

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6005656号
(P6005656)

(45) 発行日 平成28年10月12日 (2016. 10. 12)

(24) 登録日 平成28年9月16日 (2016. 9. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/26 (2006. 01)

C O 7 D 235/26 C S P C

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 7 A

A 6 1 P 31/14 (2006. 01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 16 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-543799 (P2013-543799)
 (86) (22) 出願日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)
 (65) 公表番号 特表2013-545785 (P2013-545785A)
 (43) 公表日 平成25年12月26日 (2013. 12. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/073008
 (87) 国際公開番号 W02012/080446
 (87) 国際公開日 平成24年6月21日 (2012. 6. 21)
 審査請求日 平成26年12月15日 (2014. 12. 15)
 (31) 優先権主張番号 10195467.5
 (32) 優先日 平成22年12月16日 (2010. 12. 16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 510020022
 ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・
 ユーシー
 アイルランド国コーク州リトル・アイラン
 ド、イーストゲート、イーストゲート・ビ
 レッジ
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 コーイマン、ルートビヒ・ポール
 ベルギー・ビー-2340ビールセ・グロ
 テベークストラート24
 (72) 発明者 ドマン、サミュエル・ドミニク
 ベルギー・ビー-2018アントワープ・
 プロフェソルクララプラン14ブス308

最終頁に続く

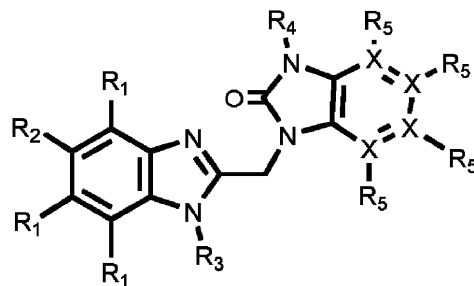
(54) 【発明の名称】 ベンゾイミダゾール呼吸合胞体ウイルス阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表される化合物、またはその N - オキシド、付加塩、第四級アミン、金属複合体
 もしくは立体化学異性体形態物。

【化 1】



式 (I)

上式中、

各 X は独立して、C または N であり；

R₁ は H であり；R₂ は Br および Cl からなる群より選ばれ；

R_3 は $-(CR_6R_7)_n-R_8$ であり；

R_4 は C_3-C_7 シクロアルキルであり；

R_5 は、 X がCであるとき存在し、ここで、各 R_5 は、各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲンおよびCNからなる群より選ばれ；

X がNであるとき、 R_5 は存在せず；

R_6 および R_7 は、各々独立して、H、 C_1-C_{10} アルキルおよび C_3-C_7 シクロアルキルから選ばれるか、または

R_6 と R_7 は一緒になって、N、S、Oから選ばれるヘテロ原子の1個以上を場合により含有していてもよい5～6員脂肪族もしくは芳香族環を形成し；

R_8 は、H、OH、 CF_3 、 CHF_2 、F、Cl、 SO_2CH_3 、 $SO_2C_3-C_7$ シクロアルキル、 $NR_6SO_2R_6$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_6SO_2C_3-C_7$ シクロアルキル、CN、 NR_6R_7 、 $COOH$ 、 $COOR_6$ 、 $CONR_6R_7$ 、 $OCOC_1-C_6$ アルキル、 $CONR_6SO_2R_7$ 、 $CONHR_6SO_2R_7$ 、 $CONH-R_6-SO_2NR_6R_7CONR_6SO_2NR_6R_7$ 、フタリイミド、またはN、S、Oからなる群より選ばれるヘテロ原子の1個以上を場合により含有していてもよい5～6員脂肪族もしくは芳香族環からなる群より選ばれ；

n は1～6の値を有する整数である。

【請求項2】

R_2 がBrである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_2 がClである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_6 および R_7 がHである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

n が2～4である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R_8 がF、CN、OH、 CF_3 および SO_2CH_3 からなる群より選ばれる、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R_8 がF、CN、OHおよび SO_2CH_3 からなる群より選ばれる、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R_4 がシクロプロピルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

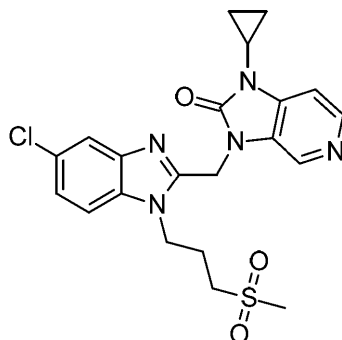
【請求項9】

一つの X がNであり、他の X がCである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

化合物が、式

【化2】



で表される化合物である請求項1に記載の化合物、またはそのN-オキシド、付加塩、第

10

20

30

40

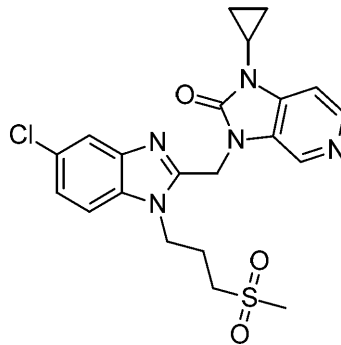
50

四級アミンもしくは金属複合体。

【請求項 1 1】

化合物が、式

【化 3】



10

で表される化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

製薬学的に許容され得るキャリアーと有効成分として請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上効果的な量を含んでなる製薬学的組成物。

20

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の製薬学的組成物の調製方法であって、製薬学的に許容され得るキャリアーと請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上効果的な量をお互いに混合するように混合することを含んでなる、上記方法。

【請求項 1 5】

R S V 複製を阻害するための医薬として使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R S V 複製を阻害するための医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗ウイルス活性、特に、呼吸合胞体ウイルス (R S V) の複製に対して阻害活性、を有するベンゾイミダゾールに関する。さらに、本発明は、これらのベンゾイミダゾールの製造、これらの化合物を含む組成物および呼吸合胞体ウイルス感染の治療において使用するためのこれらの化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト R S V または呼吸合胞体ウイルスは、ウシ R S V とともに、パラミクソウイルス科のニューモウイルス亜科に属する巨大 RNA ウイルスである。ヒト R S V は全世界のすべての年齢の人々における一定のスペクトルの気道疾患の原因である。それは新生児期および小児期中の低部気道障害の主たる原因である。新生児の半分以上がそれらの生涯の初期およびそれらの最初の 2 年以内に R S V に遭遇する。年少の子供における感染は、数年間持続する肺傷害を引き起こし得、後の生涯において慢性肺疾患 (慢性のゼイゼイ息をする喘息) の一因となり得る。年長の子供および成人は R S V 感染により (悪性の) ありふれた風邪を患うことがよくある。老年では、再度、感受性が高まり、R S V は著しい死をもたらす老年性肺炎の多くの発生に関連付けられてきた。

40

【0003】

一定のサブグループからのウイルスの感染は、次の冬期における同じサブグループから

50

のRSV分離体によるその後の感染に対して防護しない。こうして、RSVの再感染は、単に2つの亜型AおよびBが存在するにすぎないにもかかわらず、ありふれたものとなる。

【0004】

今日、3つの薬剤がRSV感染について使用するために承認されているにすぎない。最初の一つは、ヌクレオチド類似体リバビリンであり、入院した子供の重篤なRSV感染についてのエアゾール治療を提供する。このエアゾール投与経路、毒性（奇形遺伝性のリスク）、コストおよび高度に変動する効能がその使用を限定する。他の2つの薬剤、レスピガム（RespiGam（登録商標）（RSV-IG））およびシナジス（Synagis（登録商標）パルビツマブ（palivizumab））、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体免疫刺激剤が、防護方法において使用することが意図されている。両者とも非常に高価であり、非経口投与を必要とする。

10

【0005】

安全で効果的なRSVワクチンを開発する別の試みは、これまで全て失敗に終わった。不活化ワクチンは疾患を防護することができず、現に、いくつかのケースでは、その後の感染中に疾患が亢進した。生の弱毒性ワクチンが試みられたが成功は限定されたものであった。明らかなことに、RSV複製に対して効果的な非毒性、かつ、投与することが簡易な薬剤を提供することの必要性がある。経口的に投与できるRSV複製に対する薬剤を提供することが特に好ましいであろう。ベンゾイミダゾール抗ウイルス剤についての文献は、特許文献1である。この文献中の化合物は広範な0.001 μmから50 μM（これは、通常望ましい生物学的活性を示さない）ごとき高いところまでの全体に及ぶEC₅₀値の抗ウイルス活性を有するものとして提供されている。別の文献は特許文献2であり、同じ範囲内にある活性の置換2-メチルベンゾイミダゾールRSV抗ウイルス剤に関する。同じ範囲内にある活性化化合物に対する他の関連の背景となる文献はベンゾイミダゾール抗ウイルス剤に関する特許文献3である。5-置換ベンゾイミダゾール化合物のRSV阻害に関して、構造と活性の関連性に対する文献は、非特許文献1である。

20

【0006】

抗ウイルス活性を有する新たな薬剤の提供が望まれる。特に、RSV複製の阻害活性を有する新たな薬剤を提供することが望まれるであろう。さらに、先行技術のより高い抗ウイルス生物学的活性、特に、0.001 μMを下回るED₅₀値により表される活性を有する、を得ることを可能にする化合物構造に改変することが望まれるであろう。さらに望ましいのは、経口抗ウイルス活性を有する化合物を見出すことにある。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO 01/95910

【特許文献2】WO 03/053344

【特許文献3】WO 02/26228

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】X. A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598

40

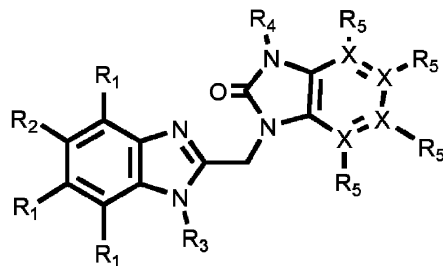
【発明の概要】

【0009】

上記欲求の1つ以上を一層よく処理するために、一つの態様の本発明は、式Iで表される抗ウイルス性ベンゾイミダゾール化合物、またはそのプロドラッグ、N-オキシド、付加塩、第四級アミン、金属複合体もしくは立体化学異性体形態物が提供される。

【0010】

【化 1】



式 (I)

10

【 0 0 1 1 】

式中、

各 X は独立して、C または N であり；

R₁ は H であり；

R₂ は Br および Cl からなる群より選ばれ；

R₃ は - (C R₆ R₇)_n - R₈ であり；

R₄ は H、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、- (C R₆ R₇)_n - R₈、- CH₂ - p - フルオロフェニル、CH₂ CF₃ および - SO₂ CH₃ からなる群より選ばれ；

20

R₅ は、X が C であるとき存在し、ここで、各 R₅ は、各々独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロゲンおよび CN からなる群より選ばれ；

X が N であるとき、R₅ は存在せず；

R₆ および R₇ は、各々独立して、H、C₁ - C₁₀ アルキルおよび C₃ - C₇ シクロアルキルから選ばれるか、または

R₆ と R₇ は一緒になって、N、S、O から選ばれるヘテロ原子の 1 個以上を場合により含有していてもよい 5 ~ 6 員脂肪族もしくは芳香族環を形成し；

R₈ は、H、OH、CF₃、CHF₂、F、Cl、SO₂ CH₃、SO₂ C₃ - C₇ シクロアルキル、NR₆ SO₂ R₆、SO₂ NR₆ R₇、NR₆ SO₂ C₃ - C₇ シクロアルキル、CN、NR₆ R₇、COOH、COOR₆、CONR₆ R₇、OCOC₁ - C₆ アルキル、CONR₆ SO₂ R₇、CONHR₆ SO₂ R₇、CONHR₆ SO₂ NR₆ R₇ CONR₆ SO₂ NR₆ R₇、フタルイミド、または N、S、O からなる群より選ばれるヘテロ原子の 1 個以上を場合により含有していてもよい 5 ~ 6 員脂肪族もしくは芳香族環からなる群より選ばれ；

30

n は 1 ~ 6 の値を有する整数である。

別の態様において、

各 X が独立して、C または N であり；

R₁ が H であり；

R₂ が Br および Cl からなる群より選ばれ；

R₃ が - (C R₆ R₇)_n - R₈ であり；

40

R₄ が H、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₂ - C₁₀ アルケニルおよび - SO₂ CH₃ からなる群より選ばれ；

R₅ が、X が C であるとき存在し、ここで、各 R₅ が、各々独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロゲンおよび CN からなる群より選ばれ；

X が N であるとき、R₅ が存在せず；

R₆ および R₇ が、各々独立して、H、C₁ - C₁₀ アルキルから選ばれるか、または R₆ と R₇ が一緒になって、N、S、O から選ばれるヘテロ原子の 1 個を場合により含有していてもよい 5 ~ 6 員脂肪族環を形成し；

R₈ が、H、OH、CF₃、CHF₂、F、SO₂ CH₃、SO₂ C₃ - C₇ シクロアルキル、NR₆ SO₂ R₆、SO₂ NR₆ R₇、NR₆ SO₂ C₃ - C₇ シクロアルキル、

50

CN、NR₆R₇、COOH、COOR₆、CONR₆R₇、OCOC₁-C₆アルキルからなる群より選ばれ；
nが2～6の整数である。

【0012】

別の態様では、本発明は、温血動物、好ましくはヒトにおけるRSV感染症の治療において使用するための前記化合物に関する。さらなる別の態様では、本発明は、必要とする患者におけるウイルスRSV感染症の治療方法であって、該患者に上記に定義した化合物の効果的な量を投与することを含む方法を提供する。さらなる別の態様では、本発明は、RSV感染症の治療における医薬の製造のための、上記化合物の使用にある。

【0013】

さらなる別の態様では、本発明は、上記に定義した化合物および製薬学的に許容され得る助剤を含んでなる製薬学的組成物に関する。

【0014】

まだその上のさらなる態様では、本発明は、上記に定義した化合物の製造方法を提供する。

【0015】

発明の詳細な記述

本発明は、一定の5-置換ベンゾイミダゾール化合物、特に、塩素または臭素置換基R₂が、RSVに対して予想外に強力な生物学的活性を有する化合物を提供するとの、予期せぬ発見に基づく。構造と活性についての系統立った提示（上記Wangの文献）においてすら、本発明の賢明な組み合わせは顕れてこない。Wangより提供された結果のどれも上記の0.001 μM～50 μMの範囲より優れた生物学的活性を示唆しない。

【0016】

本発明は、特定の態様に関して、一定の例を参照しながらさらに記述されるが、本発明をこれらに限定するものでなく、請求項のみにより限定されるにすぎない。本明細書および請求項において「含んでなる」の語が使用される場合、それは他の態様またはステップを除外するものでない。単一の名詞、例えば、“a”もしくは“an”，“the”に言及する不定冠詞または定冠詞が使用される場合、これは特に別の何かが述べられていない限り、その名詞の複数を包含する。

【0017】

本明細書全体を通じて使用される語「プロドラッグ」は、薬理学的に許容され得る誘導体、例えば、該誘導体の生物変換の結果得られる生成物が式(I)の化合物において定義されるところの活性薬剤であるような、エステルまたはアミドを意味する。一般的にプロドラッグを記載するグッドマン(Goodman)およびギルマン(Gilman)の文献、the Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, P. 13-15の内容を本明細書に組み入れる。プロドラッグは良好な水溶性および生物学的利用能に、かつ、インビボで容易に活性阻害剤までに代謝されることに特徴がある。

【0018】

本明細書で基または基の部分として使用されるC₁-C₆アルキルは、炭素原子1～6個を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、2-メチルブチル、等として定義する。

【0019】

基としてまたは基の部分としてのC₁-C₁₀アルキルは、炭素原子1～10個を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基、例えば、C₁-C₆アルキルについて定義した基、ならびにヘプチル、オクチル、ノニル、2-メチルヘキシル、2-メチルペプチル、デシル、2-メチルノニル、等として定義する。

【0020】

本明細書で基または基の部分として使用される語「C₂-C₁₀アルケニル」は、少な

10

20

30

40

50

くとも1つの二重結合、好ましくは一つの二重結合、および2～10個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖の不飽和炭化水素基を含むものとの意味を有し、例えば、エテニル、プロペニル、ブテン-1-イル、ブテン-2-イル、ペンテン-1-イル、ペンテン-2-イル、ヘキセン-1-イル、ヘキセン-2-イル、ヘキセン-3-イル、2-メチルブテン-1-イル、ヘプテン-1-イル、ヘプテン-2-イル、ヘプテン-3-イル、ヘプテン-4-イル、2-メチルヘキセン-1-イル、オクテン-1-イル、オクテン-2-イル、オクテン-3-イル、オクテン-4-イル、2-メチルヘプテン-1-イル、ノネン-1-イル、ノネン-2-イル、ノネン-3-イル、ノネン-4-イル、ノネン-5-イル、2-メチルオクテン-1-イル、デセン-1-イル、デセン-2-イル、デセン-3-イル、デセン-4-イル、デセン-5-イル、2-メチルノネン-1-イル、等である。

10

【0021】

本明細書で使用される語-(CR₆R₇)_nは、サブグループCR₆R₇のn回反復として定義し、これらのサブグループの各々は独立して定義される。

【0022】

C₂-C₁₀アルケニル基がヘテロ原子に結合する場合、好ましくは、飽和炭素原子を介して結合する。

【0023】

基または基の一部としてC₁-C₆アルコキシは、O-C₁-C₆アルキルであって、ここでC₁-C₆アルキルは独立して上記に提供した意味を有する。

20

【0024】

C₃-C₇シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルについての総称である。

【0025】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードについての総称である。

【0026】

上記定義において使用される如何なる分子部分上の基の位置は、それが化学的に安定である限り、かような部分上のどこであってもよいものと認識されなければならない。

【0027】

可変的なものの上記定義において使用される基は、別に指定されていない限り全ての可能な異性体を包含する。例えば、ペンチルは1-ペンチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルを包含する。いずれかの構成において一度以上いずれかの変化が起こる場合は、各定義は独立している。

30

【0028】

下記で使用する時、用語「式(I)の化合物」もしくは「本発明化合物」または類似の用語は、一般式(I)の化合物、それらのプロドラッグ、N-オキシド、付加塩、第四級アミン、金属複合体および立体化学異性体形態物を包含することを意味する。

【0029】

式(I)の化合物のいくつかは、1以上のキラル中心を含み、立体化学異性体として存在するものと認識され得る。

40

【0030】

上文で用いたところの用語「立体化学異性体形態物」は、同じ一続きの結合により結合される複数原子により構成されるが、相互変換できない異なる三次元構造を有し、式(I)の化合物が持つことのできる、可能なすべての化合物と定義する。

【0031】

別に記載しないか、または表示しないかぎり、化合物の化学名は、該化合物が持ち得る可能な立体化学異性体形態物すべての混合物を包含する。該混合物は、該化合物の基本分子構造の全てのジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーを含むことができる。本発明化合物のすべての立体化学異性体は、純粋な形態または相互に混合物の形態の両者が本発明の範囲内に包含されるものと意図されている。

50

【 0 0 3 2 】

本明細書に記載される化合物および中間体の立体化学的に純粋な形態は、該化合物または中間体の同じ基本的な分子構造の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーの形態を実質的に含まない異性体と定義する。特に、用語「立体異性体的に純粋」は、少なくとも 80 % の立体異性体過剰（すなわち、最小 90 % の一つの異性体と最大 10 % の他の可能な異性体）から 100 % の立体異性体過剰（すなわち、100 % の一つの異性体と他の異性体無し）までを有する化合物または中間体、より特別には、90 % から 100 % まで立体異性体過剰を有する、さらにより特別には 94 % から 100 % まで立体異性体過剰を有する、最も特別には、97 % から 100 % まで立体異性体過剰を有する、化合物または中間体に関する。用語「純粋なエナンチオマー」および「純粋なジアステレオマー」は、同様な意味に理解しなければならないが、しかし一方では、問題の混合物の、それぞれ、エナンチオマー過剰、ジアステレオマー過剰を考慮している。

10

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性体形態物は、技術的に既知の方法により取得することができる。例えば、エナンチオマーはそれらのジアステレオマーと光学的に活性な酸または塩基との選択的な結晶化により相互に分離することができる。それらの例は、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。別法として、エナンチオマーはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー技法により分離できる。該純粋な立体化学的異性体形態物は、反応が立体特異的に起こることを前提条件に、適当な出発原料の対応する純粋な立体化学異性体形態物から誘導することもできる。好ましくは、特定の立体異性体が望まれる場合には、該化合物は立体特異的製造方法により合成できる。これらの方法は、エナンチオマー的に純粋な出発原料を用いるのが有利である。

20

【 0 0 3 4 】

式 (I) のジアステレオマー性ラセミ化合物は常法により分離して取得できる。有利に用いることのできる適当な物理的分離方法は、例えば、選択的結晶化およびクロマトグラフィー（例、カラムクロマトグラフィー）である。

【 0 0 3 5 】

式 (I) の化合物、それらのプロドラッグ、N - オキシド、塩、溶媒和物、第四級アミン、または金属複合体、およびそれらの製造に用いる中間体のいくつかについては、絶対的な立体配置は実験的に決定されていない。当業者は、かような化合物の絶対的な立体配置を技術的に既知の方法、例えば、X 線回折等、を用いて決定できる。

30

【 0 0 3 6 】

本発明は、本化合物上に存在する全ての原子のアイソトープを包含することも意図されている。アイソトープは同じ原子数をもつが、異なる質量数をもつそれらの原子を包含する。限定するものでない一般的な例によると、水素のアイソトープにはトリチウムおよびジューテリウムが含まれる。炭素のアイソトープは C - 13 および C - 14 を含む。

【 0 0 3 7 】

治療用途について、式 (I) の化合物の塩は、対イオンが製薬学的に許容され得るものである。しかし、製薬学的に許容され得るものでない酸および塩基の塩も、例えば、製薬学的に許容され得る化合物の製造または精製において使用することも見出されている。製薬学的に許容され得るか、またはされ得ないに拘わらず、全ての塩が本発明の範囲内に包含される。

40

【 0 0 3 8 】

上記の製薬学的に許容され得る酸および塩基付加塩は、式 (I) の化合物が生成できる、治療上有効な、非毒性酸および塩基の付加塩形態を含むことを意味する。製薬学的に許容され得る酸付加塩は、塩基形態物をかような適当な酸で処理することにより都合よく得ることができる。適当な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸（例、塩化水素酸、臭化水素酸）、硫酸、硝酸、リン酸、等の無機酸、または例えば、酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわ

50

ち、ブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸(すなわち、ヒドロキシブタン二酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸、等、を包含する。

【0039】

前記塩と逆の形態物は、適当な塩基で処理することにより遊離塩基形態物に転換できる。

【0040】

酸性プロトン含有式(I)の化合物は、適当な有機および無機塩基で処理することによりそれらの非毒性金属またはアミン付加塩の形態物に転換することもできる。適当な塩基塩形態物は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩(例、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、等)ならびに有機塩基(例、ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラバミン塩)、および例えば、アルギニン、リシン、等のアミノ酸との塩を包含する。

10

【0041】

上記で使用されるところの用語酸付加塩は、式(I)の化合物並びにそれらの塩が生成できる、溶媒和物も含む。かような溶媒和物は、例えば、水和物、アルコール、等である。

【0042】

上記で使用されるところの用語第四級アミンは、式(I)の化合物が式(I)の化合物の塩基性窒素と適当な四級化剤(例えば、場合により置換されていてもよい、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アラキル、具体的には、ヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジル)の間の反応により生成できる第四級アンモニウム塩として定義する。良好な脱離基を有する他の反応体、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキル、p-トルエンスルホン酸アルキル等も使用できる。第四級アミンは正荷電窒素を有する。製薬学的に許容され得る対イオンは、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、トリフルオロ酢酸イオンおよび酢酸イオンを包含する。選択された対イオンはイオン交換樹脂を用いて導入できる。

20

【0043】

本発明化合物のN-オキシド形態物は、一つまたは数個の窒素原子が所謂、N-オキシドまで酸化されている式(I)の化合物を含むことを意味する。

30

【0044】

式(I)の化合物は金属バインディング、キレート化、複合体形成特性を有し得るので、金属複合体または金属キレート化物として存在できることが認識されている。このような式(I)の化合物の金属化誘導体は、本発明の範囲内に包含されるものと意図されている。

【0045】

また、式(I)の化合物のあるものは、互変異性体の形態物として存在することもできる。このような形態物は上記式中に具体的に示すことができないが、本発明の範囲内に包含されるものと意図されている。

40

【0046】

本発明の範囲全体を害するものでないが、一定の態様についてより詳細に下記に論ずる。

【0047】

ある態様では、R₂がBrである。他の態様では、R₂がClである。最も好ましい態様では、R₂はBrである。

【0048】

上記に定義した-(CR₆R₇)_n-R₈であるR₃に関して、好ましい態様では、R₆およびR₇の両者がHである。さらに好ましいものとしては、nが2~4であり、最も好ましくは、nは3または4である。

50

【 0 0 4 9 】

R_8 は、好ましくは、 H 、 OH 、 F 、 CF_3 、 CN および SO_2CH_3 からなる群より選ばれる。

【 0 0 5 0 】

R_4 は、好ましくは、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 CH_2CF_3 および $-SO_2CH_3$ 、より好ましくは、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルおよび $-SO_2CH_3$ からなる群より選ばれる。より好ましくは、 R_4 は $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは CH_2CF_3 である。最も好ましくは、 R_4 はシクロプロピルまたは CH_2CF_3 である。

【 0 0 5 1 】

好ましい態様、および他の好ましい態様と一緒にあってより好ましい態様では、 X の 1 つが N であり、他の X が C である。最も好ましい態様では、 N である 1 つの X が、 $N - R_4$ に対してパラ位にある X である。

【 0 0 5 2 】

好ましくは、多くて、1 つの R_5 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲンおよび CN からなる群より選ばれる。最も好ましくは、 R_5 のすべてが H である。

【 0 0 5 3 】

さらなる別の好ましい態様では、 R_2 が Cl であり、1 つの X が N であり、他の X が C であり、ここで該 N は $N - R_4$ に対してパラ位にあり、かつ、 R_4 がシクロプロピルまたは CH_2CF_3 である。

【 0 0 5 4 】

好ましい化合物は、下記の表 1 および 2 に列挙される化合物である。最も好ましいものは、

化合物 P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_6 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 、 P_{13} 、 P_{14} 、 P_{15} 、 P_{16} 、 P_{17} 、 P_{22} 、 P_{23} 、 P_{24} 、 P_{25} 、 P_{26} および P_{27} である。これらの示された化合物でより好ましいものは、 P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 、 P_6 および P_{24} である。これらの示された最も好ましい化合物は、 P_1 、 P_2 、 P_3 および P_4 である。

【 0 0 5 5 】

式 I の化合物は、例えば、スキーム 1 に示される方法の一つを使用して合成できる。一般的には、フラグメント A または B を、式 (I) の誘導体をもたらすフラグメント C とカップリングさせる。

【 0 0 5 6 】

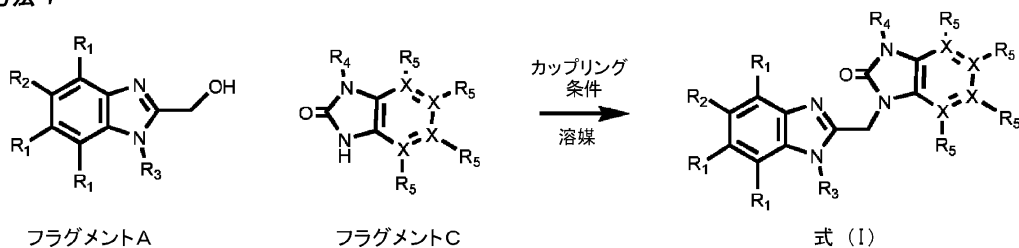
10

20

30

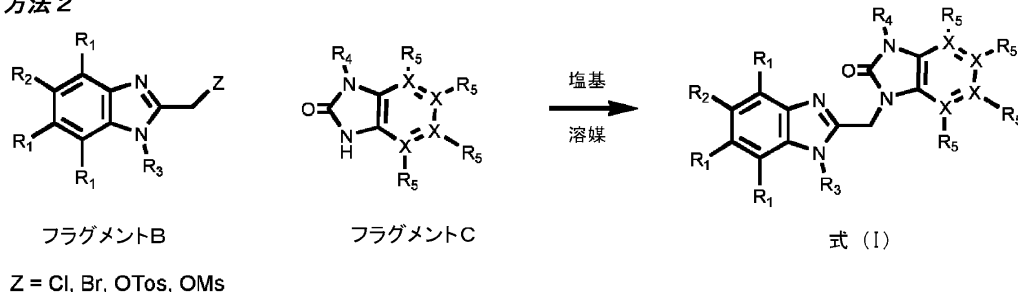
【化2】

方法1



10

方法2



20

スキーム1 式(I)の化合物の一般的な合成

【0057】

方法1について、フラグメントAとフラグメントCを反応させて式(I)型の化合物を形成するための適当な「カップリング条件」は、ミツノブ(Mitsunobu)反応である。この型の反応に適する溶媒は、THF(テトラヒドロフラン)である。

【0058】

別法として(限定されるものでないが)は、フラグメントB型の化合物(式中、Z = Cl、Br、OTos、OMs)を、塩基媒介型のカップリング反応を介してフラグメントC型化合物と反応させ得る(方法2)。この反応を遂行するための可能な塩基は、限定されるものでないが、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、トリエチルアミン、水素化ナトリウムである。塩基媒介型のカップリング反応に適する溶媒は、限定されるものでないが、DMA(ジメチルホルムアミド)である。

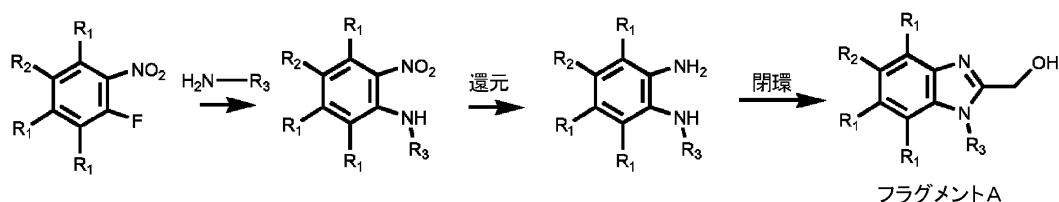
30

【0059】

フラグメントA型の化合物は、一般的には、スキーム2に図解されるように製造できる。

【0060】

【化3】



40

スキーム2 フラグメントA型の化合物の一般的な合成

【0061】

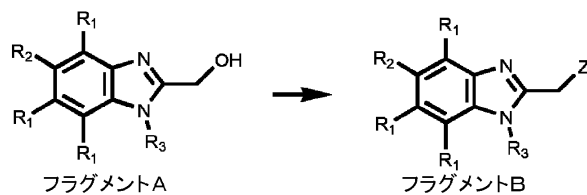
一般的には、フラグメントB型の化合物は、限定されるものでないが、 $SOCl_2$ 、 PBr_3 、p-TsCl、MsClのような試薬との反応を介してフラグメントA型の化合

50

物から製造できる。

【 0 0 6 2 】

【 化 4 】



スキーム3 フラグメントB型の化合物の一般的な合成

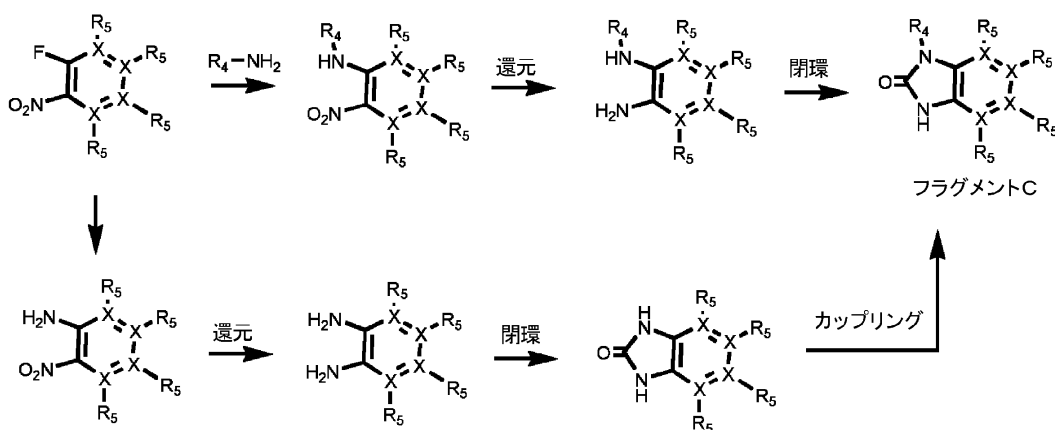
10

【 0 0 6 3 】

フラグメントC型の化合物はスキーム4に図解されるように製造できる。

【 0 0 6 4 】

【 化 5 】



20

スキーム4 フラグメントB型の化合物の一般的な合成

30

【 0 0 6 5 】

式(Ⅰ)の化合物は、三価の窒素をそのN - オキシド形態物に転化するための当該技術分野で公知の方法に従い、対応するN - オキシド形態物に転化することができる。該N - オキシド化反応は、一般的に、式(Ⅰ)の出発原料を適当な有機または無機の過酸化物と反応させることにより実施できる。適当な無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の過酸化物(例、過酸化ナトリウム、過酸化カリウム)を包含し、適当な有機過酸化物は、過安息香酸またはハロ置換過安息香酸(例、3 - クロロ過安息香酸)、ペルオキシアルカン酸(例、ペルオキシ酢酸)、アルキルヒドロペルオキシド(例、t - ブチルヒドロペルオキシド)を包含する。適当な溶媒は、例えば、水、低級アルコール(例、エタノール等)、炭化水素(例、トルエン)、ケトン(例、2 - ブタ

40

【 0 0 6 6 】

式(Ⅰ)の化合物の純粋な立体化学異性体形態物は、当該技術分野で既知の方法を適用することにより得ることができる。ジアステレオマーは、選択的な結晶化およびクロマトグラフィー技法(例、向流分配、液体クロマトグラフィー、等)のような物理的方法により分離できる。

【 0 0 6 7 】

上記の方法で製造される式(Ⅰ)の化合物は、一般的に、エナンチオマーのラセミ混合物であり、該混合物は当該技術分野で既知の分離方法に従い相互に分離できる。十分に塩

50

基または酸である式 (I) のラセミ化合物は、それぞれ、適当なキラル酸またはキラル塩基により対応するジアステレオマー塩に変換できる。前記ジアステレオマー塩形態物は、続いて、例えば、選択的または分別結晶化により分離され、該エナンチオマーはアルカリまたは酸によりそれらから遊離される。式 (I) の化合物のエナンチオマー形態物を分離する別法は、液体クロマトグラフィー、特に、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーを包含する。前記の純粋な立体化学的異性体形態物をまた、対応する純粋な立体化学的異性体形態物の適当な出発原料から誘導できるが、ただし、この反応は立体化学的に起こることが前提条件である。仮に特定の立体異性体が望まれる場合には、好ましくは、該化合物は立体特異的製造方法により合成される。これらの方法は、有利には、エナチオマー的に純粋な出発原料を用いることができる。

10

【0068】

さらなる態様では、本発明は本明細書で特定されるところの式 (I) の化合物または本明細書で特定されるところの式 (I) の化合物のいずれかのサブグループの化合物の治療上効果的な量および製薬学的に許容され得るキャリアーを含んでなる製薬学的組成物に関する。この文脈上、治療上効果的な量は、感染した患者または感染するリスクのある患者において、ウイルス感染、特に RSV ウイルス感染に対して予防的に作用するために、または該感染を安定させ若しくは低減させるために十分な量である。またさらなる態様では、本発明は本明細書で特定したところの製薬学的組成物の調製方法に関し、該方法は本明細書に特定したところの式 (I) の化合物または本明細書で特定されるところの式 (I) の化合物のいずれかのサブグループの化合物の治療上効果的な量と製薬学的に許容され得るキャリアーを密接に混合することを含んでなる。

20

【0069】

したがって、本発明の化合物またはそのいずれかの態様は、投与目的のための種々の製薬学的剤形に配合できる。適当な組成物としては、全身的に投与する薬剤に通常用いられるすべての組成物を挙げることができる。本発明の製薬学的組成物を調製するには、有効成分としての特定の化合物、任意の酸付加塩形態物または金属複合体の有効量を、投与に望まれる調製物の形態に依存して多種多様な形態をとることができる、製薬学的に許容され得るキャリアーと密接に混合した状態で配合される。これらの製薬学的組成物は、特に、経口、直腸、経皮、または非経口注入により投与するのに適する単一投与剤形にあることが望ましい。例えば、経口投与剤形における組成物の調製に際しては、常用の製薬学的媒質のすべて、懸濁剤、シロップ、エリキシル、乳剤および溶液のような経口液体剤形の場合には、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、等など、または粉剤、ピル、カプセル剤および錠剤の場合には、澱粉、糖、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤、等などの固体キャリアーを使用することができる。これらの投与の容易性のため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口投与単位剤形を表し、この場合には固体の製薬学的キャリアー使用されることが明らかである。非経口組成物について、キャリアーは通常、少なくとも大部分を滅菌水が占めるが、例えば、溶解性を促進するための他の成分を含めてもよい。注入可能な溶液は、例えば、生理食塩水溶液、グルコース溶液または食塩とグルコースの混合溶液中で調製できる。注入可能な懸濁剤は、適当な液体キャリアー、懸濁剤、等を使用して調製できる。また、使用直前に液体形態の剤形に変換することを意図する固体剤形も包含される。経皮投与に適する組成物では、キャリアーは、浸透促進剤および/または適当な湿潤剤を含んでいてもよく、より小さな割合では、どのような性質の適当な添加剤が配合されていてもよく、添加剤は皮膚に著しい悪影響を及ぼすものであってはならない。

30

40

【0070】

本発明の化合物は、経口吸入または経口ガス注入により投与でき、この様式を介して投与するために当該技術分野で使用されている方法および剤形により投与される。したがって、一般的に本発明の化合物は、液体、懸濁剤または乾燥粉末の状態で肺に投与できるが、液体が好ましいものである。経口吸入または経口ガス注入による液体、懸濁剤または乾燥粉末のデリバリー用に関与される系は、本発明化合物の投与に適する。

50

【0071】

従って、本発明はまた、口を介する吸入またはガス注入による投与に適合された、式(I)の化合物および製薬学的に許容され得るキャリアーを含んでなる製薬学的組成物も提供する。好ましくは、本発明の化合物は噴霧型またはエアゾール型剤形の溶液の吸入を介して投与される。

【0072】

容易な投与および均一な投薬のためには、前記の製薬学的組成物を単位投薬製剤に配合することが特に有利である。本明細書で使用するところの単位投薬製剤は、一元の投薬として適する物理的に個別の単位を意味し、各単位は、必要な製薬学的キャリアーと共に所望の治療に効果を奏するものと計算された有効成分の予め決定された量を含む。このような単位投薬製剤の例は、錠剤(切り込み線入りまたはコートされた錠剤を包含する)、カプセル剤、ピル、坐剤、粉末小包、カシェ剤、注入可能な溶液剤もしくは懸濁剤、等、およびそれらの隔離された多重剤である。

10

【0073】

式(I)の化合物は抗ウイルス特性を示す。本発明の化合物および方法を用いて処置できるウイルス感染症は、オルト-およびパラミクソウイルス、特に、ヒトおよびウシ呼吸合胞体ウイルス(RSV)によりもたらされる感染症を包含する。本発明の大多数の化合物は、さらに、RSVの変異株に対して活性である。加えて、本発明の多くの化合物は、有利な薬物動態プロファイルを示し、許容され得る半減期、AUCおよびピーク値を含み、不十分に早い発病および組織滞留のような好ましくない現象を欠く、生物学的利用能による魅力ある特性を有する。

20

【0074】

本発明化合物のRSVに対するインビトロ抗ウイルス活性は、本明細書の実験部に記載されるように試験され、また、ウイルス収量低減アッセイ(virus yield reduction assay)において例証される。本発明化合物のRSVに対するインビボ抗ウイルス活性は、Wyde等(Antiviral Research (1998), 38, 31-42)に記載されるようなコットン ラット(cotton rats)を用いる試験モデルにより例証できる。

【0075】

それらの抗ウイルス特性、特に、抗RSV特性のため、式(I)の化合物またはそれらのいずれかの態様、それらのプロドラッグ、N-オキシド、付加塩、第四級アミン、金属複合体および立体化学異性体形態物は、ウイルス感染、特にRSV感染の体験者の治療、またはこれらの感染症の予防に有用である。一般的には、本発明の化合物はウイルス、特に呼吸合胞体ウイルスに感染した温血動物において有用であり得る。

30

【0076】

したがって、本発明の化合物またはそれらのいずれかの態様は医薬として使用される。医薬または治療方法での上記使用は、ウイルスの感染した患者またはウイルス感染のおそれがある患者への、ウイルス感染、特にRSV感染に伴う状態を防除するのに効果的な量の全身投与を含んでなる。

【0077】

本発明はまた、ウイルス感染症、特にRSV感染症の治療または予防用医薬の製造における本発明化合物またはそれらのいずれかの態様の使用にも関する。

40

【0078】

さらに本発明は、ウイルス、特にRSVの感染した、またはウイルス、特にRSVによる感染のリスクのある温血動物の治療方法に関し、該方法は、本明細書に特定されている式(I)の化合物、または本明細書に特定されている式(I)の化合物のいずれかサブグループの化合物の抗ウイルス的に効果的な量を投与することを含む。

【0079】

一般的には、抗ウイルス上効果的な一日量は、体重1kg当たり、0.01mg~500mg、より好ましくは、0.1mg~50mgである。一日中、適当な間隔で2、3、4

50

またはそれより多くのサブ用量として必要な用量を投与するように供することできる。該サブ用量は、単位投薬製剤当り、有効成分を例えば、1 ~ 1000 mg、特に、5 ~ 200 mg 含有する単位投薬製剤として処方できる。

【0080】

正確な投薬量と投与頻度は、使用される式(I)の特定の化合物、治療される特定の状態、治療される状態の重篤度、年齢、体重、性別、特定の患者の疾患および物理的状态の程度、ならびに患者が摂取している当業者に周知である他の薬剤により左右される。さらに、前記効果的な一日量は、処置される患者の応答に応じおよび/または本発明の化合物を処方する医師の判断に応じ低減または増加できることが明らかである。したがって、上記の効果的な一日量の範囲は、単なる指標にすぎない。

10

【0081】

また、他の抗ウイルス剤と式(I)の化合物の組み合わせ物を医薬として使用することもできる。こうして、本発明はまた、抗ウイルス処置における、同時、別々または連続使用のための組み合わせ製剤として、(a)式(I)の化合物および(b)他の抗ウイルス剤を含有する製品にも関する。異なる薬剤は、製薬学的に許容され得るキャリアと共に単一の製剤中で配合できる。例えば、本発明の化合物は、RSV感染症を治療または予防するためにインターフェロン または腫瘍壊死因子 と組み合わせることができる。

【0082】

本発明は、次の非限定性例を参照しながら下記に具体的に説明される。

20

【実施例】

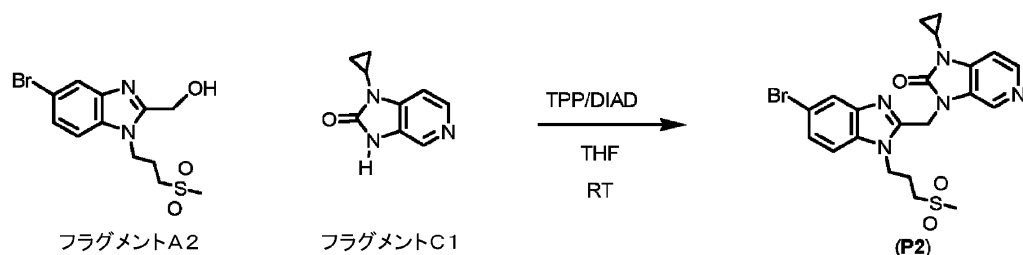
【0083】

例 1

3 - ({ 5 - ブロモ - 1 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } メチル) - 1 - シクロプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (P 2) の合成の詳細な記述、本発明の代表的な具体例がスキーム5に示される。

【0084】

【化6】



30

【0085】

100 mL 乾燥フラスコ中で、フラグメントA2 (750 mg, 2.14 mmol)、トリフェニルホスフィン (645 mg, 2.46 mmol, 1.15 eq) およびフラグメントC1 (393 mg, 2.25 mmol, 1.05 eq) をテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) に溶解した。この溶液をN₂雰囲気下に置き、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (0.484 mL, 2.46 mmol, 1.15 eq) を注射器により加えた。反応混合物を窒素下、一晩室温で撹拌した。混合物を乾燥するまでエバポレートし、溶離液として水 - CH₃CN 溶液中 0.25% NH₄HCO₃ を使用する RP Vydac Denali C18 カラム (10 μm, 250 g, 5 cm) による調製 HPLC により精製した。真空下でのエバポレーションおよび乾燥後、白色固体 620 mg (1.23 mmol, 57.5%) を得た。

40

【0086】

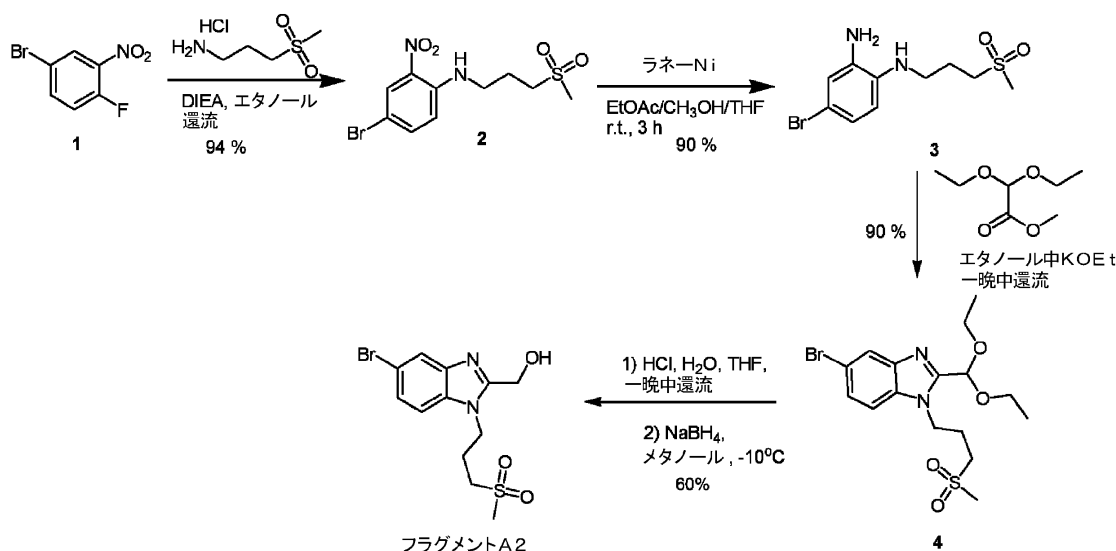
{ 5 - ブロモ - 1 - [3 - (メチルスルホニル) プロピル] - 1 H - ベンゾイミダゾー

50

ル - 2 - イル } メタノール (フラグメント A 2) の合成をスキーム 6 に示すように行った。

【 0 0 8 7 】

【 化 7 】



スキーム6

【 0 0 8 8 】

化合物 1 (7 . 6 g , 3 5 m m o l)、3 - (メチルスルホニル) プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (6 g , 3 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (D I E A) (1 3 . 5 g , 1 0 5 m m o l) を、エタノール (7 0 m L) に溶解し、14 時間還流した。この混合物を 2 0 に冷やした。沈殿をろ過し、エタノールで洗浄した。11 g (9 4 %) の化合物 2 をオレンジ色の粉末として得た。メタノール (2 0 0 m L)、E t O A c (2 0 0 m L) および T H F (2 0 0 m L) 中の化合物 2 (1 0 g , 2 9 . 7 m m o l) を触媒としてラネー N i (1 0 g) を使い、3 時間 2 0 (1 気圧) にて水素化した。H₂ (3 e q) 消費後、触媒を、ろ去し、ろ液をエバポレートして 1 0 g (9 0 %) の化合物 3 を黒色固体として得た。エタノール (1 3 . 5 g , 3 8 . 5 m m o l) における 2 4 重量 % K O E t 中で、化合物 3 (1 0 g , 2 9 . 7 m m o l) およびメチルジメトキシアセテート (9 . 2 g , 6 8 . 3 1 m m o l) を攪拌し、一晩中還流した。この混合物を真空下でエバポレートした。水 (2 0 0 m L) を加えた。酢酸を加えて混合物を中和した。混合物を酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。併せた有機層を飽和 N a H C O₃、ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥した。溶媒を真空下で除去して化合物 4 の 1 2 . 3 g (9 0 %) を暗色のオイルとして得た。T H F (1 0 0 m L) 中化合物 4 (1 2 . 3 g、2 9 . 3 m m o l) を、0 . 5 時間 2 0 で攪拌して溶解した。濃 H C l (2 1 m L) および H₂ O (4 2 m L) を加えた。混合物を 6 時間還流させ、次いで - 1 0 に冷却した。C H₃ O H (5 0 m L) を加え、次いで注意しながら N a B H₄ (2 4 g , 6 2 9 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 で 0 . 5 時間攪拌し、真空下で濃縮した。水 (2 0 0 m L) を加えた。混合物を酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥した。溶媒を真空下で除去した。得られた固体を酢酸エチル (2 x 5 m L) で洗浄し、真空下で乾燥した。フラグメント A 2 の 6 . 8 g (6 0 %) をオフホワイト固体として得た。

m / z = 3 4 7 および 3 4 9 (m + H) + B r パターン。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m 2 . 2 0 (d q , J = 7 . 8 , 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 9 8 (s , 3 H) , 3 . 1 6 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 4

. 4 2 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 4 . 7 3 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 5 . 7 3 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 8 3 (m , 1 H) 。

【 0 0 8 9 】

1 - (シクロプロピル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (フラグメント C 1) の合成をスキーム 7 に示されるように行った。

【 0 0 9 0 】

【 化 8 】



10

スキーム7

【 0 0 9 1 】

丸底フラスコに、3 - ニトロ - 4 - クロロピリジン (6 0 0 g , 3 . 8 m o l) 、無水 E t O H (3 L) 、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (1 3 2 0 m L , 7 . 6 m o l) およびシクロプロピルアミン (4 3 2 g , 7 . 6 m o l) を装入した。得られた溶液を 1 0 時間還流した。反応混合物を 0 まで冷却し、ろ過により固体を集めた。ろ過ケーキを冷エタノール (2 x 5 0 0 m L) で洗浄し、化合物 6 を得た。母液を濃縮し、水 (1 0 0 0 m L) と酢酸エチル (1 0 0 0 m L) の間で分配した。水層を酢酸エチル (2 x 5 0 0 m L) で抽出し、M g S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して第二バッチの生成物 (合計 : 6 5 0 m g , 9 6 %) を得た。E t O H (7 L) 中、化合物 6 (6 5 0 g , 3 . 6 5 m o l) および 1 0 % P d / C (5 0 % 水 ; 1 6 3 g) の懸濁物を、室温で 1 6 時間 5 0 プサイ (p s i) の H ₂ で水素化した。懸濁物を、セライトを通してろ過し、濃縮した。残渣を真空中で乾燥して化合物 7 を得た (4 9 0 g , 9 0 . 6 %) 。0 にて C H ₃ C N (4 L) 中の化合物 7 (4 9 0 g , 3 . 2 9 m o l) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (C D I) (5 5 9 g , 3 . 4 5 m o l , 1 . 0 5 e q .) を加え、得られた混合物を室温まで加温し、室温で 1 6 時間撹拌した。沈殿をろ過により集め、固体を冷 C H ₃ C N (2 X 1 0 0 0 m L) で洗浄した。固体を真空中で乾燥し、フラグメン C 1 を得た (4 5 0 g , 7 8 . 2 %) 。 m / z = 1 7 5 (M + H) 。

20

30

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 0 . 8 4 - 0 . 9 1 (m , 2 H) , 0 . 9 8 - 1 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (t t , J = 7 . 0 , 3 . 5 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 1 0 . 9 8 (b r . s . , 1 H) 。

【 0 0 9 2 】

例 2 ~ 2 7

40

誘導体 P 1 および P 3 ~ P 2 7 を、P 2 の合成について上記した方法に従って合成した。P 1 ~ P 2 7 を R S V 阻害活性について試験した (表 1) 。

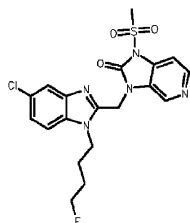
【 0 0 9 3 】

例 2 8

3 - ((5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン (P 3 4) の合成

【 0 0 9 4 】

【化 9】

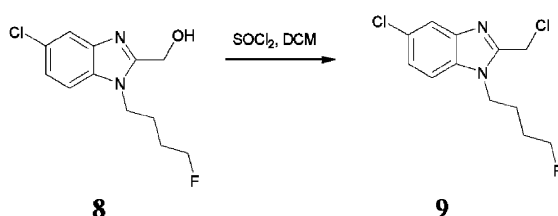


【 0 0 9 5 】

【化 1 0】

10

ステップ1



【 0 0 9 6 】

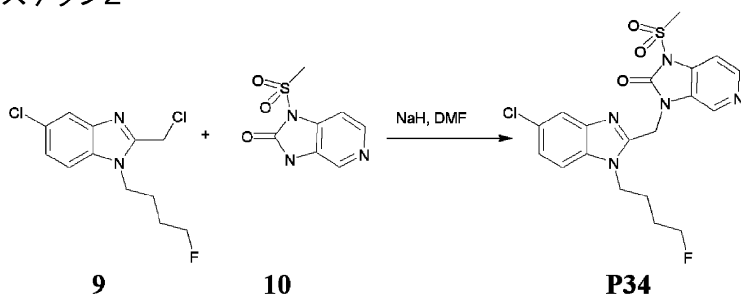
20

ジクロロメタン 30 mL 中のアルコール 8 (363 mg, 1.414 mmol) の溶液にジクロロメタン 10 mL 中の塩化チオニル (336 mg, 2 eq) 溶液を滴下した。反応混合物を 45 で 1 時間攪拌した。次いで、真空下で濃縮し、所望の中間体 9 を塩酸塩として得た (440 mg, 99%)。この塩酸塩は、次のステップでそのまま使用した。

【 0 0 9 7 】

【化 1 1】

ステップ2



30

【 0 0 9 8 】

超乾燥 DMF 10 mL 中の 1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オン塩酸塩 10 (720 mg, 2.626 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (210 mg, 5.253 mmol, オイル中 60% 懸濁物) を室温にて少しずつ加えた。20 分後、DMF 5 mL 中の 5-クロロ-2-(クロロメチル)-1-(4-フルオロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール塩酸塩 9 (440 mg, 1.313 mmol) 溶液を滴下した。室温で攪拌を一晩中続けた。次いで、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた淡オレンジ色オイルを DCM 中ですりつぶし、沈殿をろ別した。さらに、DCM、次いでイソプロピルエーテルで洗浄して、標題の生成物 3-(5-クロロ-1-(4-フルオロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オン P34 を白色固体として収率 40% で得た。m/z = 452 (M+H)⁺。

40

50

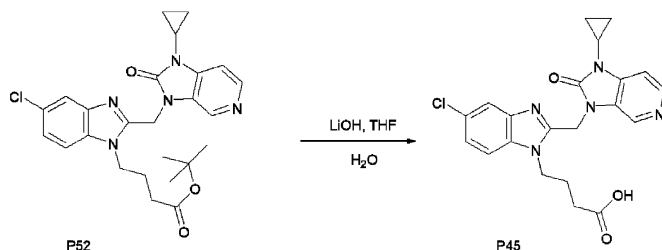
【 0 0 9 9 】

例 2 9

4 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 3 (2 H) - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸 (P 4 5) の合成

【 0 1 0 0 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 0 1 】

THF (1 0 0 m L) に溶解した化合物 P 5 2 (2 . 8 g , 5 . 8 m m o l) に、水 2 5 m L に溶解した水酸化リチウム (5 5 6 m g , 2 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で一晩中撹拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ込み、1 M 塩化水素酸水溶液で p H 4 に酸性化した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタンとメタノールを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物 P 4 5 を白色粉末として得た (2 . 3 7 g , 8 4 %) 。 m / z = 4 2 6 (M + H) ⁺ 。

20

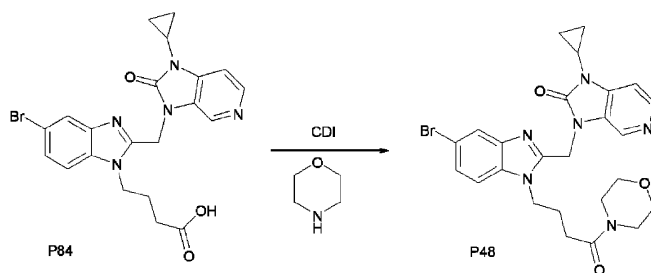
【 0 1 0 2 】

例 3 0

3 - ((5 - ブロモ - 1 - (4 - モルホリノ - 4 - オキソブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン (P 4 8) の合成

【 0 1 0 3 】

【 化 1 3 】



30

【 0 1 0 4 】

アセトニトリル (5 0 m L) に溶解したカルボン酸 P 8 4 (5 0 0 m g , 1 m m o l) に、カルボニルジイミダゾール (2 0 7 m g , 2 . 3 m m o l) を一度に加えた。混合物を 5 0 で一晩中撹拌した。次いで、室温まで冷まし、モルホリン (2 7 8 m g , 3 . 2 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間撹拌し、次いで水に注ぎ込み、ジクロロメタン (3 0 m L) で抽出した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥した後、濃縮した。残渣をジクロロメタンとメタノールを使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物 P 4 8 を白色粉末として単離した (2 0 0 m g , 3 4 %) 。 m / z = 5 4 0 (M + H) ⁺ 。

40

【 0 1 0 5 】

例 3 1

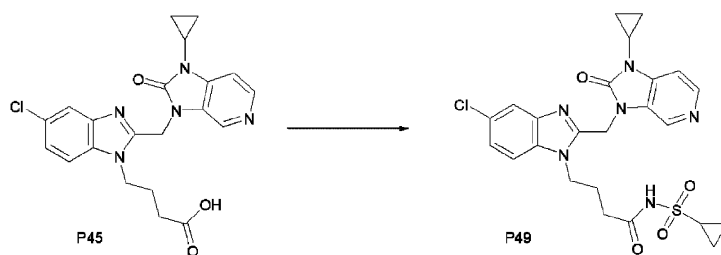
4 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4 ,

50

5 - c] ピリジン - 3 (2 H) - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) ブタンアミド (P 4 9) の合成

【 0 1 0 6 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 0 7 】

アセトニトリル (5 0 m L) 中の P 4 5 (5 0 0 m g , 1 . 1 7 m m o l) 溶液に、カルボニルジイミダゾール (2 1 0 m g , 1 . 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を 5 0 で 2 時間撹拌した。次いで、室温に冷まし、シクロプロパンスルホナミド (1 5 7 m g , 1 . 2 9 m m o l) 及び DBU (2 6 8 m g , 1 . 7 6 m m o l) を連続して加えた。反応混合物を室温で一晩中撹拌した。得られた混合物を水 (5 0 m L) 中に注ぎ込み、次いでジクロロメタン (5 0 m L) を加えた。混合物を、1 M 塩化水素酸溶液を用いて pH 4 まで酸性にし、次いでジクロロメタンで抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末として P 4 9 (4 8 7 m g , 7 8 %) を得た。 $m/z = 544 (m + H)^+$ 。

20

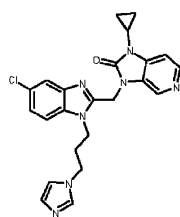
【 0 1 0 8 】

例 3 2

3 - ({ 5 - クロロ - 1 - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } メチル) - 1 - シクロプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (P 5 1) の合成

【 0 1 0 9 】

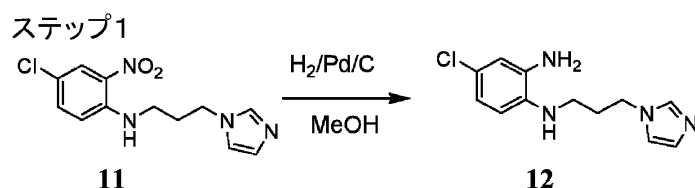
【 化 1 5 】



30

【 0 1 1 0 】

【 化 1 6 】



40

【 0 1 1 1 】

4 - クロロ - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 2 - ニトロアニリン (1 1 , 5 g , 1 7 . 8 m m o l) を 1 0 0 m L メタノール (MeOH) に溶解し、活性炭上パラジウム (1 0 % , 1 2 0 m g , 0 . 1 e q .) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物をセライトを介してろ過し、ろ液を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2CH_2 中 0 から 1 0 % メタノールまでの勾配) により精製し、固体として

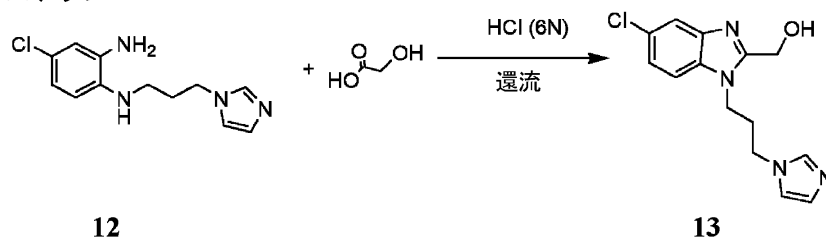
50

4 - クロロ - N¹ - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (12 , 2 . 18 g , 49 %) を得た。LCMS $m/z = 251 (M + H)^+$

【 0 1 1 2 】

【 化 1 7 】

ステップ2



10

【 0 1 1 3 】

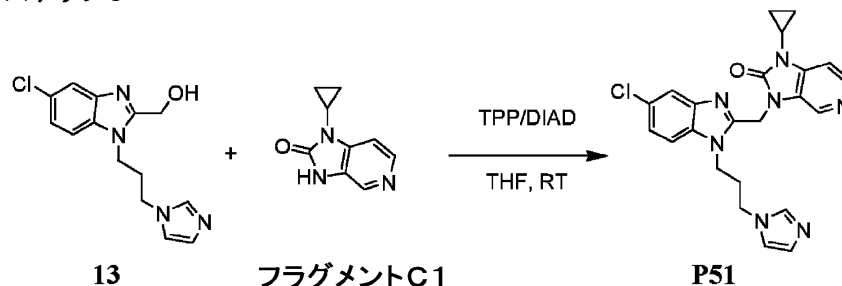
グリコール酸 (1 . 98 g , 26 mmol , 3 eq .) を HCl (6 N , 20 mL) 中 4 - クロロ - N¹ - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (12 , 2 . 18 g , 8 . 7 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を 90 ° で 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、水 100 mL で希釈し、次いで pH がほぼ 7 になるまで NaHCO₃ を添加した。CH₂CH₂ (30 mL) を加え、有機層を分離し、水層をさらに追加の CH₂CH₂ (20 mL) で抽出した。併せた有機層を乾燥し (MgSO₄) 、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーに供して白色固体として { 5 - クロロ - 1 - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } - メタノール (13 , 740 mg , 30 %) を得た。LCMS $m/z = 291 (M + H)^+$

20

【 0 1 1 4 】

【 化 1 8 】

ステップ3



30

【 0 1 1 5 】

100 mL フラスコ中で、{ 5 - クロロ - 1 - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } - メタノール (13) (740 mg , 2 . 54 mmol) 、トリフェニルホスフィン (667 . 5 mg , 2 . 54 mmol , 1 eq .) および 1 - シクロプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (フラグメント C1) (443 . 3 mg , 2 . 54 mmol , 1 eq .) をテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) に溶解した。この溶液を N₂ 雰囲気下に置き、注射器を介してジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (0 . 752 mL , 3 . 8 mmol , 1 . 5 eq .) を加えた。反応混合物を室温下、16 時間室温にて攪拌した。この混合物を乾燥するまでエバポレートし、RP SunFire Prep C18 column (OBD - 10 μm , 30 × 150 mm) 上で、溶離液として水 - CH₃CN 溶液中 0 . 25 % H₄HCO₃ を使用する調製 HPLC により精製した。真空下でエバポレートし、乾燥した後、3 - ({ 5 - クロロ - 1 - [3 - (1 H -

40

50

イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} - メチル) - 1 - シクロプロピル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - オン (P 5 1, 6 3 5 m g, 5 8 %) を白色固体として得た。LCMS $m/z = 448 (M + H)^+$

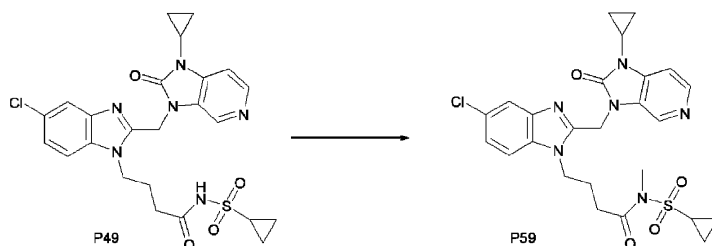
【0116】

例 3 3

4 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 3 (2 H) - イル)メチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - N - メチルブタンアミド (P 5 9) の合成

【0117】

【化19】



【0118】

DMF (50 mL) 中 P 4 9 (500 mg, 0.94 mmol) 溶液に炭酸セシウム (616 mg, 1.9 mmol) を加えた。得られた混合物を1時間室温で攪拌し、次いでヨウ化メチル (0.059 mL, 1.9 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を水に注ぎ込み、次いでジクロロメタンで抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン及びメタノールを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末として P 5 9 (120 mg, 21%) を得た。 $m/z = 544 (M + H)^+$ 。

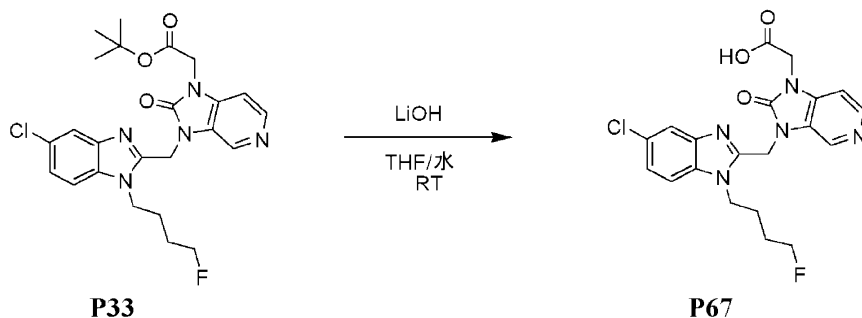
【0119】

例 3 4

(3 - {[5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 1 - イル) 酢酸 (P 6 7) の合成

【0120】

【化20】



【0121】

100 mL 乾燥フラスコ中で、tert - ブチル (3 - {[5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 1 - イル) 酢酸 (P 3 3) (1.

10

20

30

40

50

7.4 g, 3.49 mmol) を 50 mL テトラヒドロフラン / 水 (3 / 1) 混合液に溶解した。この溶液に水酸化リチウム (167.3 mg, 6.98 mmol, 2 eq.) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、次いで HCl 水溶液 (1 M) を pH がほぼ 6 になるまで加えた。ジクロロメタン (40 mL) をこの反応混合物に加え、有機層を分離した。水層を乾燥するまでエバポレートし、オープン中で乾燥させて (3 - { [5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] メチル } - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) 酢酸 (P67, 1.6 g, 100%) を白色固体として得た。LCMS $m/z = 432$ (M + H)⁺

【0122】

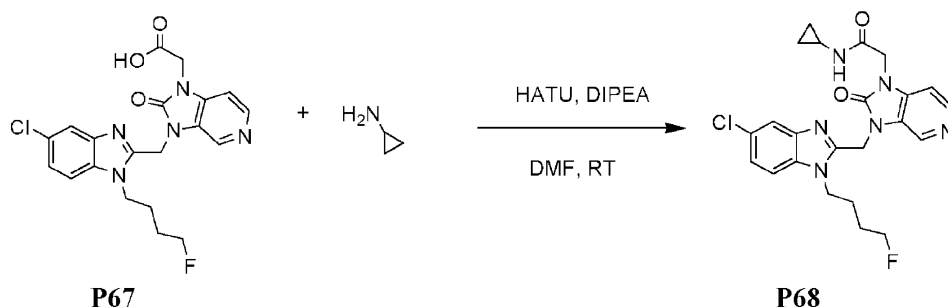
10

例 3 5

2 - (3 - { [5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] メチル } - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピルアセトアミド (P68) の合成

【0123】

【化 2 1】



20

【0124】

100 mL フラスコ中で、(3 - { [5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] メチル } - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) 酢酸 (P67, 300 mg, 0.69 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL, 2.08 mmol, 3 eq.)、シクロプロピルアミン (60 μ L, 0.83 mmol, 1.2 eq.) および 2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル ウロニウム ヘキサフルオロホスフェートメタンマグネシウム (HATU, 316.9 mg, 0.83 mmol, 1.2 eq.) をテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) に溶解した。この溶液を N₂ 下に置き、1 時間室温で撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層を、MgSO₄ を用いて乾燥し、エバポレートした。残渣をさらにジイソプロピルエーテル / アセトニトリル中で結晶化した。固体をろ別し、16 時間オープン中で乾燥して 2 - (3 - { [5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロブチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] メチル } - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピルアセトアミド (P68, 86 g, 26%) を白色固体として得た。LCMS $m/z = 471$ (M + H)⁺

30

40

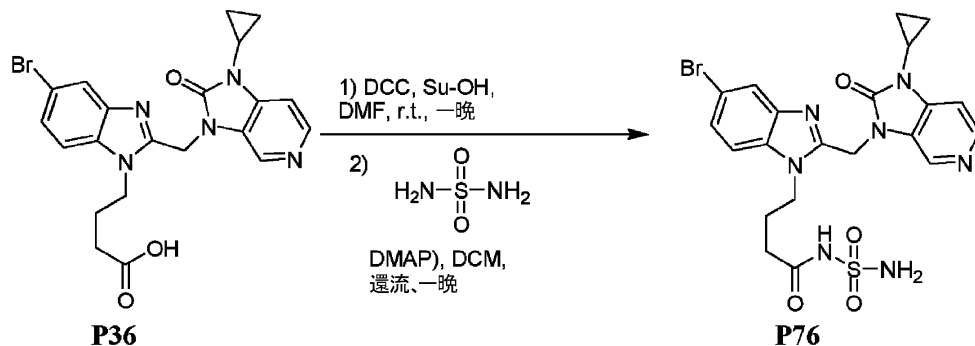
【0125】

例 3 6

4 - (5 - プロモ - 2 - ((1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 3 (2H) - イル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - スルファモイルブタンアミド (P76) の合成

【0126】

【化 2 2】



10

【0127】

DMF (50 mL) 中で、化合物 P36 (4.5 g, 9.57 mmol)、DCC (2.0 g, 9.57 mmol) および SuOH (1.4 g, 12.4 mmol) を 14 時間 20℃ にて攪拌した。この混合物を氷 - 水 (100 mL) 中に注入した。この混合物を CH_2CH_2 (2 × 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空下でエバポレートして中間体 4.5 g (これはさらなる精製をすることなく次のステップで使用した。) を得た。

【0128】

20

CH_2Cl_2 (10 mL) 中で先の中間体 (1.0 g, 1.76 mmol)、スルホンアミド (0.51 g, 5.3 mmol) 及び DMAP (0.65 g, 5.3 mmol) を攪拌し、14 時間還流させた。次いで、この混合物を真空下でエバポレートした。残渣を高性能液体クロマトグラフィー (C18, 溶離液: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ の 15/85 から 35/65 まで、緩衝液として 10 mmol/L HCl を含む) により精製した。純粋なフラクションを集め、有機層をエバポレートした。10% NaHCO_3 を pH が 8 になるまで加えた。この混合物をろ別し、固体を H_2O (2 × 10 mL) で洗浄した。生成物を凍結乾燥することにより得た (80 mg、収率 10%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.88 - 0.94 (m, 2H) 1.03 - 1.10 (m, 2H) 1.82 - 1.92 (m, 2H) 2.20 - 2.28 (m, 2H) 2.97 (q, $J = 3.47$ Hz, 1H) 4.34 (t, $J = 7.98$ Hz, 2H) 5.42 (s, 2H) 7.29 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J_1 = 8.68$ Hz, $J_2 = 1.74$ Hz, 1H) 7.63 (d, $J = 8.68$, 1H) 7.80 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H) 8.26 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H) 8.38 (s, 1H)

30

【0129】

例 37 - 85

上記の方法に従い、誘導体 P28 - 33、P35 - 44、P46、47、50、P52 - 58、P60 - 66、P69 - 75 および P77 - P85 を製造した。化合物 P28 - 83 のすべてを RSV 阻害活性について試験した (表 2)。

40

【0130】

例 86 - 89

誘導体 P86 - P89 は上記の方法に従い、および / または当該技術分野で公知の方法に従い調製した (表 3)。

【0131】

一般的な実験の詳細

HPLC - MS 分析は、以下のいずれか一つを使用して行った。

【0132】

方法 1:

HPLC 測定は、ポンプ、ダイオード - アレー検出器 (DAD) (使用波長 220 nm

50

)、カラムヒーターおよび下記に特定するカラムを備えたアジレント (Agilent) 1100モジュールを使用して行った。カラムからの流れをアジレントMSDシリーズG1946CとG1956Aに分割した。MS検出器はAPI-ES (大気圧エレクトロスプレーイオン化) で構成されている。マススペクトルは、100から1000までを走査することにより獲得された。キャピラリー指針の電圧は、陽性イオン化モードについて2500Vで、陰性イオン化モードについて3000Vであった。フラグメンテーション電圧は50Vであった。乾燥ガス温度は10L/分の流れにおいて350に維持した。逆相HPLCはYMC-Pack ODS-AQ、流速0.8mL/分の50×2.0mm 5mmカラムにより実施した。2種の移動層 (移動層A: 0.1% TFAを含む水、移動層B: 0.05% TFAを含むアセトニトリル) を使用した。最初は100%Aを1分間保持した。次いで、4分中に勾配を40%Aおよび60%Bまでかけた。典型的な注入用量2mLを使用した。オープン温度は50であった (MSの極性: 正)。

【0133】

方法2:

HPLC測定は、ポンプ、ダイオード-アレー検出器 (DAD) (使用波長220nm)、カラムヒーターおよび下記に特定するカラムを備えたアジレント (Agilent) 1100モジュールを使用して行った。カラムからの流れをアジレントMSDシリーズG1946CとG1956Aに分割した。MS検出器はAPI-ES (大気圧エレクトロスプレーイオン化) で構成されている。マススペクトルは、100から1000までを走査することにより獲得された。キャピラリー指針の電圧は、陽性イオン化モードについて2500Vで、陰性イオン化モードについて3000Vであった。フラグメンテーション電圧は50Vであった。乾燥ガス温度は10L/分の流れにおいて350に維持した。逆相HPLCはYMC-Pack ODS-AQ、流速0.8mL/分の50×2.0mm 5mmカラムにより実施した。2種の移動層 (移動層A: 0.1% TFAを含む水、移動層B: 0.05% TFAを含むアセトニトリル) を使用した。最初は90%Aおよび10%Bを0.8分間保持した。次いで、3.7分中に勾配を20%Aおよび80%Bまでかけ、3分間保持した。典型的な注入用量2mLを使用した。オープン温度は50であった (MSの極性: 正)。

【0134】

方法3:

カラム: XTerra MS C18 2.5μ、4.6×50mm、移動層A: 10mM NH₄OOC H + H₂O中0.1% HCOOH、移動層B: MeOH 流速1.5mL/分を使用するカラム温度50において操作。勾配条件: t = 0分: 65%A、35%B; t = 3.5分: 5%A、95%B; t = 5.5分: 5%A、95%B; t = 5.6分: 65%A、35%B; t = 7分: 65%A、35%B。

【0135】

方法4:

カラム: SunFire C18 3.5μ、4.6×100mm、移動層A: 水中、10mM NH₄OOC H + 0.1% HCOOH、移動層B: MeOH 流速1.5mL/分を使用するカラム温度50において操作。勾配条件: t = 0分: 65%A、35%B; t = 7分: 5%A、95%B; t = 9.6分: 5%A、95%B; t = 9.8分: 65%A、35%B; t = 12分: 65%A、35%B。

【0136】

NMRスペクトルは、ブルカー エイヴァンス (Bruker) 400スペクトロメタ-により記録し、¹Hについては400MHzで操作する。ケミカルシフトは、ppmおよびHzにおけるJ値で提供される。多重度は、ダブルットについてd、トリプレットについてt、マルチプレットについてm、等の略号を使用して示す。薄層クロマトグラフィ- (TLC) は、シリカゲル 60F₂₅₄ (Merck KGaA) でコートされた5×10cmのアルミニウムシート上で行った。

【0137】

10

20

30

40

50

抗ウイルス活性

黒色 (Black) 96 - ウェル クリアー - ボトム マイクロタイター プレート (Corning, Amsterdam, the Netherlands) を、培地 (フェノールレッドを含まない RPMI 培地、10% FBS、0.04% ゲンタマイシン (50 mg/mL) および 0.5% DMSO) の最終容量 50 μ l における化合物の一連の 4 倍希釈物を受注生産されたロボットシステムを使用して重複充填した。次に、培地中の HeLa 細胞懸濁物 (5 \times 10⁴ 細胞/mL) の 100 μ l を各ウェルに加え、続いて、多滴ディスペンサー (Thermo Scientific, Erembodegem, Belgium) を使用して 50 μ l の培地中 rgRSV224 (MOI = 0.02) ウイルスを加えた。rgRSV224 ウイルスは、追加の GFP 遺伝子を含むように操作されたウイルスであり (Hallak et al, 2000), NIH (Bethesda, MD, USA) からイン-ライセンスされた (in-licensed) ものである。培地、ウイルス - および模擬感染対照を各試験に含めた。細胞を 5% CO₂ 雰囲気下の 37 °C にてインキュベートした。ウイルス暴露後 3 日のウイルスの複製を、MSM レーザ顕微鏡 (Tibotec, Beerse, Belgium) により細胞中の GFP 発現を測定することによって定量した。EC₅₀ は、GFP 発現についての 50% 阻害濃度と定義された。平行して一式の白色 96 - ウェル マイクロタイター プレート (Corning) において、化合物を 3 日間インキュベートし、HeLa 細胞における化合物の毒性を、ATP-lite キット (PerkinElmer, Zaventem, Belgium) を使用し、製造業者の説明書に従い細胞の ATP 含量を測定することによって決定した。CC₅₀ は、細胞毒性についての 50% 濃度と定義された。

【0138】

文献

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. 呼吸合胞体ウイルスの感染のためのグルコサミノグリカン硫酸化の要件 (Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection.) J. Virol. 740, 10508 - 10513 (2000)。

【0139】

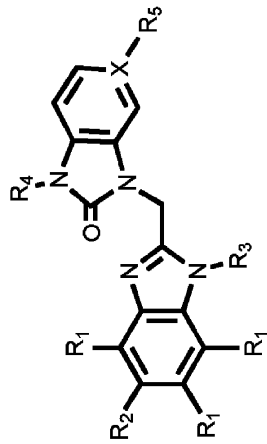
心臓血管の安全性の評価

本明細書に記載されている化合物および対照化合物 BMS - 433771 の心臓血管の血流力学的および心臓血管の電気生理学的パラメーターに対する効果を麻酔モルモットにおいて評価した。この目的について、表面心電図 (ECG)、脈拍および平均動脈性血圧の特性は 2 群の実験で測定した。第一の群 (n = 7) においては、増加する用量の評価化合物 (0.32, 0.64, 1.25, 2.5, 5 および 10 mg/kg) を 15 分間隔で、5 分かけて静脈内 (i.v.) 投与した。第二の群 (n = 7) においては、相当する容量のベヒクルを同じプロトコールにしたがって投与した。この実験モデルは、ヒトにおいて予期されるものと同様な、心臓の電気生理学的変化 (QTc インターバルの延長を含む) をもたらす化合物により誘導される簡易検出 ECG 効果として公知である (De Clerck, F, Fundam. Clin. Pharm.; 2002; 16: 125 - 139; Testai J. Appl. Toxicol.; 2004; 24: 217 - 222)。

【0140】

麻酔モルモットモデルにおいて、有意な QTcB 延長 (p < 0.05) のもたらす濃度は、対照化合物 BMS - 433771 に関して 3.5 μ M であるが、本発明の代表的な化合物は 18 μ M より上の濃度で有意な延長を示すにすぎない (P6)。

【0141】

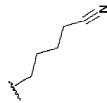

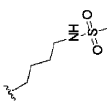

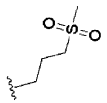

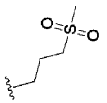





式(1)

表 1

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P1	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 2 H), 1.61 - 1.82 (m, 4 H), 2.92 (tdd, <i>J</i> =7.0, 7.0, 3.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 4.43 (dt, <i>J</i> =48.0, 5.0 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)	0.033	>9.83603
P2	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 2 H), 1.07 (m, <i>J</i> =5.3 Hz, 2 H), 2.14 (ddd, <i>J</i> =15.2, 7.8, 7.7 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.23 (m, <i>J</i> =15.3 Hz, 2 H), 4.49 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 5.35 - 5.49 (m, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.37 - 8.51 (m, 1 H)	0.034	>9.83603
P3	H	Br			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.01 (br. s., 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.77 - 6.86 (m, 0 H), 7.06 - 7.13 (m, 0 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H)	0.047	>9.83603

【表 1 - 2】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P4	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 - 1.05 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 2.39 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.96 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.95 - 2.98 (m, 1 H), 4.37 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.14 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H)	0.077	>9.83603
P5	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (s, 2 H), 1.07 (m, J=5.5 Hz, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.63 - 1.81 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 4.35 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.01 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)	<0.150	>100.839
P6	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.02 (m, J=3.7, 1.8, 1.8 Hz, 2 H), 1.16 (m, J=6.9, 1.9 Hz, 2 H), 2.22 (quin, J=7.5 Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.95 (m, J=7.0 Hz, 1 H), 3.10 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.42 - 4.62 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.15 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.76 (dd, J=1.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H)	<0.150	>9.83603
P7	H	Br			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.17 (m, 2 H), 2.16 (m, J=7.6, 7.6, 7.6 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.93 (m, J=6.9, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 3.04 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.49 - 4.56 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 7.09 (m, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	<0.150	>9.83603
P8	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.21 (m, 2 H), 1.71 - 1.86 (m, 6 H), 2.94 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.39 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=0.5 Hz, 1 H)	<0.205	>9.83603

【 0 1 4 3 】

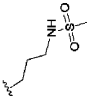

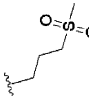





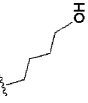

10

20

30

40

【表 1 - 3】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P9	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.90 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 (m, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 4 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.48 - 5.59 (m, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)	0.210	>100.839
P10	H	Cl			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.19 (m, <i>J</i> =7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.08 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.81 (m, <i>J</i> =9.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 3 H), 7.78 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H)	0.230	>9.83603
P11	H	Cl			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 1.59 - 1.68 (m, 2 H), 1.75 (m, <i>J</i> =7.5, 7.5, 7.4, 7.2 Hz, 2 H), 2.53 (br. s, 1 H), 2.89 (m, <i>J</i> =6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.69 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 2 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.76 (t, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H)	0.253	>9.83603
P12	H	Cl			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 2.59 (br. s, 1 H), 2.91 (m, <i>J</i> =7.1, 3.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 2 H), 5.31 - 5.31 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 7.08 (m, <i>J</i> =7.6, 7.4, 7.4, 7.4, 1.4 Hz, 2 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H)	0.307	>9.83603
P13	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H), 1.04 - 1.12 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.59 - 1.72 (m, 2 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 3 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 4.55 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)	0.454	>9.83603

【 0 1 4 4 】

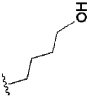

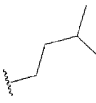

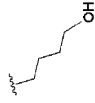

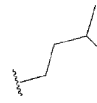

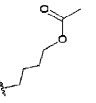

10

20

30

40

【表 1 - 4】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P14	H	Br			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (m, J=2.9 Hz, 2 H), 1.07 (m, J=5.1 Hz, 2 H), 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 2.99 (tt, J=7.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 4.34 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.29 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)	0.523	>98.3603
P15	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.02 (s, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 7.75 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=0.8 Hz, 1 H)	<0.620	>98.3603
P16	H	Br			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 2.44 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 2.90 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (m, J=5.6, 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.34 (m, J=7.8 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.80 (ddd, J=9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.5 Hz, 1 H)	0.744	>9.83603
P17	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 0.95 (m, J=3.5, 1.8, 1.8 Hz, 2 H), 1.10 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.54 - 1.68 (m, 1 H), 2.84 (spt, J=3.5 Hz, 1 H), 4.14 - 4.26 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.06 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H)	0.808	>49.1802
P18	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.14 - 1.21 (m, 2 H), 1.60 - 1.79 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 4.04 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.34 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H)	1.07	>100.839

【 0 1 4 5 】











10

20

30

40

【表 1 - 5】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P19	H	Cl			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.20 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.62 - 1.69 (m, 4 H), 2.90 (m, <i>J</i> =7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 4.37 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H)	2.59	>9.83603
P20	H	Cl			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.91 - 1.04 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.57 - 1.74 (m, 4 H), 2.90 (m, <i>J</i> =6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 4.02 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 4.37 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.79 (ddd, <i>J</i> =9.6, 8.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.20 - 7.38 (m, 4 H), 7.77 (t, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H)	4.09	>9.83603
P21	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.95 (m, <i>J</i> =3.5 Hz, 2 H), 1.09 (m, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 1.79 (m, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 8 H), 2.85 (spt, <i>J</i> =3.6 Hz, 1 H), 4.33 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.05 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H)	4.12	>98.3603
P22	H	Br			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.01 (m, <i>J</i> =3.6, 1.9, 1.9 Hz, 2 H), 1.13 (m, <i>J</i> =7.4, 1.6 Hz, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 4 H), 2.00 (s, 3 H), 2.89 (m, <i>J</i> =6.9, 6.9, 3.8, 3.5 Hz, 1 H), 4.01 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 4.35 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.79 (td, <i>J</i> =9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	<0.810	>9.83603
P23	H	Br			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 4 H), 2.88 (m, <i>J</i> =6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 3 H), 4.47 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.79 (ddd, <i>J</i> =9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	<1.6	>9.83603

【 0 1 4 6 】

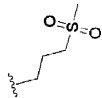







10

20

30

40

【表 1 - 6】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
P24	H	Cl			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.05 (m, J=5.3 Hz, 2 H), 2.08 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 2 H), 2.88 - 3.02 (m, 4 H), 3.20 (s, 2 H), 4.48 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.96 - 7.15 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H)	<0.150	>9.83603
P25	H	Cl			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.17 (m, 2 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 4.36 (m, J=5.8 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.76 (m, J=1.5 Hz, 1 H)	<0.150	>9.83603
P26	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.93 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.14 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 7.75 (t, J=1.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=0.5 Hz, 1 H)	<0.150	>9.83603
P27	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 2 H), 1.13 - 1.22 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.93 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.14 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=0.8 Hz, 1 H)	<0.150	>9.83603

【 0 1 4 7 】

10

20

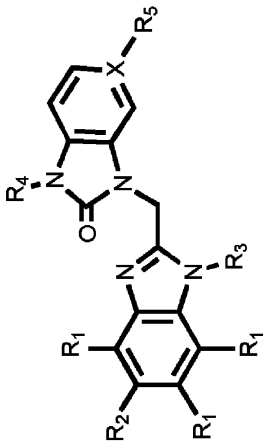
30

40

【表 2 - 1】

表 2

【 0 1 4 8 】



式 (I)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P28	H	Cl			C- F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.13-1.2 (m, 2 H), 1.35 - 1.46 (m, 2 H), 1.67-1.7 (m, 1 H), 2.87-1.9 (m, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.74 - 6.83 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	2.32	14563
P29	H	Cl			N		0.08	> 1 240 820
P30	H	Cl			N		0.09	1 000 000



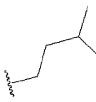





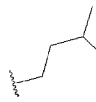

10

20

30

40

【表 2 - 2】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P31	H	Cl			N		0.19	>267110
P32	H	Br			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.35 - 1.45 (m, 2 H), 1.68-1.7 (m, 2 H), 2.87-2.9 (m, 1 H), 4.25 - 4.32 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.37 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.5 Hz, 1 H)	2.53	25508
P33	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.66 - 1.79 (m, 4 H) 4.29 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 4.37 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 4.46 - 4.51 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.83 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.23 - 7.25 (m, 2 H) 7.76 (br. s, 1 H) 8.32 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H)	1.9	>49120
P34	H	Cl			N		0.09	>1 048 580
P35	H	Cl			CH	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 4.24 - 4.34 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H), 7.15 - 7.25	2.63	33466

【 0 1 4 9 】

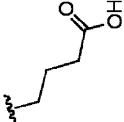



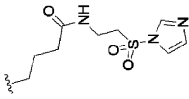

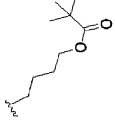

10

20


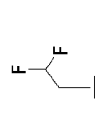

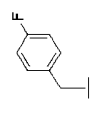

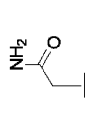
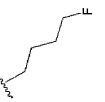
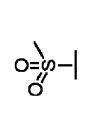
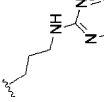
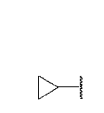
30

40

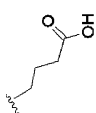

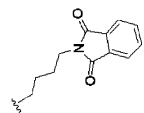

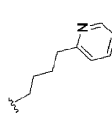

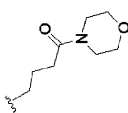

【表 2 - 3】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
						(m, 3 H), 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.3 Hz, 1 H)		
P36	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (s, 2 H) 1.13 (s, 2 H) 2.03 (s, 2 H) 2.41 (s, 2 H) 3.14 (s, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.67 (s, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.71-7.90 (b, 3 H) 8.53-8.72 (b, 1) 8.80 - 8.99 (b, 1 H)	nd	nd
P37	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 4 H) 4.32 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 4.38 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 3 H) 5.42 (s, 2 H) 7.02 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.76 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H)	0.26	>387686
P38	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.12 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 3.22 - 3.53 (m, 2 H), 3.88 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.31 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.08 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)	0.22	>445390
P39	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.17 (s, 9 H) 1.67 - 1.89 (m, 4 H) 3.56 (s, 3 H) 4.09 (t, J=6.02 Hz, 2 H) 4.34 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 3 H) 7.68 (dd, J=5.40, 0.88 Hz, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 8.43 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.86 (d, J=0.50 Hz, 1 H)	0.27	124761

【表 2 - 4】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P40	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.67 - 1.85 (m, 4 H) 4.19 - 4.35 (m, 4 H) 4.38 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.50 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 6.07 (tt, J=55.00, 3.80 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.71 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H)	0.048	2000000
P41	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.82 (m, 4 H) 4.33 - 4.43 (m, 3 H) 4.46 - 4.52 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.65 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H)	0.16	503466
P42	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 - 1.80 (m, 4 H) 4.34 - 4.42 (m, 3 H) 4.49 - 4.52 (m, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 7.21 (m, J=4.77 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.31 - 7.34 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H)	1.68	>59490
P43	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.72 - 1.83 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 4.33 - 4.41 (m, 2 H) 4.48 (t, J=5.02 Hz, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.80, 1.80 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.37 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H)	0.078	>1285610
P44	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.93 - 2.04 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 4.43 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.54 - 6.59 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 3 H) 7.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H)	0.3	302162

【表 2 - 5】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P45	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H), 1.02 - 1.08 (m, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 2.11 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 4.33 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.25 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H)	C. 5.15	D. >19412
P46	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 4 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 2 H) 4.33 - 4.42 (m, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 7.10 (dd, J=5.27, 0.50 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 3 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 8.29 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H)	0.57	>44185
P47	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 2 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 4 H) 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.45 (d, J=4.27 Hz, 1 H)	0.76	84254
P48	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 2 H), 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.90 (tdd, J=7.3, 7.3, 7.2, 6.9 Hz, 2 H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 3.40 (dt, J=17.9, 4.5 Hz, 4 H), 3.48 - 3.61 (m, 4 H), 4.36 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.28 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)	0.97	>102584

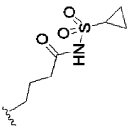

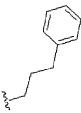

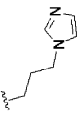

10

20

30

40

【表 2 - 6】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P49	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.70 - 0.77 (m, 2 H), 0.80 - 0.87 (m, 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.10 (m, 3 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.13 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 3.29 (dt, J=13.0, 6.5 Hz, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=5.3, 0.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.85 - 8.19 (m, 1 H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H)	1.8	>55412
P50	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 - 1.03 (m, 2 H) 1.12 - 1.20 (m, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.65 (t, J=8.00 Hz, 2 H) 2.85 - 2.93 (m, 1 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.06 - 7.13 (m, 4 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.75 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=0.50 Hz, 1 H)	0.23	93799
P51	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.92 - 1.05 (m, 2 H) 1.11 - 1.26 (m, 2 H) 2.09 - 2.30 (m, 2 H) 2.79 - 3.03 (m, 1 H) 4.08 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 4.25 - 4.46 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.94 (t, J=1.25 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.75 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=0.50 Hz, 1 H)	0.25	>401504

【 0 1 5 3 】

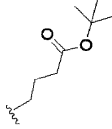









10

20

30

40

【表 2 - 7】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P52	H	Cl			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.11 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.86 (s, 2 H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.99 (tt, J=7.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.34 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 7.59 - 7.70 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)	0.55	70937
P53	H	Cl			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.17 (m, J=7.03 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 4.49 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 4.85 (q, J=9.29 Hz, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 6.94 - 7.04 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.31 (m, J=8.50 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.78 Hz, 1 H)	0.221	77253
P54	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.15 (m, 2 H) 1.81 - 1.99 (m, 2 H) 2.26 - 2.45 (m, 2 H) 2.90 - 3.06 (m, 1 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 8.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H)	0.072	>1391750
P55	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.28 - 2.46 (m, 2 H) 4.35 - 4.55 (m, 2 H) 4.78 - 5.01 (m, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)	0.024	2000000
P56	H	Cl			C-F	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 - 1.85 (m, 4 H), 4.31 - 4.58 (m, 4 H), 4.87 (q, J=9.1 Hz, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.92 - 7.06 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.36 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H), 7.61 - 7.72 (m, 2 H)	1.71	>58644

【 0 1 5 4 】





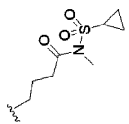


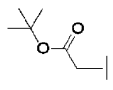
10

20

30

40

【表 2 - 8】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P57	H	Cl			C- F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 - 2.03 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 4.43 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.85 (q, J=9.29 Hz, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 6.91 - 7.07 (m, 1 H) 7.27 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.66, 4.39 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.78 Hz, 1 H)	1.1	92032
P58	H	Cl			C- F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.91 (m, 2 H) 1.02 - 1.08 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 2.30 - 2.43 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 4.42 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 1 H) 7.17 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 2H)	0.49	104559
P59	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H), 1.01 - 1.15 (m, 6 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.82 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 3.14 - 3.20 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 4.38 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.40 (br. s., 1 H)	0.17	>604770
P60	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.09 - 2.26 (m, 2 H), 4.27 - 4.38 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.84 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H)	1.68	>59486

【 0 1 5 5 】



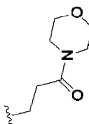

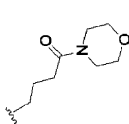

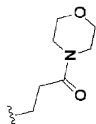

10

20

30

40

【表 2 - 9】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P61	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.84 - 2.01 (m, 2 H), 2.30 - 2.47 (m, 2 H), 4.34 - 4.59 (m, 4 H), 5.48 (s, 2 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H)	10	>9874
P62	H	Cl			C- F	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.92 (m, 2 H), 1.01 - 1.08 (m, 2 H), 2.87 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.94 (tt, J=6.9, 3.6 Hz, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 4.58 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.91 (ddd, J=10.2, 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H)	1.36	>73334
P63	H	Cl			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.93 (m, 2 H), 1.03 - 1.10 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 2.39 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.99 (tt, J=7.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 4 H), 3.48 - 3.56 (m, 4 H), 4.35 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)	1	>98994
P64	H	Cl			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.91 (m, J=2.93 Hz, 2 H) 1.07 (s, 2 H) 2.88 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 2.99 (tt, J=6.95, 3.48 Hz, 1 H) 3.30 (m, J=4.80 Hz, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 6 H) 4.59 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 7.27 (s, 2 H) 7.58 - 7.71 (m, 2 H) 8.24 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H)	1.45	>68795

【 0 1 5 6 】









10

20

30

40

【表 2 - 10】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P65	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.90 (m, 2 H), 2.37 (dd, J=16.3, 11.3 Hz, 2 H), 4.42 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H)	2.06	>48603
P66	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.44 (br. s., 2 H), 0.63 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 4.42 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=4.3 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H)	1.995	>55811
P67	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.60 - 0.67 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 3 H) 2.65 (td, J=7.28, 3.76 Hz, 1 H) 4.34 - 4.43 (m, 3 H) 4.53 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 2 H) 8.36 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H)	1.25	48249
P68	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 4.26 (s, 2 H) 4.32 - 4.42 (m, 3 H) 4.47 - 4.53 (m, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 7.10 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H)	10	>10299

【 0 1 5 7 】






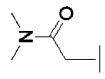

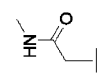
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P69	H	Cl			C- F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 - 0.95 (m, 2 H) 0.98 - 1.11 (m, 2 H) 1.53 - 1.80 (m, 4 H) 2.82 - 3.02 (m, 1 H) 4.32 - 4.42 (m, 3 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.89 (m, J=7.50, 2.50, 2.50 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.53, 4.77 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.01 Hz, 1 H)		
P70	H	Cl			CH	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 2.00 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 4.41 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H)	0.631	>159787
P71	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.79 (m, 4 H) 2.85 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 4.34 - 4.42 (m, 3 H) 4.51 (t, J=5.40 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 7.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H)	2.5	>39781
P72	H	Cl			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 2.62 (d, J=4.52 Hz, 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 3 H) 4.47 - 4.56 (m, 3 H) 5.45 (s, 2 H) 7.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H)	3.16	>30931

【 0 1 5 8 】



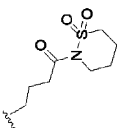

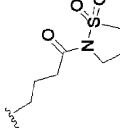

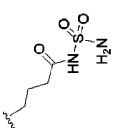

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P73	H	Cl			C- F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.09 (m, 2 H) 2.05 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 4.41 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.88 - 6.97 (m, 1 H) 7.17 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.66, 1.63 Hz, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 2 H)	1.58	23633
P74	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 0.98-1.05 (m, 2 H) 1.13-1.20 (m, 2 H) 1.58-1.66 (m, 2 H) 1.97-2.07 (m, 2 H) 2.18-2.26 (m, 2 H) 2.87-2.97 (m, 3 H) 3.10 (t, J=6.01 Hz, 2 H) 4.03 (t, J=5.55 Hz, 2 H) 4.37 (t, J=7.41 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 7.15 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.65 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J1=8.65 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.35 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H)	1.18	>84529
P75	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85-0.92 (m, 2 H) 1.00-1.08 (m, 2 H) 1.89-1.98 (m, 2 H) 2.20-2.29 (m, 2 H) 2.71 (br, 2 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.58 (br, 2 H) 3.73 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.27 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H)	0.2	>444590
P76	H	Br			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 2.20-2.28 (m, 2 H) 2.97 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=7.98 Hz, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	0.47	>214887

【 0 1 5 9 】





10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
E. P77	F. H	G. Br H.		N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.84-1.94 (m, 2 H) 2.36 (t, J=7.08 Hz, 2 H) 2.76 (s, 6 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	1.1	>22961
P78	H	Br		N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.87-0.94 (m, 2 H) 0.96 (t, J=7.31 Hz, 3 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.56-1.71 (m, 2 H) 1.82-1.94 (m, 2 H) 2.35 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.00 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.25 (t, H=7.47, 2 H) 4.34 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.52-11.93 (br, 1 H)	1.73	>57893
P79	H	Br		N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85-0.91 (m, 2 H) 1.01-1.08 (m, 2 H) 1.86-1.96 (m, 2 H) 2.77 (d, J=7.12 Hz, 2 H) 2.97 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.27 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.68, 1 H) 7.78 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	0.56	>177178
P80	H	Br		N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.95 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.80-1.90 (m, 2 H) 2.35 (d, J=7.12 Hz, 2 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.60-12.14 (br, 1H)	1	>99444

【 0 1 6 0 】

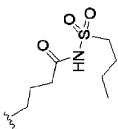

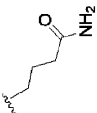

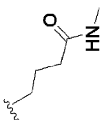



10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC50
P81	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85 (t, J=7.48 Hz, 3 H) 0.89-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.30-1.40 (m, 2 H) 1.53-1.62 (m, 2H) 1.81-1.89 (m, 2 H) 2.27 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.00 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.16-3.22 (m, 2 H) 4.34 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2= 1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.79 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.24 (d, J= 5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 11.24-12.53 (br, 1 H)	7.25	>13798
P82	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.89-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.80-1.90 (m, 2 H) 2.15 (t, J=7.12 Hz, 3 H) 2.99 (q, J=3.25 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.83 (bs, 1 H) 7.30 (d, J=5.40 Hz, 1 H) 7.34 (bs, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.40 Hz, J2= 2.00 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.40, 1 H) 7.80 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 8.26 (d, J= 5.3Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	0.58	>85761
P83	H			N	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 1.01-1.09 (m, 2 H) 1.17-1.24 (m, 2 H) 2.05-2.14 (m, 2 H) 2.20-2.27 (m, 2 H) 2.76 (d, J= 4.55 Hz, 3 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 4.37 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.90 (bs, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.82 (bs, 1 H) 8.39 (bs, 1 H) 8.70 (bs, 1 H)	0.9	>111709
P84	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 3 H), 3.67 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 4.50 (q, J=8.53 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.01 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.75 (t, J=1.25 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)		

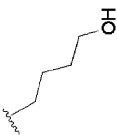

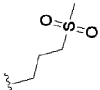

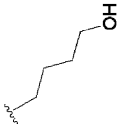

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P85	H	Cl			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.58 - 1.68 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 1.89 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 3.66 (q, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 4.25 - 4.37 (m, 2 H), 4.48 (q, <i>J</i> =8.5 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.84 (td, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H)		
Ref1	H	H			N		2.5	>4315
Ref2	H	H			N		3.98	>27750

【 0 1 6 2 】

10

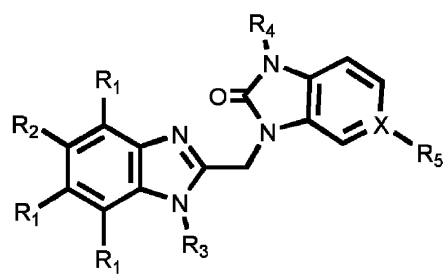
20

30

40

【表 3】

表 3



式(I)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X- R ₅
P86	H	Cl			C-F
P87	H	Cl			C-F
P88	H	Cl			C- H
P89	H	Cl			N

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/541

(72)発明者 フー, リリ
ベルギー・ビー - 2 8 0 0 メヘレン・フラウファンメヘレンストラート 2 8

(72)発明者 ヨンカース, ティム・ヒューゴ・マリア
ベルギー・ビー - 2 6 5 0 エデゲム・パストールワウテルストラート 1 9 ブス 5

(72)発明者 ラボワソン, ピエール・ジャン・マリー・ベルナル
ベルギー・ビー - 1 3 3 1 ロジエール・リュジヨリ 3

(72)発明者 ターリ, アブデラー
ベルギー・ビー - 1 0 7 0 アンデルレヒト・リュモールスアルベールラスキン 3 0

(72)発明者 バンドビル, サンドリーヌ・マリー・エレーヌ
ベルギー・ビー - 1 1 5 0 ボルベ・サン・ピエール・リュデュベメル 1 4 2

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 0 3 5 0 1 (J P , A)
WANG XIANGDONG ALAN , RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS FUSION INHIBITORS. PART 5: OPTIMIZATI
ON 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 英国 , ELSEVIER SCIENCE , 2 0 0
7 年 7 月 1 7 日 , V17 N16 , P4592-4598 , OF BENZIMIDAZOLE SUBSTITUTION PATTERNS TOWARDS
DERIVATIVES WITH IMPROVED ACTIVITY
Chemistry & Biodiversity , 2 0 0 8 年 , Vol.5, No.11 , pp.2386-2401
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 0 4 年 , Vol.14, No.5 , pp.1133-1137

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 2 3 5 / 0 0 - 2 3 5 / 3 2
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)