

(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 1

C07D 235/26	(2006.01)	C07D 235/26	C S P C
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	1 O 7 A
A61P 31/14	(2006.01)	A61P 31/14	
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/4184	
A61K 31/437	(2006.01)	A61K 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) 國際出願番号 PCT/EP2011/073008  
 (87) 國際公開番号 WO2012/080446  
 (87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (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・  
 ューシー  
 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  
 テベーカストラート24  
 (72) 発明者 ドマン、サミユエル・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

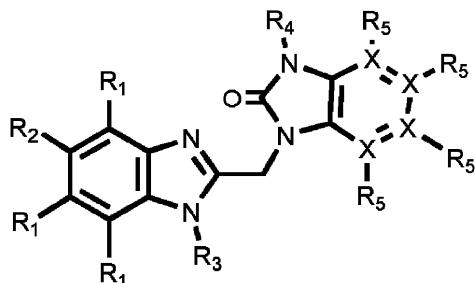
(54) 【発明の名称】ベンゾイミダゾール呼吸合胞体ウイルス阻害剤

## (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；

R<sub>1</sub> は H であり；R<sub>2</sub> は Br および Cl からなる群より選ばれ；

10

20

$R_3$  は  $- (C R_6 R_7)_n - R_8$  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；

$n$  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。

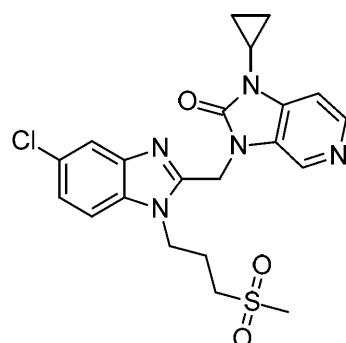
【請求項 9】

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

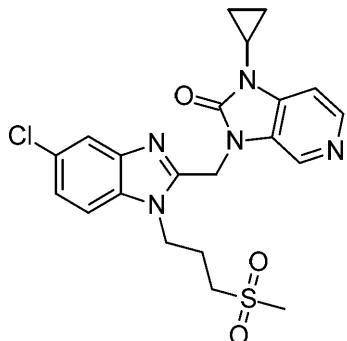
50

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ヤ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ヤーと請求項 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和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】

【0 0 0 1】

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】

【0 0 0 2】

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 R N A 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、数年間存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

【0 0 0 3】

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。

#### 【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。明らかのことと、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  $0.001 \mu\text{m}$  から  $50 \mu\text{M}$ （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 EC<sub>50</sub> 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ロン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。

#### 【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、 $0.001 \mu\text{M}$  を下回る ED<sub>50</sub> 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変更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。

#### 【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

#### 【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】

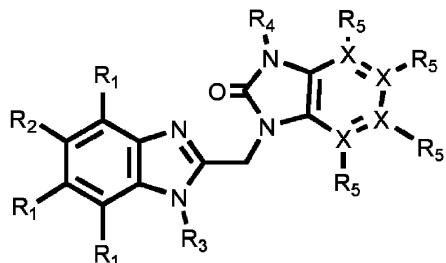
10

20

30

40

## 【化1】



10

## 【0011】

式中、

各Xは独立して、CまたはNであり；

R<sub>1</sub>はHであり；R<sub>2</sub>はBrおよびClからなる群より選ばれ；R<sub>3</sub>は-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>であり；R<sub>4</sub>はH、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>、-CH<sub>2</sub>-p-フルオロフェニル、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群より選ばれ；R<sub>5</sub>は、XがCであるとき存在し、ここで、各R<sub>5</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>5</sub>は存在せず；R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルから選ばれるか、またはR<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は一緒にになって、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<sub>8</sub>は、H、OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、F、Cl、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、CN、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、COOH、COOR<sub>6</sub>、CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、OCOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、CONR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CONHR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CONHR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>CONR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、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；

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；

R<sub>1</sub>がHであり；R<sub>2</sub>がBrおよびClからなる群より選ばれ；R<sub>3</sub>が-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>であり；R<sub>4</sub>がH、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニルおよび-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群より選ばれ；R<sub>5</sub>が、XがCであるとき存在し、ここで、各R<sub>5</sub>が、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>5</sub>が存在せず；R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルから選ばれるか、またはR<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>が一緒にになって、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；R<sub>8</sub>が、H、OH、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、F、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、

30

40

50

C N、N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、C O O H、C O O R<sub>6</sub>、C O N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、O C O C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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R S V 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 R S V 感染症の治疗方法であって、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、R S V 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R<sub>2</sub>が、R S V 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W a n g の文献）においてすら、本発明の賢明な組み合わせは顯れてこない。W a n g 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。单一の名詞、例えば、“a”もしくは“a n”, “t h e”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、インピ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C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 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、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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「C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> 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、ヘブテン - 1 - イル、ヘブテン - 2 - イル、ヘブテン - 3 - イル、ヘブテン - 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 - メチルヘブテン - 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 -  $(CR_6R_7)_n$  は、サブグループ  $CR_6R_7$  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】

$C_2 - C_{10}$  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  $C_1 - C_6$  アルコキシは、 $O - C_1 - C_6$  アルキルであって、ここで  $C_1 - C_6$  アルキルは独立して上記に提供した意味を有する。  
20

### 【0024】

$C_3 - C_7$  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、シクロヘキシリ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】

下記で使用するとき、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

## 【0032】

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

## 【0033】

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

## 【0034】

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。

## 【0035】

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

## 【0036】

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。

## 【0037】

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でき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

## 【0038】

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、蔴酸（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。かのような溶媒和物は、例えば、水和物、アルコラート、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ルキル、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、R<sub>2</sub>がBrである。他の態様では、R<sub>2</sub>がClである。最も好ましい態様では、R<sub>2</sub>はBrである。

【0048】

上記に定義した-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>であるR<sub>3</sub>に関して、好ましい態様では、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>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

## 【0049】

$R_8$  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。

## 【0050】

$R_4$  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。

## 【0051】

10

好ましい態様、および他の好ましい態様と一緒ににな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。

## 【0052】

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。

## 【0053】

さらなる別の好ましい態様では、 $R_2$ がC1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。

20

## 【0054】

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。最も好ましものは、

化合物P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7、P8、P9、P10、P11、P12、P13、P14、P15、P16、P17、P22、P23、P24、P25、P26およびP27である。これらの示された化合物でより好ましいものは、P1、P2、P3、P4、P6およびP24である。これらの示された最も好ましい化合物は、P1、P2、P3およびP4である。

## 【0055】

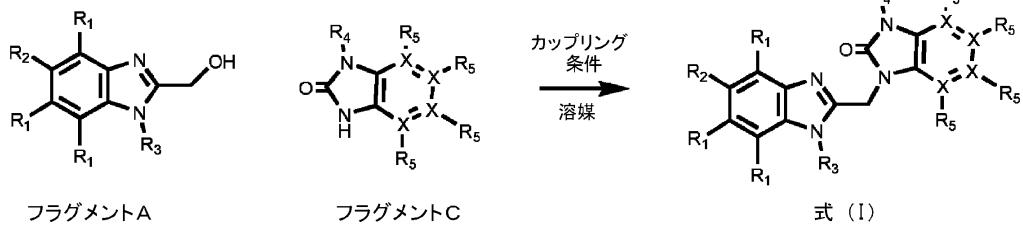
30

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。

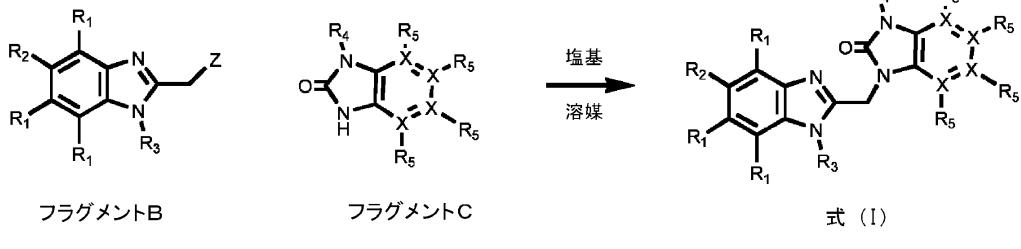
## 【0056】

## 【化2】

## 方法1



## 方法2

 $Z = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OTos}, \text{OMs}$ 

10

スキーム1 式(I)の化合物の一般的な合成

20

## 【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、 $Z = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OTos}, \text{OMs}$ )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、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、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。

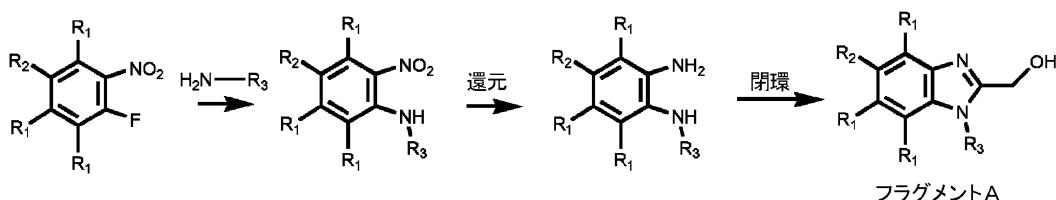
30

## 【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】

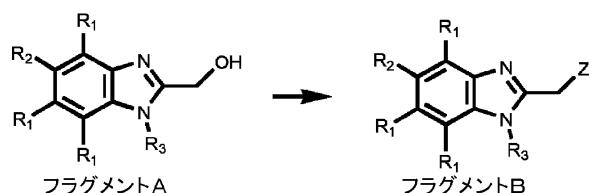
一般的には、フラグメントB型の化合物は、限定されるものでないが、 $\text{SOC}_1_2$ 、 $\text{PBr}_3$ 、 $p\text{-TSCl}$ 、 $\text{MsCl}$ のような試薬との反応を介してフラグメントA型の化合

50

物から製造できる。

【0062】

【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

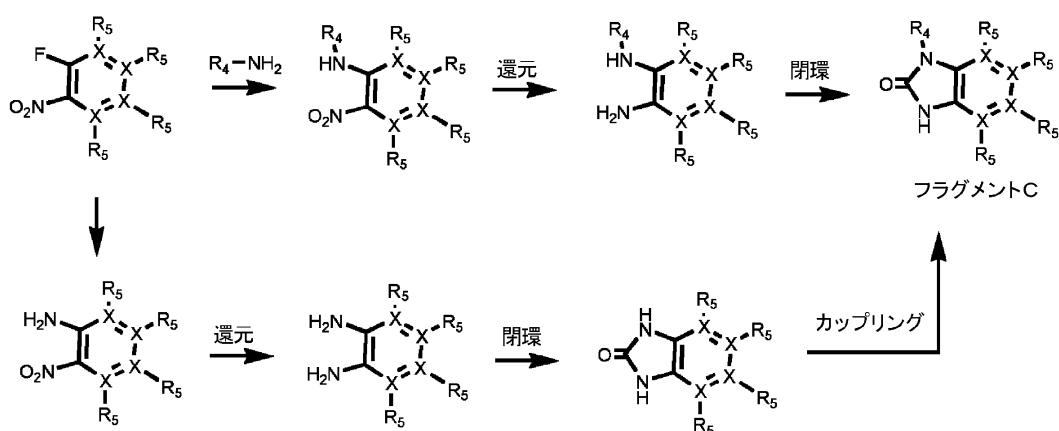
10

【0063】

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。

【0064】

【化5】



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

【0065】

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）、ペルオキソアルカン酸（例、ペルオキソ酢酸）、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-ブタノン）、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン）およびかのような溶媒の混合物である。

40

【0066】

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。

【0067】

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ヤ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ヤ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ヤ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、経口投与製剤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製剤の場合には、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ヤ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製剤を表し、この場合には固体の製薬学的キャリヤ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、キャリヤーは通常、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、適当な液体キャリヤー、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製剤に変換することを意図する固体製剤も包含される。経皮投与に適する組成物では、キャリヤーは、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

## 【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製剤により投与される。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開発される系は、本発明化合物の投与に適する。

40

50

**【 0 0 7 1 】**

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ヤ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して投与される。

**【 0 0 7 2 】**

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ヤ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有する。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、カシエ剤、注入可能なお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

**【 0 0 7 3 】**

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

**【 0 0 7 4 】**

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。

**【 0 0 7 5 】**

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、第四吸アミン、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

**【 0 0 7 6 】**

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。

**【 0 0 7 7 】**

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

**【 0 0 7 8 】**

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。

**【 0 0 7 9 】**

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、450

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、単位投薬製剤当たり、有効成分を例えれば、1～1000mg、特に、5～200mg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態の程度、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ヤーと共に单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。

#### 【実施例】

20

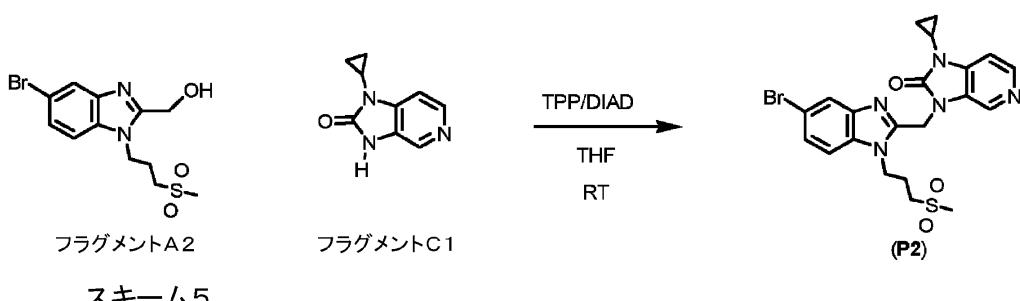
#### 【0083】

##### 例1

3-(5-ブロモ-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-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-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(P2)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】



#### 【0085】

100mL乾燥フラスコ中で、フラグメントA2(750mg, 2.14mmol)、トリフェニルホスフィン(645mg, 2.46mmol, 1.15eq)およびフラグメントC1(393mg, 2.25mmol, 1.05eq)をテトラヒドロフラン(THF)(60mL)に溶解した。この溶液をN<sub>2</sub>雰囲気下に置き、ジイソプロピルアジカルボキシレート(DIAD)(0.484mL, 2.46mmol, 1.15eq)を注射器により加えた。反応混合物を窒素下、一晩中室温で攪拌した。混合物を乾燥するまでエバポレートし、溶離液として水-CH<sub>3</sub>CN溶液中0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を使用するRP Vydac Denali C18カラム(10μm, 250g, 5cm)による調製HPLCにより精製した。真空下でのエバボレーションおよび乾燥後、白色固体620mg(1.23mmol, 57.5%)を得た。

30

#### 【0086】

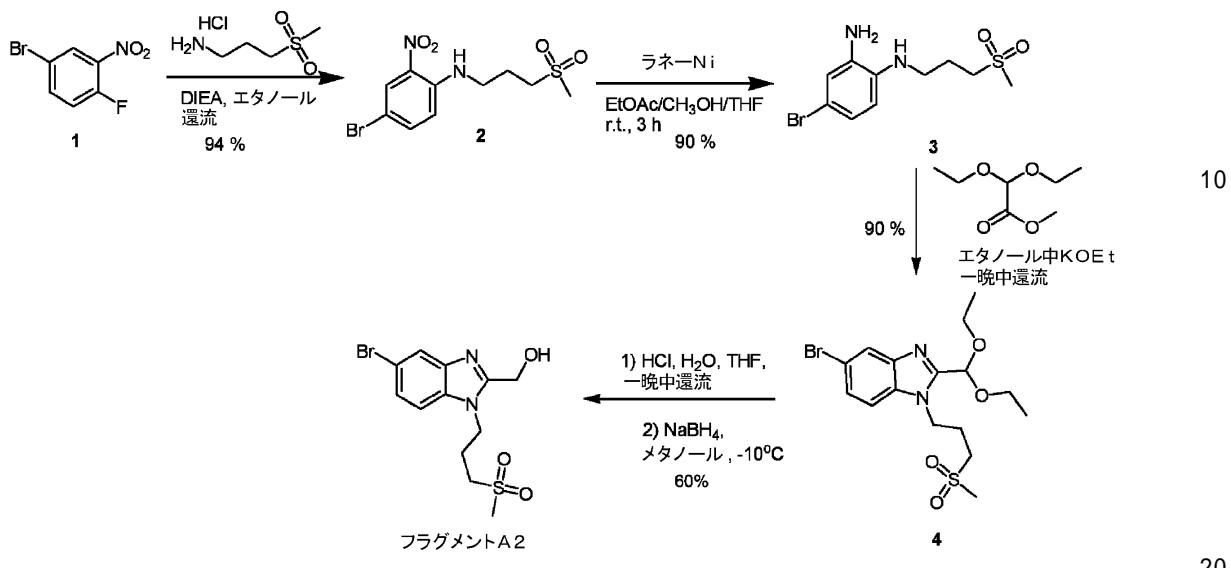
{5-ブロモ-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾイミダゾー

40

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。1 1 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 ) を用い、3時間 2 0 ℃ ( 1 気圧 ) にて水素化した。H<sub>2</sub> ( 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。この混合物を真空中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 × 1 0 0 m L ) で抽出した。併せた有機層を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 、ブラインで洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥した。溶媒を真空中で除去して化合物 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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>3</sub> O H ( 5 0 m L ) を加え、次いで注意しながら N a B H<sub>4</sub> ( 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、真空中で濃縮した。水 ( 2 0 0 m L ) を加えた。混合物を酢酸エチル ( 2 × 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 a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥した。溶媒を真空中で除去した。得られた固体を酢酸エチル ( 2 × 5 m L ) で洗浄し、真空中で乾燥した。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。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 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

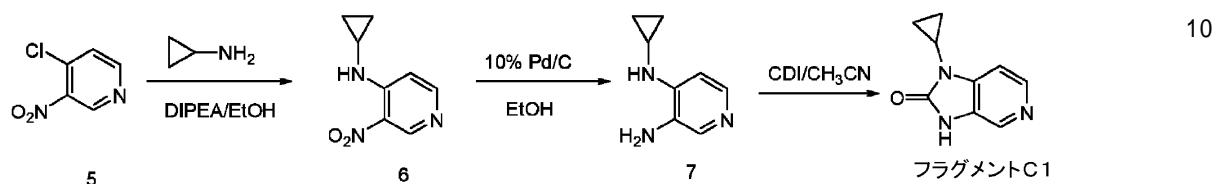
.42 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 4.73 (*d*, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 5.73 (*t*, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (*dd*, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (*m*, 1 H)。

## 【0089】

1-(シクロプロピル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(フラグメントC1)の合成をスキーム7に示されるように行った。

## 【0090】

## 【化8】



スキーム7

## 【0091】

丸底フラスコに、3-ニトロ-4-クロロピリジン(600 g, 3.8 mol)、無水EtOH(3 L)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(1320 mL, 7.6 mol)およびシクロプロピルアミン(432 g, 7.6 mol)を装入した。得られた溶液を10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(2×500 mL)で洗浄し、化合物6を得た。母液を濃縮し、水(1000 mL)と酢酸エチル(1000 mL)の間で分配した。水層を酢酸エチル(2×500 mL)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮して第二バッチの生成物(合計: 650 mg, 96%)を得た。EtOH(7 L)中、化合物6(650 g, 3.65 mol)および10%Pd/C(50%水; 163 g)の懸濁物を、室温で16時間50psi(psi)のH<sub>2</sub>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。残渣を真空下で乾燥して化合物7(490 g, 90.6%)を得た。0にてCH<sub>3</sub>CN(4 L)中の化合物7(490 g, 3.29 mol)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(CDI)(559 g, 3.45 mol, 1.05 eq.)を加え、得られた混合物を室温まで加温し、室温で16時間攪拌した。沈殿をろ過により集め、固体を冷CH<sub>3</sub>CN(2×1000 mL)で洗浄した。固体を真空下で乾燥し、フラグメントC1を得た(450 g, 78.2%)。m/z = 175 (M+H)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.84 - 0.91 (m, 2 H), 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 2.89 (tt, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 10.98 (br. s., 1 H)。

## 【0092】

## 例2～27

誘導体P1およびP3～P27を、P2の合成について上記した方法に従って合成した。P1～P27をRSV阻害活性について試験した(表1)。

## 【0093】

## 例28

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)の合成

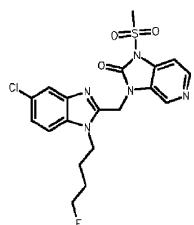
## 【0094】

20

30

40

【化9】

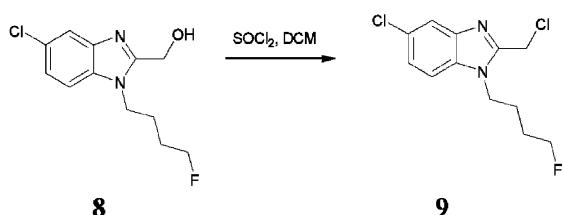


【0095】

【化10】

10

## ステップ1



【0096】

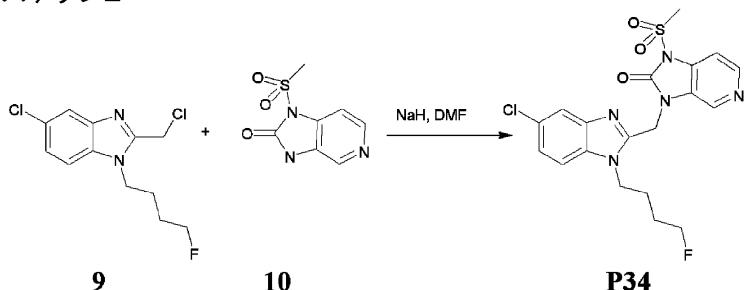
20

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。

【0097】

【化11】

## ステップ2



【0098】

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 (3 H) - 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) を室温にて少しづつ加えた。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 × 50 mL) で抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 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 (3 H) - オン P34 を白色固体として収率 40% で得た。m/z = 452 (M + H)<sup>+</sup>。

40

50

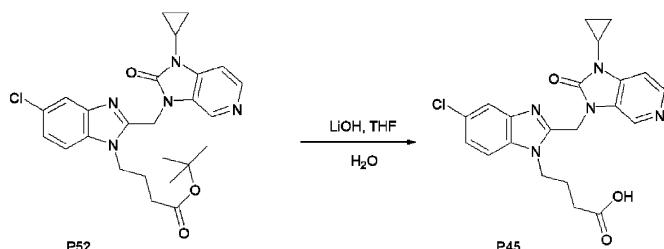
## 【0099】

## 例29

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 (P45) の合成

## 【0100】

## 【化12】



## 【0101】

THF (100 mL) に溶解した化合物 P52 (2.8 g, 5.8 mmol) に、水 25 mL に溶解した水酸化リチウム (556 mg, 2.3 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩中攪拌した。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 pH 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 MgSO<sub>4</sub> 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 P45 を白色粉末として得た (2.37 g, 84 %)。m/z = 426 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0102】

## 例30

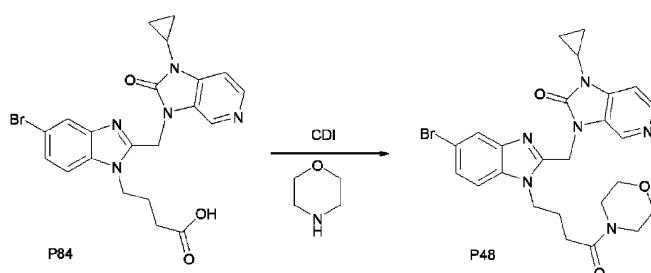
3 - ((5 - ブロモ - 1 - (4 - モルホリノ - 4 - オキソブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン (P48) の合成

## 【0103】

## 【化13】

20

30



## 【0104】

アセトニトリル (50 mL) に溶解したカルボン酸 P84 (500 mg, 1 mmol) に、カルボニルジイミダゾール (207 mg, 2.3 mmol) を一度に加えた。混合物を 50 °C で一晩中攪拌した。次いで、室温まで冷まし、モルホリン (278 mg, 3.2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで水に注ぎ込み、ジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 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 P48 を白色粉末として単離した (200 mg, 34 %)。m/z = 540 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0105】

## 例31

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,

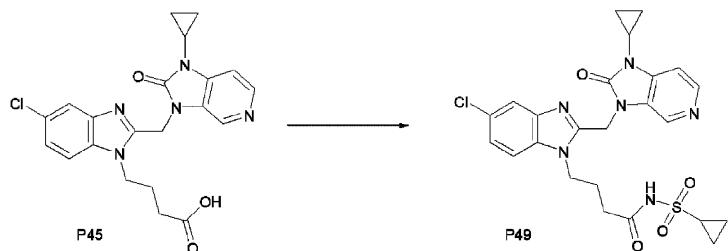
40

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(50mL)中のP45(500mg, 1.17mmol)溶液に、カルボニルジイミダゾール(210mg, 1.3mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で2時間攪拌した。次いで、室温に冷まし、シクロプロパンスルホナミド(157mg, 1.29mmol)及びDBU(268mg, 1.76mmol)を連続して加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌した。得られた混合物を水(50mL)中に注ぎ込み、次いでジクロロメタン(50mL)を加えた。混合物を、1M塩化水素酸溶液を用いてpH4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<sub>4</sub>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P49(487mg, 78%)を得た。 $m/z = 544 (m + H)^+$ 。

20

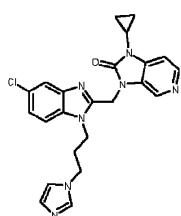
【 0 1 0 8 】

### 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】

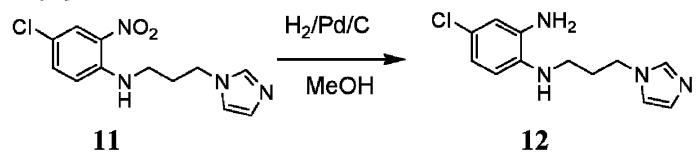


30

[ 0 1 1 0 ]

【化 1 6】

## ステップ1



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 , 17.8 mmol ) を 100 mL メタノール ( MeOH ) に溶解し、活性炭上パラジウム ( 10 %, 120 mg, 0.1 eq. ) 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0 から 10 % メタノールまでの勾配 ) により精製し、固体として

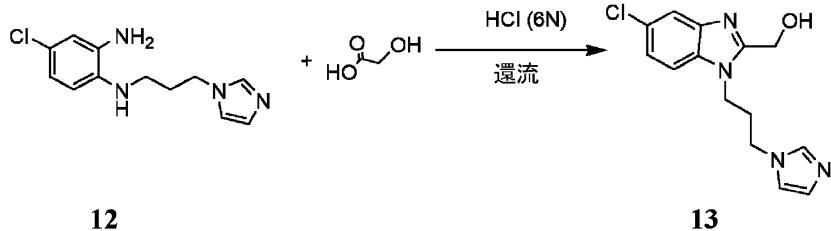
50

4 - クロロ - N<sup>1</sup> - [ 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 ( 1.2 , 2.18 g , 4.9 % ) を得た。LCMS m/z = 251 ( M + H )<sup>+</sup>

[ 0 1 1 2 ]

【化 1 7】

## ステップ2



10

〔 0 1 1 3 〕

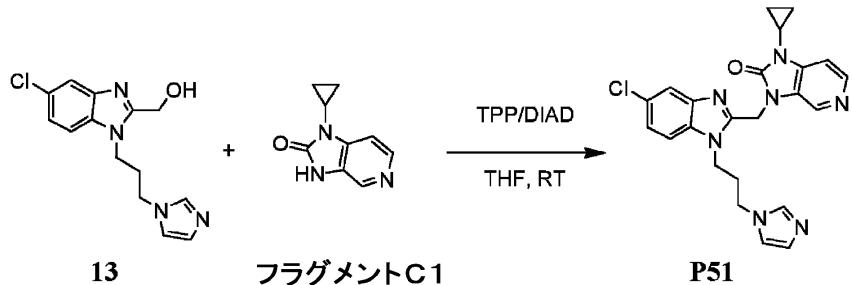
グリコール酸(1.98g, 26mmol, 3eq.)をHCl(6N, 20mL)中4-クロロ-N<sup>1</sup>-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジアミン(12, 2.18g, 8.7mmol)の溶液に室温で加えた。反応混合物を90°で16時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、水100mLで希釈し、次いでpHがほぼ7になるまでNaHCO<sub>3</sub>を添加した。CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(30mL)を加え、有機層を分離し、水層をさらに追加のCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(20mL)で抽出した。併せた有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、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-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-メタノール(13, 740mg, 30%)を得た。LCMS m/z = 291 (M+H)<sup>+</sup>

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-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1H-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фин(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-2H-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N<sub>2</sub>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。反応混合物を窒素下、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-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN溶液中0.25% H<sub>4</sub>HC<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を使用する調製HPLCにより精製した。真空中でエバポレートし、乾燥した後、3-(5-クロロ-1-[3-(1H-

40

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。 L C M S m / z = 4 4 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

## 【 0 1 1 6 】

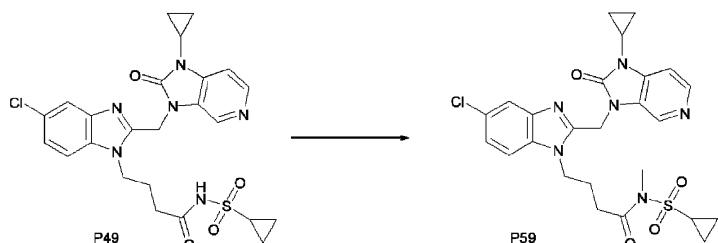
## 例 3 3

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

10

## 【 0 1 1 7 】

## 【 化 1 9 】



20

## 【 0 1 1 8 】

D M F ( 5 0 m L ) 中 P 4 9 ( 5 0 0 m g , 0 . 9 4 m m o l ) 溶液に炭酸セシウム ( 6 1 6 m g , 1 . 9 m m o l ) 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 . 0 5 9 m L , 1 . 9 m m o l ) を加えた。得られた混合物を一晩中室温で攪拌した。混合物を水に注ぎ込み、次いでジクロロメタンで抽出し、M g S O <sub>4</sub> 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 ( 1 2 0 m g , 2 1 % ) を得た。 m / z = 5 4 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 1 1 9 】

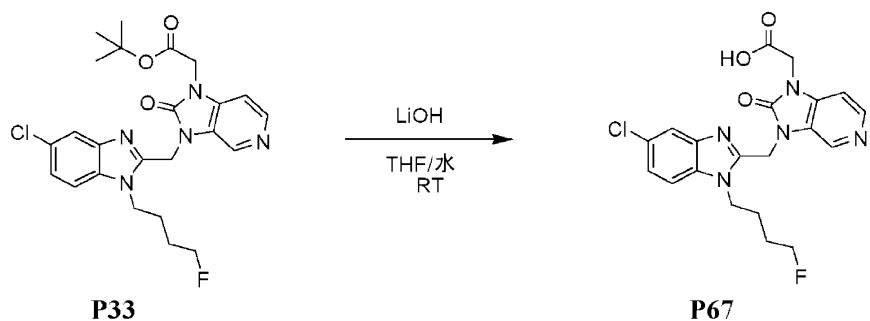
30

## 例 3 4

( 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 6 7 ) の合成

## 【 0 1 2 0 】

## 【 化 2 0 】



40

## 【 0 1 2 1 】

1 0 0 m L 乾燥フラスコ中で、 t e r t - 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 .

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 時間攪拌した。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ボレートし、オーブン中で乾燥させて (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)<sup>+</sup>

## 【0122】

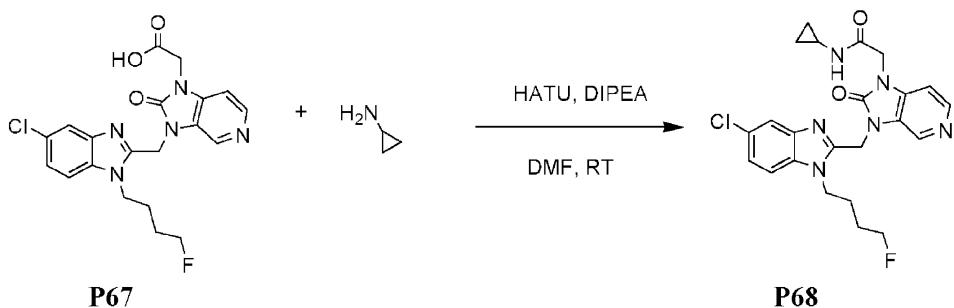
10

## 例 35

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-シクロプロビルアセトアミド (P68) の合成

## 【0123】

## 【化 21】



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)、ジイソプロビルエチルアミン (0.29 mL, 2.08 mmol, 3 eq.)、シクロプロビルアミン (6.0  $\mu$ 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  $\text{N}_2$  下に置き、1 時間室温で攪拌した。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、 $\text{MgSO}_4$  を用いて乾燥し、エバボレートした。残渣をさらにジイソプロビルエーテル / アセトニトリル中で結晶化した。固体をろ別し、16 時間オーブン中で乾燥して 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-シクロプロビルアセトアミド (P68, 86 g, 26%) を白色固体として得た。LCMS m/z = 471 [M+H]<sup>+</sup>

30

## 【0125】

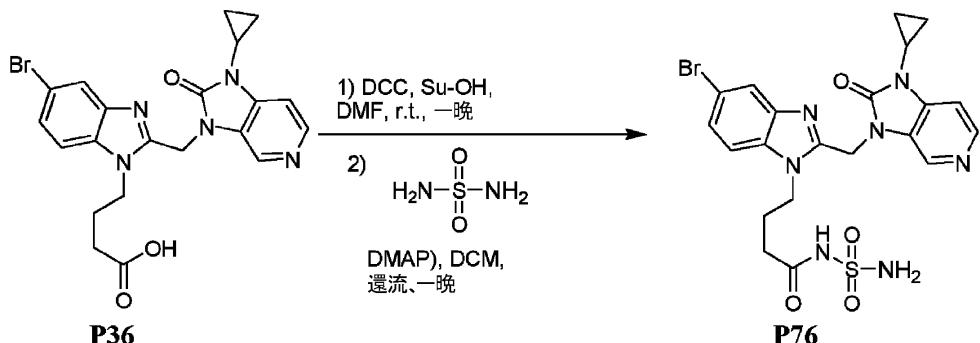
40

## 例 36

4-(5-ブロモ-2-((1-シクロプロビル-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22】



## 【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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100 \text{ mL}$ ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  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】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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%  $\text{NaHCO}_3$  を pH が 8 になるまで加えた。この混合物をろ別し、固体を  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) 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%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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,  $J = 3.47 \text{ Hz}$ , 1H) 4.34 (t,  $J = 7.98 \text{ Hz}$ , 2H) 5.42 (s, 2H) 7.29 (d,  $J = 5.10 \text{ Hz}$ , 1H) 7.40 (dd,  $J_1 = 8.68 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.74 \text{ Hz}$ , 1H) 7.63 (d,  $J = 8.68 \text{ Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J = 1.74 \text{ Hz}$ , 1H) 8.26 (d,  $J = 5.20 \text{ Hz}$ , 1H) 8.38 (s, 1H)

## 【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)。

## 【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)

10

20

30

40

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( A g i l e n t ) 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G 1946C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( A g i l e n t ) 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G 1946C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:X Terra MS C18 2.5μ、4.6×50mm、移動層A:10 mM NH<sub>4</sub>OOCCH<sub>2</sub>OH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、10 mM NH<sub>4</sub>OOCCH<sub>2</sub>OH+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、<sup>1</sup>H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、ダブレットについて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ー(TLC)は、シリカゲル 60F<sub>254</sub>(Merck KGA)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ヤープレート(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(50mg/mL)および0.5%DMSO]の最終容量50μl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(5×10<sup>4</sup>細胞/mL)の100μl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50μl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%CO<sub>2</sub>雰囲気下の37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レーザー顕微鏡(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。EC<sub>50</sub>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ヤープレート(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。CC<sub>50</sub>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, Peoples ME. 呼吸合胞体ウイルスの感染に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10mg/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と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变化(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3.5μMであるが、本発明の代表的な化合物は18μMより上の濃度で有意な延長を示すにすぎない(P6)。

### 【0141】

【表 1 - 1】

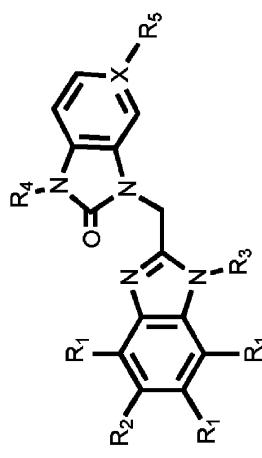


表1

式(I)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P1	H	Br			N	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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

【0 1 4 2】

【表 1 - 2】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P4	H	Br			N	<sup>1</sup> 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 (q, 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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, 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	<sup>1</sup> 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】

【表 1 - 3】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P9	H	Br			N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 (m, J=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, J=7.5 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.48 - 5.59 (m, 1 H), 7.10 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)	0.210	>100.839
P10	H	Cl			C-F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.19 (m, J=7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.08 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.81 (m, J=9.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 3 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H)	0.230	>9.83603
P11	H	Cl			C-F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 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, J=7.5, 7.5, 7.4, 7.2 Hz, 2 H), 2.53 (br, s, 1 H), 2.89 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.69 (t, J=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, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.3 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=1.1 Hz, 1 H)	0.253	>9.83603
P12	H	Cl			C-H	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 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, J=7.1, 3.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (t, J=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, J=7.6, 7.4, 7.4, 1.4 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J=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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, J=7.4 Hz, 2 H), 4.55 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)	0.454	>9.83603

【0 1 4 4】

【表 1 - 4】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P14	H	Br			N	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 (t, 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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 (dd, 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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 (q, 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

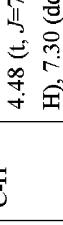
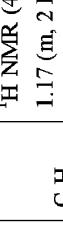
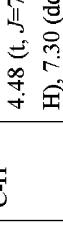
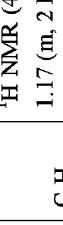
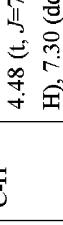
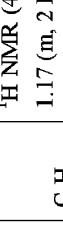
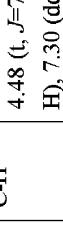
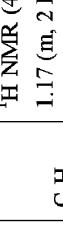
【0 1 4 5】

【表 1 - 5】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P19	H	Cl			C-H	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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	>9.83603
P22	H	Br			C-F	<sup>1</sup> 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 (dd, <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			F	<sup>1</sup> 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

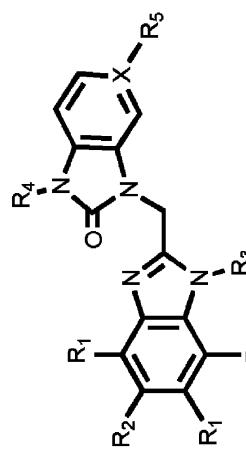
【0 1 4 6】

【表 1 - 6】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	毒性 CC <sub>50</sub> (μM)
P24	H	Cl			C-H	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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 (q, J=5.3 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=0.8 Hz, 1 H)	<0.150	>9.83603

【0 1 4 7】

【表 2 - 1】



式(I)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P28	H	Cl			C- F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.76 (d, <i>J</i> =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

表 2

【0 1 4 8】

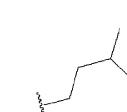
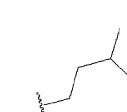
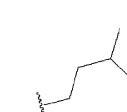
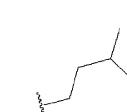
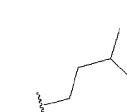
10

20

30

40

【表 2 - 2】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P31	H	Cl			N	<sup>1</sup> 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)	0.19	>267110
P32	H	Br			C-F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 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
P33	H	Cl			N	<sup>1</sup> 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)	0.09	>1 048 580
P34	H	Cl			N	<sup>1</sup> 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
P35	H	Cl			CH	<sup>1</sup> 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	0.09	>1 048 580

【 0 1 4 9 】

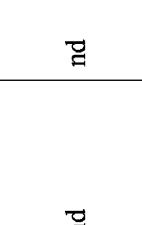
10

20

30

40

【表 2 - 3】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub> 	<sup>1</sup> H NMR 	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
					(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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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), 7.66 (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	<sup>1</sup> 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 (q, J=0.50 Hz, 1 H)	0.27	124761

【0 1 5 0】

10

20

30

40

【表 2 - 4】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P40	H	Cl			N	1H 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	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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, 2H) 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	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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

【0 1 5 1】

【表 2 - 5】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50
P45	H	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 6】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P49	H	Cl			N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> 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

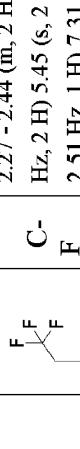
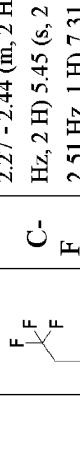
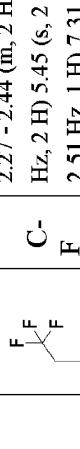
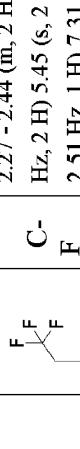
40

【表 2 - 7】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50
P52	H	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 (q, J=8.78 Hz, 1 H)	0.221	77253
P54	H	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 】

【表 2 - 8】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50
P57	H	C1				<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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)		92032
P58	H	C1				<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, 2 H)	0.49	104559
P59	H	C1				<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	C1				<sup>1</sup> 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 】

【表 2 - 9】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50
P61	H	Cl			N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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】

【表 2 - 10】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P65	H	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 (id, 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	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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】

【表 2 - 11】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50
P69	H	C1			C-F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	C1			CH	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	C1			N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	C1			N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X- R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P73	H	Cl			C- F	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d) 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	<sup>1</sup> 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 (q, 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	<sup>1</sup> 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	>44590
P76	H	Br			N	<sup>1</sup> 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 】

【表 2 - 13】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X·R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
E. P77	F. H	G. Br			N	<sup>1</sup> 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, J <sub>1</sub> =8.68 Hz, J <sub>2</sub> =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	<sup>1</sup> 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, J <sub>1</sub> =8.68 Hz, J <sub>2</sub> =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	<sup>1</sup> 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, J <sub>1</sub> =8.68 Hz, J <sub>2</sub> =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	<sup>1</sup> 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, J <sub>1</sub> =8.68 Hz, J <sub>2</sub> =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】

【表 2 - 1 4】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC50	
				N	<sup>1</sup> 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, 2 H) 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, J=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)	>13798		
P81	H	Br		N	<sup>1</sup> 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	
P82	H	Br		N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 0.89-0.94 (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	
P83	H	Br		N	<sup>1</sup> 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)			
P84	H	Cl		N				

【 0 1 6 1 】

10

20

30

40

【表 2 - 15】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR	WT 活性 EC <sub>50</sub> (nM)	SI CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub>
P85	H	C				<sup>1</sup> 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		
Ref2	H	H				N		
							2.5	>4315
							3.98	>27750

10

20

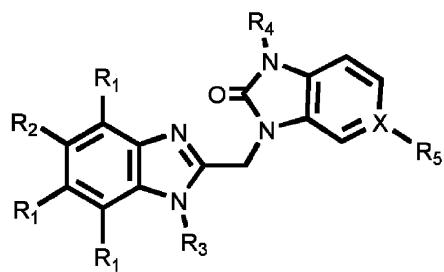
30

40

【0 1 6 2】

【表 3】

表3



式(I)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X-R <sub>5</sub>
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 - 2800メヘレン・フラウファンメヘレンストラート28
- (72)発明者 ヨンカース , テイム・ヒューゴ・マリア  
ベルギー・ビー - 2650エデゲム・パストールワウテルストラート19ブス5
- (72)発明者 ラボワソン , ピエール・ジヤン - マリー・ベルナール  
ベルギー・ビー - 1331ロジエール・リュジョリ3
- (72)発明者 ターリ , アブデラー  
ベルギー・ビー - 1070アンデルレヒト・リユモーリスアルベールラスキン30
- (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 - 1150ボルベ - サン - ピエール・リュデュペメル142

審査官 三上 晶子

## (56)参考文献 特表2004-503501(JP,A)

WANG XIANGDONG ALAN , RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS FUSION INHIBITORS. PART 5: OPTIMIZATION 以下備考 , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 英国 , ELSEVIER SCIENCE , 2007年 7月17日 , V17 N16 , P4592-4598 , OF BENZIMIDAZOLE SUBSTITUTION PATTERNS TOWARDS DERIVATIVES WITH IMPROVED ACTIVITY  
Chemistry & Biodiversity , 2008年 , Vol.5, No.11 , pp.2386-2401  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2004年 , Vol.14, No.5 , pp.1133-1137

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D 235 / 00 - 235 / 32  
C 07 D 471 / 00 - 471 / 22  
A 61 K 31 / 33 - 33 / 44  
A 61 P 1 / 00 - 43 / 00  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )