約0.1~約100mg/kg体重を含む。最も好ましい投与量は約1~約100mg/kg体重を含む。本発明の化合物の投与のための処置レジメンも、当業者は容易に決定することができる。すなわち、用量の投与頻度およびサイズを日常的な最適化によって、好ましくは任意の副作用を最小化しながら確立することができる。

30

【0174】

剤形

固体単位剤形は従来の種類剤形でありうる。固体形態は、本発明の化合物ならびに担体、例えば潤滑剤、およびラクトース、スクロースまたはコーンスターチなどの不活性充填剤を含有する、普通のゼラチン型などのカプセル剤などでありうる。別の態様では、これらの化合物を、ラクトース、スクロースまたはコーンスターチなどの従来錠剤基剤と、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤、コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはアルギン酸などの崩壊剤、およびステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤との組み合わせによって錠剤化する。

40

【0175】

錠剤、カプセル剤などはトラガントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤; リン酸二カルシウムなどの賦形剤; コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤; ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤; およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味料を含有してもよい。単位剤形がカプセル剤である場合、上記種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有しうる。

【0176】

任意的なコーティング

50

各種の他の材料がコーティングとして、または単位剤形の物理的形態を変更するために存在しうる。例えば、錠剤をセラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップ剤は、有効成分以外にも、甘味料としてのスクロース、保存料としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素、ならびにサクランボ味またはオレンジ味などの香味料を含有しうる。

【0177】

賦形剤

治療用経口投与では、これらの有効化合物を賦形剤と共に組み入れて、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤などの形態で使用することができる。そのような組成物および製剤は少なくとも0.1%の有効化合物を含有するはずである。当然、これらの組成物中の該化合物の割合は変動しうるものであり、好都合には単位の重量の約2%~約60%でありうる。そのような治療上有用な組成物中の有効化合物の量は、好適な投与量が得られる量である。本発明の好ましい化合物は、経口投与単位が有効化合物約1mg~800mgを含有するように調製される。

【0178】

投与様式

本発明の有効化合物は、例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与されてもよく、硬シェルカプセル剤または軟シェルカプセル剤に封入されてもよく、錠剤として圧縮されてもよく、食事と共に直接取り込まれてもよい。

【0179】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されているべきであり、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的であるべきである。形態は製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抗するよう保存されるべきである。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。

【0180】

本発明の化合物または薬学的組成物は、薬学的補助剤、担体または賦形剤を伴う生理学的に許容される希釈剤中のこれらの材料の溶液または懸濁液による注射用剤形として投与してもよい。そのような補助剤、担体および/または賦形剤としては、界面活性剤および他の薬学的かつ生理学的に許容される成分の添加を伴うかまたは伴わない、水および油などの滅菌液体が挙げられるがそれに限定されない。油の例としては、石油、動物、植物または合成起源の油、例えばピーナッツ油、大豆油または鉱油がある。一般に、水、生理食塩水、ブドウ糖および関連する糖の水溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが、特に注射液剤用に好ましい液体担体である。

【0181】

移植用に好適な薬学的形態としてはポリカルボキシフェノキシプロパン-セバシン酸(pC PP:SA)ポリマー、ポリ(D,L-乳酸)、ポリヒドロキシ酪酸、リジンジイソシアネート(LDI)-グリセリンポリウレタン、およびポリ(D-Lラクチド-co-グリコリド)の滅菌ウェーハが挙げられる。いずれの場合でも、形態は無菌であるべきであり、脳内での外科移植に好適な寸法のウェーハまたは円板であるべきである。ポリマーは製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抗するよう保存されるべきである。ウェーハは24時間~6ヶ月の範囲で生分解性であるべきである。

【0182】

一局面では、本発明は、本発明の方法のいずれかにおける使用のための、本明細書に記載の任意の局面を含む化合物および組成物を提供する。一局面では、当業者が理解するように、本発明の化合物またはそれを含む組成物の使用は、対象における所望の応答を阻害、抑制、増強または刺激する上で有用性を示す。別の態様では、本組成物は、本発明の化

10

20

30

40

50

合物が投与される特定の用途にその活性が有用であるさらなる有効成分をさらに含むうる。

【0183】

本発明のモジュレーター化合物を含む薬学的組成物

通常、治療用組成物は製造および貯蔵条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、高薬物濃度に好適な溶液、マイクロエマルジョン、リポソームまたは他の規則構造として調剤することができる。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにその好適な混合物を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含むことでもたらすことができる。さらに、モジュレーターを時間放出製剤として、例えば緩徐放出ポリマーを含む組成物として投与することができる。有効化合物は、急速な放出に対して該化合物を保護する担体と共に、移植片およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤として調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、およびポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(PLG)などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製用の多くの方法は特許化されているか、または当業者に一般に公知である。

10

20

【0184】

投与様式は、経腸送達では経口でありうるし、経鼻送達では鼻腔内でありうるし、血液脳関門を通じた送達では静脈内でありうる。くも膜下腔内、筋肉内、気管支内、直腸内、眼内および腔内送達を含むがそれに限定されない、当技術分野において公知の他の投与様式を使用してもよい。

【0185】

モジュレーター化合物は小腸送達用の経口投与組成物として投与することができる。小腸送達用のそのような経口投与組成物は当技術分野において周知であり、耐胃液性の錠剤またはカプセル剤を一般に含む(Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Chapter 89 (1980); Digenis et al, J. Pharm. Sci., 83:915-921 (1994); Vantini et al, Clinica Terapeutica, 145:445-451 (1993); Yoshitomi et al, Chem. Pharm. Bull., 40:1902'1905 (1992); Thoma et al, Pharmazie, 46:331-336 (1991); Morishita et al, Drug Design and Delivery, 7:309-319 (1991); およびLin et al, Pharmaceutical Res., 8:919'924 (1991)); いずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

30

【0186】

錠剤は、酢酸フタル酸セルロースまたは酢酸テレフタル酸セルロースなどの化合物の添加によって耐胃液性になる。

【0187】

カプセル剤は、密接結合モジュレーター化合物がゼラチンの硬いもしくは軟らかい可溶性の入れ物または殻に封入された固体剤形である。カプセル剤の製造において使用されるゼラチンはコラーゲン性材料から加水分解により得られる。ゼラチンには2種類存在する。A型は、ブタ皮膚から酸処理によって誘導され、B型は、骨および動物皮膚からアルカリ処理によって得られる。硬ゼラチンカプセルの使用によって、個々の対象に最善であると考えられる正確な投与量レベルで密着結合モジュレーター化合物またはその組み合わせを処方する選択が可能になる。硬ゼラチンカプセルは2つの部分からなり、一方が他方の上を滑るように進み、これにより密着結合モジュレーター化合物が完全に包囲される。これらのカプセルは、モジュレーター化合物、またはモジュレーター化合物を含有する耐胃液性ビーズをカプセルのより長い端部に導入した後、キャップ上を滑らせることで満たされ

40

50

る。硬ゼラチンカプセルの大部分はゼラチン、FD&C着色料、および時として二酸化チタンなどの乳白剤から作製される。USPは、この目的でのゼラチンが、製造中の分解を防止するために二酸化硫黄0.15%(w/v)を含有することを許可している。

【0188】

本発明において、小腸送達用の経口投与組成物は、水性緩衝剤を含有する液体組成物も含み、水性緩衝剤は、モジュレーター化合物が胃内の胃液によって著しく不活性化されることを防ぐことでモジュレーター化合物を小腸に活性形態で到達させる。本発明において使用可能であるそのような水性緩衝剤の例としては炭酸水素緩衝液(pH 5.5~8.7、好ましくは約pH 7.4)が挙げられる。

【0189】

経口投与組成物が液体組成物である場合、安定性の問題を最小限にするために投与直前に組成物を調製することが好ましい。この場合、液体組成物は、凍結乾燥した密着結合モジュレーター化合物を水性緩衝剤に溶解させることで調製することができる。小腸送達用の経口投与組成物は、水性緩衝剤を含有してもよい液体組成物も含み、水性緩衝剤は、治療薬および密着結合モジュレーター化合物が胃内の胃液によって著しく不活性化されることを防ぐことで生物学的に有効な成分および密着結合モジュレーター化合物を小腸に活性形態で到達させる。本発明において使用可能であるそのような水性緩衝剤の例としては炭酸水素緩衝液(pH 5.5~8.7、好ましくは約pH 7.4)が挙げられる。

10

【0190】

経口投与組成物が液体組成物である場合、安定性の問題を最小限にするために投与直前に組成物を調製することが好ましい。この場合、液体組成物は、凍結乾燥した治療薬および密着結合モジュレーター化合物を水性緩衝剤に溶解させることで調製することができる。

20

【0191】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて先に列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に組み入れた後、濾過滅菌を行うことで調製することができる。分散液剤は一般に、塩基性分散媒および上記で列挙した必要な他の成分を含有する滅菌媒体に有効化合物を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製において使用される滅菌粉末について、好ましい調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

30

【0192】

「経鼻」送達組成物と「経腸」送達組成物との違いは、後者が胃内の有効薬剤の酸性分解を防ぐために耐胃酸性を有さなければならない一方で、前者が粘液線毛クリアランスを減少させかつ経鼻投与薬剤の再現可能なバイオアベイラビリティを実現するために直径約50-110μmを有する水溶性ポリマーを一般に含むという点にある。

【0193】

「静脈内」送達組成物と「経鼻」送達組成物および「経腸」送達組成物の両方との違いは、「静脈内」送達組成物においては耐胃酸性または水溶性ポリマーが必要ないという点にある。

40

【0194】

経鼻送達用の経鼻投与組成物は当技術分野において周知である。一般に、そのような経鼻投与組成物は、経鼻投与用ペプチドの担体として役立つ(Davis, In: Delivery Systems for Peptide Drugs, 125:1-21 (1986))、薬学的剤形を調製するためにのみ使用されている水溶性ポリマー(Martin et al, In: Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences, 3rd Ed., pages 592-638 (1983))を含む。ポリマーマトリックスに埋め込まれたペプチドの経鼻吸収は、鼻粘液線毛クリアランスの遅延を通じて増強されることが示されている(Illum et al, Int. J. Pharm., 46:261-265 (1988E))。他のありうる増強機構としては、ペプチド吸収の濃度勾配の増大または拡散経路の減少が挙げられる(Ting et al, Pharm. Res., 9:1330-1335 (1992))。しかし、粘液線毛クリアランス速度の減

50

少は、経鼻投与される全身用薬の実現、または再現可能なバイオアベイラビリティに向けての良好なアプローチであると予想された(Gonda et al, Pharm. Res., 7:69-75 (1990))。直径約50 μ mの微粒子は鼻腔内に沈着すると予想されており(Bjork et al, Int. J. Pharm., 62:187-192 (1990E); およびIllum et al, Int. J. Pharm., 39:189-199 (1987)、一方、直径10 μ m未満の微粒子は鼻の濾過系を逃れて下気道内に沈着しうる。直径が200 μ mよりも大きい微粒子は経鼻投与後に鼻内に保持されない(Lewis et al, Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater., 17:280-290 (1990))。

【0195】

使用される特定の水性ポリマーは、本発明に決定的に重要であるということではなく、経鼻剤形に使用される周知の水性ポリマーのいずれかより選択することができる。経鼻送達に有用な水性ポリマーの典型例はポリビニルアルコール(PVA)である。この材料は膨潤性の親水性ポリマーであり、その物性は分子量、加水分解度、架橋密度および結晶性に依存する(Peppas et al, In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 3:109-131 (1987 E)。PVAは相分離、噴霧乾燥、噴霧埋め込みおよび噴霧高密度化を通じた分散材料のコーティングにおいて使用することができる(Ting et al, supra)。

10

【0196】

本発明のモジュレーター化合物を含む「皮膚」送達組成物は、添加される成分が治療薬または免疫原性薬の経皮送達に有害な影響を与えない限り、治療薬または免疫原性薬以外にも、香料、クリーム、軟膏、着色料および他の化合物を含みうる。従来の薬学的に許容される乳化剤、界面活性剤、懸濁化剤、抗酸化剤、浸透圧改善剤、増量剤、希釈剤および保存料を加えてもよい。水性ポリマーを担体として使用してもよい。

20

【0197】

使用される特定の治療薬または免疫原性薬は、本発明に決定的に重要であるということではなく、例えば、サイズまたは電荷にかかわらず経細胞経路を通じる以外では吸収されない任意の薬物化合物、生物活性ペプチド、ワクチン、または任意の他の部分でありうる。

【0198】

組成物中の有効化合物の量は、個人の疾患状態、年齢、性別および体重などの要因に応じて異なりうる。最適な治療応答を与えるように投与レジメンを調整することができる。例えば、単一のボラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、あるいは、治療状況の逼迫に従って用量を比例的に減少または増加させてもよい。投与を容易にしかつ投与量を均一にするために、単位剤形で非経口組成物を調剤することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、処置される哺乳動物対象用の単位剤形として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算される所定量の活性化合物を、所要の薬学的担体を伴って含む。本発明の単位剤形の規格は、(a) 有効化合物の独自の特性、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 個人における感受性の処置用にそのような有効化合物を調剤する分野に内在的な限界、により決定づけられかつそれに直接依存する。

30

【0199】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性のあるすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。一態様では、担体は非経口投与に好適である。担体は中枢神経系への投与(例えば脊髄内または脳内投与)に好適でありうる。あるいは、担体は静脈内、腹腔内または筋肉内投与に好適でありうる。別の態様では、担体は経口投与に好適である。薬学的に許容される担体としては、滅菌水溶液または水性分散液、および滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。薬学的に有効な物質用のそのような媒体および薬剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤は、有効化合物と適合しない場合を除いて、本発明の薬学的組成物中でのその使用が想定される。補助的な有効化合物も本組成物に組み入れることができる。

40

【0200】

本発明の特定の局面を詳細に説明してきたが、当業者は、本開示の教示全体に照らして

50

、これらの詳細の様々な修正および代替案を開発することができることを認識するであろう。したがって、開示される特定の取り決めは、単に例示的であると意図されており、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は、添付される特許請求の範囲の全体およびその任意の等価物によって示される。

【実施例】

【0201】

前述の説明は以下の代表的実施例との関連でよりよく理解することができる。これらの実施例は、本発明の原理的な方法および組成物を例示する目的で提示されるものであり、限定のために提示されるものではない。本開示を読んだ後の当業者には、様々な他の例が、本発明の真意および範囲を逸脱することなく明らかであろう。すべてのそのような他の例は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるように意図されている。

10

【0202】

一般的な材料および方法

別途指示がない限り、すべての部は重量比であり(例えば% w/w)、温度は摂氏度()である。

【0203】

一般的化学手順

融点をHoover融点測定装置で決定し、未補正とした。化合物の赤外(IR)スペクトルをMattson Satellite FTIR上のKBrディスクにおいて cm^{-1} 単位で記録した。 ^1H および ^{13}C スペクトルをBruker Avance III DPX 300MHz機器上でDMSO- d_6 単位で記録した。 ^{19}F スペクトルをBruker Avance III 600(564.6MHz)上でDMSO d_6 単位で記録した。化学シフトを、テトラメチルシランを内部標準として百万分率()で表した。質量分析をUniversity of Cincinnati Mass Spectrometry facilityにおいてThermo Scientific LTQ-FT上で行った。化合物の純度を、Waters 2695分離モジュールおよび2487二重吸光度検出器をNovaPak C18 4 μm 3.9x150mmカラムと共に使用してHPLCでモニタリングした。移動相は30分勾配を使用するアセトニトリル/ H_2O からなるものとした。すべての化合物は 95%であった。微量分析をAtlantic Microlab Inc.が行ったところ、すべての化合物が $\pm 0.4\%$ にあることがわかった。すべての試薬はSigma-Aldrichの試薬とした。LogS、LogP、Log BBB、ヒト腸吸収、p-糖タンパク質分類、CYP 2C9 pKi、hERG pIC50、CYP 2D6親和性分類、経口CNSスコア、静脈内CNSスコア、分子量、屈曲性および総極性表面積を、StarDrop 5.1.1リリースビルド178を使用して計算した。

20

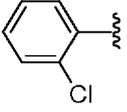
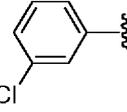
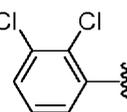
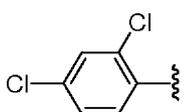
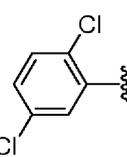
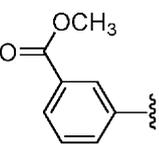
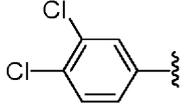
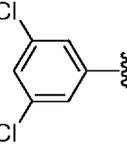
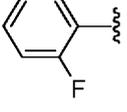
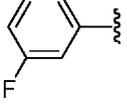
30

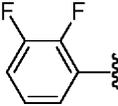
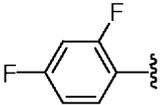
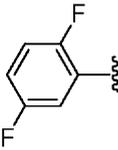
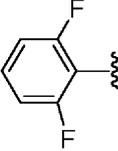
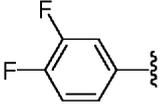
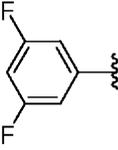
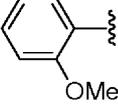
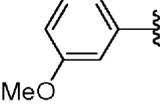
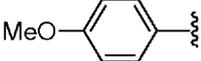
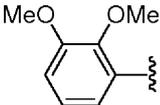
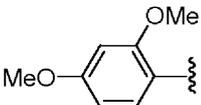
【0204】

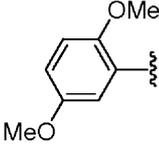
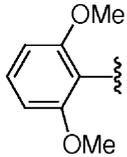
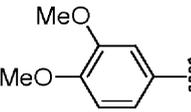
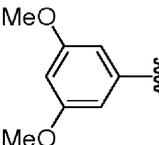
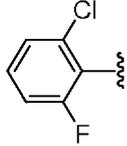
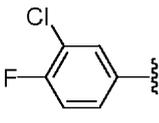
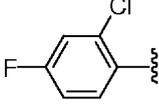
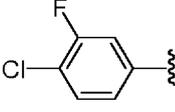
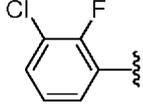
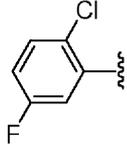
スキーム1は、これらの反応の概要を表すために使用される合成反応を示す。表1は、式Ia、IbおよびIIaの「 Ar^1 」または「 Ar^2 」として組み込まれるアリアル化合物の非制限的リストである。表1Aおよび表2は、本出願において開示される種々の主要化合物の構造、名称および数字を示す。

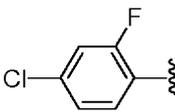
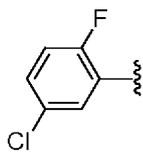
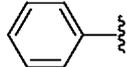
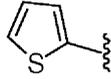
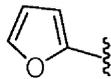
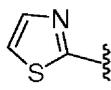
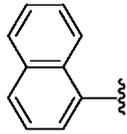
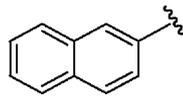
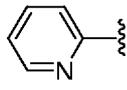
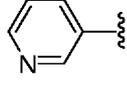
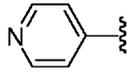
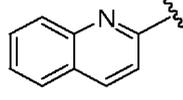
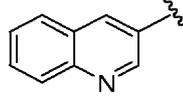
【0205】

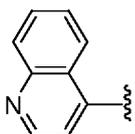
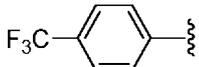
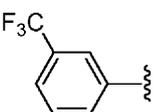
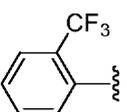
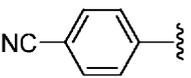
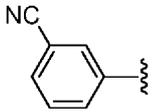
(表1)

化合物	構造	Ar ¹ または Ar ²	
a		2-クロロフェニル	
b		3-クロロフェニル	
c		4-クロロフェニル	10
d		2,3-ジクロロフェニル	
e		2,4-ジクロロフェニル	
f		2,5-ジクロロフェニル	20
g		3-カルボキシメチルフェニル	
h		3,4-ジクロロフェニル	30
i		3,5-ジクロロフェニル	
j		2-フルオロフェニル	
k		3-フルオロフェニル	40

化合物	構造	Ar ¹ または Ar ²	
l		4-フルオロフェニル	
m		2,3-ジフルオロフェニル	
n		2,4-ジフルオロフェニル	10
o		2,5-ジフルオロフェニル	
p		2,6-ジフルオロフェニル	20
q		3,4-ジフルオロフェニル	
r		3,5-ジフルオロフェニル	
s		2-メトキシフェニル	30
t		3-メトキシフェニル	
u		4-メトキシフェニル	
v		2,3-ジメトキシフェニル	40
w		2,4-ジメトキシフェニル	

化合物	構造	Ar ¹ またはAr ²	
x		2,5-ジメトキシフェニル	
y		2,6-ジメトキシフェニル	10
z		3,4-ジメトキシフェニル	
aa		3-5-ジメトキシフェニル	
ab		2-クロロ-6-フルオロフェニル	20
ac		3-クロロ-4-フルオロフェニル	
ad		2-クロロ-4-フルオロフェニル	30
ae		4-クロロ-3-フルオロフェニル	
af		3-クロロ-2-フルオロフェニル	
ag		2-クロロ-5-フルオロフェニル	40

化合物	構造	Ar ¹ またはAr ²	
ah		4-クロロ-2-フルオロフェニル	
ai		5-クロロ-2-フルオロフェニル	10
aj		Ph	
ak		2-チオフェン	
al		2-フラン	
am		2-チアゾール	20
an		1-ナフチル	
ao		2-ナフチル	
ap		2-ピリジル	30
aq		3-ピリジル	
ar		4-ピリジル	
as		2-キノリニル	
at		3-キノリニル	40

化合物	構造	Ar ¹ またはAr ²	
au		4-キノリニル	
av		4-トリフルオロメチルフェニル	
aw		3-トリフルオロメチルフェニル	10
ax		2-トリフルオロメチルフェニル	
ay		4-シアノフェニル	
az		3-シアノフェニル	20

【 0 2 0 6 】

(表 1 A)

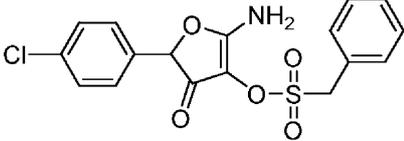
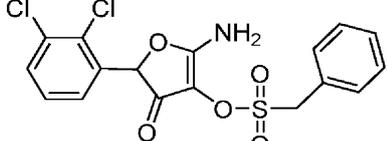
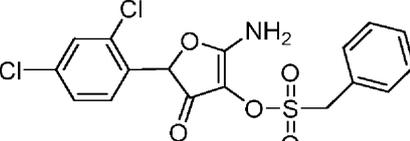
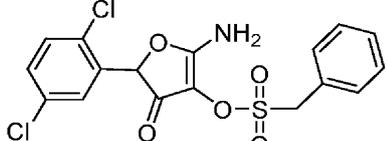
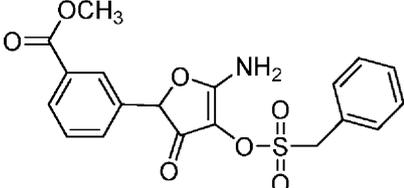
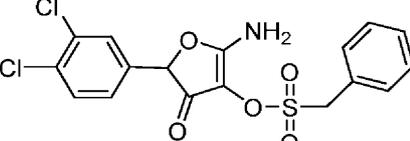
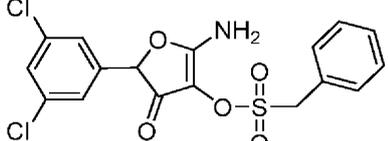
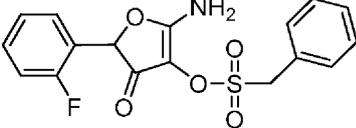
化合物	構造	名称
1c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[メチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
2c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[エチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
3c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
4c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
5c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-ブチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
6c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピル-2-メチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
7c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
8a		2-(2-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
8b		2-(3-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン

10

20

30

40

化合物	構造	名称
8c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8d		2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8e		2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8f		2-(2,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8g		2-(3-カルボキシメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8h		2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8i		2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8j		2-(2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

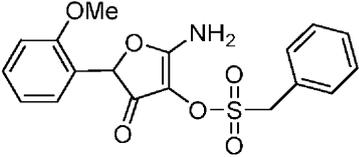
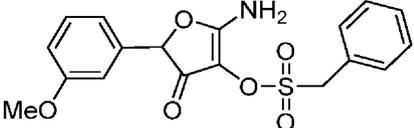
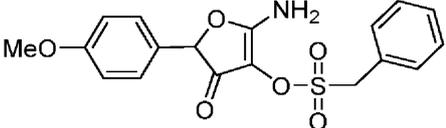
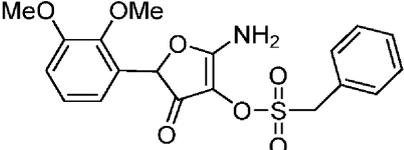
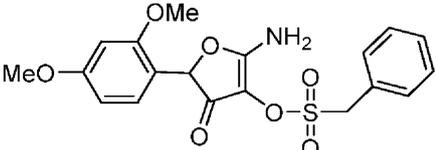
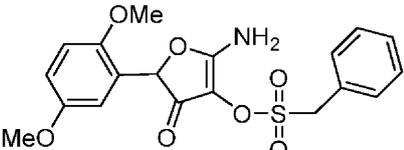
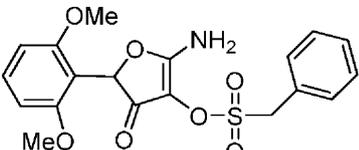
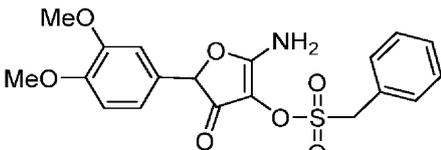
10

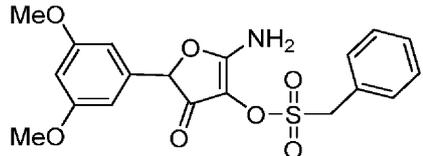
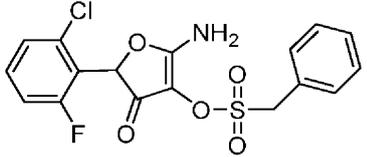
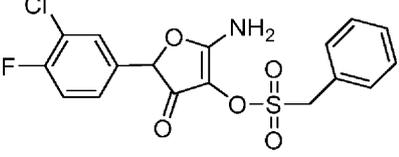
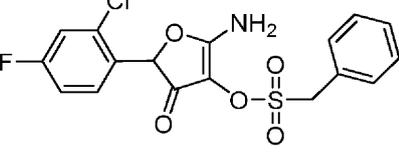
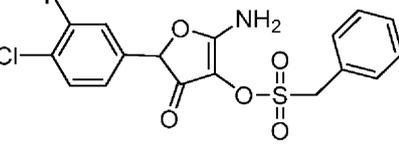
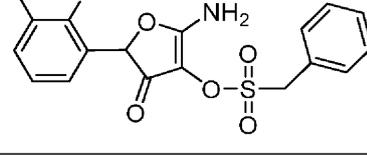
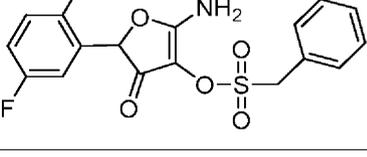
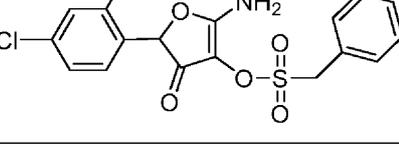
20

30

40

化合物	構造	名称	
8k		2-(3-フルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8l		2-(4-フルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	10
8m		2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8n		2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	20
8o		2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8p		2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	30
8q		2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8r		2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	40

化合物	構造	名称	
8s		2-(2-メトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8t		2-(3-メトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	10
8u		2-(4-メトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8v		2-(2,3-ジメトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	20
8w		2-(2,4-ジメトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8x		2-(2,5-ジメトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	30
8y		2-(2,6-ジメトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8z		2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	40

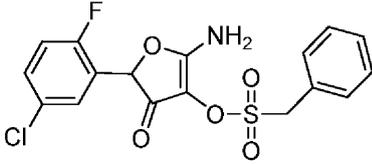
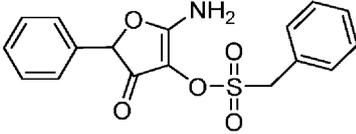
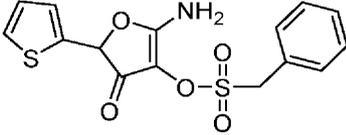
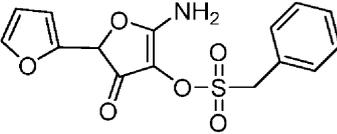
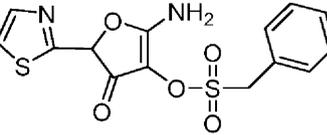
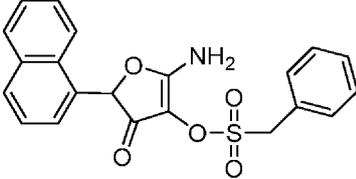
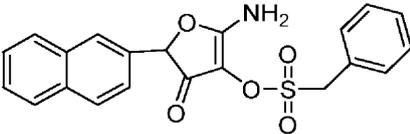
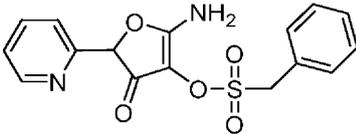
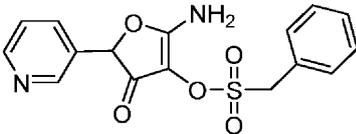
化合物	構造	名称
8aa		2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ab		2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ac		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ad		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ae		2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8af		2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ag		2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ah		2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

10

20

30

40

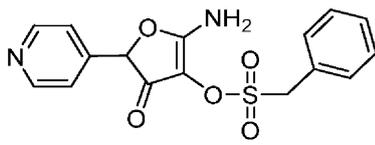
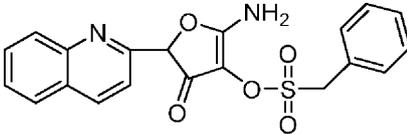
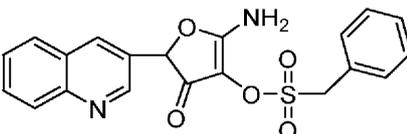
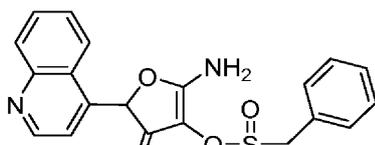
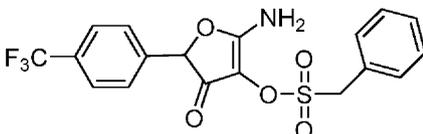
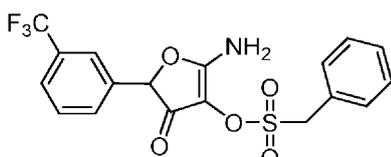
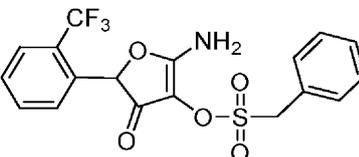
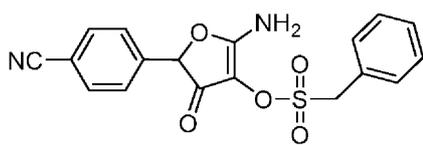
化合物	構造	名称
8ai		2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8aj		2-(フェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ak		2-(2-チオフェン)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8al		2-(2-フランニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8am		2-(2-チアゾリル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8an		2-(1-ナフチル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ao		2-(2-ナフチル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8ap		2-(2-ピリジル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
8aq		2-(3-ピリジル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

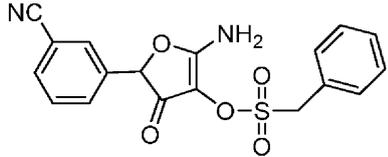
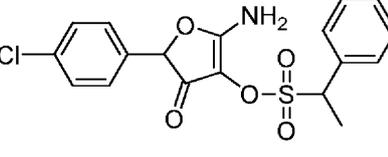
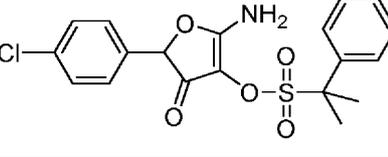
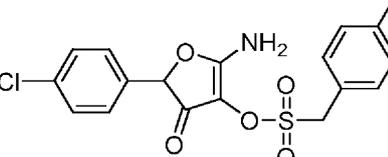
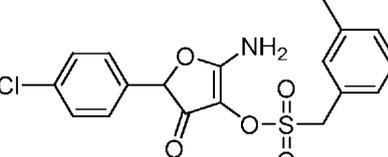
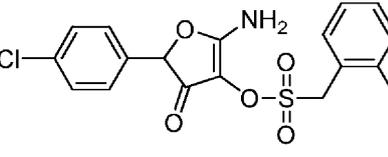
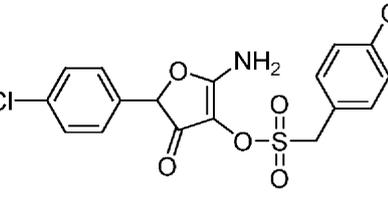
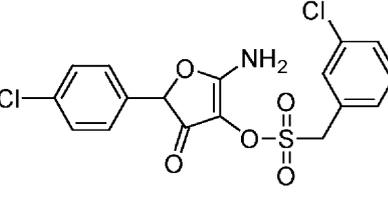
10

20

30

40

化合物	構造	名称	
8ar		2-(4-ピリジル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8as		2-(2-キノリニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	10
8at		2-(3-キノリニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8au		2-(4-キノリニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	20
8av		2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8aw		2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	30
8ax		2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	
8ay		2-(4-ニトリルフェニル)-4- [[フェニルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン	40

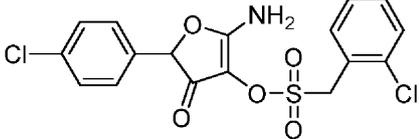
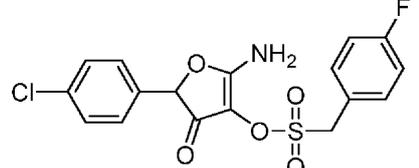
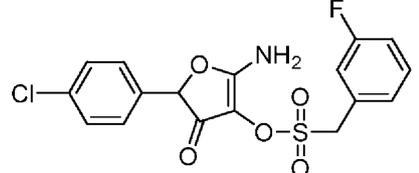
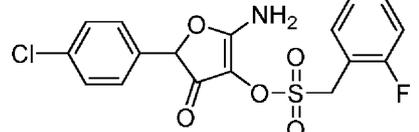
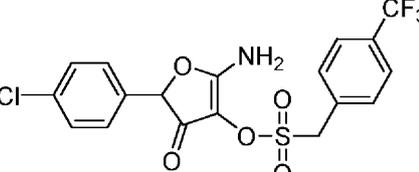
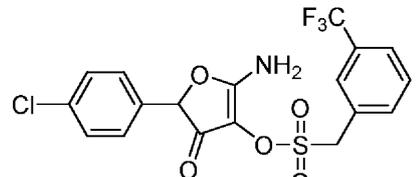
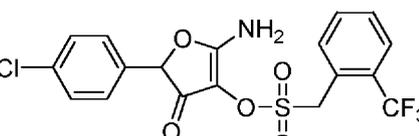
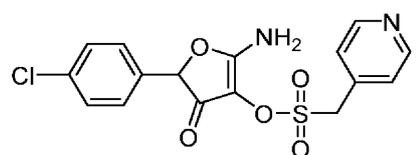
化合物	構造	名称
8az		2-(3-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
9c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-フェニルエチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
10c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-メチル-1-フェニルエチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
11c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
12c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
13c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
14c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
15c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン

10

20

30

40

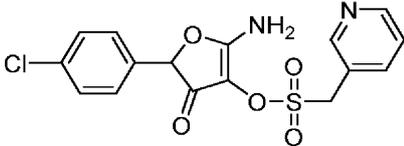
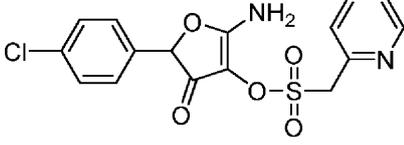
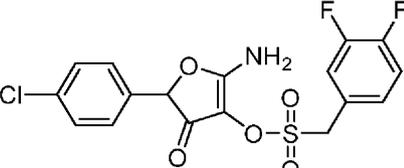
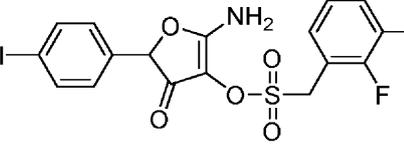
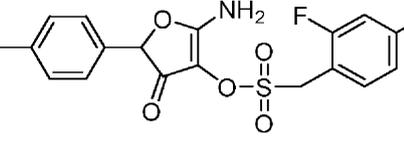
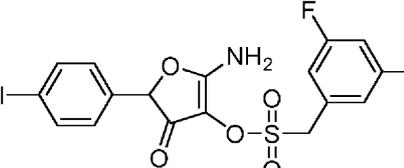
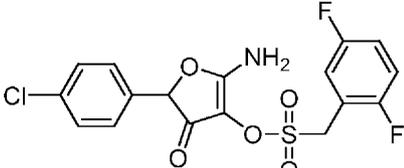
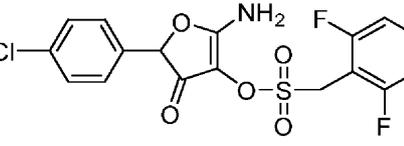
化合物	構造	名称
16c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
17c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
18c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
19c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
20c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
21c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
22c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
23c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

10

20

30

40

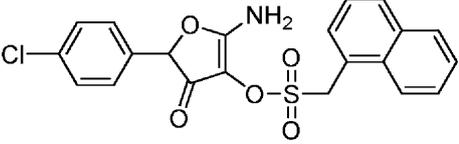
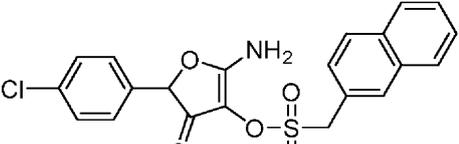
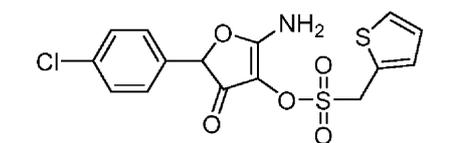
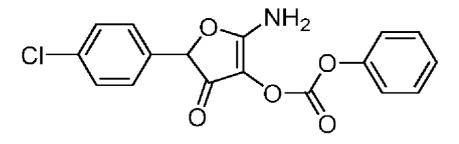
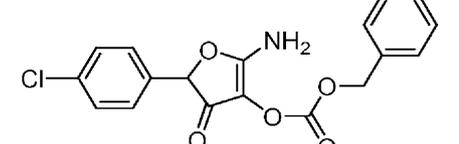
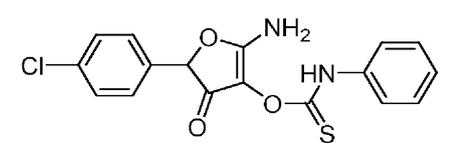
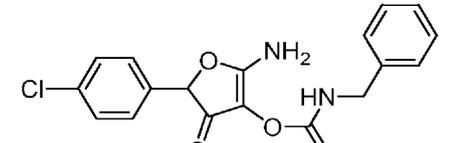
化合物	構造	名称
24c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
25c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
26c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3,4-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
27c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,3-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
28c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,4-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
29c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3,5-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
30c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,5-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
31c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,6-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

10

20

30

40

化合物	構造	名称
32c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1- ナフチルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
33c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2- ナフチルメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
34c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2- チオフェンメチルスルホニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
35c		2-(4-クロロフェニル)-4- [[フェノキシカルボニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
36c		2-(4-クロロフェニル)-4- [[ベンジルオキシカルボニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
37c		2-(4-クロロフェニル)-4- [[フェニルアミノチオカルボニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン
38c		2-(4-クロロフェニル)-4- [[ベンジルアミノチオカルボニル]オキシ]- 5-アミノ-3(2H)-フラノン

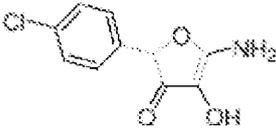
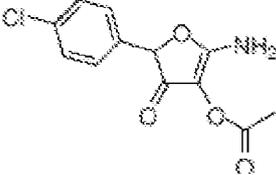
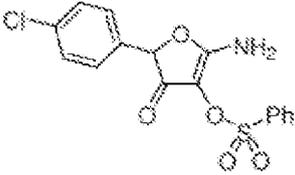
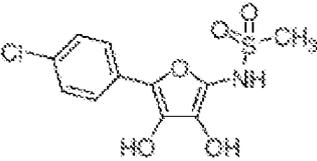
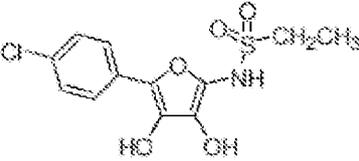
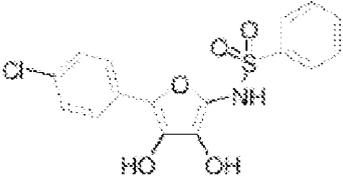
10

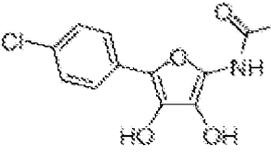
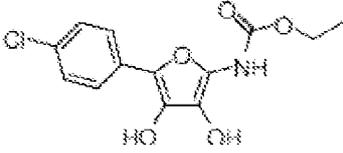
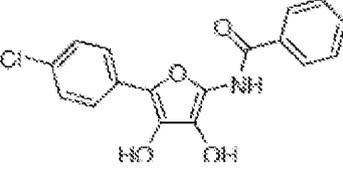
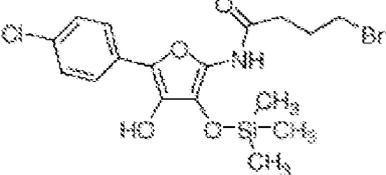
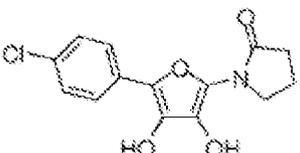
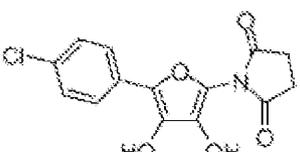
20

30

【 0 2 0 7 】

(表2) 重要な化合物の構造

構造	名称	化合物	
	5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン	1c	
	2-(4-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン	2c	10
	2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン	3c	
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フランイル)メタンスルホンアミド	4c	20
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フランイル)エタンスルホンアミド	5c	
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フランイル)ベンゼンスルホンアミド	6c	30

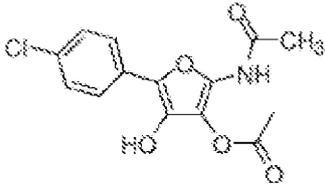
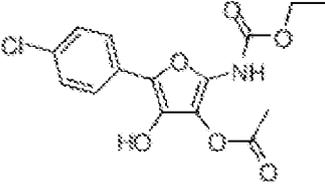
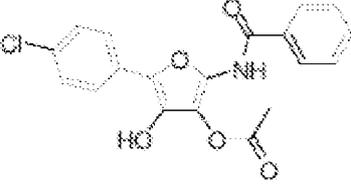
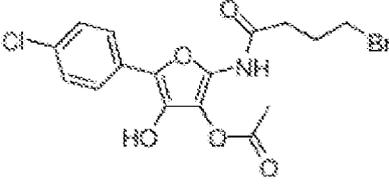
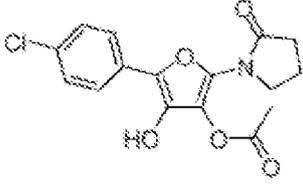
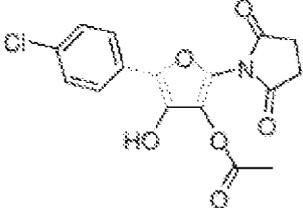
構造	名称	化合物
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド	7c
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル	8c
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド	9c
	N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-ブロモブタンアミド	10c
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン	11c
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド	12c

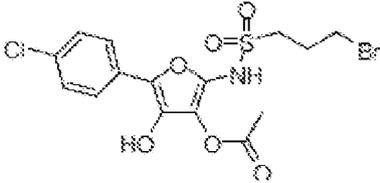
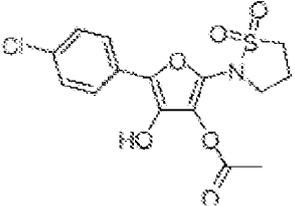
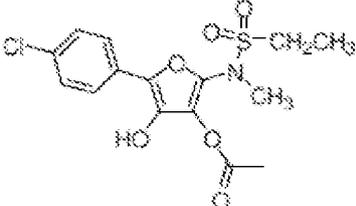
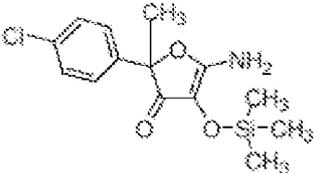
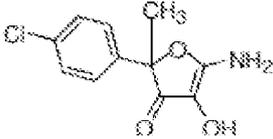
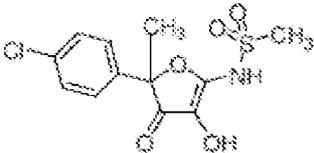
10

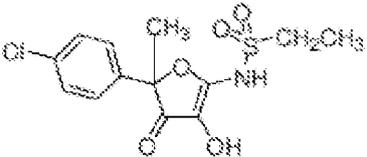
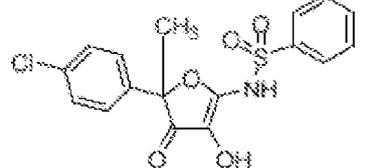
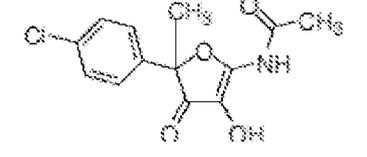
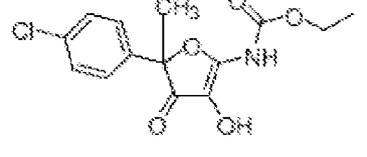
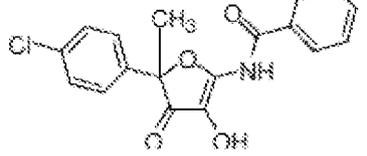
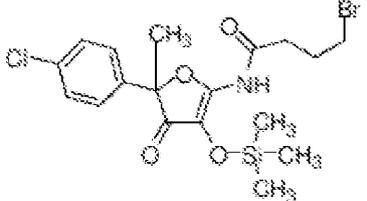
20

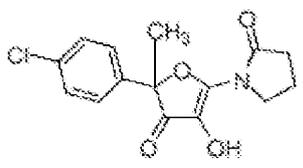
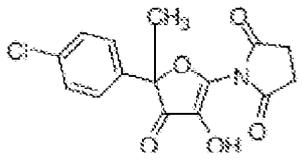
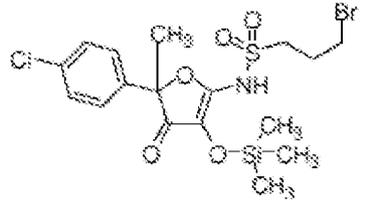
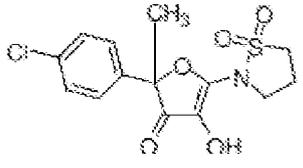
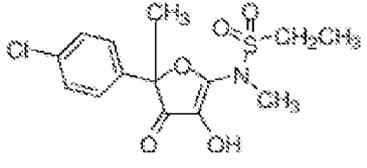
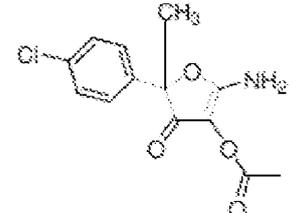
30

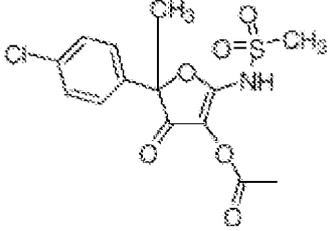
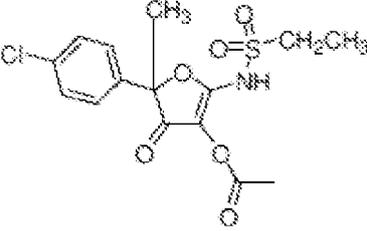
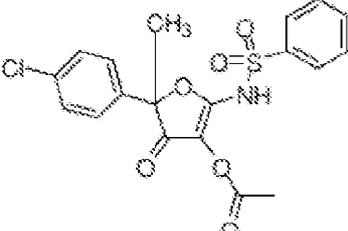
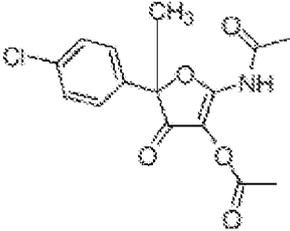
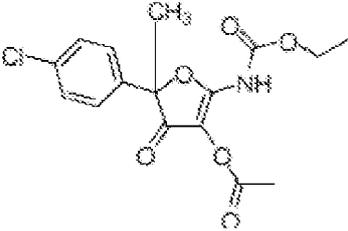
構造	名称	化合物	
	<p>N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-ブロモプロピルスルホンアミド</p>	33c	
	<p>N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン</p>	34c	10
	<p>N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド</p>	35c	
	<p>N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド</p>	36c	20
	<p>N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド</p>	37c	
	<p>N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド</p>	38c	30

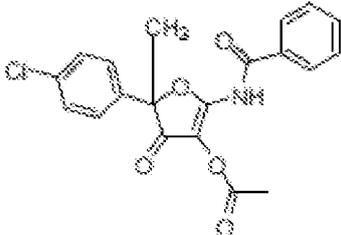
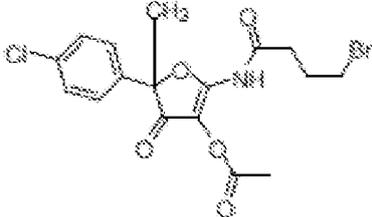
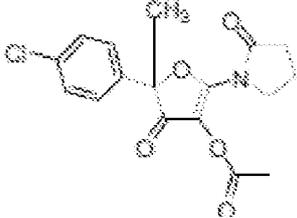
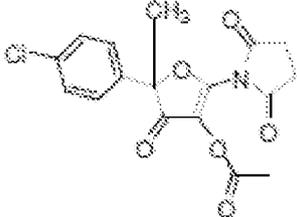
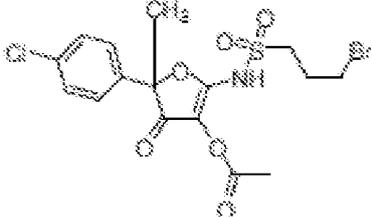
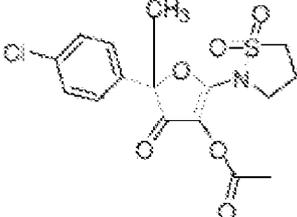
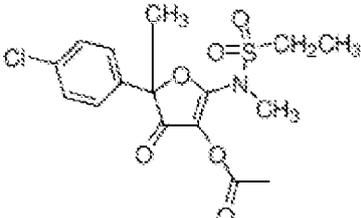
構造	名称	化合物	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド	39c	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル	20c	10
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド	21c	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-ブロモブタンアミド	22c	20
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン	23c	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド	24c	30

構造	名称	化合物	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-ブロモ-プロピルスルホンアミド	25c	
	N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン	26c	10
	N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド	27c	
	5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-3(2H)-フラノン	28c	20
	5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン	29c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-メタンスルホンアミド	30c	30

構造	名称	化合物	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)- エタンスルホンアミド	31c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)- ベンゼンスルホンアミド	32c	10
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)- アセトアミド	33c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)- カルバミン酸エチルエステル	34c	20
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4- クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)- フラノニル)-ベンズアミド	35c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)- 4-ブロモ-ブタンアミド	36c	30

構造	名称	化合物	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-2-ピロリジノン	37c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-スクシンイミド	38c	10
	N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-ブロモ-プロピルスルホンアミド	39c	
	N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-1,1-ジオキソド-イソチアゾリジン	40c	20
	N-メチル-N'-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-エタンサルホンアミド	41c	
	5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン	42c	30

構造	名称	化合物	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)- メタンスルホンアミド	43c	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)- エタンスルホンアミド	44c	10
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)- ベンゼンスルホンアミド	45c	20
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)- アセトアミド	46c	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)- 5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)- カルバミン酸エチルエステル	47c	30

構造	名称	化合物	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-ベンズアミド	532c	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-4-ブromo-ブタンアミド	532c	10
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-2-ピロリジノン	532c	20
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-スクシンイミド	532c	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-3-ブromo-プロピルスルホンアミド	532c	30
構造	名称	化合物	
	N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン	532c	40
	N-メチル-N'-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2,3(2H)-フラノニル)-エタンスルホンアミド	534c	50

【0208】

実施例1 表1Aの化合物の合成および特徴づけ

アリールテトラヒドロイミドの調製の一般的手順

三口ガラス丸底フラスコ中の脱イオン水(30mL)中炭酸ナトリウム(1.7g)にシアン化カリウム(0.91g)を加え、氷浴に入れた。真空ポンプおよび窒素ガスを使用して系を繰り返しパージした。次にグリオキサール(3.72g)をO₂の導入なしで系に加え、反応物を攪拌によって溶解させた。共栓付き管中で適切なアリールアルデヒド(7.11ミリモル)を1,4-ジオキサラン(5mL)に加え、パージした後、系に滴下した。次に系を氷浴から外し、室温で1時間攪拌した。1時間後、酢酸(5mL)の滴下を、酢酸添加による気泡がもはや見えなくなるまで、または溶液がpH 6未満になるまで行った。溶液を減圧濾過し、氷冷水(5mL)、メタノール(5mL)およびエーテル(5mL)で洗浄した後、風乾させた。粗材料をメタノールで再結晶させ、減圧濾過によって収集し、ジエチルエーテルですすぎ、減圧乾燥させた。

10

【0209】

化合物1c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[メチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化メタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

20

【0210】

化合物2c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[エチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化エタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

30

【0211】

化合物3c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化n-プロパンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

40

【0212】

化合物4c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化i-プロパンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

50

【0213】

化合物5c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-ブチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化*n*-ブタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0214】

化合物6c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピル-2-メチル-スルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化*i*-ブタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0215】

化合物7c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gをK₂CO₃ 4.7gおよび塩化ベンゼンスルホニル4.25mLと共にアルゴンガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。収率 = 17%。融点190 ~ 195 ; FTIR 3099、1630;

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57(t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1,

129.0, 106.6, 82.9. 元素分析 Calc: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Found: C

52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; C₁₆H₁₂ClNO₅S

HPLC保持時間: 32.2分。

【0216】

化合物8a:

2-(2-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0217】

化合物8b:

2-(3-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアル

ゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0218】

化合物8c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

ン

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン 10

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン2.5gを乾燥THF 100mL中で攪拌した。TEA 1.31mLを加え、30分後、塩化フェニルメチルスルホニル2.11gを反応液に加えた。反応液を24時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、溶液を減圧濃縮し、得られた固体をメタノールから再結晶させた。収率 = 27%。FTIR 2957、1636;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.79 (s, 2H), 7.60-7.49 (m, 4H),

7.43-7.35 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 14.1$, 1H), 4.90 (d, $J = 14.1$, 1H). ^{13}C NMR (75

MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.8, 173.9, 134.3, 134.1, 131.5, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9,

107.9, 83.1, 57.8. 元素分析 Calc: C 53.76, H 3.72, N 3.69; Found: C 53.90, H

3.68, N 3.70; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 32.2分。

【0219】

化合物8d:

2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0220】

化合物8e:

2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0221】

化合物8f:

2-(2,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液に

50

アルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0222】

化合物8g:

2-(3-カルボキシメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-カルボキシメチルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

10

【0223】

化合物8h:

2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

20

【0224】

化合物8i:

2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

30

【0225】

化合物8j:

2-(2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

40

【0226】

化合物8k:

2-(3-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にア

50

ルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0227】

化合物8l:

2-(4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0228】

化合物8m:

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0229】

化合物8n:

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0230】

化合物8o:

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0231】

化合物8p:

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液

10

20

30

40

50

にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0232】

化合物8q:

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

10

【0233】

化合物8r:

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

20

【0234】

化合物8av

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

30

【0235】

実施例8ay:

2-(4-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-ニトリルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

40

【0236】

化合物8az:

2-(3-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-ニトリルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にア

50

ルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0237】

化合物17c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化4-フルオロフェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0238】

化合物35c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェノキシカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中クロロギ酸フェニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0239】

化合物37c:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルアミノチオカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gおよび炭酸ナトリウム(1.7g)の脱イオン水(30mL)中攪拌溶液にフェニルイソチオシアネートを加える。反応液を室温で24時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0240】

実施例2

表2の化合物の合成および特徴づけ

一般的手順

三口ガラス丸底フラスコ中の脱イオン水(30mL)中炭酸ナトリウム(1.7g)にシアン化カリウム(0.91g)を加え、氷浴に入れた。真空ポンプおよび窒素ガスを使用して系を繰り返しパージした。次にグリオキサール(3.72g)をO₂の導入なしで系に加え、反応物を攪拌によって溶解させた。共栓付き管中で適切なアリアルアルデヒド(7.11ミリモル)を1,4-ジオキサラン(5mL)に加え、パージした後、系に滴下した。次に系を氷浴から外し、室温で1時間攪拌した。1時間後、酢酸(5mL)の滴下を、酢酸添加による気泡がもはや見えなくなるまで、または溶液がpH 6未満になるまで行った。溶液を減圧濾過し、氷冷水(5mL)、メタノール(5mL)およびエーテル(5mL)で洗浄した後、風乾させた。粗材料をメタノールで再結晶させ、減圧濾過によって収集し、ジエチルエーテルですすぎ、減圧乾燥させた。

【0241】

実施例1c

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 70%。融点221~2 ; FTIR 3079、1638;

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ

7.82 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H). ^{13}C

NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 182.6, 173.1, 135.7, 133.2, 128.9, 128.6, 111.7, 82.2.

HRMS Calc: 248.00849, Found: 248.00852 $\text{MNa}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_3\text{ClNa}^+$; 元素分析

Calc: C 53.23, H 3.57, N 6.21, Cl 15.71; Found: C 53.35, H 3.61, N 6.24, Cl 15.83

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_3$

HPLC保持時間: 16.7分。

【 0 2 4 2 】

実施例1j

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 84%。融点160 ~ 3 ; FTIR 3079、1638;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.60 (1H, s), 7.22-

7.78 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.50, H 3.92, N 6.61, F 8.99

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_3$

HPLC保持時間: 11.42分。

【 0 2 4 3 】

実施例1k

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 60%。融点168 ; FTIR 3356、3129;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.44 (1H, s), 7.05-

7.27 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.41, H 3.87, N 6.61, F 8.97

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_3$

HPLC保持時間: 12.63分。

【 0 2 4 4 】

実施例1l

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 68%。融点160 ; FTIR 3351、3138;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.41 (1H, s), 7.22-

7.78 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.42, H 3.97, N 6.66, F 8.90

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_3$

HPLC保持時間: 11.88分。

【 0 2 4 5 】

実施例1m

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 76%。融点193 ; FTIR 3391、3277、1539;

10

20

30

40

^1H NMR (DMSO d_6) 5.68 (1H, s),
7.05-7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04669 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8 \text{F}_2\text{NO}_3^+$;
元素分析 Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 53.10, H 3.11, N 6.17,
F 16.57 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC保持時間: 13.02分。

【 0 2 4 6 】

実施例 1n

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

10

収率 = 67%。融点182~3 ; FTIR 3252、1608;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.59 (1H, s), 7.13-

7.79 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04671 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8 \text{F}_2\text{NO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.84, H 3.00, N 6.16, F 16.59

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC保持時間: 12.63分。

【 0 2 4 7 】

実施例 1o

20

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 80%。融点196 ; FTIR 3391、3267;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.61 (1H, s), 7.03-

7.84 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8 \text{F}_2\text{NO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.79, H 3.11, N 6.15, F 16.57

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC保持時間: 12.09分。

【 0 2 4 8 】

30

実施例 1p

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 70%。融点159~60 ; FTIR 3535、3406;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.68 (1H, s),

7.14-7.73 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8 \text{F}_2\text{NO}_3^+$;

元素分析 Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.62, H 3.10, N 5.94,

F 16.57 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC保持時間: 11.30分。

40

【 0 2 4 9 】

実施例 1q

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 76%。融点190~4 ; FTIR 3322、3124;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.44 (1H, s), 7.13-

7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8 \text{F}_2\text{NO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 53.13, H 3.16, N 6.15, F 16.61

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

50

HPLC保持時間：13.79分。

【0250】

実施例1r

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 58%。融点190~1 ; FTIR 3346、3143;

¹H NMR (DMSO *d*₆) 5.68 (1H, s), 7.05-

7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈F₂NO₃⁺; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.88, H 3.06, N 6.15, F 16.70

C₁₀H₇F₂NO₃

10

HPLC保持時間：14.00分。

【0251】

実施例2c

2-(4-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン1gを窒素ガス下、無水酢酸中で16時間攪拌した。反応液を-78 に冷却し、凍結乾燥させた。乾燥塊をMeOHから再結晶させた。収率 = 44%。融点221~2 ; FTIR 3030、1628;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.30 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz,

2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 182.4, 173.0, 168.9, 134.8, 133.8, 129.1, 129.1, 106.9, 83.2, 20.7. 元素分析

Calc: C 53.85, H 3.77, N 5.23; Found: C 53.76, H 3.90, N 5.24; C₁₂H₁₀ClNO₄

20

HPLC保持時間：19.7分。

【0252】

実施例3c

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gをK₂CO₃ 4.7gおよび塩化ベンゼンスルホニル4.25mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。

収率 = 17%。融点190~195 ; FTIR 3034、1630;

¹H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57

(t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ¹³C NMR

(75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1,

129.0, 106.6, 82.9. 元素分析 Calc: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Found: C

52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; C₁₆H₁₂ClNO₅S

HPLC保持時間：32.2分。

【0253】

実施例4c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フランイル)メタンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gをK₂CO₃ 4.6gおよび塩化メタンスルホニル1.5mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mL

30

40

50

を溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。材料をカラムクロマトグラフィーでさらに精製した。収率 = 18%。融点175 ; FTIR 3169、1616;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.7, 165.1, 140.7, 136.9, 135.9, 133.5, 130.0, 129.7, 40.7. 元素分析 Calc: C 43.50, H 3.32, Cl 11.67, N 4.61; Found: C 43.66, H 3.40, Cl 11.54, N 4.55; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 25.2分。

【 0 2 5 4 】

実施例5c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gを K_2CO_3 4.6gおよび塩化エタンスルホニル2.1mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、酢酸エチルで再結晶させた。収率 = 21%。融点183 ~ 185 ; FTIR 3181、1616;

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.8, 165.1, 140.7, 136.8, 136.1, 133.5, 130.0, 129.7, 48.0, 8.6.

元素分析 Calc: C 45.36, H 3.81, Cl 11.16, N 4.41; Found: C 45.42, H 3.85, Cl

11.06, N 4.37; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 29.9分。

【 0 2 5 5 】

実施例4c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化メチルスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【 0 2 5 6 】

実施例6c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゼンスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応

10

20

30

40

50

停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0257】

化合物7c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化アセチル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0258】

実施例9c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゾイル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0259】

実施例12c

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、ピリジン50mL中で攪拌する。無水コハク酸1当量を加え、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を飽和炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0260】

実施例28c

5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、THF/ヘキサン中LDA 1当量を滴下する。反応液を室温に30分間ゆっくりと昇温させ、氷浴で冷却する。クロロトリメチルシラン1当量を滴下し、反応液を室温にゆっくりと昇温させ、1時間攪拌する。反応液を氷浴で冷却し、THF/ヘキサン中LDA 1当量を滴下し、反応液を室温に30分間ゆっくりと昇温させる。反応液を氷浴で冷却し、THF中ヨウ化メチル1当量をゆっくりと滴下する。反応液を室温にゆっくりと昇温させ、1時間攪拌する。

【0261】

実施例29c

5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-3(2H)-フラノン

5gをTHF中、室温で攪拌する。フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、反応液を30分間攪拌する。硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0262】

実施例30c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-メタンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化メチルスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

10

【0263】

実施例31c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-エタンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化エチルスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

20

30

【0264】

実施例32c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンゼンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゼンスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

40

【0265】

実施例33c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-アセトアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化アセチル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を

50

水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0266】

実施例35c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンズアミド 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゾイル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をエーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

10

【0267】

実施例38c

N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-スクシンイミド 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。無水コハク酸1当量および触媒量のスルファミン酸を加え、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を飽和炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

20

【0268】

他の態様

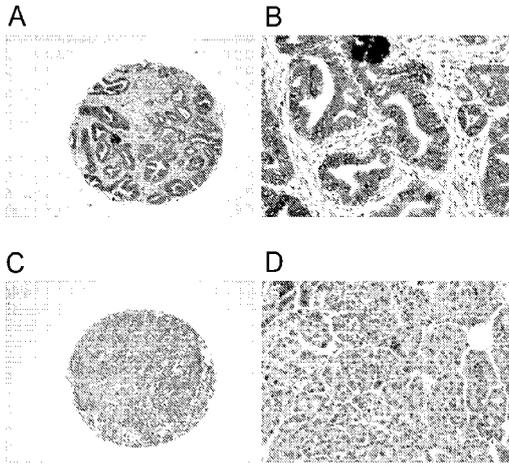
本明細書において言及される特許文献および科学文献は、当業者が利用可能な知識を規定する。本明細書において引用されるすべての米国特許および公開または未公開の米国特許出願は参照により組み入れられる。本明細書において引用されるすべての公開の外国特許および特許出願は参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用されるすべての他の公開の参考文献、文献、原稿および科学文献は参照により本明細書に組み入れられる。

30

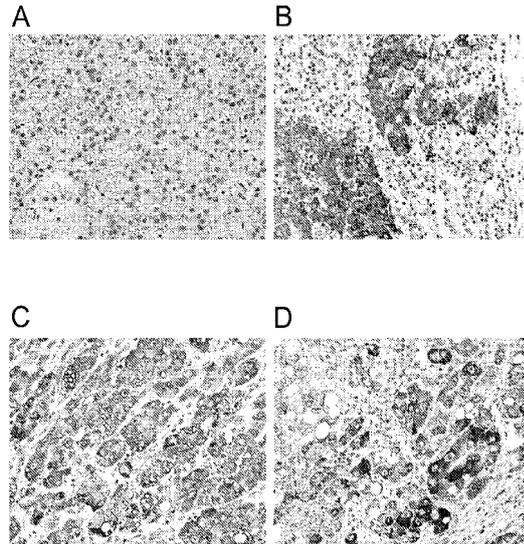
【0269】

本発明をその好適な態様を参照して特に示しかつ説明したが、当業者は、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく本発明の形態および詳細の様々な変更を行うことができることを理解するであろう。

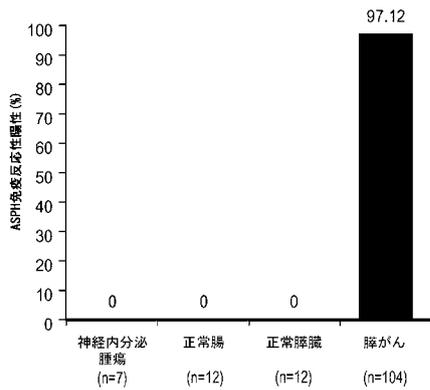
【 図 1 】



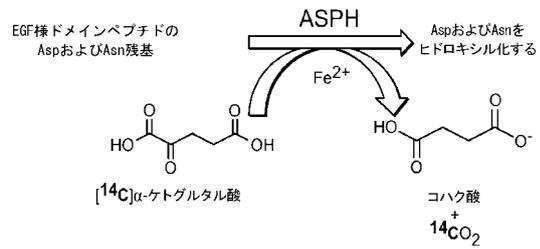
【 図 2 】



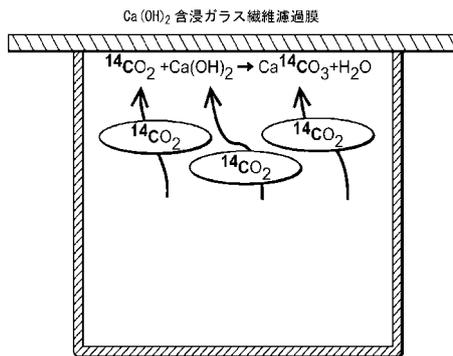
E



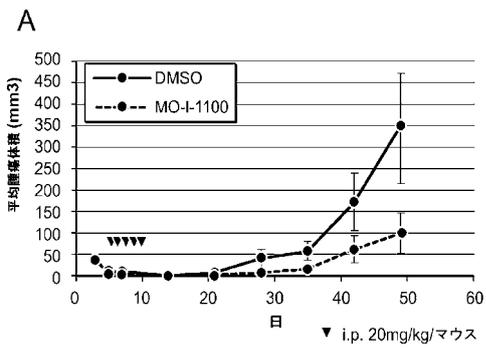
【 図 3 A 】



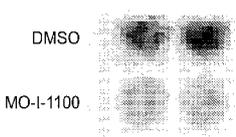
【 図 3 B 】



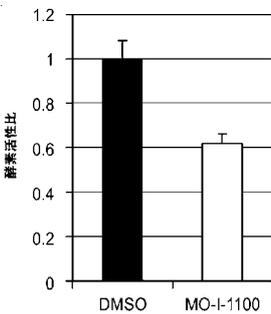
【 図 4 】



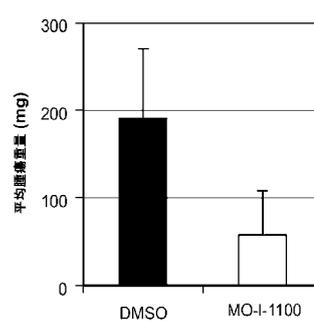
【 図 3 C 】



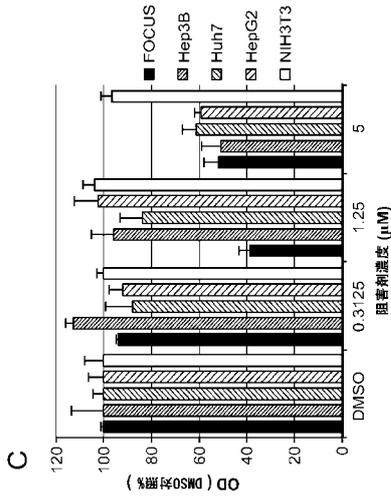
【 図 3 D 】



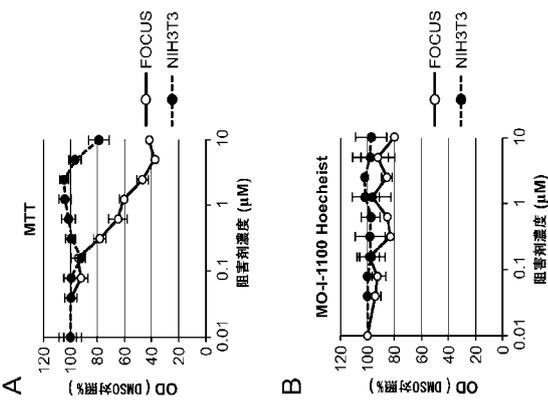
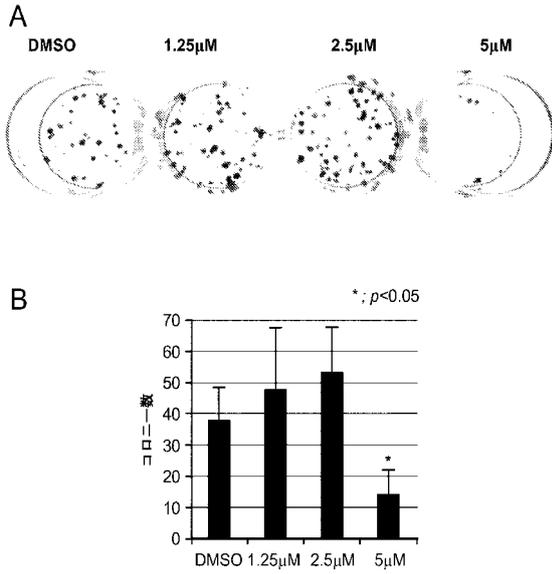
B



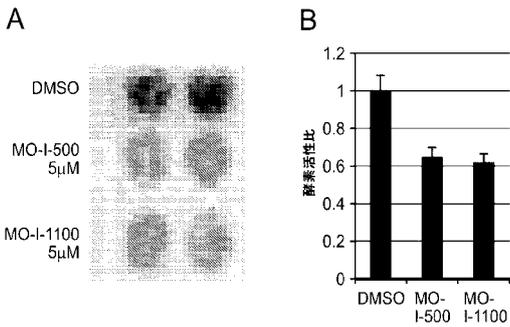
【 図 5 】



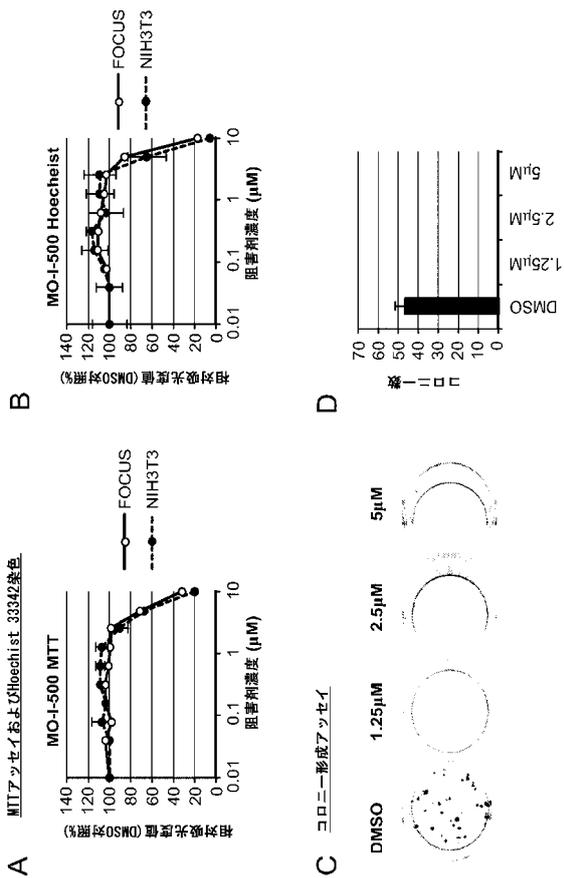
【 図 6 】



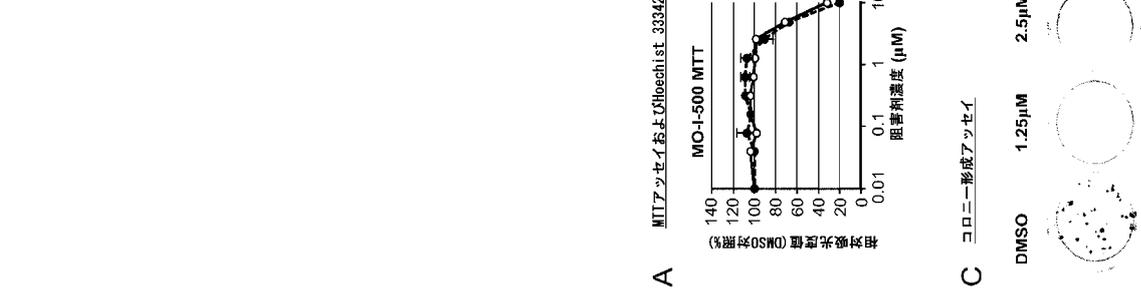
【 図 7 】



【 図 8 】

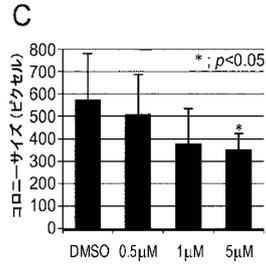
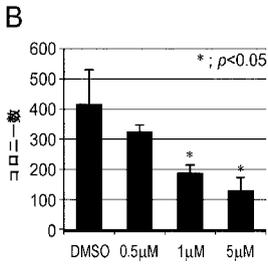
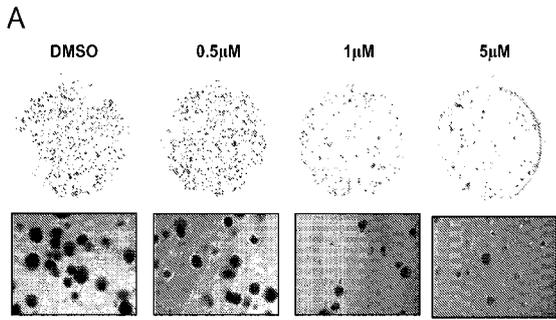


【 図 9 】

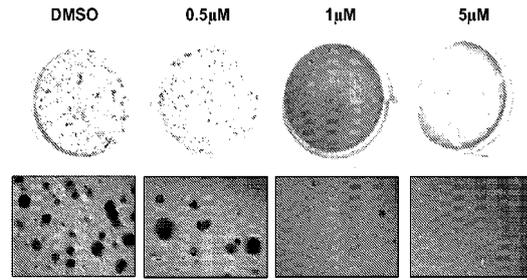


【 図 10 】

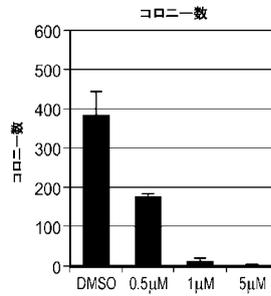
【 図 9 】



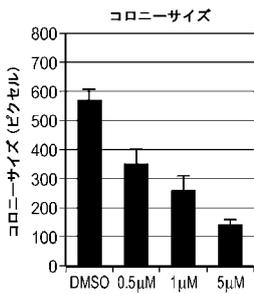
【 図 10 A 】



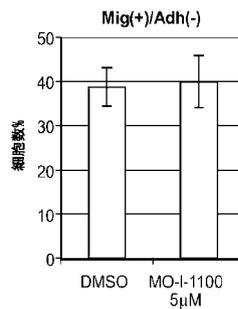
【 図 10 B 】



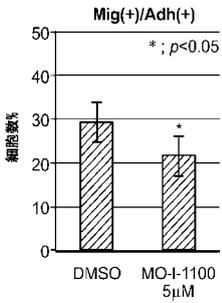
【 図 10 C 】



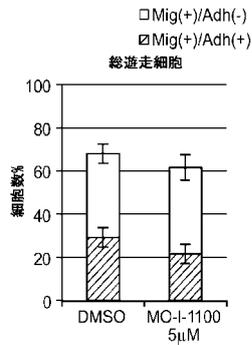
【 図 11 B 】



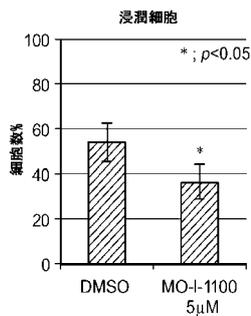
【 図 11 A 】



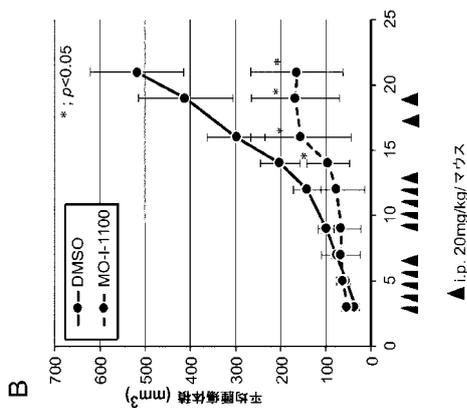
【 図 11 C 】



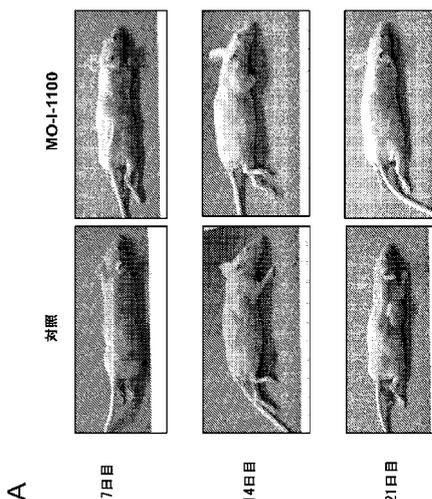
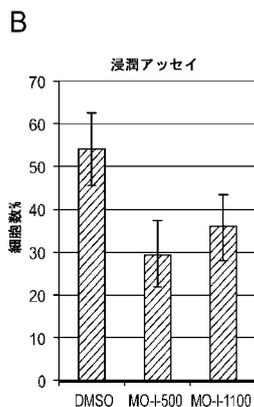
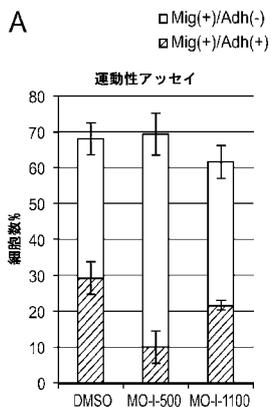
【図11D】



【図13】



【図12】



【手続補正書】

【提出日】平成27年8月5日(2015.8.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

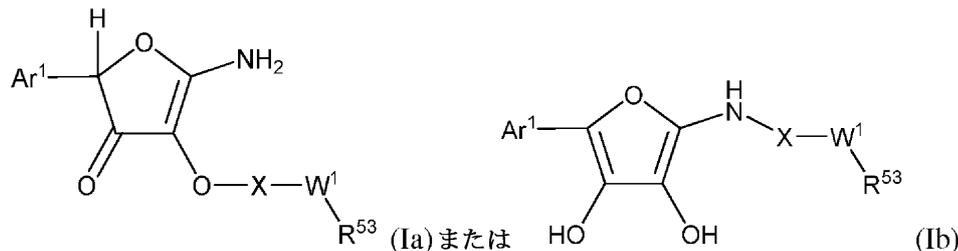
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) - ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物:



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり;

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり;

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は

単結合、 $CR^{50}R^{51}$ または NR^{52} であり；かつ、

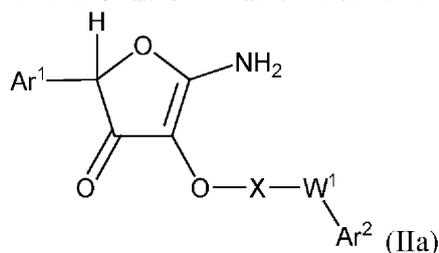
R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $C_7 \sim C_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【請求項2】

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項3】

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、R_{S1}は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項4】

R⁵³が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項5】

XがS(O)₂であり、W¹が $CR^{50}R^{51}$ である、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項6】

XがS(O)₂であり、W¹が単結合である、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項7】

XがC(O)であってW¹がOであるか、または、XがC(S)であってW¹がNR⁵²である、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項8】

R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項9】

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてよい、請求項2の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項10】

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてよい、請求項9記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項11】

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項9記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項12】

式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項13】

R⁵³が非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項14】

R⁵³が非置換のメチルまたはエチルである、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項15】

XがS(O)₂であり、W¹がCR⁵⁰R⁵¹である、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項16】

XがS(O)₂であり、W¹が単結合である、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項17】

XがC(O)であってW¹がOであるか、または、XがC(S)であってW¹がNR⁵²である、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項18】

R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²がそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項19】

Ar¹が、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項12記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項20】

Ar¹が、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項19記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項21】

Ar¹がフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項19記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項22】

表3および表4に列挙される化合物より選択される、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 2 3】

前記腫瘍細胞がASPHを発現する、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 2 4】

前記細胞増殖性障害が膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 2 5】

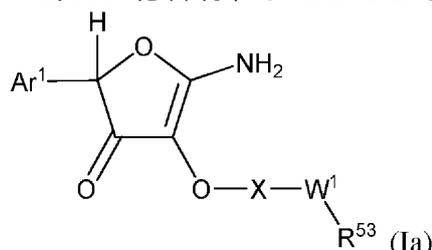
静脈内投与、経口投与または皮下投与される、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 2 6】

0.01 ~ 50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される、請求項1記載の使用のためのASPH阻害化合物。

【請求項 2 7】

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆ ~ C₂₀アリールまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり；

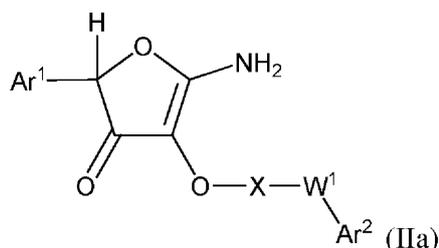
XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり、または、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のC₁ ~ C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂ ~ C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂ ~ C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆ ~ C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇ ~ C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5 ~ 20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6 ~ 26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルである場合、R⁵³はメチルまたは非置換フェニルではない。

【請求項 2 8】

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項27記載の化合物：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆ ~ C₁₄アリール、非置換5 ~ 14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆ ~ C₁₄アリールもしくは5 ~ 14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4 ~ 12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀アリ

ール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O- C_1 ~ C_6 アルキル、CN、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 アルコキシル、アミノ、モノ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、ジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項29】

R^{53} が非置換 C_1 ~ C_6 アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された C_1 ~ C_6 アルキルである、請求項27記載の化合物。

【請求項30】

XがS(O)₂であり、 W^1 がCR⁵⁰R⁵¹である、請求項27記載の化合物。

【請求項31】

XがS(O)₂であり、 W^1 が単結合である、請求項27記載の化合物。

【請求項32】

XがC(O)であって W^1 がOであるか、または、XがC(S)であって W^1 がNR⁵²である、請求項27記載の化合物。

【請求項33】

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 C_1 ~ C_6 アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された C_1 ~ C_6 アルキルである、請求項27記載の化合物。

【請求項34】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたは R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が C_1 ~ C_6 アルキル、 C_2 ~ C_6 アルケニル、 C_2 ~ C_6 アルキニル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が C_1 ~ C_6 アルキル、 C_2 ~ C_6 アルケニル、 C_2 ~ C_6 アルキニル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O- C_1 ~ C_6 アルキル、CN、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 アルコキシル、アミノ、モノ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、ジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項27記載の化合物。

【請求項35】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたは R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、 R_{S1} が C_1 ~ C_6 アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が C_1 ~ C_6 アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 C_1 ~ C_6 アルコキシル、アミノ、モノ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノおよびジ- C_1 ~ C_6 アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メ

トキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、請求項34記載の化合物。

【請求項 37】

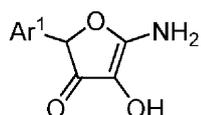
表3より選択される、請求項27記載の化合物。

【請求項 38】

薬学的に許容される担体と、請求項27記載の化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物。

【請求項 39】

請求項30記載の化合物の製造に好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：

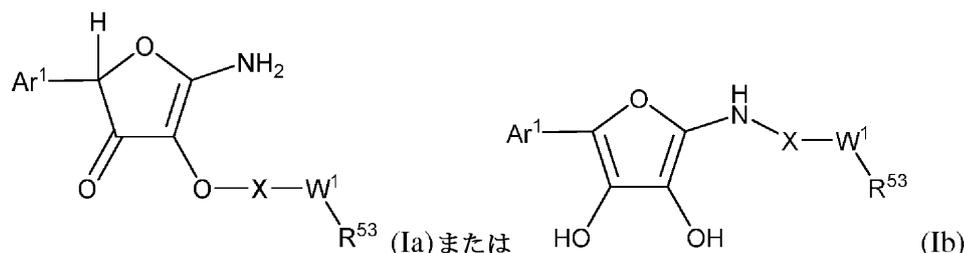


(IIIa)

と、式 $\text{ClSO}_2(\text{CR}^{50}\text{R}^{51})\text{Ar}^2$ のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む、請求項30記載の化合物を製造する方法。

【請求項 40】

細胞増殖性障害を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に治療上効率的な量の式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与する段階を含む方法：



式中、

Ar^1 は置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；

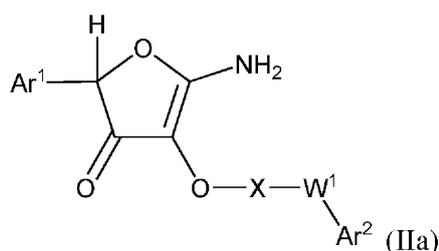
Xは $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ または $\text{S}(\text{O})_2$ であり；

Xが CO である場合、 W^1 は単結合、 O 、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり、Xが SO_2 である場合、 W^1 は単結合、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり；

R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $\text{C}_7 \sim \text{C}_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【請求項 41】

化合物が式IIIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の方法：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【請求項42】

化合物が式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項40記載の方法。

【請求項43】

R⁵³が非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、請求項42記載の方法。

【請求項44】

ASPH活性を決定し、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された-ケトグルタル酸およびASPH酵素とを接触させ、-ヒドロキシラーゼ活性を測定する、方法。

【請求項45】

前記-ケトグルタル酸が¹⁴C標識されており、-ヒドロキシラーゼ活性が遊離¹⁴CO₂を検出することで測定される、請求項44記載の方法。

【請求項46】

前記遊離¹⁴CO₂がフィルター上に捕捉され、放射能定量される、請求項45記載の方法。

【請求項47】

前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での-ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す、請求項44記載の方法。

【請求項48】

前記EGF様ドメインがアミノ酸配列
DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCLEF

(SEQ ID NO:1)を含む、請求項44記載の方法。

【請求項49】

前記EGF様ドメインペプチドがコンセンサス配列
CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXGDC

(SEQ ID NO:2)を含む、請求項44記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2012年9月21日出願の米国仮出願第61/704,014号の優先権および恩典を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、がんなどの細胞増殖障害に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

肝細胞がん(HCC)は、罹患率が第5位および致死率が第3位の種類のがんであり、このがんと診断されている人数は現在50万人を超え、世界的に増加中である(Fong et al. (1999) Ann Surg 229(6): 790-800 (非特許文献1))。外科的切除、肝移植およびラジオ波焼灼療法を含む局所処置がHCCの処置の第一選択と考えられている。これらの技術の改善によってHCCの初期治療が進歩した。ラジオ波焼灼療法は、初期疾患に対する利点を示し、肝硬変によって肝機能が損なわれた患者において行うことができる。しかし、多くのHCC腫瘍は高度に悪性の表現型を有しており、これらの腫瘍は、初期に発見されたとしても局所焼灼療法後に侵襲性再発を起し、予後が非常に不良である。ソラフェニブが、HCCの全身治療薬として中程度の臨床上的利点が証明されかつ承認された唯一の薬物である。したがって、アスパルチル(アスパラギニル) - ヒドロキシラーゼ(ASPH)を発現するHCCおよび他の固形腫瘍に対する新規処置アプローチの開発が緊急に求められている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Fong et al. (1999) Ann Surg 229(6): 790-800

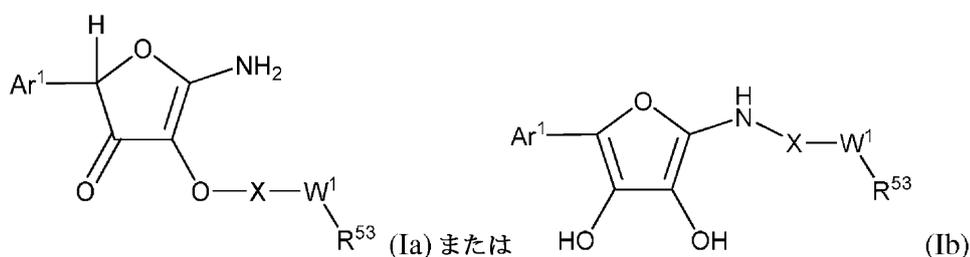
【発明の概要】

【0005】

肝がん、膵がん、胃がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、脳がんおよび多くの他の腫瘍型において高度に過剰発現されているASPHの - ヒドロキシラーゼ活性を阻害する化合物のファミリーが本明細書に記載される。ASPHは、インビトロとインビボとの両方での腫瘍細胞の遊走、浸潤、運動性および遠隔転移を促進する上で必要かつ十分である。これらの小分子 - ヒドロキシラーゼ酵素活性阻害剤の投与は、腫瘍の発達および成長ならびに肝臓への遠隔転移を減少させることから、ASPHを過剰発現する種々の致命的ヒト腫瘍を処置するための薬物として有用である。本発明は、ヒト対象および動物対象への投与用の、薬学的に許容される賦形剤を伴う、および伴わない前記小分子の組成物、ならびにヒト悪性腫瘍の処置における該小分子の使用を包含する。本化合物および方法は、定着腫瘍を予防しかつその成長速度を遅くし、正常細胞に対する毒性が低い。

【0006】

一局面では、本開示は、腫瘍細胞とASPH阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物を提供する：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

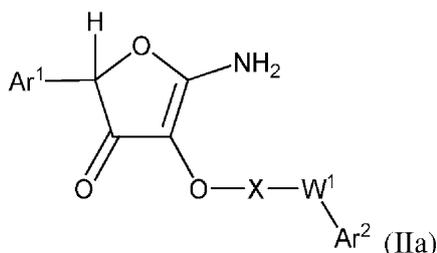
R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【0007】

一態様では、前記使用のための化合物は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0008】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0009】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0010】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【 0 0 1 1 】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【 0 0 1 2 】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

【 0 0 1 3 】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【 0 0 1 4 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 1 5 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 1 6 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【 0 0 1 7 】

別の態様では、前記使用のための化合物は、式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式Ibの化合物は以下の1つもしくは複

数の特徴を適宜有しうる。

【 0 0 1 8 】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 0 1 9 】

例えば、 R^{53} は非置換のメチルまたはエチルである。

【 0 0 2 0 】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

【 0 0 2 1 】

例えば、Xは $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【 0 0 2 2 】

例えば、Xは $C(O)$ であり、 W^1 は O であり、あるいは、Xは $C(S)$ であり、 W^1 は NR^{52} である。

【 0 0 2 3 】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 0 2 4 】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 5 】

例えば、 Ar^1 は、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 6 】

例えば、 Ar^1 はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3

-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【0027】

一態様では、前記腫瘍細胞はASPHを発現する。

【0028】

特定の態様では、前記細胞増殖性障害は膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む。

【0029】

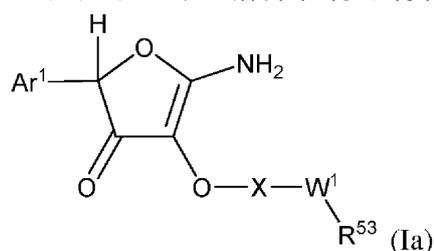
一態様では、前記化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。

【0030】

一態様では、前記化合物は0.01~50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される。

【0031】

別の局面では、本開示は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を特徴とする：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

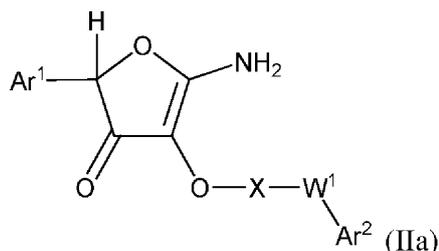
R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルである場合、R⁵³はメチルまたは非置換フェニルではない。

【0032】

式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0033】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S_2} であり、 R_{S_2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S_1} および R_{S_2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0034】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0035】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

【0036】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【0037】

例えば、 X は $C(O)$ であり、 W^1 は O であり、あるいは、 X は $C(S)$ であり、 W^1 は NR^{52} である。

【0038】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0039】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S_1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S_1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S_2} であり、 R_{S_2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S_1} および R_{S_2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0040】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S_1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、 R_{S_1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S_2} であり、 R_{S_2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S_1} および R_{S_2} はそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0041】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル

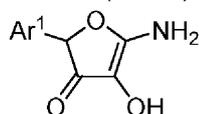
、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【0042】

本開示はまた、薬学的に許容される担体と、式IaもしくはIIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0043】

さらに別の局面では、本発明は、XがS(O)₂であり、W¹がCR⁵⁰R⁵¹である、式IIaの化合物を生成する方法を特徴とする。本方法は、式IIaの化合物を生成するために好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：



(IIIa)

と、式CISO₂(CR⁵⁰R⁵¹)Ar²のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む。

【0044】

細胞増殖性障害を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に治療上効率的な量の式IaもしくはIbの化合物などの本明細書に記載の化合物、または本明細書に記載のその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与する段階を含む方法も、本開示において提供される。一態様では、本化合物は、本明細書に記載の式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。別の態様では、本化合物は、本明細書に記載の式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0045】

複数の態様では、本方法は、腫瘍量、腫瘍体積または腫瘍重量を未処置腫瘍または未処置患者に比べて少なくとも10%、20%、50%、2倍、5倍、10倍またはそれ以上減少させる。いくつかの場合では、腫瘍は完全に根絶される。同様に、本化合物は転移を、例えば腫瘍細胞の遊走または浸潤を阻害することで、例えば未処置腫瘍、または未処置患者における腫瘍細胞転移に比べて少なくとも10%、20%、50%、2倍、5倍、10倍阻害する。

【0046】

小分子阻害剤は、がんなどの細胞増殖性疾患の処置を必要とする対象に、0.1~100マイクロモルで変動する血中濃度に該化合物が到達するために十分な量で投与される。本化合物は標準的レジメンを使用して例えば毎日、隔日、3日ごと、5日ごとまたは7日ごとに投与される。本化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。上記の血中レベルに到達するために与えられる量は0.01~50ミリグラム/体重1キログラムの範囲である。本組成物および方法は、別の形態のがん処置、例えば他の化学療法薬、放射線および手術を受け、かつ/または転移性疾患と診断されたかもしくは転移を発生させる危険性のある対象を含む、がん罹患していると診断された対象の処置に好適である。哺乳動物は、任意の

哺乳動物、例えばヒト、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ならびに食物消費用に育てられる家畜または動物、例えばウシ、ヒツジ、ブタ、ニワトリおよびヤギでありうる。好ましい態様では、哺乳動物はヒトである。

【0047】

がんの処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移の減少における使用のための医薬の製造のための、本発明のASPH阻害化合物の使用も記載される。

【0048】

さらに別の局面では、本開示は、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された α -ケトグルタル酸およびASPH酵素とを接触させかつ α -ヒドロキシラーゼ活性を測定することによりASPH活性を決定する方法を提供する。一態様では、前記 α -ケトグルタル酸は ^{14}C 標識されており、 α -ヒドロキシラーゼ活性は遊離 $^{14}\text{CO}_2$ を検出することで測定される。一態様では、前記遊離 $^{14}\text{CO}_2$ はフィルター上に捕捉され、放射能定量される。一態様では、本方法は、前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での α -ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す。一態様では、前記EGF様ドメインはSEQ ID NO: 1のアミノ酸配列を含む。

DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELF (SEQ ID NO:1)

【0049】

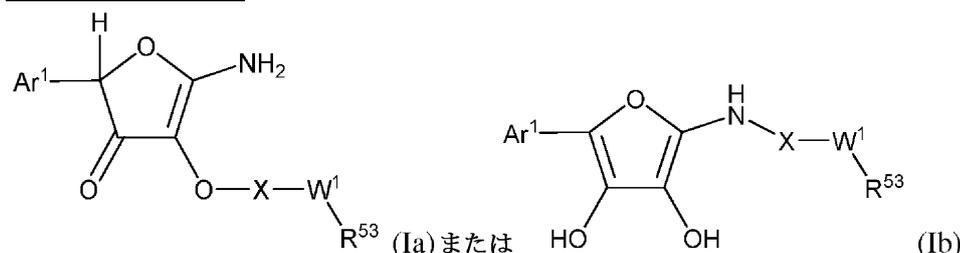
一態様では、前記EGF様ドメインペプチドはSEQ ID NO: 2のコンセンサス配列を含む。

CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDGXDC (SEQ ID NO: 2)

【0050】

[本発明1001]

腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) α -ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物:



式中、

Ar^1 は置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり;

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり;

XがCOである場合、 W^1 は単結合、O、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり、XがSO₂である場合、 W^1 は単結合、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり; かつ、

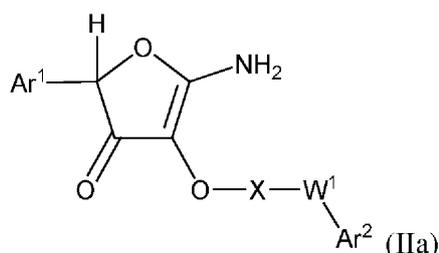
R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $\text{C}_7 \sim \text{C}_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

[本発明1002]

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1001の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1003]

式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1002の使用のためのASPH阻害化合物:



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

[本発明1004]

R⁵³が非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、本発明1002の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1005]

XがS(O)₂であり、W¹がCR⁵⁰R⁵¹である、本発明1002~1004のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1006]

XがS(O)₂であり、W¹が単結合である、本発明1002~1004のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1007]

XがC(O)であってW¹がOであるか、または、XがC(S)であってW¹がNR⁵²である、本発明1002~1004のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1008]

R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²がそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、本発明1002~1007のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1009]

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-

C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1002~1008のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1010]

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、R_{S1}がC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1009の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1011]

Ar¹およびAr²がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、本発明1009または1010の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1012]

式Ibの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1001の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1013]

R⁵³が非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである、本発明1012の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1014]

R⁵³が非置換のメチルまたはエチルである、本発明1012の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1015]

XがS(O)₂であり、W¹がCR⁵⁰R⁵¹である、本発明1012~1014のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1016]

XがS(O)₂であり、W¹が単結合である、本発明1012~1014のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1017]

XがC(O)であってW¹がOであるか、または、XがC(S)であってW¹がNR⁵²である、本発明1012~1014のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1018]

R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²がそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルで

ある、本発明1012～1017のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1019]

Ar^1 が、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5～10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1012～1018のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1020]

Ar^1 が、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5～10員ヘテロアリールであり、R_{S1}がC₁～C₆アルキルであり、R_aおよびR_bがそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}がC₁～C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}がそれぞれ、ハロ、OH、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノおよびジ-C₁～C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1019の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1021]

Ar^1 がフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、本発明1019または1020の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1022]

表1Aおよび表2に列挙される化合物より選択される、本発明1001の使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1023]

前記腫瘍細胞がASPHを発現する、本発明1001～1022のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1024]

前記細胞増殖性障害が膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む、本発明1001～1023のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1025]

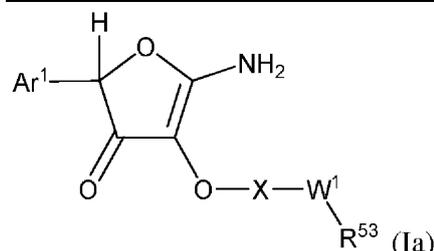
静脈内投与、経口投与または皮下投与される、本発明1001～1024のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1026]

0.01～50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される、本発明1001～1025のいずれかの使用のためのASPH阻害化合物。

[本発明1027]

式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；

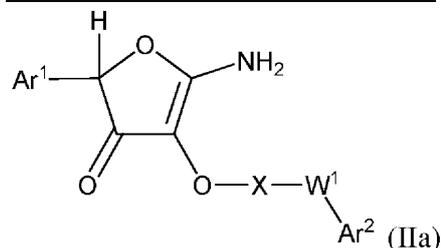
XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり、または、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹もしくはNR⁵²であり；

R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のC₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂～C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆～C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇～C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルであり、XがC(O)であり、W¹が単結合である場合、R⁵³は非置換メチルまたは非置換フェニルではない。

[本発明1028]

式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1027の化合物：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆～C₁₄アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆～C₁₄アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、お

よび5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

[本発明1029]

R^{53} が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1027の化合物。

[本発明1030]

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が $CR^{50}R^{51}$ である、本発明1027～1029のいずれかの化合物。

[本発明1031]

Xが $S(O)_2$ であり、 W^1 が単結合である、本発明1027～1029のいずれかの化合物。

[本発明1032]

Xが $C(O)$ であって W^1 が O であるか、または、Xが $C(S)$ であって W^1 が NR^{52} である、本発明1027～1029のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} がそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1027～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5～10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bが0、1または2であり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1027～1033のいずれかの化合物。

[本発明1035]

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5～10員ヘテロアリアルであり、 R_{S1} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_a および R_b がそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{S1} および R_{S2} がそれぞれ、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジ

メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される、本発明1034または1035の化合物。

[本発明1037]

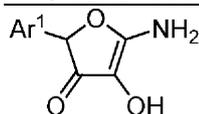
表1Aより選択される、本発明1027の化合物。

[本発明1038]

薬学的に許容される担体と、本発明1027～1037のいずれかの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物とを含む、薬学的組成物。

[本発明1039]

本発明1030の化合物の製造に好適な条件下で、式(IIIa)のアミン化合物：

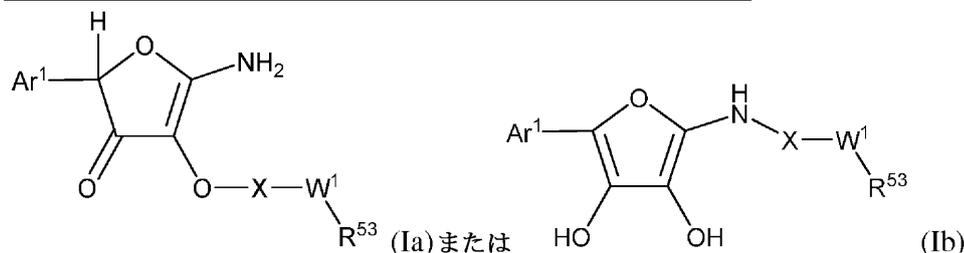


(IIIa)

と、式 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}\text{Ar}^2$ のスルホニルクロリドとを接触させる工程を含む、本発明1030の化合物を製造する方法。

[本発明1040]

細胞増殖性障害を処置または予防するための方法であって、それを必要とする対象に治療上効率的な量の式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与する段階を含む方法：



式中、

Ar^1 は置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり；

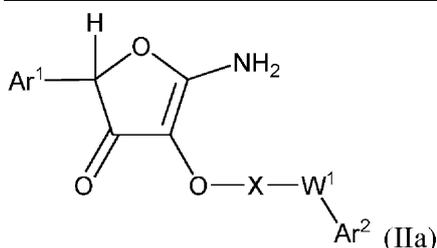
X は $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ または $\text{S}(\text{O})_2$ であり；

X が CO である場合、 W^1 は単結合、 O 、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり、 X が SO_2 である場合、 W^1 は単結合、 $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ または NR^{52} であり；

R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $\text{C}_7 \sim \text{C}_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

[本発明1041]

化合物が式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1040の方法：



式中、

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

[本発明1042]

化合物が式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、本発明1040の方法。

[本発明1043]

R⁵³が非置換C₁～C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁～C₆アルキルである、本発明1042の方法。

[本発明1044]

ASPH活性を決定し、EGF様ドメインペプチドと検出可能に標識された -ケトグルタル酸およびASPH酵素とを接触させ、 -ヒドロキシラーゼ活性を測定する、方法。

[本発明1045]

前記 -ケトグルタル酸が¹⁴C標識されており、 -ヒドロキシラーゼ活性が遊離¹⁴CO₂を検出することで測定される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記遊離¹⁴CO₂がフィルター上に捕捉され、放射能定量される、本発明1045の方法。

[本発明1047]

前記ASPH酵素と候補化合物とを接触させる段階をさらに含み、該化合物の存在下での -ヒドロキシラーゼ活性が該化合物の非存在下に比べて減少していることが、該化合物がASPH酵素活性を阻害することを示す、本発明1044の方法。

[本発明1048]

前記EGF様ドメインがアミノ酸配列
DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELF

を含む、本発明1044の方法。

[本発明1049]

前記EGF様ドメインペプチドがコンセンサス配列
CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXDC (SEQ ID NO: 4)

を含む、本発明1044の方法。

本発明の他の特徴および利点は、その好ましい態様に関する下記の説明、および特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書において引用されるすべての参考文献は参照により組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1A～Dは顕微鏡写真、図1Eは棒グラフであり、膵がん、正常膵臓および膵神経内分泌腫瘍におけるASPH発現を示す。(A)はmAb RC-50による40倍での、(B)は400倍でのPC

におけるASPH発現を表す。(C)は40倍、(D)は400倍での正常膵臓におけるASPH発現の欠如を示す。(E)はASPH免疫反応性を示す。

【図2】図2A~Dは、RC-50 mAbを使用して免疫組織化学染色(HIS)によってヒトHCC腫瘍におけるASPH発現を示す顕微鏡写真である。すべてでなくとも大部分の腫瘍細胞がASPHタンパク質を高度に発現することに注目されたい。(A)正常肝臓 (B、CおよびD)ヒトHCC腫瘍。

【図3】図3Aは、PC細胞溶解液に由来するASPHが触媒する生化学反応の図である。図3Bは、PC細胞および腫瘍におけるASPH活性を定量するための読み取りを示す略画である。図3Cは、捕捉フィルターを蛍光面に16時間曝露した後に蛍光イメージャーによって得られた膜の画像である。図3Dは、Image Jソフトウェアによって計算されてDMSO対照と比較された強度を示す棒グラフである。縦棒は標準偏差を表す。これらの図は、ASPH触媒活性に関連する測定方法およびデータを示す。

【図4】図4Aは、腫瘍体積を示す線グラフであり、図4Bは腫瘍重量を示す棒グラフである。データは、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の抗腫瘍効果、およびヒト膵HPAFII細胞系で開始したPC腫瘍成長を示す。各群はヌードマウス15匹とした。腹腔内注射(20mg/kg/マウス)。縦棒；標準偏差。

【図5】図5A~Bは、代謝活性(A)および増殖(B)に対する化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の効果を示す線グラフである。図5Cは、生存率(C)に対する前記阻害剤の効果を示す棒グラフである。ASPH発現を欠くNIH 3T3細胞が化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の抗腫瘍活性に耐性があったことに注目されたい。

【図6】図6Aは写真、図6Bは棒グラフであり、FOCUS HCC細胞によって生じたコロニー形成(悪性度の指標)が化合物310 {8cまたはMO-I-1100} 5 μ Mでの処置によって著しく阻害されたことを示す。

【図7】図7Aは蛍光イメージャーによって得られた膜の画像、図7Bは棒グラフであり、図3A~Dに記載のハイスループットアッセイを使用して化合物405 {5cまたはMO-I-500}および化合物310 {8cまたはMO-I-1100}がいずれもASPH酵素活性(-ヒドロキシラーゼ)を阻害することを示す。

【図8】図8A~Bは棒グラフ、図8Cは写真、図8Dは棒グラフであり、細胞の代謝(A)、増殖(B)およびコロニー形成(C、D)に対する化合物405 {5cまたはMO-I-500}の効果を示す。FOCUS HCC細胞(ASPHを発現する)およびNIH-3T3細胞(ASPHを発現しない)の成長がいずれも阻害されたことに注目されたい。これにより、化合物405 {5cまたはMO-I-500}が1.25 μ MでFOCUS細胞のコロニー形成を著しく阻害するがASPHに特異的ではないことが示される。

【図9】図9Aは写真、図9B~Cは棒グラフであり、FOCUS HCC細胞の化合物310 {8cまたはMO-I-1100}処理によって、軟寒天中のコロニー形成の数(A、B)およびサイズ(A、C)が減少し、したがって悪性形質転換の確実な指標としての足場非依存性細胞成長が減少することを示す。

【図10】図10Aは写真、図10B~Cは棒グラフであり、足場非依存性細胞成長に対する化合物405 {5cまたはMO-I-500}のインビボ効果を示す。化合物405 {5cまたはMO-I-500} 0.5、1および5 μ Mでの処理後のFOCUS細胞コロニーの数およびサイズの著しい減少に注目されたい。

【図11】図11A~Dは、FOCUS HCC細胞の細胞遊走および細胞浸潤に対する化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の効果を示す棒グラフである。この化合物がこのヒト肝がん細胞系の遊走性(A)および浸潤性(D)を著しく阻害したことに注目されたい。

【図12】図12A~Bは、ヒトHCC細胞系(FOCUS)における細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤化合物405 {5cまたはMO-I-500}および化合物310 {8cまたはMO-I-1100}のインビボ効果を示す棒グラフである。

【図13】図13Aは写真、図13Bは線グラフであり、免疫不全マウス皮下異種移植モデルを使用して化合物310 {8cまたはMO-I-1100}処置がインビボでヒト肝がんのサイズおよび成長を著しく減少させることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0052】

用語および定義

以下は、本明細書および特許請求の範囲を通じて使用される略語および用語ならびにそれらの定義のリストである。

【0053】

一般的略語およびそれらの対応する意味としては以下が挙げられる：aaまたはAA=アミノ酸；mg=ミリグラム；mlまたはmL=ミリリットル；mm=ミリメートル；mM=ミリモル；nmol=ナノモル；pmol=ピコモル；ppm=百万分率；RT=室温；U=単位；ug、 μ g=マイクログラム；ul、 μ l=マイクロリットル；uM、 μ M=マイクロモル、TEA=トリエチルアミン、LDA=リチウムジイソプロピルアミン、THF=テトラヒドロフラン、DMAP=4-ジメチルアミノピリジン、DMF=N,N'-ジメチルホルムアミド。

【0054】

包括的であるように意図されている「細胞」という用語は、細胞の均一もしくは不均一な集団を含む細胞系中で、または組織試料中で、または昆虫幼虫もしくはトランスジェニック哺乳動物などの生物の一部として、単離状態または培養状態で存在しうる、1個もしくは複数の細胞を意味する。

【0055】

「アミノ酸」という用語は、別途指定されない限り、天然アミノ酸および非天然アミノ酸の両方を包含する。

【0056】

「有効量」という用語は、統計的に有意な効果を生じる当該物質の量を意味する。例えば、治療用途での「有効量」とは、臨床的に有意な変化を測定可能に実現するために必要な、本明細書の有効化合物を含む組成物の量のことである。そのような有効量は日常的な最適化技術を使用して決定され、処置される特定の状態、患者の状況、投与経路に依存するものであり、本発明の化合物の必要投与量は、処置群と対照群との間の統計的に有意な差を誘導する投与量として示される。

【0057】

「治療有効量」とは、所望の治療結果を実現するために必要な剤形および期間において有効な量を意味する。モジュレーターの治療有効量は、個人の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに個人において所望の応答を誘発するモジュレーターの能力などの要因に応じて変動しうる。最適な治療応答を与えるように投与レジメンを調整することができる。治療有効量は、モジュレーターの任意の毒性効果または有害効果を治療的に有利な効果が上回る量でもある。

【0058】

「予防有効量」とは、所望の予防結果を実現するために必要な剤形および期間において有効な量を意味する。予防有効量は、治療有効量について先に記載したように決定することができる。通常、予防量が疾患初期の前または疾患初期に対象において使用されることから、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

【0059】

本明細書において使用される「細胞増殖性障害」という用語は、がん性であることもあればそうでないこともある望まれない状態または疾患の発生を、細胞の未制御成長もしくは異常成長またはその両方が導きうる状態を意味する。本発明の化合物で処置可能な細胞増殖性障害の例は、細胞分裂が調節解除される種々の状態を包含する。細胞増殖性障害の例としては新生物、良性腫瘍、悪性腫瘍、前がん状態、上皮内腫瘍、被包性腫瘍、転移性腫瘍、液性腫瘍、固形腫瘍、免疫腫瘍、血液腫瘍、がん、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫および急速に分裂する細胞が挙げられるがそれに限定されない。本明細書において使用される「急速に分裂する細胞」という用語は、同一組織中の隣接するまたは並置される細胞の間で予想または観察される速度を超えるまたは上回る速度で分裂する任意の細胞として定義される。細胞増殖性障害は前がんまたは前がん状態を含む。細胞増殖性障害はがんを含む。本明細書において提供される方法および使用は、がんの症状を処置もしくは軽減するために、またはそのような目的に好適な候補を同定するために使用することができるか

または使用してもよい。「がん」という用語は固形腫瘍、ならびに血液腫瘍および/または悪性腫瘍を含む。「前がん細胞」または「前がん性細胞」とは、前がんまたは前がん状態である細胞増殖性障害を現す細胞のことである。「がん細胞」または「がん性細胞」とは、がんである細胞増殖性障害を現す細胞のことである。がん細胞または前がん性細胞を同定するために任意の再現可能な測定手段を使用することができる。がん細胞または前がん性細胞は組織試料(例えば生検試料)の組織学的な分類または類別によって同定することができる。がん細胞または前がん性細胞は適切な分子マーカーの使用を通じて同定することができる。

【0060】

本明細書において使用される「処置する」または「処置」は、疾患、状態または障害と戦うための患者の管理およびケアを表すものであり、疾患、状態または障害の症状または合併症を軽減するための、あるいは疾患、状態または障害を除去するための、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、代謝産物、多形もしくは溶媒和物の投与を含む。また、「処置」という用語はインビトロでの細胞の処理、または動物モデルの処置を含みうる。

【0061】

本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、代謝産物、多形もしくは溶媒和物は、関連性のある疾患、状態もしくは障害を予防するために使用するかまたはそのような目的に好適な候補を同定するために使用することができるかまたはそうしてもよい。本明細書において使用される「予防する」、「予防」または「に対して保護する」は、そのような疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を減少させることまたは除去することを表す。

【0062】

本明細書において使用される「軽減」という用語は、障害の徴候または症状の重症度がそれによって減少する過程を表すように意図される。重要なことに、徴候または症状は除去されることなく軽減されることがある。本発明の薬学的組成物の投与は徴候または症状の除去を導くことができるかまたは導くことがあるが、除去は必須ではない。有効投与量は、徴候または症状の重症度を減少させることが期待されるはずである。例えば、複数の場所において生じうるがんなどの障害は、がんの重症度が複数の場所のうち少なくとも1つの場所内で減少する際に、軽減される。

【0063】

本明細書において使用される「対象」は「それを必要とする対象」と互換的であり、いずれも、細胞増殖障害を有する対象、または集団全体に比べてそのような障害を発生させる危険性が増大している対象を意味する。「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は例えばヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタでありうる。また、対象はトリまたは家禽でありうる。一態様では、哺乳動物はヒトである。それを必要とする対象は、がんまたは前がん状態を有すると既に診断または同定された対象でありうる。また、それを必要とする対象は、がんまたは前がん状態を有する(例えばそれに罹患している)対象でありうる。あるいは、それを必要とする対象は、集団全体に比べてそのような障害を発生させる危険性が増大している対象(すなわち、集団全体に比べてそのような障害を発生させやすい対象)でありうる。それを必要とする対象は前がん状態を有しうる。「動物」という用語はヒトを含む。

【0064】

「置換されていてもよい」部分という用語は、非置換の化学部分(例えばアルキル、アリール、ヘテロアリールなど)、または炭化水素骨格の1個もしくは複数の炭素上の1個もしくは複数の水素原子を置き換える指定の置換基を有する化学部分を意味する。そのような置換基としてはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニ

ル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分を例えば挙げることができる。

【0065】

「置換アリールまたはヘテロアリール」という用語は、-OH、SH、-CN、-F、-Cl、-Br、-R、-NO₂、-NO、-NH₂、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、-C(O)NRRなどの1個もしくは複数の置換基を含有しうる芳香環または芳香族複素環を意味し、各Rは独立して(C₁~C₅)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、置換(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、置換(C₂~C₆)アルキニル、(C₅~C₂₀)アリール、置換(C₅~C₂₀)アリール、(C₆~C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆~C₂₆)アリールアルキル、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員ヘテロアリールアルキルまたは置換6~26員ヘテロアリールアルキルである。

【0066】

「アリールアルキル」または「アラルキル」部分とは、アリールで置換されたアルキル(例えばフェニルメチル(ベンジル))のことである。「アルキルアリール」部分とは、アルキルで置換されたアリール(例えばメチルフェニル)のことである。

【0067】

化合物X(例えばペプチドまたはアミノ酸)の「誘導体」とは、該化合物上の1個もしくは複数の反応性基が置換基で誘導体化されたXの形態を意味する。ペプチド誘導体は、アミノ酸側鎖、ペプチド骨格、またはアミノ末端もしくはカルボキシ末端が誘導体化されたペプチド(例えば5個のメチル化アミド結合を有するペプチド化合物)を含む。

【0068】

化合物Xの「類似体」とは、Xの機能活性に必要なXの化学構造を保持しているが、Xとは異なる特定の化学構造も含有する、化合物を意味する。天然ペプチドの類似体とは、1個もしくは複数の非天然アミノ酸を含むペプチドのことである。

【0069】

「模倣体」という用語は、別の公知化合物またはその公知化合物の特定の断片と同様の機能特性および/または構造特性を有する化合物を意味する。化合物Xの「模倣体」とは、Xの機能活性に必要なXの化学構造が、Xの立体配座を模倣する他の化学構造で置き換えられた、化合物を意味する。模倣体、特にペプチド模倣体という用語はアイソスターを含むように意図されている。

【0070】

本明細書において使用される「環状基」という用語は、約3~10個、好ましくは約4~8個、より好ましくは約5~7個の炭素原子を有する環状飽和基または不飽和(すなわち芳香族)基を含むように意図されている。環状基の例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが挙げられる。環状基は非置換でもよく、1つもしくは複数の環位置において置換されていてもよい。したがって、環状基はハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、複素環、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、スルホネート、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、'CF₃、'CNなどで置換されていてもよい。

【0071】

「複素環基」という用語は、約3~10個、好ましくは約4~8個、より好ましくは約5~7

個の炭素原子を有する環状飽和基または環状不飽和(すなわち芳香族)基であって、環構造が約1~4個のヘテロ原子を含む基を含むように意図されている。複素環基としてはピロリジン、オキサラン、チオラン、イミダゾール、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよびピリジンが挙げられる。複素環は1つもしくは複数の位置において例えばハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、他の複素環、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、CF₃、CNなどの置換基で置換されていてよい。複素環は下記の他の環状基に架橋または縮合していてもよい。

【0072】

「アリール」は、少なくとも1個の芳香環を有する「共役系」または多環系を含み、かつ環構造中にヘテロ原子を含有しない、芳香族性を有する基を含む。例としてはフェニル、ベンジル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0073】

「ヘテロアリール」基は、環構造中に1~4個のヘテロ原子を有することを除けば上記定義の通りであるアリール基であり、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼ばれることもある。本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される1個もしくは複数のヘテロ原子、例えば1個または1~2個または1~3個または1~4個または1~5個または1~6個のヘテロ原子、あるいは例えば1個、2個、3個、4個、5個または6個のヘテロ原子とからなる、安定な5員、6員または7員の単環式芳香族複素環、あるいは7員、8員、9員、10員、11員または12員の二環式芳香族複素環を含むように意図されている。窒素原子は置換されていてよい(すなわちNまたはNRであり、ここでRはHまたは定義される他の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてよい(すなわち、N=OおよびS(O)_p、ここでp=1または2)。芳香族複素環中のSおよびO原子の総数が1を超えないことに注目すべきである。

【0074】

ヘテロアリール基の例としてはピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0075】

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式アリール基およびヘテロアリール基、例えば三環式、二環式、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0076】

多環式複素環の場合、1個の環だけ芳香族であればよい(例えば2,3-ジヒドロインドール)、すべての環が芳香族であってもよい(例えばキノリン)。第2の環は縮合または架橋していてもよい。

【0077】

シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環は1つもしくは複数の環位置(例えば環を形成する炭素原子またはNなどのヘテロ原子)において上記の置換基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリー

ルアミノ、ジアリーールアミノおよびアルキルアリーールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリーールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分で置換されていてもよい。多環式系(例えばテトラリン、メチレンジオキシフェニル)を形成するように、アリーール基およびヘテロアリーール基と芳香族ではない脂環式環または複素環とを縮合または架橋させてもよい。

【0078】

本明細書において使用される「多環式基」という用語は、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通している、例えば環が「縮合環」である、2個以上の飽和または不飽和(すなわち芳香族)環式環を意味するように意図されている。非隣接原子を通じて連結している環を「架橋」環と呼ぶ。多環式基の各環は上記の置換基、例えばハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、チオエーテル、スルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、CF₃、CNなどで置換されていてもよい。

【0079】

本明細書において使用される「調節基」および「修飾基」という用語は、ペプチド構造に直接的または間接的に結合する化学基を表すように互換的に使用される。例えば、調節基は共有結合性カップリングによってペプチド構造に直接的に結合しうるし、あるいは、調節基は安定な非共有結合性会合によって間接的に結合しうる。

【0080】

本明細書に記載の化合物は、該化合物それ自体、ならびにそれらの塩、それらの溶媒和物およびそれらのプロドラッグを適宜含む。例えば、塩は置換ベンゼン化合物上でアニオンと正に帯電した基(例えばアミノ)との間で形成されうる。好適なアニオンとしては塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオンおよび酢酸イオン(例えばトリフルオロ酢酸イオン)が挙げられる。「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するために好適なアニオンを意味する。同様に、塩は置換ベンゼン化合物上でカチオンと負に帯電した基(例えばカルボキシレート)との間でも形成されうる。好適なカチオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。また、置換ベンゼン化合物は、第四級窒素原子を含有する塩を含む。

【0081】

プロドラッグの例としては、対象への投与時に有効置換ベンゼン化合物を提供可能なエステルおよび他の薬学的に許容される誘導体が挙げられる。

【0082】

さらに、本発明の化合物、例えば本化合物の塩は、水和形態もしくは非水和(無水)形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在しうる。水和物の非限定的な例としては一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としてはエタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0083】

「溶媒和物」とは、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含有する溶媒付加体を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体中に捕捉する

ことで溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコール和物である。水和物は、1個もしくは複数の水分子と、水がその分子状態を H_2O としてその中で保持する物質の1個の分子との組み合わせによって形成される。

【0084】

本明細書においては、本化合物の構造式はいくつかの場合において便宜上特定の異性体を表すが、本発明は幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含むものであり、すべての異性体が同一レベルの活性を有するわけではないことがあることが理解されよう。さらに、その式で表される化合物には結晶多形が存在しうる。あらゆる結晶形、結晶形混合物、またはその無水物もしくは水和物が本発明の範囲に含まれることに注目されたい。さらに、インビボでの本化合物の分解によって産生されるいわゆる代謝産物が本発明の範囲に含まれる。

【0085】

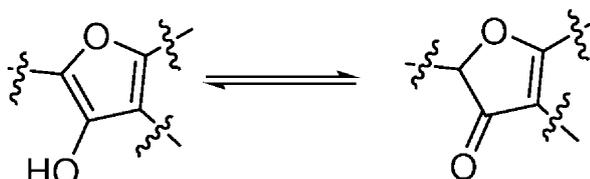
「互変異性体」は、平衡状態で存在しかつ1つの異性体から別の異性体に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換により、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は溶液中の一組の互変異性体の混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に到達される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念を互変異性と呼ぶ。

【0086】

ありうる様々な種類の互変異性のうち2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では電子および水素原子の同時移動が生じる。グルコースが示すように、環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同一分子中の1個のヒドロキシ基(-OH)と反応することで該分子が環状(環形)形態になる結果として生じる。

【0087】

一般的な互変異性体の対は以下の通りである：複素環中(例えばグアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基中)のケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミンならびにエナミン-エナミン。ケトン-エノール互変異性の一例は以下に示す通りである。



【0088】

小分子とは、質量が2000ダルトン未満の化合物のことである。小分子の分子量は好ましくは1000ダルトン未満、より好ましくは600ダルトン未満であり、例えば該化合物は500ダルトン、400ダルトン、300ダルトン、200ダルトンまたは100ダルトン未満である。

【0089】

「含む(comprising)」という移行語は、「含む(including)」、「含有する」または「特徴とする」と同義であり、包括的または開放的であり、さらなる列挙されない要素または方法段階を排除しない。対照的に、「からなる」という移行句は、請求項において指定されない任意の要素、段階または成分を排除する。「から本質的になる」という移行句は、ある請求項の範囲を、指定される材料または段階、および特許請求される発明の「基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しない材料または段階」に限定する。

【0090】

小分子阻害剤、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたは他の作用物質などの化合物は精製および/または単離される。精製化合物は対象となる化合物の少なくとも60重量%(乾燥重量)である。好ましくは、調製物は対象となる化合物の少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも90重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%である。例えば、精製化合物

は所望の化合物の少なくとも90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、98重量%、99重量%または100重量%(w/w)である化合物である。純度は任意の適切な標準的方法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析によって測定される。精製もしくは単離されたポリヌクレオチド(リボ核酸(RNA)またはデオキシリボ核酸(DNA))は、天然状態でそれに隣接する遺伝子または配列を含まない。「単離された」もしくは「精製された」核酸分子、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはタンパク質は、他の細胞材料を実質的に含まず、あるいは、組換え技術によって生成された場合には培地を実質的に含まず、あるいは、化学合成された場合には化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。また、「精製された」は、ヒト対象への投与に安全な無菌度、例えば感染因子または毒性因子が存在しない無菌度を規定する。

【0091】

詳細な説明

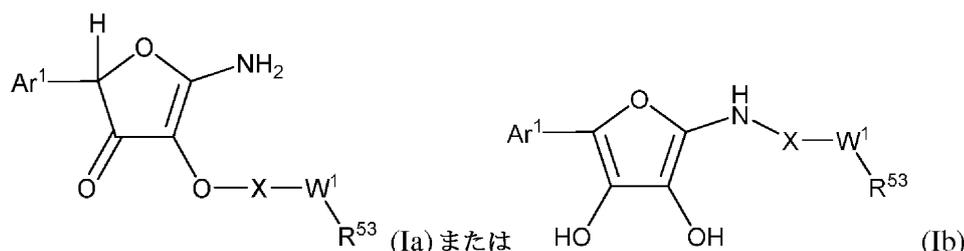
ASPH(別名AAH)は、 α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼファミリー酵素のメンバーである。ASPHは予測分子量約86kDを有し、Notchなどの特定の受容体タンパク質のEGF様ドメイン中での特定のAsp(アスパラギン酸)残基およびAsn(アスパラギン)残基のヒドロキシル化を触媒する。ASPHの過剰発現が、肝細胞がん、胆管細胞がん、膵がん、前立腺がん、乳がん、神経膠芽細胞腫、肺がんおよび結腸がんを含む広範な悪性新生物において観察された。

【0092】

しかし、ASPHは、胎盤の栄養膜細胞を増殖させることを除けば、正常成人組織において低度のまたは無視できる発現を示す。ヒトHCC細胞系では、ASPHはNotchシグナル伝達カスケードの上方制御および活性化を通じて腫瘍細胞の運動性および浸潤性を促進する。実際、ASPHの過剰発現はHCC患者の予後不良因子となることが報告されており、早期疾患再発および生存率減少を予知するものである。特に結腸がんでは、手術成績不良と、この疾患の予後不良を示す独立した危険因子と考えられるASPH発現との間に著しい関連が存在する。高ASPH発現を伴う別の腫瘍は膵がん(PC)であり、PCは米国におけるがん死因の第4位であり、5年生存率は5~6%である。PCは、大部分の治療法に対して抵抗性のある非常に侵襲性の腫瘍である。PCの病因分子を確定し、より有効な処置戦略を開発することが必要である。ASPHが媒介するシグナル伝達経路が、発がん中にPCの成長および転移に関与する。PC発病におけるASPH過剰発現の役割に関するこの驚くべき発見は、ASPHが治療上の分子標的であること、およびこの種類のがんにおけるASPHの阻害が臨床上的利点を導くことを示している。

【0093】

したがって、一局面では、本発明は、腫瘍細胞とアスパルチル(アスパラギニル) - ヒドロキシラーゼ(ASPH)阻害化合物とを接触させる段階を含む、細胞増殖性障害の処置における腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤または転移を減少させる方法における使用のためのASPH阻害化合物であって、式IaもしくはIbの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である、ASPH阻害化合物を特徴とする：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は

単結合、 $CR^{50}R^{51}$ または NR^{52} であり；

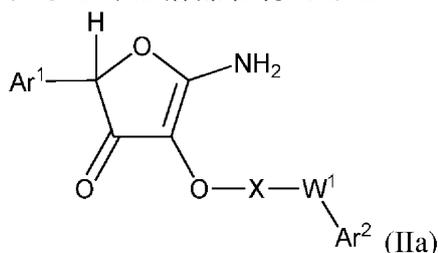
R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{20}$ アリール、置換もしくは非置換の $C_7 \sim C_{26}$ アリールアルキル、置換もしくは非置換の5～20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6～26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【0094】

一態様では、前記使用のための化合物は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0095】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、非置換5～14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_bR_a$ 、 $-S(O)_bNR_aR_b$ または R_{S1} からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールもしくは5～14員ヘテロアリールであり、 R_{S1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、 b は0、1または2であり、 R_a および R_b はそれぞれ独立してHまたは R_{S2} であり、 R_{S2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり； R_{S1} および R_{S2} はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0096】

例えば、 R^{53} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0097】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は $CR^{50}R^{51}$ である。

【0098】

例えば、 X は $S(O)_2$ であり、 W^1 は単結合である。

【0099】

例えば、 X は $C(O)$ であり、 W^1 はOであり、あるいは、 X は $C(S)$ であり、 W^1 は NR^{52} である。

【0100】

例えば、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立してH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0101】

例えば、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ独立して、ハロ、CN、 NO_2 、NO、 N_3 、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $C(O)$

)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0102】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0103】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【0104】

別の態様では、前記使用のための化合物は、式1bの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である。式1bの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0105】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0106】

例えば、R⁵³は非置換のメチルまたはエチルである。

【0107】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【0108】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【0109】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

【0110】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0111】

例えば、Ar¹は、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリアルからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0112】

例えば、Ar¹は、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリアルであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0113】

例えば、Ar¹はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フラニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【0114】

一態様では、前記腫瘍細胞はASPHを発現する。

【0115】

特定の態様では、前記細胞増殖性障害は膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫を含む。

【0116】

一態様では、前記化合物は静脈内投与、経口投与または皮下投与される。

【0117】

一態様では、前記化合物は0.01～50ミリグラム/体重1キログラムの用量で投与される。

【0118】

ASPHは、肝細胞がん(HCC)中に高度に保存されている細胞表面タンパク質である。肝臓および膵臓はいずれも早期前駆細胞型に由来しており、ASPHは胎児組織中で発現されるが成人組織中では発現されない。図1A～Eに示すように、ASPH再発現がヒトPC組織マイクロアレイ中で免疫組織化学染色(IHS)によって観察された。細胞表面でのASPHの高レベル局在が膵管腺がん104件中101件(97%)に存在し、正常膵臓および他の成人ヒト組織中での発現は無視できるものであった。ASPHはHCCおよびPCにおける細胞の遊走、浸潤および転移を強化する。ASPHによるNotchシグナル伝達の活性化は、この高度に侵襲性かつ悪性の表現型が発生する原因である最終エフェクター機構である。

【0119】

細胞標的としてのASPHの生物特性

ASPHの制御、発現および機能が多くの腫瘍において観察され(米国特許第6,835,370号; 第7,094,556号; 第6,812,206号; 第6,815,415号; 第6,797,696号; 第6,783,758号; および米国特許出願公開第2005-0123545号; 参照により本明細書に組み入れられる)、ASPHは膵管腺がん(PC)において過剰発現されることがわかっており、このことはASPHがPC処置の治療標的であることを示している。ASPHは、細胞成長、細胞分化、細胞遊走、細胞接着および細胞運動性に関与するNotchおよびJagged(JAG)などのタンパク質に存在する上皮成長因子(EGF)様ドメイン中の特定のアスパラギン酸残基およびアスパラギン残基の γ -炭素の翻訳後ヒドロキシル化を触媒する。触媒活性はC末端に存在し、⁶⁷⁵His残基によって与えられるものであり、アラニンへの変異はASPHの酵素活性および形質転換活性を無効にする。ASPHは、肝臓、膵臓、結腸および肺などの内胚葉に由来する腫瘍中で過剰発現され、小胞体(ER)から、ASPHが細胞外環境に到達可能になる細胞膜まで転位置される。ASPHは正常ヒト組織中で無視できる～非常に低い発現を示すが、浸潤性組織である胎盤が注目すべき例外であり、そこではASPHの発現は強固である。

【0120】

化合物は、ASPHヒドロキシラーゼ活性を阻害するために腫瘍部位に直接投与されるか、または全身投与される。

【0121】

ヒトASPHのcDNA配列 (SEQ ID NO:3)

cggaccgtgc aatggcccag cgtaagaatg ccaagagcag cggcaacagc agcagcagcg 61
 gctccggcag cggtagcacg agtgcgggca gcagcagccc cggggcccgg agagagacaa 121
 agcatggagg acacaagaat gggaggaaaag gcggactctc gggaaacttca ttcttcacgt 181
 ggtttatggt gattgcattg ctgggcgtct ggacatctgt agctgtcggt tggtttgatc 241
 ttgttgacta tgaggaagtt ctaggaaaac taggaatcta tgatgctgat ggtgatggag 301
 attttgatgt ggatgatgcc aaagttttat taggacttaa agagagatct acttcagagc 361
 cagcagtccc gccagaagag gctgagccac aactgagcc cagaggagcag gttcctgtgg 421
 aggcagaacc ccagaatatc gaagatgaag caaagaaca aattcagtcc cttctccatg 481
 aatgggtaca cgcagaacat gttgagggag aagacttgca acaagaagat ggaccacag 541
 gagaaccaca acaagaggat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601
 agaccctgga acctgaagta tctcatgaag aaaccgagca tagttaccac gtggaagaga 661
 cagtttcaca agactgtaat caggatatgg aagagatgat gtctgagcag gaaaatccag 721
 attccagtga accagtagta gaagatgaaa gattgcacca tgatacagat gatgtaacat 781
 accaagtcta tgaggaacaa gcagtatatg aacctctaga aatgaaggg atagaaatca 841
 cagaagtaac tgctccccct gaggataatc ctgtagaaga ttcacaggta attgtagaag 901
 aagtaagcat ttttctctgtg gaagaacagc aggaagtacc accagaaaca aatagaaaaa 961
 cagatgatcc agaacaaaaa gcaaaagtta agaaaaagaa gcctaaactt ttaaataaat1021
 ttgataagac tattaagct gaacttgatg ctgcagaaaa actccgtaaa aggggaaaaa1081
 ttgaggaagc agtgaatgca tttaaagaac tagtacgcaa ataccctcag agtccacgag1141
 caagatatgg gaaggcgagc tgtgaggatg atttggctga gaagaggaga agtaatgagg1201
 tgctacgtgg agccatcgag acctaccaag aggtggccag cctacctgat gtcctgcag1261
 acctgctgaa gctgagtttg aagcgtcgct cagacaggca acaatttcta ggtcatatga1321
 gaggtccct gcttaccctg cagagattag ttcaactatt tcccaatgat acttccctaa1381
 aaaatgacct tggcgtggga tacctcttga taggagataa tgacaatgca aagaaagttt1441
 atgaagaggt gctgagtgatg acacctaatg atggctttgc taaagtccat tatggcttca1501
 tcctgaaggc acagaacaaa attgctgaga gcacccata tttaaaggaa ggaatagaat1561
 ccggagatcc tggcactgat gatgggagat tttatttcca cctgggggat gccatgcaga1621
 ggggtgggaa caaagaggca tataagtggg atgagcttgg gcacaagaga ggacactttg1681
 catctgtctg gcaacgctca ctctacaatg tgaatggact gaaagcacag ccttgggtgga1741
 cccaaaaga aacgggctac acagagttag taaagtcttt agaaagaaac tggaaagttaa1801
 tccgagatga aggccttgca gtgatggata aagccaaagg tctcttctg cctgaggatg1861
 aaaacctgag ggaaaaaggg gactggagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaagaa1921
 atgaaaatgc ctgcaaagga gctcctaaaa cctgtacctt actagaaaag ttccccgaga1981
 caacaggatg cagaagagga cagatcaaat attccatcat gcaccccggg actcacgtgt2041
 ggccgcacac agggcccaca aactgcaggc tccgaatgca cctgggcttg gtgattccca2101
 aggaaggctg caagattcga tgtgccaacg agaccaggac ctgggaggaa ggcaaggtgc2161
 tcacttttga tgactccttt gagcacgagg tatggcagga tgcctcatct ttccggctga2221
 tattcatcgt ggatgtgtgg catccggaac tgacaccaca gcagagacgc agccttccag2281
 caatttagca tgaattcatg caagcttggg aaactctgga gaga

(SEQ ID NO:3; GENBANKアクセス番号S83325; 開始メチオニンをコードするコドン
を強調)。

【 0 1 2 2 】

ヒトASPHのアミノ酸配列 (SEQ ID NO:4)

MAQRKNAKSS GNSSSSGSGS GSTSAGSSSP GARRETKHGG HKNGRKGGLS GTSFFTWMV 61
 IALLGVWTSV AVVWFDLVDY EEVLGKLGIV DADGDGDFDV DDAKVLLGLK ERSTSEPAVP 121
 PEEAEPHTEP EEQVPVEAEP QNIEDEAKEQ IQSLLHEMVH AEHVEGEDLQ QEDGPTGEPQ 181
 QEDDEFMAT DVDDRFETLE PEVSHEETEH SYHVEETVSQ DCNQDMEEMM SEQENPDSSE 241
 PVVEDERLHH DTDDVTYQVY EEQAVYEPL ENEGIEITEVT APPEDNPVED SQVIVEEVS I 301
 FPVEEQQVEP PETNRKTDDP EQKAKVKKKK PKLLNKF DKT IKAELDAAEK LRKRKIEEA 361
 VNAFKELVRK YPQSPRARYG KAQCEDDLAE KRRSNEVLRG AIETYQEVAS LPDVPADLLK 421
 LSLKRRSDRQ QFLGHMRGSL LTLQRLVQLF PNDTSLKNDL GVGYLLIGDN DNAKKVYEEV 481
 LSVTPNDGFA KVHYGFILKA QNKIAESIPY LKEGIESGDP GTDDGRFYFH LGDAMQRVGN 541
 KEAYKWYELG HKRGHFASVW QRSLYNVNGL KAQPWWTPKE TGYTELKSL ERNWKLIRDE 601
 GLAVMDKAKG LFLPEDENLR EKGDSWQFTL WQQGRRNENA CKGAPKTCTL LEKFPETTGC 661
RRGQIKYSIM HPGTHVWPHT GPTNCRLRMH LGLVIPKEGC KIRCANETRT WEEGKVLIFD 721
 DSFEHEVWQD ASSFRLIFIV DVWHPPELTPQ QRRSLPAI

(SEQ ID NO:4; GENBANKアクセション番号S83325; Hisモチーフを強調; 触媒ドメイン内の保存配列を太字で明示)

【0123】

また、腫瘍成長を阻害する方法としては、NOTCHポリペプチドのHAAHヒドロキシル化を阻害する化合物を投与することが挙げられる。例えば、その化合物はNOTCHポリペプチド中のEGF様システインリッチ反復配列、例えば、コンセンサス配列

CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXGDC (SEQ ID NO:2)

を含む反復配列のヒドロキシル化を阻害する。EGF様システインリッチ反復配列を含むポリペプチドは、内在性NOTCHのヒドロキシル化を遮断するために投与される。

【0124】

ASPHは、おそらくは細胞パターン形成および臓器発達のために細胞の運動性および遊走を促進するよう、胚形成中に多くの臓器中で発現され、その発現は成人においては「遮断され」、悪性表現型の発生にその機能が必要なのであるであろう発がん中のみに再出現する。ASPHは細胞増殖中には過剰発現されないようであるが、膵上皮内病変(PanIN)の異型腺管細胞中、ならびにB型肝炎(HBV)およびC型肝炎(HCV)に感染した肝臓中の異型肝細胞中では低レベルの発現が存在する。ASPHの転写制御は、IN/IGF1/IRS1/MAPK/ERK、IN/IGF1/IRS1/PI3K/AKT、およびWNT/ -カテニンの三つのシグナル伝達経路によって実現される。ASPHの転写後制御は、分子のN末端領域に位置するGSK-3 関連モチーフのリン酸化によって媒介される。ASPHがそのエフェクター機能をそれによって発揮する1つの機構は、細胞の遊走および浸潤を促進するために下流のNotchシグナル伝達を活性化することによる機構である。

【0125】

表1は、様々なヒト腫瘍中でそれぞれIHSおよびqRT-PCRによって決定されたタンパク質レベルおよびRNAレベルでのASPHの過剰発現を詳述するものであり、ASPHが予後不良を示す種々のヒト固形悪性腫瘍の治療標的であることを示している。図1および図2は、IHSによるASPHタンパク質発現の例を示す。

【0126】

(表1) ヒト腫瘍中でのASPH発現

IHSおよびqRT-PCRによるヒト腫瘍中のASPH発現の正常組織中との比較

腫瘍型	数	陽性数 (%)
膵がん	101	98 (97%)
肝細胞がん	95	87 (92%)
胆管がん	20	20 (100%)
肺がん	16	16 (100%)
結腸がん	10	6 (60%)
乳がん	17	17 (100%)
前立腺がん	32	30 (94%)
神経膠芽細胞腫	5	5 (100%)

【0127】

ASPH -ヒドロキシラーゼ活性の発がん性役割

ASPHのC末端は触媒部位のアミノ酸(AA)配列(M⁶⁷⁰HPGFH⁶⁷⁵)を含み、その配列はヒト、ラット、マウスおよびウシにおいて同一である。H⁶⁷⁵AAは、Fe²⁺配位に特異的に関与しており、ニワトリおよびハエにおいてやはり高度に保存されるASPHの酵素活性に決定的に重要である。H⁶⁷⁵R変異は -ヒドロキシラーゼ活性を野生型タンパク質の1%未満に減少させ、一方、H⁶⁷⁵Dはそれを20%に減少させる。これに関連して、H⁶⁷⁵R変異体タンパク質は、軟寒天中の細胞の増殖、運動性、遊走、浸潤、コロニー形成、ならびにヌードマウス中の転移および腫瘍形成を促進する能力を「野生型」配列に比べて損失させるものであり、内在性「野生型」タンパク質の機能を阻害するドミナントネガティブ変異体としても機能しうる。これらの発見は、 -ヒドロキシラーゼ活性の阻害が抗腫瘍効果を促進することを示す。触媒部位領域の結晶構造が解明されており、公共のデータベースにおいて入手可能である(RCSBタンパク質データベース; コード3RCQ)。抗腫瘍薬としての使用のための小分子阻害剤が、ASPHの触媒部位領域に適合しかつASPH酵素活性を阻害するそれらの能力によって同定された。

【0128】

ASPH酵素活性の小分子阻害剤(SMI)の生成

本発明の化合物は、市販の出発原料、文献公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に公知であるかまたは本明細書の教示に照らせば当業者に明らかであろう標準的な合成方法および合成手順を使用して、種々のやり方で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および合成手順は、関連する科学文献、または当分野の標準的な教科書から得ることができる。任意の1つまたはいくつかの出典に限定されるものではないが、参照により本明細書に組み入れられるSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)などの古典的なテキストが、当業者に公知である有機合成の有用でかつ認められた参考教科書である。合成方法に関する以下の記載は、本発明の化合物の調製のための一般的手順を説明するように設計されているが、それを限定するようには設計されていない。

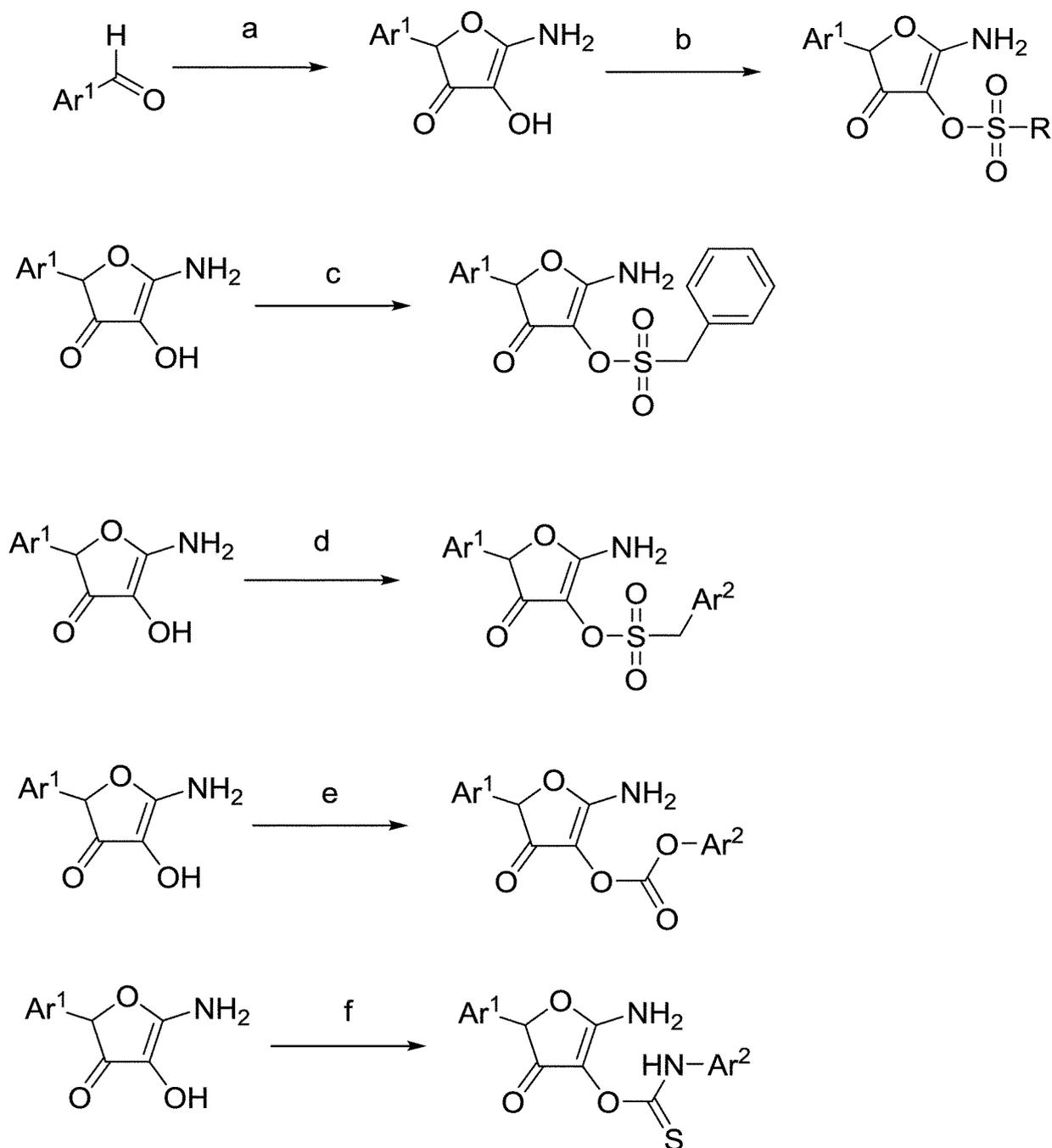
【0129】

本明細書に記載の反応スキームにおいては、複数の立体異性体を生成することができる。特定の立体異性体が指示されていない場合、反応により生成可能なすべてのありうる立

体異性体を意味すると理解されよう。当業者は、1つの異性体を優先的に得るために反応を最適化することができること、または単一の異性体を生成するために新たなスキームを考案することができることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLCまたは分取SFCなどの技術を使用して異性体を分離することができる。

【0130】

スキーム1



上記スキーム1は式1aの化合物の合成戦略を示す。反応a~fは以下の通りである：(a) KCN、グリオキサール、 Na_2CO_3 、 H_2O ；(b) ClSO_2R 、TEA、THF；(c) $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、TEA、THF；(d) $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{Ar}^2$ 、TEA、THF；(e) ClCO_2Ar^2 、TEA、THF；(f) Ar^2NCS 、 Na_2CO_3 、 H_2O 。

【0131】

ASPH用新規SMIの合成および特徴づけ

ASPH触媒部位の結晶構造に基づいて、触媒部位のポケットに適合しかつ -ヒドロキシ

ラーゼ活性を阻害する一連の親化合物および誘導体の合成を導くコンピュータ生成薬物設計を行った。親化合物 (化合物307 {7cまたはMO-I-1000})、および化合物310 {8cまたはMO-I-1100}) を合成し、-ヒドロキシラーゼ活性の阻害についてハイスループットスクリーニングアッセイを使用して検討した。ASPH阻害剤の合成を2工程で達成した。第1の工程はアリールヒドロキシテトロニミドを得るための芳香族アルデヒド、グリオキサール硫酸水素塩付加生成物およびシアン化カリウムを含む3成分反応とした。

【0132】

第2の工程では、アリールヒドロキシテトロニミドを乾燥テトラヒドロフラン中フェニルメタンスルホニルクロリドでスルホニル化して式1aの化合物を得た (スキーム1)。化合物を¹Hおよび¹³C核磁気共鳴、高分解能質量分析、高速液体クロマトグラフィー、赤外分光法、融点、元素分析、ならびに等温滴定熱量測定によるASPHへの結合によって特徴づけた。

【0133】

既存の構造活性関係(SAR)の調査

化合物403 {3cまたはMO-I-1000}、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}、化合物404 {4cまたはMO-I-400}、および化合物405 {5cまたはMO-I-500}が、ヒットとして同定された。これにより、鏡像異性体の混合物がリード化合物2および3として同定され、さらに、化合物405 {5cまたはMO-I-500}がASPH酵素活性に対するその作用を通じて生物活性を示すと認識された。

【0134】

ASPH活性に関するハイスループット酵素アッセイの特徴づけ

EGFおよびEGF様ドメインは当技術分野において周知であり、ジスルフィド結合に關与すると(EGF中で)示された6個のシステイン残基を一般に含む。主要構造は、短いC末端二本鎖シートへのループが後続する、二本鎖シートである。保存されたシステインの間のサブドメインの長さは異なる。例としては、いずれも参照により本明細書に組み入れられる Davis, CG, 1990, New Biol. 2(5):410-9; Blomquist et al., 1984, Proc Natl Acad Sci U S A. 81(23):7363-7; Hommel et al., 1002, J Mol Biol. 227(1):271-82; Doolittle et al., 1984, Nature. 307(5951):558-60; Appella et al., 1988, FEBS Lett. 231(1):1-4; Sorkin A., 2001, Biochem Soc Trans. Aug;29(Pt 4):480-4に記載のものが挙げられる。

【0135】

図3A~Cは、ASPH酵素活性を測定するためのアッセイの開発および性能の特徴づけのための戦略を表す。図3Aは、ASPHが触媒する生化学反応を表す。図3Bはアッセイの読み取りを示す。各親化合物1~10 μMで24時間処理したFOCUS細胞(細胞表面での高レベルのASPH発現)からタンパク質溶解液を抽出した。ASPHモノクローナル抗体(mAb)でコーティングした96ウェルプレート中に溶解液を加えることで、アッセイ設計に抗原(ASPH)特異的捕捉段階を追加した。インキュベーションおよび洗浄後、ASPHのみを各ウェル上に捕捉する。39AAペプチドを含むEGFドメイン60 μMとの反応を行い、FeCl₂ 100 μMおよび¹⁴C標識 -ケトグルタル酸40 μMを各ウェル中に加えた。Ca(OH)₂中に含浸させたガラス繊維膜上に¹⁴CO₂を捕捉した。図3Cに示すように、捕捉放射能を蛍光イメージャーによって定量した。図3Dは、濃度1 μMの化合物310 {8cまたはMO-I-1100}が -ヒドロキシラーゼ活性を実質的に阻害することを示す。この化合物をPCおよびHCCならびに他のASPH発現腫瘍用の抗腫瘍薬としての臨床的使用についてさらに特徴づけた。

【0136】

前臨床マウスモデルにおけるPC成長阻害

ASPH特異的mAb捕捉酵素アッセイを使用して化合物310 {8cまたはMO-I-1100}が -ヒドロキシラーゼ活性を阻害することを示した後、皮下(s.c.)腫瘍成長のヌードマウスモデルにおける抗腫瘍薬としてのその活性を評価した。高レベルのASPHを発現するHPAFII AsPC-1ヒトPC細胞系をヌードマウスの背中に移植した(細胞5x10⁶個、皮下)。腫瘍を1週間後に約100mm³に成長させた後で、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}を濃度50mg/kgで腹腔内(i.

p.) 投与した。図4A~Bに示す処置レジメンは、毎日5日間、続いて、DMSO媒体注射を受け取った対照群において大きなサイズの腫瘍が観察されたことにより実験が終了するまで隔日の、腹腔内注射を含んだ。図4A~Bは、試験にわたるHPAFII腫瘍形成の成長速度および実質的阻害を示す。各群(対象vs.処置)はヌードマウス15匹とした。したがって、この試験は、化合物(化合物310 {8cまたはMO-I-1100})がインビトロで活性であってASPH -ヒドロキシラーゼ活性を阻害し、インビボで抗腫瘍薬として十分に機能したことを示す。

【0137】

細胞の増殖および代謝に対するASPH阻害剤のインビトロ効果

化合物310 {8cまたはMO-I-1100}を用いる試験

細胞増殖および細胞生存率に対する化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の効果を評価するためにMTTアッセイを行った。MTTは生細胞中で紫色ホルマジンに還元される。FOCUS細胞を高ASPH発現ヒトHCC細胞系として使用した。結果は、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}で24時間の処理がFOCUS細胞中のOD(光学濃度)値を用量依存的に減少させたことを示す(図5A~B)。しかし、ASPHを発現しないマウス胚線維芽細胞細胞系であるNIH-3T3細胞では、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}はMTTのOD値に効果を示さなかった。このことは、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}がASPHの -ヒドロキシラーゼ活性に高度に特異的であり、ASPH発現を欠く細胞には影響しないことを示している。MTTアッセイでは、NAD(P)H依存的細胞オキシドレダクターゼ酵素を介して細胞代謝活性を測定する。しかし、図5Cに示すように、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}はやはり、ASPHを発現するヒトHCC細胞系(FOCUS、Hep3B、HepG2およびHuh7)における細胞生存率を5 μ Mで減少させたが(阻害率はそれぞれ37.9%、60%、59%および50%)、ASPH発現を伴わないNIH 3T3細胞における細胞生存率は減少させなかった。化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の長期曝露の効果を評価するために、細胞を阻害剤で3週間処理するコロニー形成アッセイ(悪性度および悪性表現型のアッセイ)を行った。化合物310 {8cまたはMO-I-1100}での処理によって、濃度5 μ Mでコロニー形成が減少した(阻害率36.8%)(図6A~B)。

【0138】

化合物405 {5cまたはMO-I-500}に関する試験

本発明者らは化合物405 {5cまたはMO-I-500}を使用して同様の試験を行った。化合物310 {8cまたはMO-I-1100}における発見と同様に、本発明者らは、 $^{14}\text{CO}_2$ -ケトグルタル酸依存性捕捉アッセイによる測定の通り、5 μ Mの化合物405 {5cまたはMO-I-500}もASPH酵素活性を阻害することを観察した。化合物405 {5cまたはMO-I-500}の構造は化合物310 {8cまたはMO-I-1100}とまったく異なり、化合物405 {5cまたはMO-I-500}の生物学的活性の結果は図7A~Bに示されている。図8A~Dに示すように、さらなる実験では細胞の増殖および代謝に対する化合物405 {5cまたはMO-I-500}のインビトロ効果を測定した。化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の効果とは対照的に、化合物405 {5cまたはMO-I-500}は、FOCUS細胞(細胞表面での高レベルのASPH発現を含む)およびそれを含まないNIH-3T3細胞の両方においてマイクロモル濃度で細胞増殖および細胞代謝活性に対する著しい効果を示した。これらの発見は、化合物405 {5cまたはMO-I-500}が、ヒドロキシラーゼ阻害活性を示すだけでなく、ASPHを欠くNIH 3T3細胞がその阻害効果に感受性があったことから、細胞生存率および細胞成長に重要でありうる他のヒドロキシラーゼまたはタンパク質も同様におそらく阻害することを示す。より興味深いことに、コロニー形成アッセイは、1.25 μ M濃度の化合物405 {5cまたはMO-I-500}がFOCUS HCC細胞のコロニー形成に対する実質的な阻害効果を示すことを示した。これは、この細胞形質転換アッセイにおける高い効力を示している。要約すると、図5A~Cに示すように、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}および化合物405 {5cまたはMO-I-500}はいずれも軟寒天中でASPH -ヒドロキシラーゼ活性、細胞生存率および細胞代謝、ならびにコロニー形成を阻害するが、化合物310 {8cまたはMO-I-1100}の方がASPHの -ヒドロキシラーゼに対してより高度に特異的である。

【0139】

足場非依存性細胞成長に対するASPH阻害剤のインビトロ効果

化合物310 {8cまたはMO-I-1100}に関する試験

軟寒天中での足場非依存性成長に対する化合物310 {8cまたはMO-1-1100}の効果を評価した。軟寒天中でコロノスフェアを形成する能力は、腫瘍形成能の確実な指標であると考えられる。ASPH発現により、軟寒天中でコロノスフェアを形成する能力を獲得した細胞が生じる。これらの結果は、ASPHがインビボで腫瘍の成長、浸潤および転移を確立する上で主要な役割を果たすことを示している。足場非依存性コロニー形成に対するASPH阻害剤の効果を評価するために、このASPH酵素阻害剤ありまたはなしでFOCUS細胞を軟寒天中でインキュベートした。3週間のインキュベーション後、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}はFOCUS細胞のコロノスフェア形成を減少させた(図9A)。図9B、Cに示すように、3週間の培養後に、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}での処理によってコロニーの数およびサイズの両方の用量依存的でかつ高度に有意な減少が生じた。このアッセイは、インビボで侵襲的に成長する腫瘍を形成する能力を反映する悪性成長をモニタリングする標準的方法である。これらの結果は、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}がインビトロで悪性表現型の発生を減少させることを確認する。

【0140】

化合物405 {5cまたはMO-1-500}を用いる試験

図10A~Bに示すように、足場非依存性細胞成長に対する化合物405 {5cまたはMO-1-500}の効果を評価した。驚くべきことに、軟寒天中で成長したHCC細胞の1 μ M曝露によって、形成されるコロニーの数、およびコロニーのサイズが用量依存的に劇的に減少した。したがって、インビボでの腫瘍形成とよく相関しているこの細胞形質転換アッセイにおいて、化合物405 {5cまたはMO-1-500}は、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}と非常に類似しているが化合物310 {8cまたはMO-1-1100}よりも強力な足場非依存性細胞成長に対する効果を示した。

【0141】

ヒトHCC細胞中の細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤のインビトロ効果

化合物310 {8cまたはMO-1-1100}を用いる試験

-ヒドロキシラーゼ活性は、ASPHが細胞運動性に対するその効果を媒介するために必要である。多孔質膜を備えたBoydenチャンバ型培養インサートを使用して定方向運動性を測定した。FOCUS細胞を化合物310 {8cまたはMO-1-1100}および化合物405 {5cまたはMO-1-500} -ヒドロキシラーゼ阻害剤5 μ Mで24時間前処理した後、上部チャンバに入れた。遊走を30分間進行させた。生細胞密度を定量するためにATPLiteを使用した。上部ウェルおよび膜上面における細胞は非遊走細胞の数を反映し、膜下面において測定された発光は遊走細胞および非接着細胞の数を反映し、下部ウェルにおいて測定された発光は遊走細胞および非接着細胞を反映した。図11A~Cに示すように、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}処理後に総遊走細胞は減少したが、非接着細胞の集団は変化しなかった。遊走細胞および接着細胞は有意に減少した。細胞浸潤性を、マトリゲルコーティング膜を使用する浸潤アッセイによって評価し、このアッセイでは、細胞を6時間前進させ、膜下面に接着したことがわかった細胞を浸潤細胞と見なした。化合物310 {8cまたはMO-1-1100}処理FOCUS細胞では、対照としてのDMSOと共にインキュベートした細胞に比べて、浸潤性が有意に減少した(図11D)。結果は、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}がヒトHCC細胞の細胞運動性、細胞遊走および細胞浸潤性を阻害したことを示した。

【0142】

化合物405 {5cまたはMO-1-500}を用いる試験

細胞運動性および細胞浸潤性に対するASPH阻害剤のインビボ効果を、ヒトHCC FOCUS細胞系を使用して評価した。図12A~Bに示すように、化合物405 {5cまたはMO-1-500}も同様に細胞運動性および細胞浸潤に対する著明な効果を示した。化合物405 {5cまたはMO-1-500}が化合物310 {8cまたはMO-1-1100}よりもわずかに強力に細胞運動性および細胞浸潤を阻害したが、いずれも、悪性表現型を特徴づけるこれら2つのアッセイにおいて高度に活性であったことに注目されたい。したがって、ASPH-ヒドロキシラーゼのこれらの小分子阻害剤は、遊走および浸潤する腫瘍細胞の能力を減少させることで転移性表現型の機能に対する著明な効果を示し、したがって、それらの生物学的機能および転移能を実質

的に改変する。

【0143】

ヒト肝細胞がんの皮下異種移植片の発達および成長に対するASPH阻害剤化合物310 {8cまたはMO-1-1100}のインビボ効果

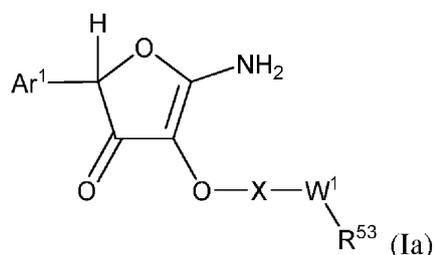
ヒトHCC細胞系FOCUSは、インビボで高度に侵襲的に腫瘍を形成する細胞系であることが知られている。ASPH阻害剤のインビボ抗腫瘍有効性を調査するために、1日当たり20mg/kgの化合物310 {8cまたはMO-1-1100}を2週間にかけて5日連続、その後は隔日で投与した。図13A~Bに示すように、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}の投与はHCC皮下異種移植片の成長を有意に減少させた。平均腫瘍体積は化合物310 {8cまたはMO-1-1100}での処置によって、処置後12日目に実質的に減少し、処置マウスの腫瘍体積は対照マウスにおいて観察された腫瘍体積に比べて平均31.7%に減少した(図15B)。化合物310 {8cまたはMO-1-1100}処置マウスはいずれも対照マウスに比べて消耗または他の有害作用の徴候を示さなかった。したがって、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}は、著しい抗腫瘍有効性が観察されたこの用量レベルで十分に耐容性を示した。したがって、化合物310 {8cまたはMO-1-1100}などの特異的 -ヒドロキシラーゼ阻害剤は、図15A~Bに示すようにHCCの腫瘍成長を実質的に減少させただけでなく、膵がんの発達および成長も、この腫瘍がやはり高レベルのASPH発現を示すことから同様に阻害した(図6A~B)。このような発見は、あらゆるASPH発現ヒト腫瘍がこれらの特異的 -ヒドロキシラーゼ阻害剤に応答性があることを示す。これらのASPH阻害剤化合物は、予後不良を示すことが知られている多数のヒト固形腫瘍に対して実質的な抗腫瘍活性を示す抗腫瘍薬のクラスを表す。

【0144】

ASPHは、固形腫瘍内のヒト腫瘍細胞の細胞表面上で過剰発現され、正常ヒト組織中で低度のまたは無視できる発現を示す。ASPH発現はすべてではなくとも大部分の腫瘍細胞に存在する。また、ASPHは細胞外環境に曝露されることから、血液を通じて触媒活性の小分子阻害剤に容易に接触し、このことが、ASPHを優れた治療標的とする。本明細書に記載のデータは以下の結論を裏付けている： ASPH過剰発現は、HCC細胞および他のヒト腫瘍細胞系の運動性、遊走、浸潤および転移の増大を引き起こし；膵がん、肝細胞がん、胆管がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肺がんおよび神経膠芽細胞腫を含むがそれに限定されない、予後不良を示す多くのヒト固体腫瘍は、細胞表面上でASPHを過剰発現し；触媒部位および酵素活性が、ASPH媒介性の悪性形質転換、ならびに引き続く浸潤性および転移性の腫瘍表現型の発生に決定的に重要であり；ASPHは、Notchシグナル伝達カスケードの活性化によって腫瘍細胞の遊走、浸潤および転移の増大に対するその生物学的効果を発揮し； -ヒドロキシラーゼ活性の小分子阻害剤がASPHのC末端触媒部位の結晶構造に基づいて発見されており；化合物310 {8cまたはMO-1-1100} および化合物405 {5cまたはMO-1-500}などのこれらの阻害剤に曝露された腫瘍細胞は、軟寒天中での増殖、遊走、浸潤およびコロニー形成の減少を示し、これにより、成長および転移するこれらの細胞の能力が損なわれ； ASPH酵素活性のこれらの小分子阻害剤は、ヒト膵がんおよび肝がんの成長および発達に関する動物モデルにおいてインビボで著しいかつ予想外の抗腫瘍効果を示す。したがって、これらの試験は、 -ヒドロキシラーゼ活性を特異的に阻害する化合物が、ASPH発現ヒト固形腫瘍、特に、臨床予後不良を示すことが知られている固形腫瘍、例えば膵がん、肝細胞がん、胆管がん、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がんおよび神経膠芽細胞腫の成長を減少させ、かつ/またはそれらの転移を阻害するために有用であることを示す。

【0145】

別の局面では、本発明は、式Iaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物を特徴とする：



式中、

Ar¹は置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり；

XはC(O)、C(S)またはS(O)₂であり；

XがCOである場合、W¹は単結合、O、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり、XがSO₂である場合、W¹は単結合、CR⁵⁰R⁵¹またはNR⁵²であり；

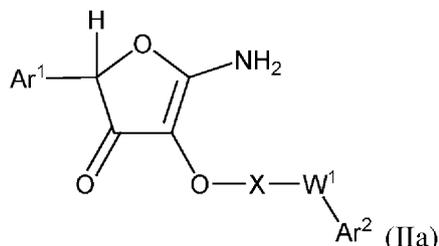
R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換のC₂~C₆アルキニル、置換もしくは非置換のC₆~C₂₀アリール、置換もしくは非置換のC₇~C₂₆アリールアルキル、置換もしくは非置換の5~20員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換の6~26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるが、但し、Ar¹が4-クロロフェニルである場合、R⁵³はメチルまたは非置換フェニルではない。

【0146】

式Iaの化合物は以下の1つもしくは複数の特徴を適宜有しうる。

【0147】

例えば、本化合物は式IIaの化合物、またはその塩、エステル、代謝産物、プロドラッグもしくは溶媒和物である：



式中、

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して非置換C₆~C₁₄アリール、非置換5~14員ヘテロアリール、または、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されたC₆~C₁₄アリールもしくは5~14員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0148】

例えば、R⁵³は非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0149】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹はCR⁵⁰R⁵¹である。

【 0 1 5 0 】

例えば、XはS(O)₂であり、W¹は単結合である。

【 0 1 5 1 】

例えば、XはC(O)であり、W¹はOであり、あるいは、XはC(S)であり、W¹はNR⁵²である。

【 0 1 5 2 】

例えば、R⁵⁰、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立してH、非置換C₁~C₆アルキル、または、ハロ、OH、CNおよびアミノより選択される1個もしくは複数の置換基で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【 0 1 5 3 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_bC(O)R_a、-S(O)_bR_a、-S(O)_bNR_aR_bまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4~12員ヘテロシクロアルキルであり、bは0、1または2であり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、オキソ、C(O)OH、C(O)O-C₁~C₆アルキル、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノ、ジ-C₁~C₆アルキルアミノ、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、および5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 1 5 4 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、ハロ、CN、NO₂、NO、N₃、OR_a、NR_aR_b、C(O)R_a、C(O)OR_aまたはR_{S1}からなる群より選択される1個もしくは複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたは5~10員ヘテロアリールであり、R_{S1}はC₁~C₆アルキルであり、R_aおよびR_bはそれぞれ独立してHまたはR_{S2}であり、R_{S2}はC₁~C₆アルキルであり；R_{S1}およびR_{S2}はそれぞれ、ハロ、OH、C₁~C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁~C₆アルキルアミノおよびジ-C₁~C₆アルキルアミノからなる群より選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 1 5 5 】

例えば、Ar¹およびAr²はそれぞれ独立してフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フランニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニルおよび5-クロロ-2-フルオロフェニルより選択される。

【 0 1 5 6 】

例えば、式IaまたはIIaの化合物はASPH阻害化合物である。

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物を含む組成物の治療用途

いくつかの局面では、本発明は、対象において細胞増殖障害の処置、抑制、予防、重症度減少、危険性減少または阻害を行うための、本明細書に記載の化合物、またはその異性体、代謝産物、互変異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形、結晶、N-オキシド、水和物、あるいはその任意の組み合わせの使用を提供する。

【0158】

薬学的組成物

本発明の関連する局面は、上記の本発明の化合物を含む、薬学的組成物を含む組成物に関する。本発明の一局は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と治療有効量の上記で開示される化合物または塩とを含む、薬学的組成物に関する。本発明のさらに別の局面は、経口用途および静脈内用途における使用ならびに移植可能材料中での使用のための、前述の化合物の薬学的調剤のための方法に関する。

【0159】

本発明の別の局面は、上記で同定された本発明の1つもしくは複数の化合物を含有する薬学的組成物を含む、薬学的組成物に関する。

【0160】

通常、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩と薬学的に許容される担体とを含む。「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の好適な補助剤、担体、賦形剤または安定剤を意味し、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁液剤、乳剤または移植可能円板などの固体形態または液体形態で存在しうる。

【0161】

通常、本組成物は有効化合物約0.01~99パーセント、好ましくは約20~75パーセントを補助剤、担体および/または賦形剤と共に含有する。個々の必要性は異なりうるが、各成分の有効量の最適範囲の決定は当技術分野の技能の範囲内である。通常の投与量は約0.01~約100mg/kg体重を含む。好ましい投与量は約0.1~約100mg/kg体重を含む。最も好ましい投与量は約1~約100mg/kg体重を含む。本発明の化合物の投与のための処置レジメンも、当業者は容易に決定することができる。すなわち、用量の投与頻度およびサイズを日常的な最適化によって、好ましくは任意の副作用を最小化しながら確立することができる。

【0162】

剤形

固体単位剤形は従来の種類剤形でありうる。固体形態は、本発明の化合物ならびに担体、例えば潤滑剤、およびラクトース、スクロースまたはコーンスターチなどの不活性充填剤を含有する、普通のゼラチン型などのカプセル剤などでありうる。別の態様では、これらの化合物を、ラクトース、スクロースまたはコーンスターチなどの従来錠剤基剤と、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤、コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはアルギン酸などの崩壊剤、およびステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤との組み合わせによって錠剤化する。

【0163】

錠剤、カプセル剤などはトラガントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味料を含有してもよい。単位剤形がカプセル剤である場合、上記種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有しうる。

【0164】

任意的なコーティング

各種の他の材料がコーティングとして、または単位剤形の物理的形態を変更するために存在しうる。例えば、錠剤をセラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップ剤は、有効成分以外にも、甘味料としてのスクロース、保存料としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素、ならびにサクランボ味またはオレンジ味などの香味料を含有しうる。

【0165】

賦形剤

治療用経口投与では、これらの有効化合物を賦形剤と共に組み入れて、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤などの形態で使用することができる。そのような組成物および製剤は少なくとも0.1%の有効化合物を含有するはずである。当然、これらの組成物中の該化合物の割合は変動しうるものであり、好都合には単位の重量の約2%~約60%でありうる。そのような治療上有用な組成物中の有効化合物の量は、好適な投与量が得られる量である。本発明の好ましい化合物は、経口投与単位が有効化合物約1mg~800mgを含有するように調製される。

【0166】

投与様式

本発明の有効化合物は、例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与されてもよく、硬シェルカプセル剤または軟シェルカプセル剤に封入されてもよく、錠剤として圧縮されてもよく、食事と共に直接取り込まれてもよい。

【0167】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されているべきであり、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的であるべきである。形態は製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抗するよう保存されるべきである。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。

【0168】

本発明の化合物または薬学的組成物は、薬学的補助剤、担体または賦形剤を伴う生理学的に許容される希釈剤中のこれらの材料の溶液または懸濁液による注射用剤形として投与してもよい。そのような補助剤、担体および/または賦形剤としては、界面活性剤および他の薬学的かつ生理学的に許容される成分の添加を伴うかまたは伴わない、水および油などの滅菌液体が挙げられるがそれに限定されない。油の例としては、石油、動物、植物または合成起源の油、例えばピーナッツ油、大豆油または鉱油がある。一般に、水、生理食塩水、ブドウ糖および関連する糖の水溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが、特に注射液剤用に好ましい液体担体である。

【0169】

移植用に好適な薬学的形態としてはポリカルボキシフェノキシプロパン-セバシン酸(pCPP:SA)ポリマー、ポリ(D,L-乳酸)、ポリヒドロキシ酪酸、リジンジイソシアネート(LDI)-グリセリンポリウレタン、およびポリ(D-Lラクチド-co-グリコリド)の滅菌ウェーハが挙げられる。いずれの場合でも、形態は無菌であるべきであり、脳内での外科移植に好適な寸法のウェーハまたは円板であるべきである。ポリマーは製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抗するよう保存されるべきである。ウェーハは24時間~6ヶ月の範囲で生分解性であるべきである。

【0170】

一局面では、本発明は、本発明の方法のいずれかにおける使用のための、本明細書に記載の任意の局面を含む化合物および組成物を提供する。一局面では、当業者が理解するように、本発明の化合物またはそれを含む組成物の使用は、対象における所望の応答を阻害、抑制、増強または刺激する上で有用性を示す。別の態様では、本組成物は、本発明の化合物が投与される特定の用途にその活性が有用であるさらなる有効成分をさらに含む。

【0171】

本発明のモジュレーター化合物を含む薬学的組成物

通常、治療用組成物は製造および貯蔵条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、高薬物濃度に好適な溶液、マイクロエマルジョン、リボソームまたは他の規則構造

として調剤することができる。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにその好適な混合物を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含むことでもたすることができる。さらに、モジュレーターを時間放出製剤として、例えば緩徐放出ポリマーを含む組成物として投与することができる。有効化合物は、急速な放出に対して該化合物を保護する担体と共に、移植片およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤として調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、およびポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(PLG)などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製用の多くの方法は特許化されているか、または当業者に一般に公知である。

【0172】

投与様式は、経腸送達では経口でありうるし、経鼻送達では鼻腔内でありうるし、血液脳関門を通じた送達では静脈内でありうる。くも膜下腔内、筋肉内、気管支内、直腸内、眼内および腔内送達を含むがそれに限定されない、当技術分野において公知の他の投与様式を使用してもよい。

【0173】

モジュレーター化合物は小腸送達用の経口投与組成物として投与することができる。小腸送達用のそのような経口投与組成物は当技術分野において周知であり、耐胃液性の錠剤またはカプセル剤を一般に含む(Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Chapter 89 (1980); Digenis et al, J. Pharm. Sci., 83:915-921 (1994); Vantini et al, Clinica Terapeutica, 145:445-451 (1993); Yoshitomi et al, Chem. Pharm. Bull., 40:1902-1905 (1992); Thoma et al, Pharmazie, 46:331-336 (1991); Morishita et al, Drug Design and Delivery, 7:309-319 (1991); および Lin et al, Pharmaceutical Res., 8:919-924 (1991)); いずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

【0174】

錠剤は、酢酸フタル酸セルロースまたは酢酸テレフタル酸セルロースなどの化合物の添加によって耐胃液性になる。

【0175】

カプセル剤は、密着結合モジュレーター化合物がゼラチンの硬いもしくは軟らかい可溶性の入れ物または殻に封入された固体剤形である。カプセル剤の製造において使用されるゼラチンはコラーゲン性材料から加水分解により得られる。ゼラチンには2種類存在する。A型は、ブタ皮膚から酸処理によって誘導され、B型は、骨および動物皮膚からアルカリ処理によって得られる。硬ゼラチンカプセルの使用によって、個々の対象に最善であると考えられる正確な投与量レベルで密着結合モジュレーター化合物またはその組み合わせを処方する選択が可能になる。硬ゼラチンカプセルは2つの部分からなり、一方が他方の上を滑るように進み、これにより密着結合モジュレーター化合物が完全に包囲される。これらのカプセルは、モジュレーター化合物、またはモジュレーター化合物を含有する耐胃液性ビーズをカプセルのより長い端部に導入した後、キャップ上を滑らせることで満たされる。硬ゼラチンカプセルの大部分はゼラチン、FD&C着色料、および時として二酸化チタンなどの乳白剤から作製される。USPは、この目的でのゼラチンが、製造中の分解を防止するために二酸化硫黄0.15%(w/v)を含有することを許可している。

【0176】

本発明において、小腸送達用の経口投与組成物は、水性緩衝剤を含有する液体組成物も含み、水性緩衝剤は、モジュレーター化合物が胃内の胃液によって著しく不活性化される

ことを防ぐことでモジュレーター化合物を小腸に活性形態で到達させる。本発明において使用可能であるそのような水性緩衝剤の例としては炭酸水素緩衝液(pH 5.5~8.7、好ましくは約pH 7.4)が挙げられる。

【0177】

経口投与組成物が液体組成物である場合、安定性の問題を最小限にするために投与直前に組成物を調製することが好ましい。この場合、液体組成物は、凍結乾燥した密着結合モジュレーター化合物を水性緩衝剤に溶解させることで調製することができる。小腸送達用の経口投与組成物は、水性緩衝剤を含有してもよい液体組成物も含み、水性緩衝剤は、治療薬および密着結合モジュレーター化合物が胃内の胃液によって著しく不活性化されることを防ぐことで生物学的に有効な成分および密着結合モジュレーター化合物を小腸に活性形態で到達させる。本発明において使用可能であるそのような水性緩衝剤の例としては炭酸水素緩衝液(pH 5.5~8.7、好ましくは約pH 7.4)が挙げられる。

【0178】

経口投与組成物が液体組成物である場合、安定性の問題を最小限にするために投与直前に組成物を調製することが好ましい。この場合、液体組成物は、凍結乾燥した治療薬および密着結合モジュレーター化合物を水性緩衝剤に溶解させることで調製することができる。

【0179】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて先に列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に組み入れた後、濾過滅菌を行うことで調製することができる。分散液剤は一般に、塩基性分散媒および上記で列挙した必要な他の成分を含有する滅菌媒体に有効化合物を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製において使用される滅菌粉末について、好ましい調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0180】

「経鼻」送達組成物と「経腸」送達組成物との違いは、後者が胃内の有効薬剤の酸性分解を防ぐために耐胃酸性を有さなければならない一方で、前者が粘液線毛クリアランスを減少させかつ経鼻投与薬剤の再現可能なバイオアベイラビリティを実現するために直径約50-110μmを有する水溶性ポリマーを一般に含むという点にある。

【0181】

「静脈内」送達組成物と「経鼻」送達組成物および「経腸」送達組成物の両方との違いは、「静脈内」送達組成物においては耐胃酸性または水溶性ポリマーが必要ないという点にある。

【0182】

経鼻送達用の経鼻投与組成物は当技術分野において周知である。一般に、そのような経鼻投与組成物は、経鼻投与用ペプチドの担体として役立つ(Davis, In: Delivery Systems for Peptide Drugs, 125:1-21 (1986))、薬学的剤形を調製するためにのみ使用されている水溶性ポリマー(Martin et al, In: Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences, 3rd Ed., pages 592-638 (1983))を含む。ポリマーマトリックスに埋め込まれたペプチドの経鼻吸収は、鼻粘液線毛クリアランスの遅延を通じて増強されることが示されている(Illum et al, Int. J. Pharm., 46:261-265 (1988E))。他のありうる増強機構としては、ペプチド吸収の濃度勾配の増大または拡散経路の減少が挙げられる(Ting et al, Pharm. Res., 9:1330-1335 (1992))。しかし、粘液線毛クリアランス速度の減少は、経鼻投与される全身用薬の実現、または再現可能なバイオアベイラビリティに向けての良好なアプローチであると予想された(Gonda et al, Pharm. Res., 7:69-75 (1990))。直径約500nmの微粒子は鼻腔内に沈着すると予想されており(Bjork et al, Int. J. Pharm., 62:187-192 (1990E))；およびIllum et al, Int. J. Pharm., 39:189-199 (1987)、一方、直径100nm未満の微粒子は鼻の濾過系を逃れて下気道内に沈着しうる。直径が200nmよりも大きい微粒子は経鼻投与後に鼻内に保持されない(Lewis et al, Proc. Int. Symp.

Control Rel. Bioact. Mater., 17:280-290 (1990))。

【0183】

使用される特定の水性ポリマーは、本発明に決定的に重要であるということではなく、経鼻剤形に使用される周知の水性ポリマーのいずれかより選択することができる。経鼻送達に有用な水性ポリマーの典型例はポリビニルアルコール(PVA)である。この材料は膨潤性の親水性ポリマーであり、その物性は分子量、加水分解度、架橋密度および結晶性に依存する(Peppas et al, In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 3:109-131 (1987))。PVAは相分離、噴霧乾燥、噴霧埋め込みおよび噴霧高密度化を通じた分散材料のコーティングにおいて使用することができる(Ting et al, supra)。

【0184】

本発明のモジュレーター化合物を含む「皮膚」送達組成物は、添加される成分が治療薬または免疫原性薬の経皮送達に有害な影響を与えない限り、治療薬または免疫原性薬以外にも、香料、クリーム、軟膏、着色料および他の化合物を含みうる。従来の薬学的に許容される乳化剤、界面活性剤、懸濁化剤、抗酸化剤、浸透圧改善剤、増量剤、希釈剤および保存料を加えてもよい。水性ポリマーを担体として使用してもよい。

【0185】

使用される特定の治療薬または免疫原性薬は、本発明に決定的に重要であるということではなく、例えば、サイズまたは電荷にかかわらず経細胞経路を通じる以外では吸収されない任意の薬物化合物、生物活性ペプチド、ワクチン、または任意の他の部分でありうる。

【0186】

組成物中の有効化合物の量は、個人の疾患状態、年齢、性別および体重などの要因に応じて異なりうる。最適な治療応答を与えるように投与レジメンを調整することができる。例えば、単一のポースを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、あるいは、治療状況の逼迫に従って用量を比例的に減少または増加させてもよい。投与を容易にしかつ投与量を均一にするために、単位剤形で非経口組成物を調剤することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、処置される哺乳動物対象用の単位剤形として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算される所定量の活性化合物を、所要の薬学的担体を伴って含む。本発明の単位剤形の規格は、(a) 有効化合物の独自の特性、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 個人における感受性の処置用にそのような有効化合物を調剤する分野に内在的な限界、により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0187】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性のあるすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。一態様では、担体は非経口投与に好適である。担体は中枢神経系への投与(例えば脊髄内または脳内投与)に好適でありうる。あるいは、担体は静脈内、腹腔内または筋肉内投与に好適でありうる。別の態様では、担体は経口投与に好適である。薬学的に許容される担体としては、滅菌水溶液または水性分散液、および滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。薬学的に有効な物質用のそのような媒体および薬剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤は、有効化合物と適合しない場合を除いて、本発明の薬学的組成物中でのその使用が想定される。補助的な有効化合物も本組成物に組み入れることができる。

【0188】

本発明の特定の局面を詳細に説明してきたが、当業者は、本開示の教示全体に照らして、これらの詳細の様々な修正および代替案を開発することができることを認識するであろう。したがって、開示される特定の取り決めは、単に例示的であると意図されており、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は、添付される特許請求の範囲の全体およびその任意の等価物によって示される。

【実施例】

【0189】

前述の説明は以下の代表的実施例との関連でよりよく理解することができる。これらの実施例は、本発明の原理的な方法および組成物を例示する目的で提示されるものであり、限定のために提示されるものではない。本開示を読んだ後の当業者には、様々な他の例が、本発明の真意および範囲を逸脱することなく明らかであろう。すべてのそのような他の例は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるように意図されている。

【0190】

一般的な材料および方法

別途指示がない限り、すべての部は重量比であり(例えば% w/w)、温度は摂氏度()である。

【0191】

一般的化学手順

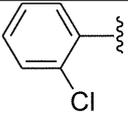
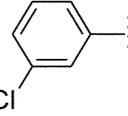
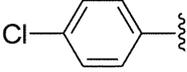
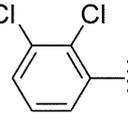
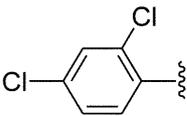
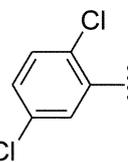
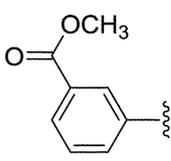
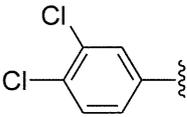
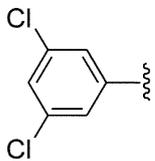
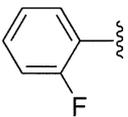
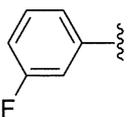
融点をHoover融点測定装置で決定し、未補正とした。化合物の赤外(IR)スペクトルをMattson Satellite FTIR上のKBrディスクにおいて cm^{-1} 単位で記録した。 ^1H および ^{13}C スペクトルをBruker Avance III DPX 300MHz機器上でDMSO- d_6 単位で記録した。 ^{19}F スペクトルをBruker Avance III 600(564.6MHz)上でDMSO d_6 単位で記録した。化学シフトを、テトラメチルシランを内部標準として百万分率()で表した。質量分析をUniversity of Cincinnati Mass Spectrometry facilityにおいてThermo Scientific LTQ-FT上で行った。化合物の純度を、Waters 2695分離モジュールおよび2487二重吸光度検出器をNovaPak C18 4 μm 3.9x150mmカラムと共に使用してHPLCでモニタリングした。移動相は30分勾配を使用するアセトニトリル/ H_2O からなるものとした。すべての化合物は 95%であった。微量分析をAtlantic Microlab Inc.が行ったところ、すべての化合物が $\pm 0.4\%$ にあることがわかった。すべての試薬はSigma-Aldrichの試薬とした。LogS、LogP、Log BBB、ヒト腸吸収、p-糖タンパク質分類、CYP 2C9 pKi、hERG pIC50、CYP 2D6親和性分類、経口CNSスコア、静脈内CNSスコア、分子量、屈曲性および総極性表面積を、StarDrop 5.1.1リリースビルド178を使用して計算した。

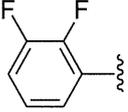
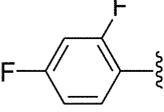
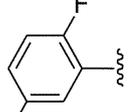
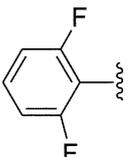
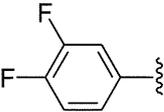
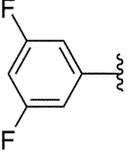
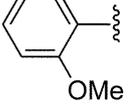
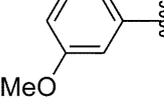
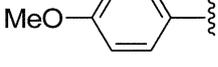
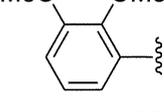
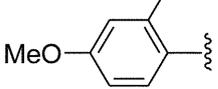
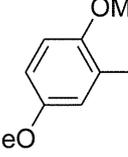
【0192】

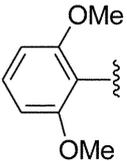
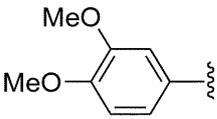
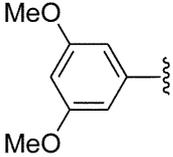
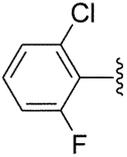
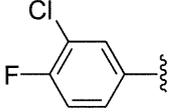
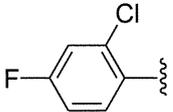
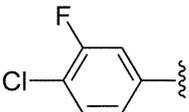
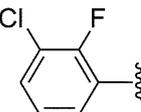
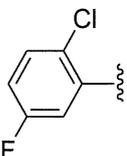
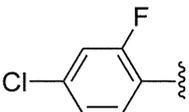
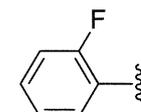
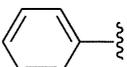
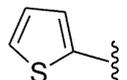
スキーム1は、これらの反応の概要を表すために使用される合成反応を示す。表2は、式Ia、IbおよびIIaの「Ar¹」または「Ar²」として組み込まれうるアリール官能基の非制限的リストである。表3および表4は、本出願において開示される種々の主要化合物の構造、名称および数字を示す。

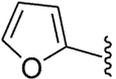
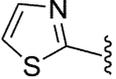
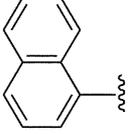
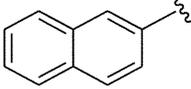
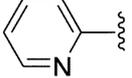
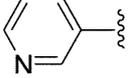
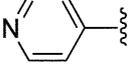
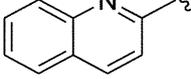
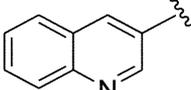
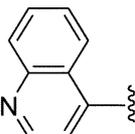
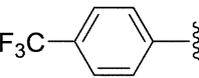
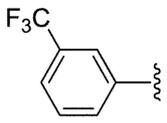
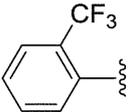
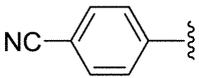
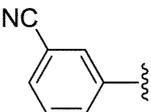
【0193】

(表2) 式Ia、IbおよびIIaの「Ar¹」または「Ar²」として組み込まれうるアリール官能基の非制限的リスト

アリール 官能基#	旧アリール 官能基#	官能基 構造	Ar ¹ または Ar ²
201	a		2-クロロフェニル
202	b		3-クロロフェニル
203	c		4-クロロフェニル
204	d		2,3-ジクロロフェニル
205	e		2,4-ジクロロフェニル
206	f		2,5-ジクロロフェニル
207	g		3-カルボキシメチルフェニル
208	h		3,4-ジクロロフェニル
209	i		3,5-ジクロロフェニル
210	j		2-フルオロフェニル
211	k		3-フルオロフェニル

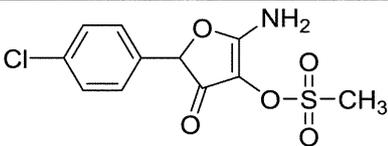
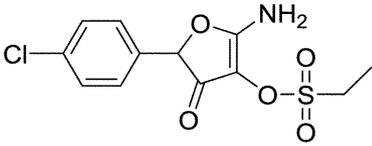
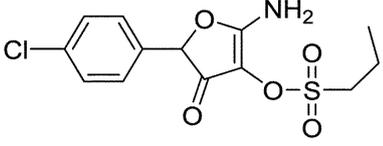
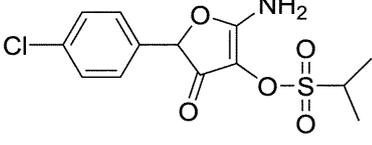
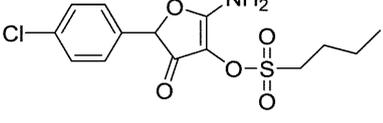
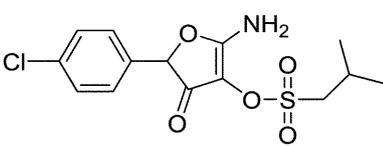
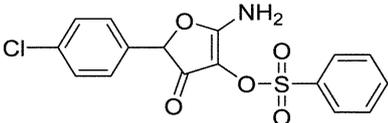
212	l		4-フルオロフェニル
213	m		2,3-ジフルオロフェニル
214	n		2,4-ジフルオロフェニル
215	o		2,5-ジフルオロフェニル
216	p		2,6-ジフルオロフェニル
217	q		3,4-ジフルオロフェニル
218	r		3,5-ジフルオロフェニル
219	s		2-メトキシフェニル
220	t		3-メトキシフェニル
221	u		4-メトキシフェニル
222	v		2,3-ジメトキシフェニル
223	w		2,4-ジメトキシフェニル
224	x		2,5-ジメトキシフェニル

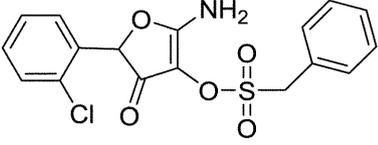
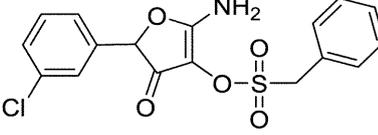
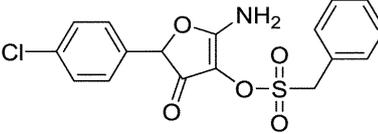
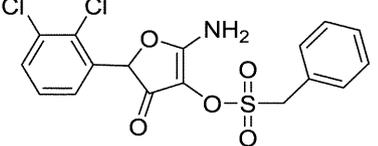
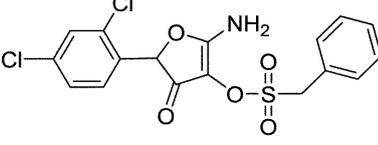
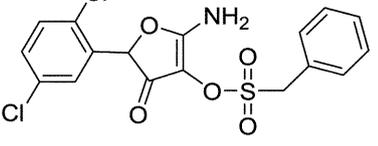
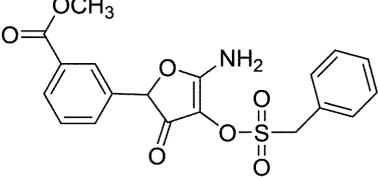
225	y		2,6-ジメトキシフェニル
226	z		3,4-ジメトキシフェニル
227	aa		3-5-ジメトキシフェニル
228	ab		2-クロロ-6-フルオロフェニル
229	ac		3-クロロ-4-フルオロフェニル
230	ad		2-クロロ-4-フルオロフェニル
231	ae		4-クロロ-3-フルオロフェニル
232	af		3-クロロ-2-フルオロフェニル
233	ag		2-クロロ-5-フルオロフェニル
234	ah		4-クロロ-2-フルオロフェニル
235	ai		5-クロロ-2-フルオロフェニル
236	aj		Ph
237	ak		2-チオフェン

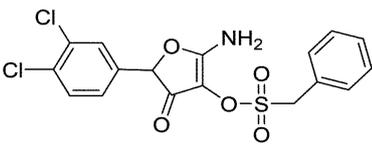
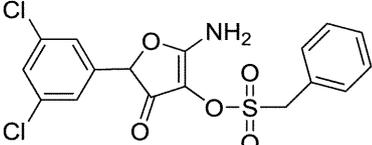
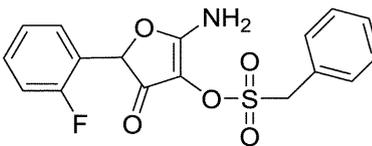
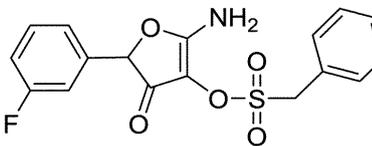
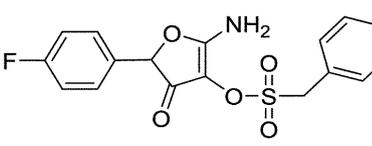
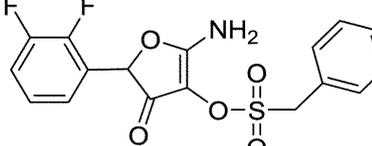
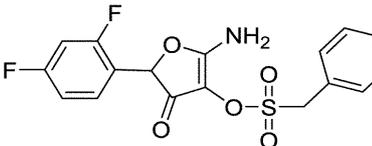
238	al		2-フラン
239	am		2-チアゾール
240	an		1-ナフチル
241	ao		2-ナフチル
242	ap		2-ピリジル
243	aq		3-ピリジル
244	ar		4-ピリジル
245	as		2-キノリニル
246	at		3-キノリニル
247	au		4-キノリニル
248	av		4-トリフルオロメチルフェニル
249	aw		3-トリフルオロメチルフェニル
250	ax		2-トリフルオロメチルフェニル
251	ay		4-シアノフェニル
252	az		3-シアノフェニル

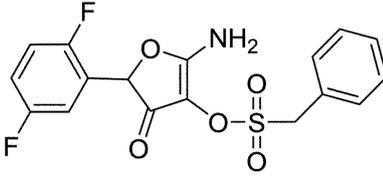
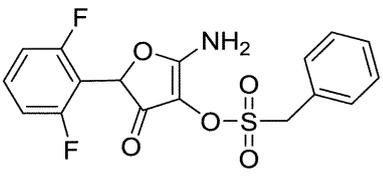
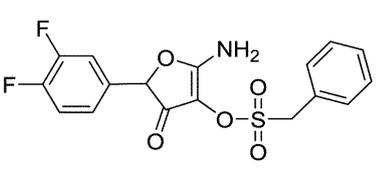
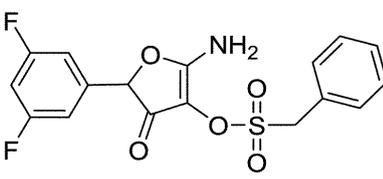
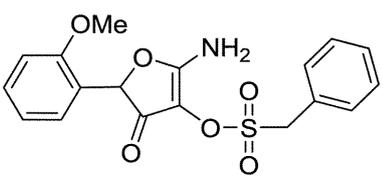
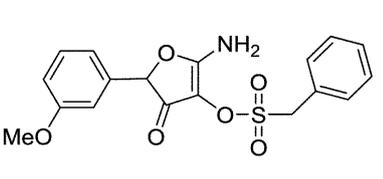
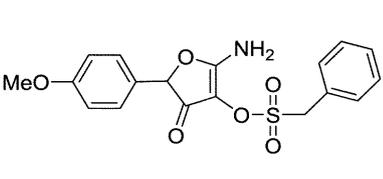
【 0 1 9 4 】

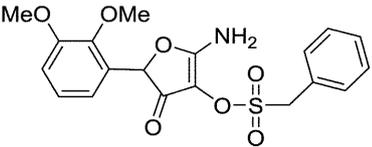
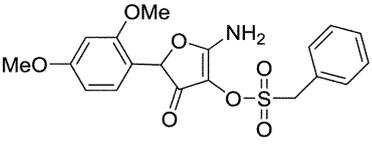
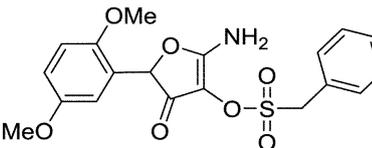
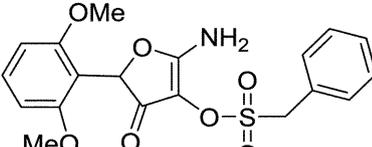
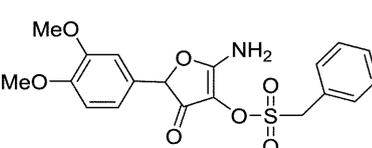
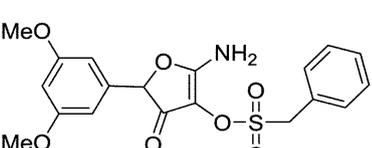
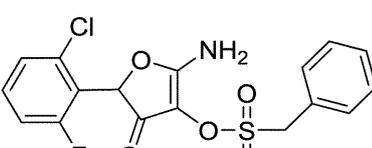
(表 3) 実施例1に列挙する種々の主要化合物の構造、名称および番号

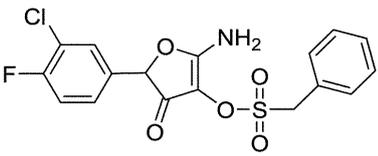
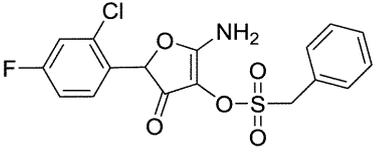
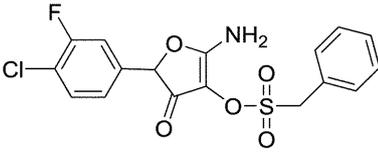
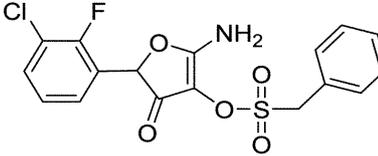
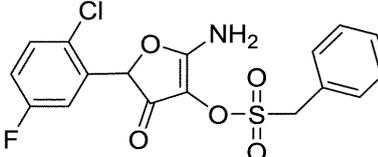
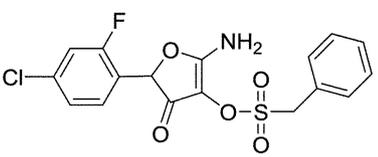
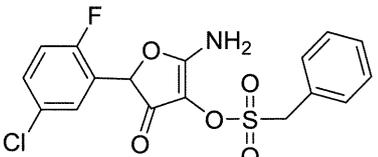
新化合物#	旧化合物#	構造	名称
301	1c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[メチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
302	2c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[エチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
303	3c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
304	4c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
305	5c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-ブチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
306	6c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピル-2-メチル-スルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
307	7c, MO-I-1000		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

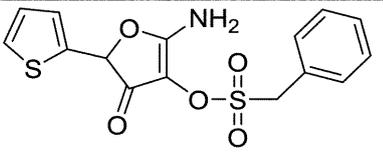
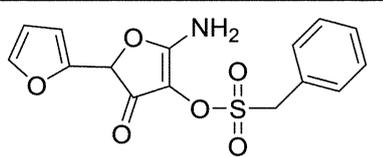
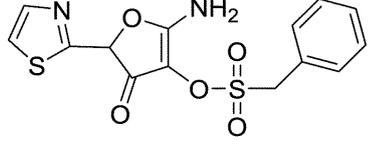
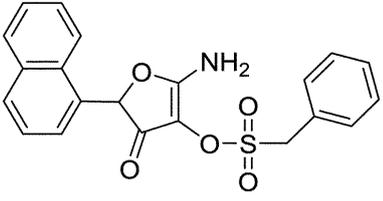
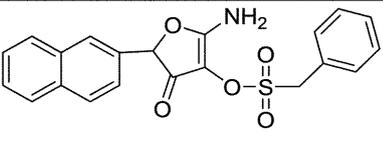
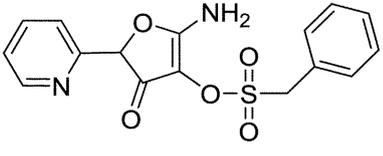
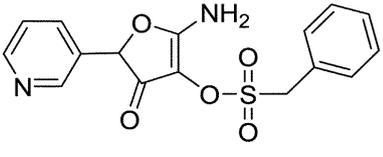
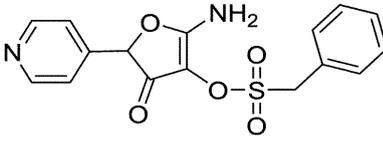
308	8a		2-(2-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
309	8b		2-(3-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
310	8c, MO-I-1100		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
311	8d		2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
312	8e		2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
313	8f		2-(2,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
314	8g, MO-I-1150		2-(3-カルボキシメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

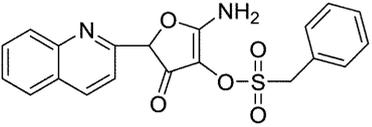
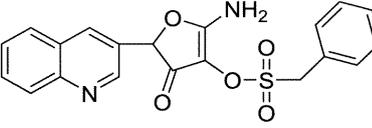
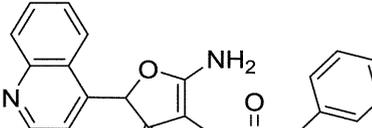
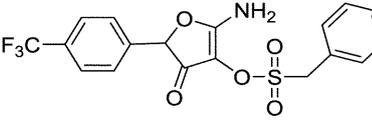
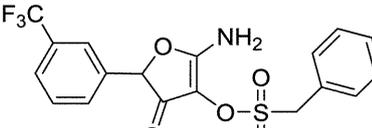
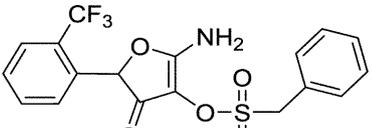
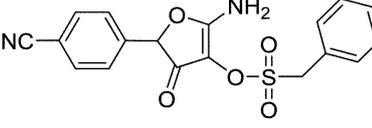
315	8h, MO-I-1144		2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
316	8i		2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
317	8j		2-(2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
318	8k		2-(3-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
319	8l		2-(4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
320	8m		2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン
321	8n		2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン ノン

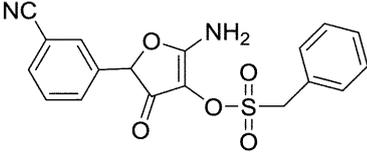
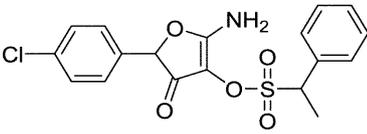
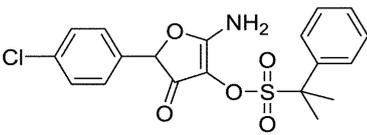
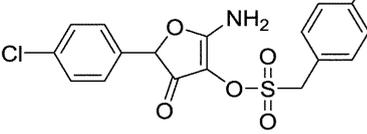
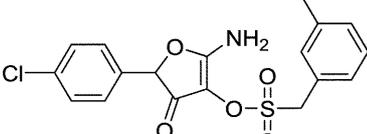
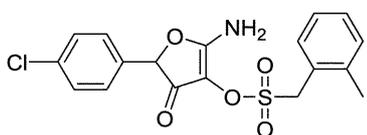
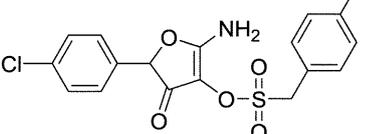
322	8o		2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
323	8p		2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
324	8q		2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
325	8r		2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
326	8s		2-(2-メトキシフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
327	8t		2-(3-メトキシフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
328	8u		2-(4-メトキシフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン

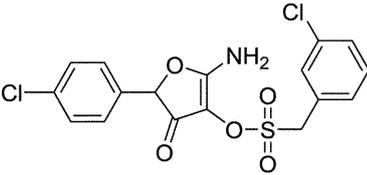
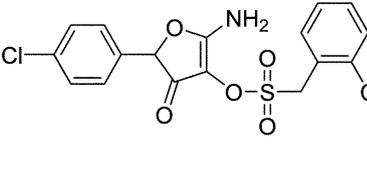
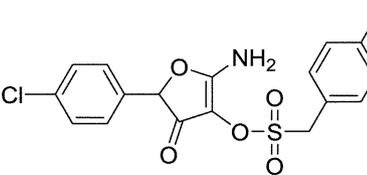
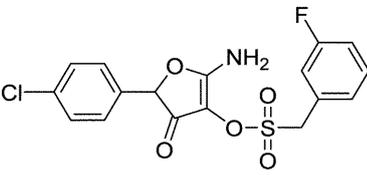
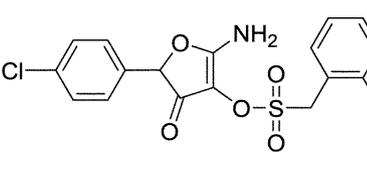
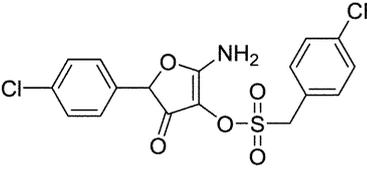
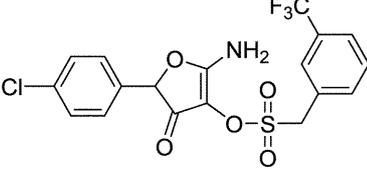
329	8v		2-(2,3-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
330	8w		2-(2,4-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
331	8x		2-(2,5-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
332	8y		2-(2,6-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
333	8z		2-(3,4-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
334	8aa		2-(3,5-ジメトキシフェニル)- 4-[[フェニルメチルスルホニ ル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ ラノン
335	8ab		2-(2-クロロ-6-フルオロフェ ニル)-4-[[フェニルメチルス ルホニル]オキシ]-5-アミノ- 3(2H)-フラノン

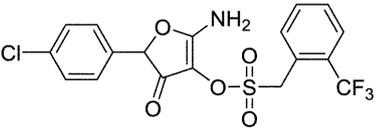
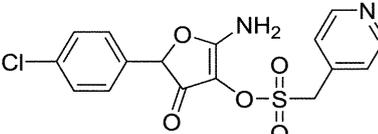
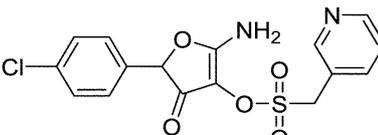
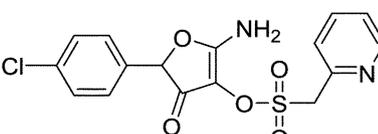
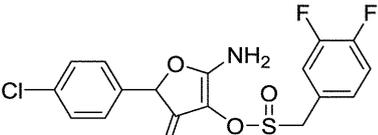
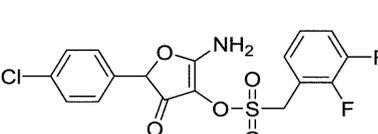
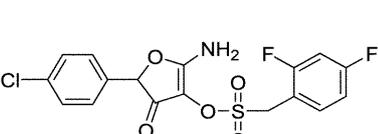
336	8ac		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
337	8ad		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
338	8ae		2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
339	8af		2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
340	8ag		2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
341	8ah		2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
342	8ai		2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

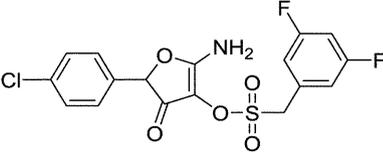
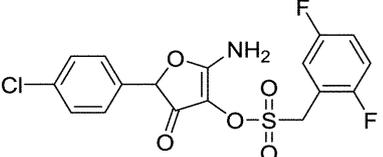
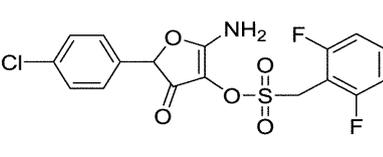
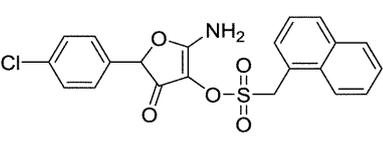
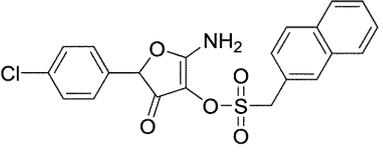
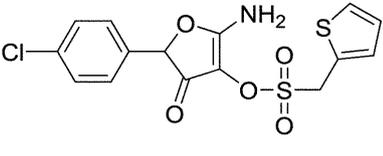
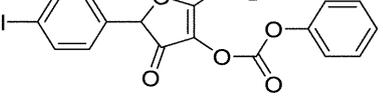
343	8aj		2-(フェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
344	8ak		2-(2-チオフェン)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
345	8al		2-(2-フランイル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
346	8am		2-(2-チアゾリル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
347	8an		2-(1-ナフチル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
348	8ao		2-(2-ナフチル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
349	8ap		2-(2-ピリジル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
350	8aq		2-(3-ピリジル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
351	8ar		2-(4-ピリジル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

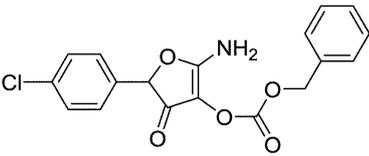
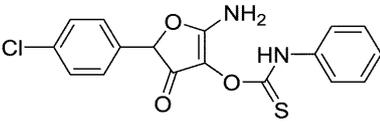
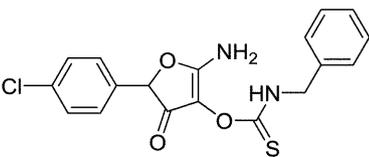
352	8as		2-(2-キノリニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
353	8at		2-(3-キノリニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
354	8au		2-(4-キノリニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
355	8av, MO-I-1151		2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
356	8aw		2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
357	8ax		2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
358	8ay		2-(4-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

359	8az		2-(3-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
360	9c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-フェニルエチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
361	10c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-メチル-1-フェニルエチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
362	11c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
363	12c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
364	13c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-メチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
365	14c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

366	15c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
367	16c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-クロロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
368	17c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
369	18c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
370	19c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
371	20c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
372	21c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン

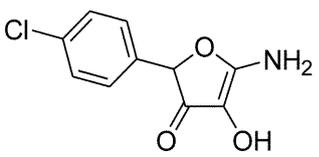
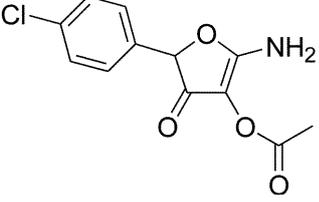
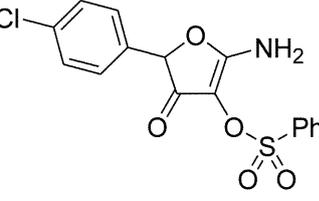
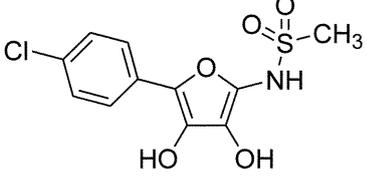
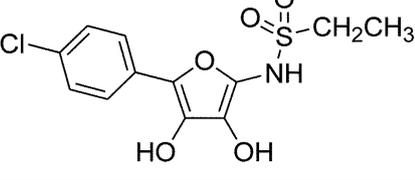
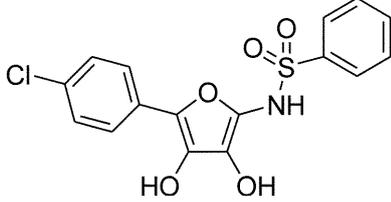
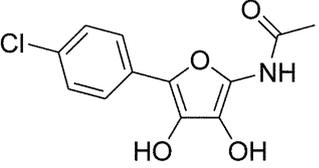
373	22c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-トリフルオロメチルフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
374	23c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
375	24c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
376	25c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-ピリジルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
377	26c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3,4-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
378	27c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,3-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
379	28c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,4-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

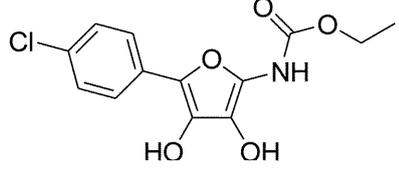
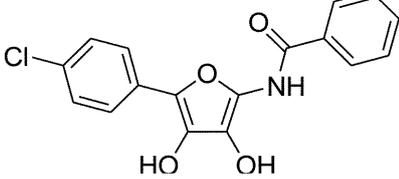
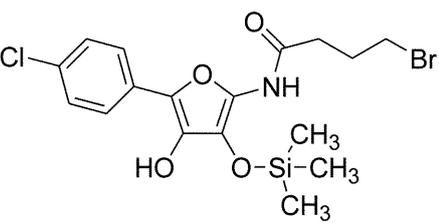
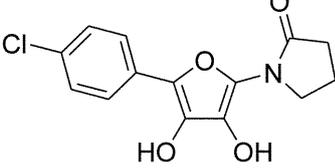
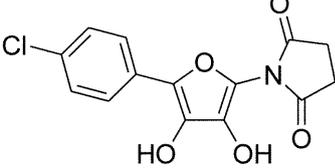
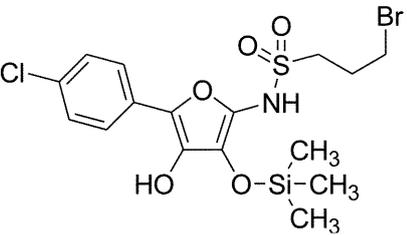
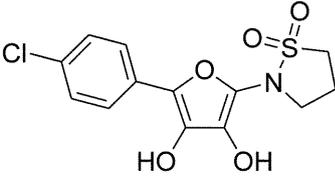
380	29c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[3,5-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
381	30c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,5-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
382	31c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2,6-ジフルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
383	32c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-ナフチルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
384	33c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-ナフチルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
385	34c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-チオフェンメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
386	35c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェノキシカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

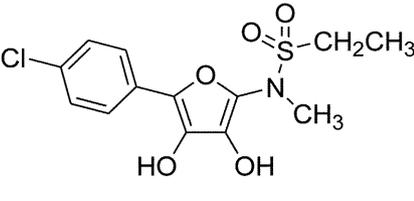
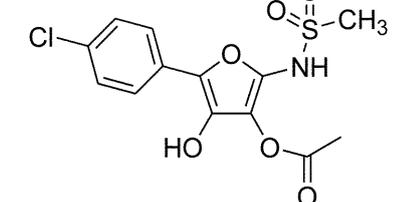
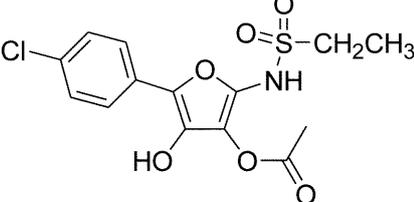
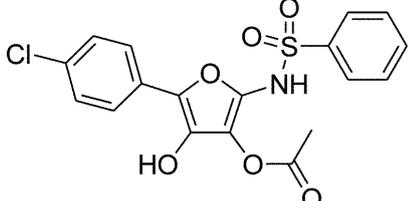
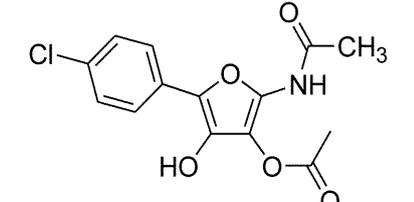
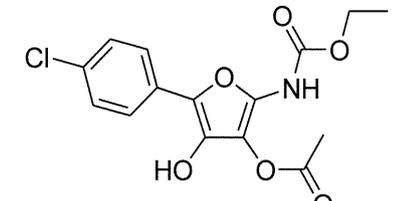
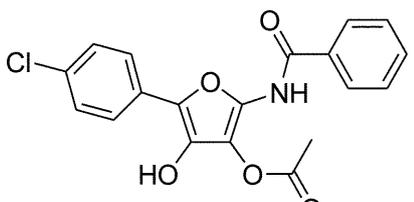
387	36c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[ベンジルオキシカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
388	37c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルアミノチオカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン
389	38c		2-(4-クロロフェニル)-4-[[ベンジルアミノチオカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フランオン

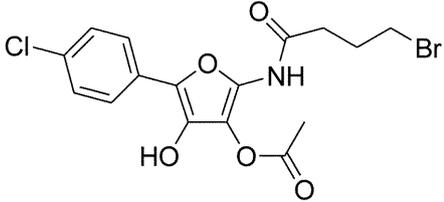
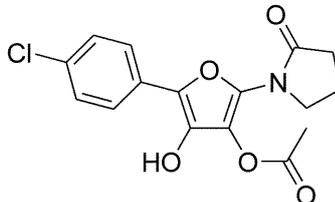
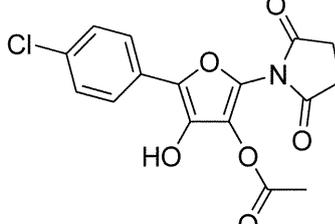
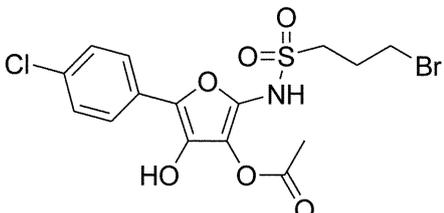
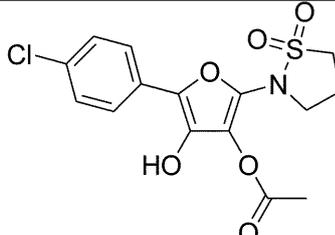
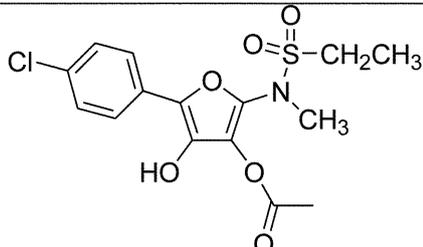
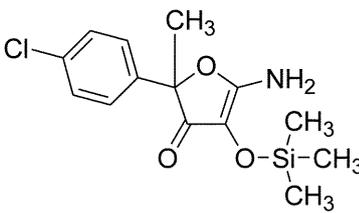
【 0 1 9 5 】

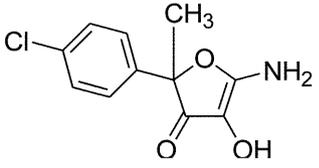
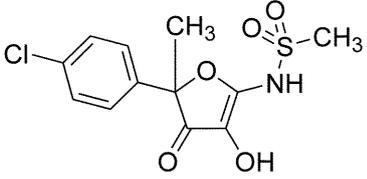
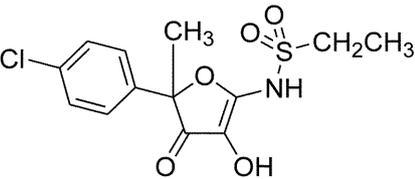
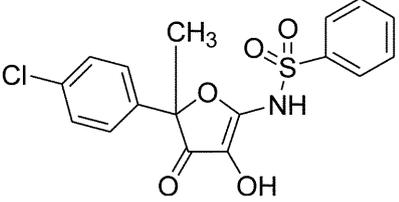
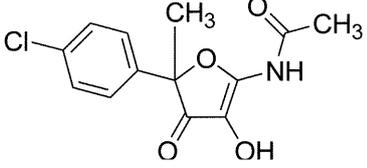
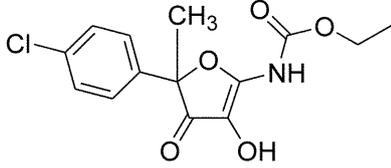
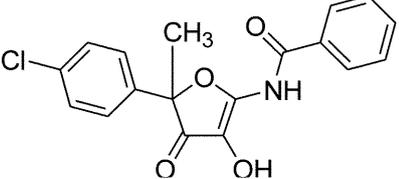
(表 4) 実施例2に列挙する種々の主要化合物の構造、名称および番号

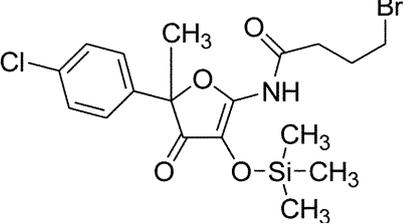
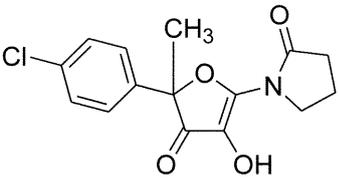
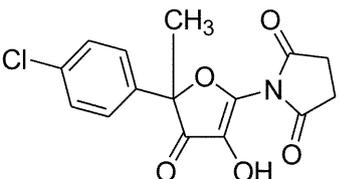
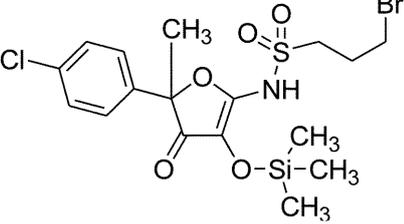
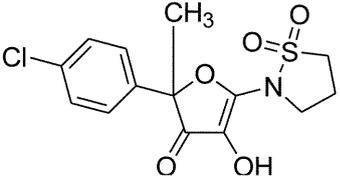
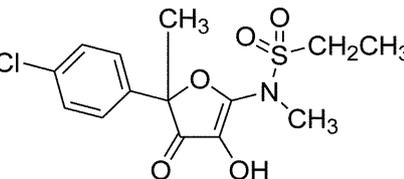
新化合物#	旧化合物#	構造	名称
401	1c, MO-I-100		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン
402	2c, MO-I-300		2-(4-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラン-3-オン
403	3c, MO-I-1000, 307 と同一		2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン-3-オン
404	4c, MO-I-400		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラン-2-イル)メタンスルホンアミド
405	5c, MO-I-500		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラン-2-イル)エタンスルホンアミド
406	6c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
407	7c, MO-I-1600 系列		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラン-2-イル)アセトアミド

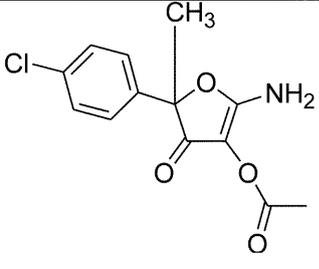
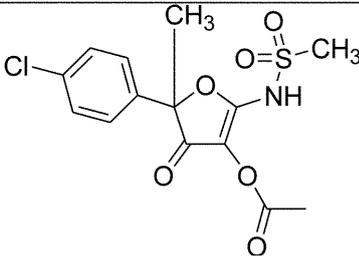
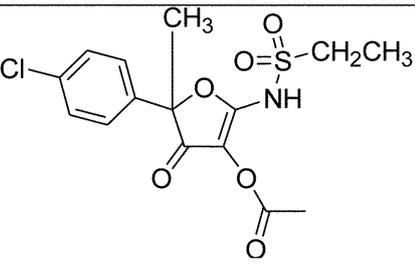
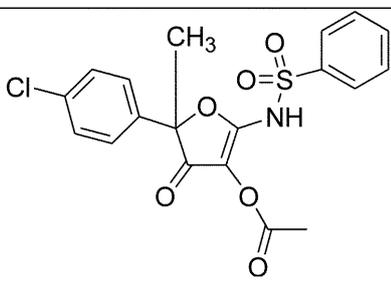
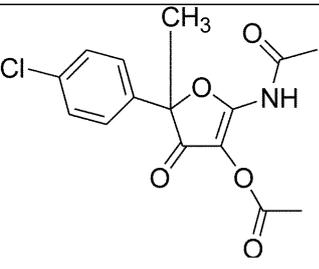
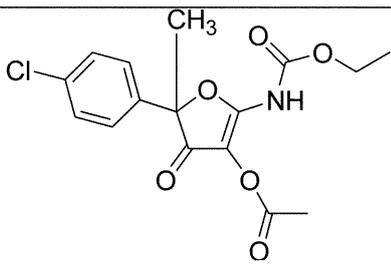
408	8c, MO-I-1600 系列		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル
409	9c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド
410	10c		N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-ブロモ-ブタンアミド
411	11c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン
412	12c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド
413	13c		N-(3-トリメチルシリルオキシ-4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-ブロモ-プロピルスルホンアミド
414	14c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン

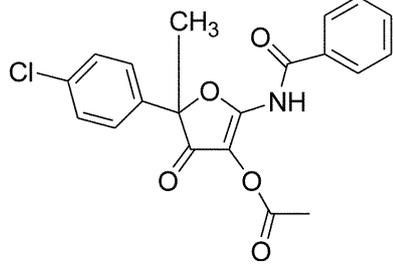
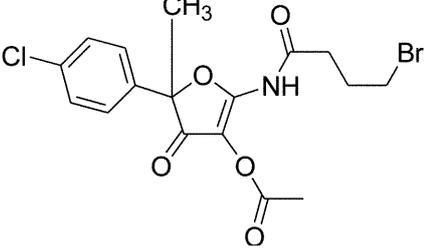
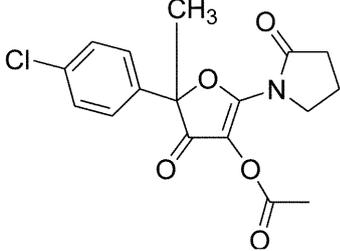
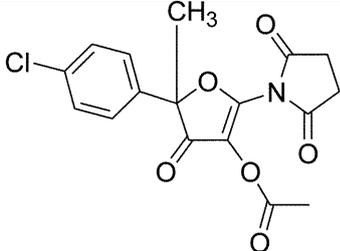
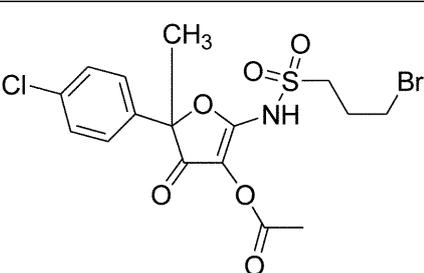
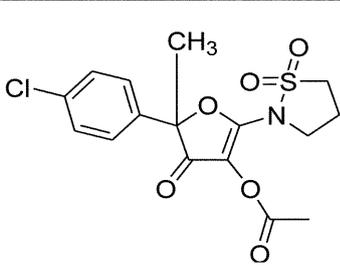
415	15c		N-メチル-N'-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド
416	16c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド
417	17c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド
418	18c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド
419	19c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-アセトアミド
420	20c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-カルバミン酸エチルエステル
421	21c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド

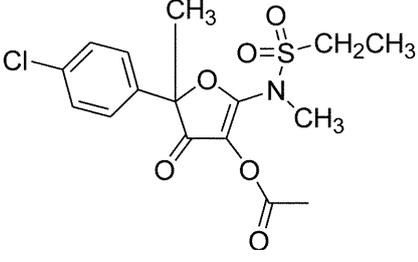
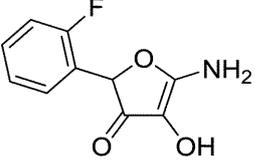
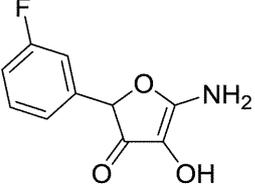
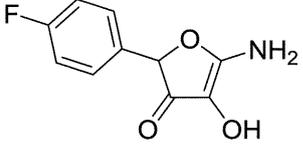
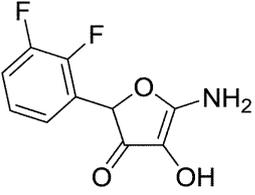
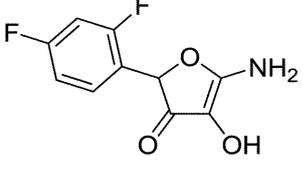
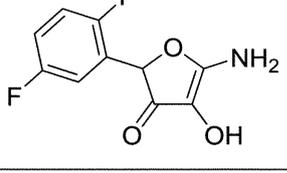
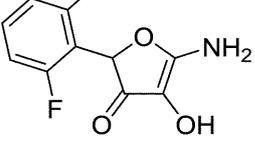
422	22c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-4-ブロモブタンアミド
423	23c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-2-ピロリジノン
424	24c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシニミド
425	25c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-3-ブロモプロピルスルホンアミド
426	26c		N-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン
427	27c		N-メチル-N'-(3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド
428	28c		5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-トリメチルシリルオキシ-3(2H)-フラノン

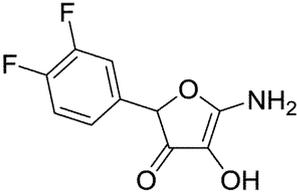
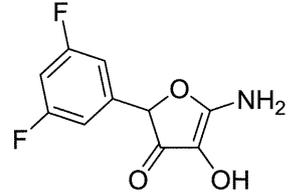
429	29c		5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン
430	30c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-メタン スルホンアミド
431	31c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-エタン スルホンアミド
432	32c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンゼ ンスルホンアミド
433	33c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-アセト アミド
434	34c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-カルバ ミン酸エチルエステル
435	35c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンズ アミド

436	36c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-4-ブromo-ブタンアミド
437	37c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-2-ピロリジノン
438	38c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-スクシンイミド
439	39c		N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラン-3-yl)-3-ブromo-プロピルスルホンアミド
440	40c		N-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン
441	41c, MO-I-500 系列		N-メチル-N'-(3-ヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラン-2-yl)-エタンスルホンアミド

442	42c, MO-I-300 系列		5-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-アセトキシ-3(2H)-フラノン
443	43c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-メタン スルホンアミド
444	44c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-エタン スルホンアミド
445	45c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンゼ ンスルホンアミド
446	46c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-アセト アミド
447	47c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-カルバ ミン酸エチルエステル

448	48c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-ベンズアミド
449	49c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-4-ブロモ-ブタンアミド
450	50c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-2-ピロリジノン
451	51c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-スクシンイミド
452	52c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-3-ブロモ-プロピルスルホンアミド
453	53c		N-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フラノニル)-1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン

454	54c		N-メチル-N'-(3-アセトキシ-5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-3(2H)-フランニル)-エタンスルホンアミド
455	lj		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)-フラン-3-オン
456	lk		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)-フラン-3-オン
457	ll		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン
458	lm		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン
459	ln		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン
460	lo		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン
461	lp		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

462	1q		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン
463	1r		5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

【0196】

実施例1 表3の化合物の合成および特徴づけ

アリールテトロニミドの調製の一般的手順

三口ガラス丸底フラスコ中の脱イオン水(30mL)中炭酸ナトリウム(1.7g)にシアン化カリウム(0.91g)を加え、氷浴に入れた。真空ポンプおよび窒素ガスを使用して系を繰り返しパージした。次にグリオキサール(3.72g)をO₂の導入なしで系に加え、反応物を攪拌によって溶解させた。共栓付き管中で適切なアリールアルデヒド(7.11ミリモル)を1,4-ジオキササン(5mL)に加え、パージした後、系に滴下した。次に系を氷浴から外し、室温で1時間攪拌した。1時間後、酢酸(5mL)の滴下を、酢酸添加による気泡がもはや見えなくなるまで、または溶液がpH 6未満になるまで行った。溶液を減圧濾過し、氷冷水(5mL)、メタノール(5mL)およびエーテル(5mL)で洗浄した後、風乾させた。粗材料をメタノールで再結晶させ、減圧濾過によって収集し、ジエチルエーテルですすぎ、減圧乾燥させた。

【0197】

化合物301 {1c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[メチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化メタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0198】

化合物302 {2c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[エチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化エタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0199】

化合物303 {3c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化n-プロパンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテ

ル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0200】

化合物304 {4c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[2-プロピルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化*i*-プロパンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0201】

化合物305 {5c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-ブチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化*n*-ブタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0202】

化合物306 {6c}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[1-プロピル-2-メチル-スルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化*i*-ブタンスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0203】

化合物307 {7cまたはMO-1-1000}:

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン
5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gをK₂CO₃ 4.7gおよび塩化ベンゼンスルホニル4.25mLと共にアルゴンガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。収率 = 17%。融点190 ~ 195 ; FTIR 3099、1630;

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. 元素分析 Calc: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Found: C

52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; C₁₆H₁₂ClNO₅S

HPLC保持時間: 32.2分。

【0204】

化合物308 {8a}:

2-(2-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン
ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0205】

化合物309 { 8b } :

2-(3-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン
ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出し、一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0206】

化合物310 { 8cまたはMO-1-1100 } :

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン
ン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン2.5gを乾燥THF 100mL中で攪拌した。TEA 1.31mLを加え、30分後、塩化フェニルメチルスルホニル2.11gを反応液に加えた。反応液を24時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶液を減圧濃縮し、得られた固体をメタノールから再結晶させた。収率 = 27%。FTIR 2957、1636;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.79 (s, 2H), 7.60-7.49 (m, 4H),

7.43-7.35 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 14.1, 1H), 4.90 (d, *J* = 14.1, 1H). ¹³C NMR (75

MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.8, 173.9, 134.3, 134.1, 131.5, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9,

107.9, 83.1, 57.8. 元素分析 Calc: C 53.76, H 3.72, N 3.69; Found: C 53.90, H

3.68, N 3.70; C₁₇H₁₄ClNO₅S

HPLC保持時間: 32.2分。

【0207】

化合物311 { 8d } :

2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ
ラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0208】

化合物312 { 8e } :

2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フ
ラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0209】

化合物313 {8f}:

2-(2,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0210】

化合物314 {8g}:

2-(3-カルボキシメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-カルボキシメチルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0211】

化合物315 {8h}:

2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0212】

化合物316 {8i}:

2-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジクロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0213】

化合物317 {8j}:

2-(2-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0214】

化合物318 {8k}:

2-(3-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0215】

化合物319 {8l}:

2-(4-フルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0216】

化合物320 {8m}:

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0217】

化合物321 {8n}:

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0218】

化合物322 {8o}:

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0219】

化合物323 {8p}:

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0220】

化合物324 {8q}:

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0221】

化合物325 {8r}:

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0222】

化合物355 {8av}

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0223】

化合物358 {8ay}:

2-(4-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-ニトリルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0224】

化合物359 { 8az } :

2-(3-ニトリルフェニル)-4-[[フェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-ニトリルフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化フェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0225】

化合物368 { 17c } :

2-(4-クロロフェニル)-4-[[4-フルオロフェニルメチルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中塩化4-フルオロフェニルメチルスルホニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0226】

化合物386 { 35c } :

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェノキシカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gの乾燥THF溶液にアルゴン下で乾燥THF中トリエチルアミンを加える。反応液を室温で30分間攪拌し、乾燥THF中クロロギ酸フェニル1当量を滴下する。反応液を16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加える。混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0227】

化合物388 { 37c } :

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルアミノチオカルボニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gおよび炭酸ナトリウム(1.7g)の脱イオン水(30mL)中攪拌溶液にフェニルイソチオシアネートを加える。反応液を室温で24時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物をジエチルエーテル30mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。固体をメタノールで再結晶させる。

【0228】

実施例2

表4の化合物の合成および特徴づけ

一般的手順

三口ガラス丸底フラスコ中の脱イオン水(30mL)中炭酸ナトリウム(1.7g)にシアン化カリウム(0.91g)を加え、氷浴に入れた。真空ポンプおよび窒素ガスを使用して系を繰り返

しパーズした。次にグリオキサール(3.72g)をO₂の導入なしで系に加え、反応物を攪拌によって溶解させた。共栓付き管中で適切なアリールアルデヒド(7.11ミリモル)を1,4-ジオキササン(5mL)に加え、パーズした後、系に滴下した。次に系を氷浴から外し、室温で1時間攪拌した。1時間後、酢酸(5mL)の滴下を、酢酸添加による気泡がもはや見えなくなるまで、または溶液がpH 6未満になるまで行った。溶液を減圧濾過し、氷冷水(5mL)、メタノール(5mL)およびエーテル(5mL)で洗浄した後、風乾させた。粗材料をメタノールで再結晶させ、減圧濾過によって収集し、ジエチルエーテルですすぎ、減圧乾燥させた。

【 0 2 2 9 】

化合物401 { 1c } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 70%。融点221~2 ; FTIR 3079、1638;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ

7.82 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H). ¹³C

NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 182.6, 173.1, 135.7, 133.2, 128.9, 128.6, 111.7, 82.2.

HRMS Calc: 248.00849, Found: 248.00852 MNa⁺ = C₁₀H₈NO₃ClNa⁺; 元素分析

Calc: C 53.23, H 3.57, N 6.21, Cl 15.71; Found: C 53.35, H 3.61, N 6.24, Cl 15.83

C₁₀H₈ClNO₃

HPLC保持時間: 16.7分。

【 0 2 3 0 】

化合物455 { 1j } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 84%。融点160~3 ; FTIR 3079、1638;

¹H NMR (DMSO *d*₆) 5.60 (1H, s), 7.22-

7.78 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 MH⁺ = C₁₀H₉FNO₃⁺; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.50, H 3.92, N 6.61, F 8.99

C₁₀H₈FNO₃

HPLC保持時間: 11.42分。

【 0 2 3 1 】

化合物456 { 1k } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 60%。融点168 ; FTIR 3356、3129;

¹H NMR (DMSO *d*₆) 5.44 (1H, s), 7.05-

7.27 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 MH⁺ = C₁₀H₉FNO₃⁺; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.41, H 3.87, N 6.61, F 8.97

C₁₀H₈FNO₃

HPLC保持時間: 12.63分。

【 0 2 3 2 】

化合物457 { 1l } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 68%。融点160 ; FTIR 3351、3138;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.41 (1H, s), 7.22-

7.78 (4H, m); HRMS Calc: 210.05610, Found: 210.05609 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Found: C 57.42, H 3.97, N 6.66, F 8.90

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_3$

HPLC 保持時間: 11.88分。

【 0 2 3 3 】

化合物458 { 1m } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 76%。融点193 ; FTIR 3391、3277、1539;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.68 (1H, s),

7.05-7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04669 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$;

元素分析 Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 53.10, H 3.11, N 6.17,

F 16.57 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC 保持時間: 13.02分。

【 0 2 3 4 】

化合物459 { 1n } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 67%。融点182~3 ; FTIR 3252、1608;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.59 (1H, s), 7.13-

7.79 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04671 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.84, H 3.00, N 6.16, F 16.59

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC 保持時間: 12.63分。

【 0 2 3 5 】

化合物460 { 1o } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 80%。融点196 ; FTIR 3391、3267;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.61 (1H, s), 7.03-

7.84 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.79, H 3.11, N 6.15, F 16.57

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC 保持時間: 12.09分。

【 0 2 3 6 】

化合物461 { 1p } :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 70%。融点159~60 ; FTIR 3535、3406;

^1H NMR (DMSO d_6) 5.68 (1H, s),

7.14-7.73 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 $\text{MH}^+ = \text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3^+$;

元素分析 Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.62, H 3.10, N 5.94,

F 16.57 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$

HPLC保持時間：11.30分。

【0237】

化合物462 {1q} :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 76%。融点190~4 ; FTIR 3322、3124;

¹H NMR (DMSO *d*₆) 5.44 (1H, s), 7.13-

7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈F₂NO₃⁺; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 53.13, H 3.16, N 6.15, F 16.61

C₁₀H₇F₂NO₃

HPLC保持時間：13.79分。

【0238】

化合物463 {1r} :

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-フラン-3-オン

収率 = 58%。融点190~1 ; FTIR 3346、3143;

¹H NMR (DMSO *d*₆) 5.68 (1H, s), 7.05-

7.85 (3H, m); HRMS Calc: 228.04668, Found: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈F₂NO₃⁺; 元素分析

Calc: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Found: C 52.88, H 3.06, N 6.15, F 16.70

C₁₀H₇F₂NO₃

HPLC保持時間：14.00分。

【0239】

化合物402 {40cまたは2c} :

2-(4-クロロフェニル)-4-(アセトキシ)-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン1gを窒素ガス下、無水酢酸中で16時間攪拌した。反応液を-78 に冷却し、凍結乾燥させた。乾燥塊をMeOHから再結晶させた。収率 = 44%。融点221~2 ; FTIR 3030、1628;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.30 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz,

2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, ppm)

δ 182.4, 173.0, 168.9, 134.8, 133.8, 129.1, 129.1, 106.9, 83.2, 20.7. 元素分析

Calc: C 53.85, H 3.77, N 5.23; Found: C 53.76, H 3.90, N 5.24; C₁₂H₁₀ClNO₄

HPLC保持時間：19.7分。

【0240】

化合物307 {3c、7cと重複、同一} :

2-(4-クロロフェニル)-4-[[フェニルスルホニル]オキシ]-5-アミノ-3(2H)-フラノン

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gをK₂CO₃ 4.7gおよび塩化ベンゼンスルホニル4.25mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。

収率 = 17%。融点190~195 ; FTIR 3034、1630;

^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. 元素分析 Calc: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Found: C

52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 32.2分。

【 0 2 4 1 】

化合物404 { 41cまたは4c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)メタンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gを K_2CO_3 4.6gおよび塩化メタンスルホニル1.5mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、MeOHで再結晶させた。材料をカラムクロマトグラフィーでさらに精製した。収率 = 18%。融点175 ; FTIR 3169、1616;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s,

1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.55 (s,

3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.7, 165.1, 140.7, 136.9, 135.9, 133.5, 130.0,

129.7, 40.7. 元素分析 Calc: C 43.50, H 3.32, Cl 11.67, N 4.61; Found: C 43.66, H

3.40, Cl 11.54, N 4.55; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 25.2分。

【 0 2 4 2 】

化合物405 { 42cまたは5c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)エタンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-クロロフェニル)-フラン-3-オン5gを K_2CO_3 4.6gおよび塩化エタンスルホニル2.1mLと共に窒素ガス下、乾燥THF 50mL中で16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を1N HCl 24mLで酸性化し、ジエチルエーテル20mLで5回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、ヘキサン100mLを溶液に加えて析出物を得て、これを減圧濾過によって収集し、酢酸エチルで再結晶させた。収率 = 21%。融点183 ~ 185 ; FTIR 3181、1616;

^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.85 (s,

1H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75

MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 185.8, 165.1, 140.7, 136.8, 136.1, 133.5, 130.0, 129.7, 48.0, 8.6.

元素分析 Calc: C 45.36, H 3.81, Cl 11.16, N 4.41; Found: C 45.42, H 3.85, Cl

11.06, N 4.37; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5\text{S}$

HPLC保持時間: 29.9分。

【 0 2 4 3 】

化合物406 { 43cまたは6c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンゼンスルホンアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。

反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゼンスルホニル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0244】

化合物407 { 44cまたは7c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)アセトアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化アセチル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0245】

化合物409 { 46cまたは9c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)ベンズアミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、乾燥THF 50mL中で攪拌する。反応液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン1当量を滴下する。反応液を室温に昇温させ、クロロトリメチルシランを滴下し、反応液を水浴で30分間緩やかに還流させる。塩化ベンゾイル1当量を滴下する。TEA 1当量を滴下し、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。反応液を室温に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム1当量を加え、30分間攪拌する。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を水およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0246】

化合物412 { 48cまたは12c } :

N-(3,4-ジヒドロキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)スクシンイミド

5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-フラン-3-オン5gを乾燥窒素下、ピリジン50mL中で攪拌する。無水コハク酸1当量を加え、反応液を水浴で1時間緩やかに還流させる。飽和硫酸アンモニウム溶液を加えて反応液を反応停止させ、反応液をジエチルエーテル20mLで3回抽出する。一緒にしたエーテル抽出物を飽和炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、エーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体を得て、これをメタノールで再結晶させる。

【0247】

(表5) 本明細書に基づくヌクレオチド配列およびアミノ酸配列の表

名称	詳細	長さ	種類	SEQ ID NO
EGF 様ドメインペプチド	DGDQCETSPC QNQGKCKDGL GEYTCTCLE GFEGKNCELF	39	AA	1
EGF 様ドメインペプチド コンセンサス配列	CDXXXXCXXK XGNGXCDXXC NNAACXXDXG DC	31	AA	2
ヒト ASPH の cDNA 配列 (GENBANK アクセション 番号 S83325 ; 開始メチオ ニンをコードするコドンに 下線を引く)	<p>cgaccctgc aatggcccag cgttaagaatg ccaagagcag cggcaacagc agcagcagcg 61</p> <p>gctccggcag cggtagcacg agtgcgggca gcagcagccc cggggcccgg agagagacaa 121</p> <p>agcatggaag acacaagaat gggaggaag gcggaactctc gggaacttca ttcttcacgt 181</p> <p>ggtttatggt gattgcattg ctgggctctc ggacatctgt agctgtcgtt tggtttgatc 241</p> <p>ttgttgacta tgaggaagtt ctaggaaaac taggaatcta tgatgctgat ggtgatggag 301</p> <p>atthttgatgt ggatgatgcc aaagttttat taggacttaa agagagatct acttcagagc 361</p> <p>cagcagtcgc gccagaagag gctgagccac acactgagcc cgaggagcag gttcctgtgg 421</p> <p>aggcagaacc ccagaatatt gaagatgaag caaaagaaca aattcagtc cttctccatg 481</p> <p>aaatggtaca cgcagaacat gttgagggag aagacttgca acaagaagat ggaccacacg 541</p> <p>gagaaccaca acaagaggat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601</p> <p>agaccctgga acctgaagta tctcatgaag aaaccgagca tagttaccac gtggaagaga 661</p> <p>cagtttcaca agactgtaat caggatattg aagagatgat gctgagcagc gaaatccag 721</p> <p>attccagtag accagtagta gaagatgaaa gattgcacca tgatacagat gatgtaacat 781</p> <p>accaagtcta tgaggaacaa gcagtatatg aaacctctaga aaatgaaggy atagaaatca 841</p> <p>cagaagtaac tgctccccct gaggataatc ctgtagaaga ttcacaggtta attgtagaag 901</p> <p>aagtaagcat ttttctctgt gaagaacagc aggaagtacc accagaaca aatagaaaaa 961</p> <p>cagatgatcc agaaccacaaa gcaaaagtta agaaaaagaa gcctaaactt ttaataaat1021</p> <p>ttgataagac tattaagctc gaactgtgat ctgcagaaaa actccgtaaa aggggaaaaa1081</p> <p>ttgaggaagc agtgaatgca ttaaaagaac tagtagcaca ataccctcag agtccacagag1141</p> <p>caagatattg gaagcgcagc tgtgagggat atttggctga gaagaggaga agtaatgagg1201</p> <p>tgctacgtgg agccatcgag acctaccaag aggtggccag cctacatgat gtcctgcag1261</p> <p>acctgctgaa gctgagtttg aagcgtcgtc cagacagggca acaatttcta ggtcatatga1321</p> <p>gaggttccct gcttaccctg cagagattag ttcaactatt tcccaatgat acttctctaa1381</p> <p>aaaaatgacct tggcgtggga tacctcttga taggagataa tgacaatgca aagaaagtt1441</p> <p>atgaagaggt gctgagttgt acacctaatg atggctttgc taaagtccat tatggcttca1501</p> <p>tcctgaagcc acagaacaaa attgctgaga gcatcccata ttaaaaggaa ggaatagaat1561</p> <p>ccggagatcc tggcactgat gatggagatc ttattttcca cctgggggat gccatgcaga1621</p> <p>gggttgggaa caaagagcca tataagtgtt atgagcttgg gcacaagaga ggacactttg1681</p> <p>catctgtctg gcaacgctca ctctacaatg tgaatggact gaaagcacag ccttgggtga1741</p> <p>ccccaaaaga aacgggctac acagagttag taaagtcttt agaaagaac tggaaagtaa1801</p> <p>ttccgagatg aggccttgca gtgatggata aagcacaagg tctcttctg cctgagatg1861</p> <p>aaaacctgag gaaaaaaggg gaactgagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaagaa1921</p> <p>atgaaaatgc ctgcaaaagg gctcctaaaa cctgtaacct actagaaaag ttcccagaga1981</p> <p>caacagagat cagaagagga cagatcaaat attccatcat gcaccocggg actcaactgt2041</p> <p>ggcgcagcac agggcccaca aactgcagcc tccgaatgca cctgggcttg gtgattccca2101</p> <p>agaaagcctg caagattcga tgtgccaacg agaccagagc ctggggagaa ggcaaggtgc2161</p> <p>tcactcttga tgaactcttt gagcacagag tatggcagga tgcctcatct ttccggctga2221</p> <p>tattcatcgt ggatgtgtgg catccggaac tgacaccaca gcagagacgc agcctccag2281</p> <p>caatttagca tgaattcatg caagcttggg aaactctgga gaga</p>	2324	DNA	3
ヒト ASPH のアミノ酸配列 (GenBank アクセション 番号 S83325 ; His モチーフ に下線を引く ; 触媒ドメイ ン内の保存配列を太字で示 す)	<p>MAQRKNAKSS GNSSSSSGSS GSTSAGSSSP GARRETKHGG HKNGRKGLLS GTSFPTWFMV 61</p> <p>IALLGVWTSV AVVWFDLVDY EEVLKGLGIY DADGDGDFDV DDAKVLGLK ERSTSEPAVP 121</p> <p>PEEAEPHTEP EEQVPEVAEP QNIEDEAKEQ IQSLLHEMVH AEHVEGEDLQ QEDGPTGEPQ 181</p> <p>QEDDEFILMAT DVDDRPFETLE PEVSHEETER SYHVEETVSQ DCNQDMEEMM SEQENPDSSE 241</p> <p>PVVEDERLHH DTDDVYQVY EEQAVVEPLE NEGIEITEVT APPEDNPVED SQVIVEEVS I 301</p> <p>FFVEEQEVEP PETNRKTDPP EQKAKVKKKK PKLLNKFDKT IKAELOAAEK LRKRKIEEA 361</p> <p>VNAFKELVRK YPQSPRARVY KAQCEDDLAE KRRSNEVLRG AIETYQEVAS LPDVPADLLK 421</p> <p>LSLKRSDRQ QFLGHMRGSL LTLQRLVQLF FNDSLKNLND GVGYLLIGDN DNAKVVYEEV 481</p> <p>LSVTPNDGFA KVHYGFILKA QNKIAESIPY LKEGIESGDP GTDDGRFYFH LGDAMQVRGN 541</p> <p>KEAYKWYELG HRRGHFASVW QRSLYNVNGL KAQFWWTPE TGYTELKSL ERNWKLIRDE 601</p> <p>GLAVMDKARG LFLPEDENLR EKGDSQFTL WQQRNRNENA CKGAPKTCTL LEKFPETTGC 661</p> <p>RRGQIKYSIM HPGTHVWPH GPTNCLRMH LGVLVPEKGC KIRCANETRT WEQKVLIPD 721</p> <p>DSFEHEVWDQ ASSPRLIFIV DVWHPPELTPQ QRRSLPAI</p>	758	AA	4

【 0 2 4 8 】

他の態様

本発明をその好適な態様を参照して特に示しかつ説明したが、当業者は、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく本発明の形態および詳細の様々な変更を行うことができることを理解するであろう。

【 0 2 4 9 】

参考文献

本明細書において言及される特許文献および科学文献は、当業者が利用可能な知識を規定する。本明細書において引用されるすべての米国特許および公開または未公開の米国特

許出願は参照により組み入れられる。本明細書において引用されるすべての公開の外国特許および特許出願は参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用されるすべての他の公開の参考文献、文献、原稿および科学文献は参照により本明細書に組み入れられる。

特許文献

1. U.S. Pat. No. 6,797,696; issued 2004-09-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Boston, MA).
2. U.S. Pat. No. 6,783,758; issued 2004-12-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Deutch; Alan H. (Columbia, MD), Ghanbari; Hossein A. (Potomac, MD).
3. U.S. Pat. No. 6,812,206; issued 2004-11-02, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Boston, MA)
4. U.S. Pat. No. 6,815,415; issued 2004-11-09, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Waban, MA).
5. U.S. Pat. No. 6,835,370; issued 2004-12-28, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M. (East Greenwich, RI), Deutch; Alan H. (Columbia, MD), Ghanbari; Hossein A. (Potomac, MD).
6. U.S. Pat. No. 7,094,556; issued 2006-08-22, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands; Jack R. (Waban, MA), de la Monte; Suzanne M (East Greenwich, RI), Ince; Nedim (Boston, MA), Carlson; Rolf I. (Waban, MA).
7. U.S. Pat. Application Publication, 2005/0123545, published 2005-06-09, "Diagnosis and treatment of malignant neoplasms" by Wands, Jack R.; (Waban, MA); de la Monte, Suzanne M.; (East Greenwich, RI); Deutch, Alan H.; (Columbia, MD); Ghanbari, Hossein A.; (Potomac, MD).

学術論文

1. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. (1999) An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 229(6):790-800.
2. Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001.
3. Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.
4. R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989).
5. L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994).
6. L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).
7. Davis, CG, 1990, *New Biol.*2(5):410-9.
8. Blomquist et al., 1984, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81(23):7363-7.
9. Hommel et al., 1002, *J Mol Biol.* 227(1):271-82.
10. Doolittle et al., 1984, *Nature.* 307(5951):558-60.
11. Appella et al., 1988, *FEBS Lett.* 231(1):1-4.
12. Sorkin A., 2001, *Biochem Soc Trans.* Aug;29(Pt 4):480-4.
13. Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 16th Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Chapter 89 (1980).
14. Digenis et al, *J. Pharm. Sci.*, 83:915-921 (1994).
15. Vantini et al, *Clinica Terapeutica*, 145:445-451 (1993).
16. Yoshitomi et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 40:1902'1905 (1992).
17. Thoma et al, *Pharmazie*, 46:331-336 (1991).
18. Morishita et al, *Drug Design and Delivery*, 7:309-319 (1991).
19. Lin et al, *Pharmaceutical Res.*, 8:919-924 (1991).
20. Martin et al, In: *Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences*, 3rd Ed., pages 592-638 (1983).
21. Davis, In: *Delivery Systems for Peptide Drugs*, 125:1-21 (1986).
22. Illum et al, *Int. J. Pharm.*, 46:261-265 (1988).
23. Ting et al, *Pharm. Res.*, 9:1330-1335 (1992).
24. Gonda et al, *Pharm. Res.*, 7:69-75 (1990).
25. Bjork et al, *Int. J. Pharm.*, 62:187'192 (1990).
26. Illum et al, *Int. J. Pharm.*, 39:189'199 (1987).
27. Lewis et al, *Proc. Int. Symp. Control ReI. Bioact. Mater.*, 17:280-290 (1990).
28. Peppas et al, In: *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 3:109-131 (1987).

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US2013/061050 08.04.2014 International application No. PCT/US 13/61050
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/34, A61K 31/16 (2014.01) USPC - 514/461, 514/473; 514/613 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) USPC- 514/461, 514/473; 514/613 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/476; 514/255.05; 514/256, 514/278 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PCPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); PatBase, Google/Scholar; 5-amino-3(2H)-furanone; furandiol, 5-amino furanones, oxofuran, carboxamide, Aspartyl (asparaginy) B-hydroxylase, ASPH, ASP beta-hydroxylase, junctate; junctin, peptide aspartate beta-dioxygenase; humbug; aspartate beta-hydroxylase, alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NCBI Compound Summary, ChEMBL174468, 5-amino-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxyfuran-3-one, 19 November 2009-11-19. [Retrieved from the Internet 20 February 2014: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=44384098&loc=ec_rcs>]	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	NCBI Compound Summary, CID 12840342, methyl 5-methyl-4-oxo-5-phenylfuran-2-carboxylate, 2007-02-08. [Retrieved from the Internet 20 February 2014: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=12840342#x393>]	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	Flashman, et al. Investigating the dependence of the hypoxia-inducible factor hydroxylases (factor inhibiting HIF and prolyl hydroxylase domain 2) on ascorbate and other reducing agents. Biochem J. 2010, 427(1):135-42; Abstract, pg 137, Table 1 and its legend; pg 138, Fig 2 and its legend	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	US 6,710,078 B2 (Ayril-Kaloustian, et al.) 23 March 2004 (23.03.2004) Abstract, Formula (I)	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	US 5,389,673 A (Felman, et al.) 14 February 1995 (14.02.1995) col 6, ln 15-20	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	US 6,667,330 B2 (Wang, et al.) 23 December 2003 (23.12.2003) Abstract; col 16, ln 60-65	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	DD 39717 A (Brunken, et al.) 05 August 1965 (05.08.1965) claim 7	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	US 5,698,585 A (Ishikawa, et al.) 16 December 1997 (16.12.1997) col 2, ln 7-55	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 February 2014 (18.02.2014)		Date of mailing of the international search report 08 APR 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2013/061050 08.04.2014

International application No.

PCT/US 13/61050

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Dahn, et al. Die Gewinnung von 4-Aryl-2-oxyltetronimiden aus aromatischen und heterocyclisch-aromatischen Aldehyden, Glyoxal und Cyanid. 2. Mitteilung über Reduktionen. Helvetica Chimica Acta 1954, 37(4):1309-1318, pg 1309, compound Ia	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	Weltman, et al. Facile structural elucidation of imidazoles and oxazoles based on NMR spectroscopy and quantum mechanical calculations. Tetrahedron 2010, 66(7):1465-1471; pg 1466, Scheme 1, compounds 3a-c	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	McDonough, et al. Selective Inhibition of factor inhibiting hypoxia-inducible factor. J Am Chem Soc. 2005, 127(21):7680-1; pg 7681, Fig 1, 2 and their legends	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	Rose, et al. Inhibition of 2-oxoglutarate dependent oxygenases. Chem Soc Rev. 2011, 40(8):4364-97; Abstract; pg 4366, Table 1 and its legend; pg 4373, Fig 3 and its legend	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	WO 1998/041516 A1 (LEBLANC, et al.) 24 September 1998 (24.09.1998) Abstract, Formula (I)	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	WO 1987/000729 A1 (Ward) 12 February 1987 (12.02.1987) Abstract, claim 1	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	WO 1997/014691 A1 (BELLEY, et al) 24 April 1997 (24.04.1997) Abstract, pg 86, Table I	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43
A	US 2005/0215772 A1 (Kumar) 29 September 2005 (29.09.2005) Abstract	1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2013/061050-08.04.2014

International application No.

PCT/US 13/61050

Box No. 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:

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.: 8-11, 18-21, 23-26, 33-36, 38
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: claims 1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43, drawn to a compound of Formula Ia or Ib, and a method of treating or preventing a cell proliferative disorder in a subject by administering a therapeutically efficient amount of said compound of Formula Ia or Ib.

Group II-III: claims 44-49, drawn to a method determining ASPH activity, contacting an EGF-like domain peptide with a detectably-labeled α -ketoglutarate and ASPH enzyme and measuring beta-hydroxylase activity, restricted to SEQ ID NO: 1 and 2, respectively.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

..... See Supplemental Sheet to continue

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-7, 12-17, 22, 27-32, 37, 39-43

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2013/061050 08-04-2014

International application No.

PCT/US 13/61050

***** Supplemental Sheet *****

In Continuation of Box III. Observations where unity of invention is lacking:

Special Technical Features

The special technical feature of Group I is a compound of Formula Ia or Ib, and a method of using said compound for treating or preventing a cell proliferative disorder in a subject.

The special technical feature of each invention of Groups II-III is the specific amino acid sequence. As the claimed SEQ ID NO: 1 was known in the art at the time of the invention, as evidenced by US 2010/125052 A1 to Lu, et al. (SEQ ID NO. 3, amino acids 1-39, 100% identity), the inventions do not share a special technical feature.

Common Technical Features

The inventions of Groups II-III share the technical feature of a method determining aspartyl (asparaginy) beta-hydroxylase [ASPH] activity, contacting an EGF-like domain peptide with a detectably-labeled a-ketoglutarate and ASPH enzyme and measuring beta-hydroxylase activity. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being anticipated by a paper titled "Overexpression of human aspartyl (asparaginy) beta-hydroxylase is associated with malignant transformation" by Ince, et al. (Cancer Res. 2000, 60(5):1261-6) (hereinafter "Ince"), disclosing enzymatic activity assay for aspartyl (asparaginy) beta-hydroxylase (pg1262, col 1, 3rd para, "AAH [aspartyl (asparaginy) beta-hydroxylase] activity was measured in cell lysates using the first EGF-like domain of bovine protein S as substrate, where 14C-labeled a-ketoglutarate hydroxylates the domain, releasing 14C-containing CO2... Incubations were carried out at 37C for 30 min in a final volume of 40 ml containing 48 mg of crude cell extract protein and 75 mM EGF substrate"). As said technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I-III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
C 0 7 K 14/485 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
	C 0 7 K 14/485	Z N A

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

(74) 代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74) 代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 ワンズ ジャック アール .

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 イースト グリニッチ ハイ ホーク ロード 1 0 4 0

(72) 発明者 デ ラ モンテ スザンヌ

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 イースト グリニッチ ハイ ホーク ロード 1 0 4 0

(72) 発明者 藍原 有弘

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 プロビデンス ピットマン ストリート 7 7 アパート
メント 1 0 5

(72) 発明者 オルセン マーク ジョン

アメリカ合衆国 アリゾナ州 フェニックス ノース プライド ドライブ 3 9 9 2 5
 (72)発明者 トーマス ジョン - マイケル
 アメリカ合衆国 アリゾナ州 グレンデール ノース フィフティフォース レーン 1 9 2 4 6
 F ターム(参考) 2G045 BB20 CB01 DA20 FB08 FB12 GC30
 4C063 AA01 BB01 BB08 CC75 CC92 DD04 DD12 DD14 DD61 DD62
 DD75 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA17 BB02 BC08 BC17 BC28 BC82
 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 NA15 ZB26
 ZC20
 4H045 BA19 CA40 DA20 EA50 EA55

【要約の続き】

