

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年2月23日 (23.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/019020 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 233/64, A61K
31/4164, 31/4196, 31/422, 31/426, 31/433, 31/4439, A61P
1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00,
19/02, 19/06, 25/02, 27/02, 29/00, 43/00, C07D 249/08,
249/12, 277/28, 285/12, 401/04, 401/06, 401/14, 403/06,
405/12, 409/12, 413/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014633

(22) 国際出願日: 2005年8月10日 (10.08.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

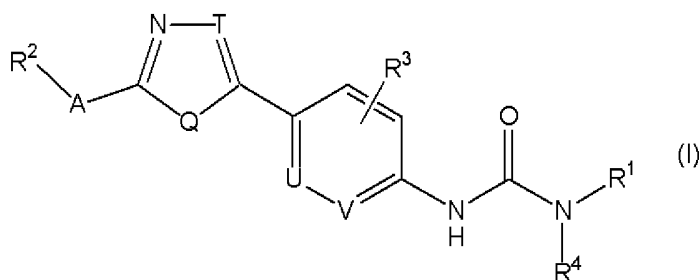
(30) 優先権データ:
特願2004-236626 2004年8月16日 (16.08.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共
株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP];
〒1038426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 早川 市郎
(HAYAKAWA, Ichiro). 吉田 昌生 (YOSHIDA, Masao).
菅野 祐一 (SUGANO, Yuichi). 蔵田 等司 (KURATA,
Hitoshi). 谷本 達夫 (TANIMOTO, Tatsuo). 唐澤 博
史 (KARASAWA, Hiroshi). 古濱 孝文 (KOHAMA,
Takafumi). 宇都 芳一 (UTO, Yoshikazu).(74) 代理人: 矢口 敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒
1408710 東京都品川区広町1丁目2番5号 三共株
式会社内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED UREAS

(54) 発明の名称: 置換されたウレア化合物

(57) Abstract: Urea derivatives having
excellent DGAT inhibiting activity or
pharmacologically acceptable salts thereof,
namely, urea derivatives represented by the
general formula (I) or pharmacologically
acceptable salts thereof: (I) wherein R¹ is C₆₋₁₀
aryl which may be substituted with one member
selected from group (a) of substituents and/or
one to four members independently selected
from group (b) of substituents, or the like; R²
is C₆₋₁₀ aryl which may be substituted with one
member selected from group (a) of substituents
and/or one to four members independentlyselected from group (b) of substituents, or the like; R³ and R⁴ are each independently hydrogen or the like; A is C₂₋₄ alkylene
wherein one of the methylene groups constituting the main chain may be replaced by vinylene, oxygen, sulfur, sulfinyl, or sulfonyl,
or the like; Q is -N(Me)- or sulfur; T is =CH- or nitrogen; and U and V are each independently =CH- or the like.(57) 要約: 本発明は、優れたDGAT阻害作用を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。一般
式 (I) [式中、R¹は、置換基群 a から選択される1個の基及び/又は置換基群 b から独立に選択される1
乃至4個の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基等; R²は、置換基群 a から選択される1個の基及び/
又は置換基群 b から独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基等; R³及び
R⁴は、同一又は異なって、水素原子等; Aは、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、
スルフィニル基又はスルホニル基に置き換わってもよいC₂₋₄アルキレン基等; Qは、式-N (Me)-で表わ
される基又は硫黄原子; Tは、式=CH-で表わされる基又は窒素原子; U及びVは、同一又は異なって、式=
CH-で表わされる基等] を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

明 細 書

置換されたウレア化合物

技術分野

- [0001] 本発明は、優れたアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase、以下、DGATともいう) 阻害作用を有する特定の化学構造を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

- [0002] 肥満は、消費エネルギーに比較して摂取エネルギーが過剰な状態が持続することにより、脂肪細胞において中性脂肪(トリアシルグリセロールまたはトリグリセリド、以下、TGという)が蓄積し、その結果として体重が標準体重に比較して著しく増加した状態である(非特許文献1)。肥満は、高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症などの生活習慣病、脳血管障害、冠動脈疾患、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、胆石症などをもたらす、肥満のうちこれらの合併症を有するもの、あるいは将来これらの合併症を生じる可能性があるものは、肥満症と定義され、一つの疾患として扱われている。
- [0003] また、近年、肥満は、メタボリックシンドロームと呼ばれる生活習慣病の主要な要因のひとつであることが明らかにされている(非特許文献2)。肥満個体では、蓄積された内臓脂肪から脂肪酸、TNF- α などの因子が放出され、これらが骨格筋、肝臓および脂肪組織におけるインスリン抵抗性を惹起するとともに、肝臓における中性脂肪の合成を促進し、高脂血症をもたらすことが報告されている。さらに、インスリン抵抗性によって引き起こされる血中インスリン濃度の上昇は、耐糖能異常および糖尿病を引き起こし、また、腎臓におけるNaイオンの再吸収亢進および交感神経の活性化を介して末梢血管抵抗を上昇させ、高血圧症を引き起こす。また、肥満に起因する高脂血症、糖尿病および高血圧症は、動脈硬化症に基づく脳血管障害、冠動脈疾患などの血管障害を惹起し、生命に関わる重篤な病態を生じるものと考えられている。
- [0004] 現在、使用されている抗肥満薬として、マジンドール(非特許文献3)、シブトラミン(非特許文献4)などの中枢性食欲抑制剤、および、オルリスタットなどの腓リパーゼ阻

害剤が知られている。しかしながら、中枢性食欲抑制剤では、口渇、便秘、胃不快感、時には幻聴、幻視などの副作用が、オルリスタット(非特許文献5)では、下痢、失禁、脂肪便、放屁などの消化管における副作用が現れることがあり、副作用のより少ない有効な薬剤の開発が望まれている。

[0005] 動物および植物は、脂質を不溶性のTGとして蓄え、必要に応じて、TGを分解してエネルギーを産生する。食事により摂取されたTGは、小腸内腔で胆汁酸および膵リパーゼの作用により、遊離脂肪酸およびモノアシルグリセロールに分解される。遊離脂肪酸、モノアシルグリセロールおよび胆汁酸からなるミセルは、小腸上皮細胞に吸収され、小胞体でアシルコエンザイムA合成酵素(以下、ACSという)、アシルコエンザイムA:モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼおよびDGATの作用により、新たにTGが合成される。TGは、リン脂質、コレステロールおよびアポリポタンパクと組み合わせられて、キロミクロンとして胃腸のリンパ管に分泌される。さらに、TGは、リンパ主管を経て血中に分泌され、末梢に運ばれて利用される。一方、脂肪組織においても、グリセロール3-リン酸および遊離脂肪酸からACS、グリセロール3-リン酸アシルトランスフェラーゼ、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼおよびDGATの作用により、TGが合成される(非特許文献6)。このように過剰に摂取されたTGは、脂肪組織に蓄積され、その結果として肥満が生じる。

[0006] DGATは、細胞内の小胞体に存在する酵素であり、TG合成経路の最も重要な最終ステップの反応、すなわちアシルコエンザイムAのアシル基を1, 2-ジアシルグリセロールの3位へ転移する反応を触媒する酵素である(非特許文献7乃至9)。DGATには、2種類のアイソザイムDGAT1(非特許文献10)およびDGAT2(非特許文献11)が存在することが報告されている。DGAT1は小腸および脂肪組織に、DGAT2は肝臓および脂肪組織にそれぞれ高発現していることから、DGAT1は主として小腸からの脂肪吸収および脂肪組織での脂肪蓄積に、DGAT2は肝臓でのTG合成もしくはVLDL(very low density lipoproteins)分泌、および脂肪組織での脂肪蓄積に関与していると考えられている。DGAT1およびDGAT2の役割の違いはまだ詳細には明らかにされていないが、DGATと肥満、脂質代謝、糖代謝などとの関連性が示唆されている(非特許文献12)。DGATは、消化管上皮細胞および脂肪組織におけるTG合成の鍵酵素

であり、DGATを阻害する薬剤は、TG合成を抑制することにより、消化管における脂肪吸収および脂肪組織における脂肪蓄積を抑制し、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、または、肥満に起因する高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、脳血管障害、もしくは、冠動脈疾患などの治療剤もしくは予防剤として有用であると期待される(非特許文献13乃至16)。

[0007] これまで、DGAT阻害作用を有するいくつかの化合物が知られているが、いずれも本発明の化合物とは構造が異なる(例えば、特許文献1又は非特許文献17乃至20)。

[0008] また、本発明の化合物に類似する構造を有する化合物が知られているが、それらがDGAT阻害作用を示すことは知られていない(例えば、特許文献2)。

[0009] さらに、DGATのうち主としてDGAT1を阻害することにより小腸からの脂肪吸収を阻害する作用を有する化合物は従来知られていない。

特許文献1:特開2002-306199号公報

特許文献2:国際公開第03/045926号パンフレット

非特許文献1:板垣英二、「STEP代謝・内分泌」、海馬書房、第1版、1998年、p.105

非特許文献2:Zimmet, P. et al., Nature, 2001年, 第414巻, p.782-787

非特許文献3:Engstrom, R. G. et al., Arch. Intern. Pharmacodyn., 1975年, 第214巻, p.308-321

非特許文献4:Bray, G. A. et al., Obes. Res., 1996年, 第4巻, p.263-270

非特許文献5:Davidson, M. H. et al., The Journal of the American Medical Association, 1999年, 第281巻, p.235-242

非特許文献6:Coleman, R., Bell, R., J. Biol. Chem., 1976年, 第251巻, p.4537-4543

非特許文献7:Coleman, R., Methods in Enzymology, 1992年, 第209巻, p.98-104

非特許文献8:Lehner, R., Kuksis, A., Prog. Lipid Res., 1996年, 第35巻, p.169-201

非特許文献9:R. Bell., Ann. Rev. Biochem., 1980年, 第49巻, p.459-487

非特許文献10:Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998年, 第95巻, p.13018-13023

非特許文献11: Cases, S. et al., J. Biol. Chem., 2001年, 第276巻, p.38870-38876

非特許文献12: Coleman, R.A., Lee, D.P., Progress in Lipid Research, 2004年, 第43巻, p.134-176

非特許文献13: Smith, S. J. et al., Nat. Genet., 2000年, 第25巻, p.87-90

非特許文献14: Chen, H. C., J. Clin. Invest., 2002年, 第109巻, p.1049-1055

非特許文献15: Buhman, K. K., J. Biol. Chem., 2002年, 第277巻, p.25474-25479

非特許文献16: Gaziano, J., et al., Circulation, 1997年, 第96巻, p.2520-2525

非特許文献17: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1995年, 第48巻, p.937-941

非特許文献18: Yang, D. J. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1996年, 第49巻, p.223-229

非特許文献19: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1999年, 第52巻, p.689-694

非特許文献20: Tabata, N. et al., Phytochemistry, 1997年, 第46巻, p.683-687

発明の開示

発明が解決しようとする課題

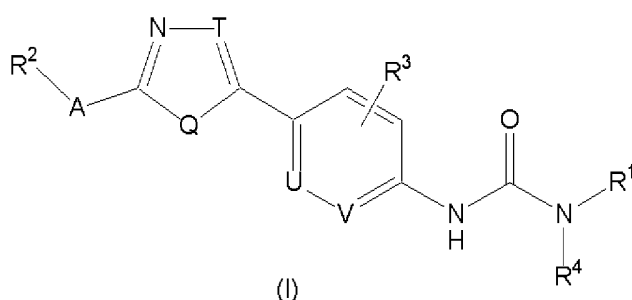
- [0010] 発明者らは、DGAT阻害作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有するウレア化合物が、優れたDGAT阻害作用を有しており、特にDGAT1に対して高い阻害作用を有することを見出した。また、本発明者らは、このウレア化合物が、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症（上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む）、アテローム性動脈硬化症、及び糖尿病性動脈硬化症からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として、又は肥満に起因する下記の疾患：高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症（上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む）、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群

から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、(1)一般式

[0012] [化1]



[0013] [式中、

R^1 は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基、 C_1-C_{10} アルキル基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_7-C_{16} アラルキル基、又は、1個の C_6-C_{10} アリール基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基を示し、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子を示し、

R^4 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Aは、メチレン基、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基若しくはスルホニル基に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基を示し、

Qは、式-N(Me)-で表わされる基又は硫黄素原子を示し、

Tは、式=CH-で表わされる基又は窒素原子を示し、

U及びVは、同一又は異なって、式=CH-で表わされる基又は窒素原子を示し(ただし、UとVが同時に窒素原子を示すことはない)、

置換基群aは、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール基、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC₆-C₁₀アリールオキシ基及び置換基群cから選択される1個の基で置換されていてもよい含窒素複素環基からなる群を示し、

置換基群bは、ハロゲン原子、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₆ハロゲン化アルキル基、C₁-C₆ヒドロキシアルキル基、-P(=O)(O-C₁-C₆アルキル)₂で1置換されたC₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₁-C₆ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシ基で1又は2個置換されているC₁-C₆アルコキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基で1個置換されているC₁-C₆アルコキシ基、C₂-C₆アルケニルオキシ基、C₂-C₆アルキニルオキシ基、(C₁-C₆アルコキシ)-(C₁-C₆アルキル)基、C₁-C₆アルキルチオ基、カルボキシル基、C₂-C₇アルキルカルボニル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ-C₂-C₇アルキルカルボニルアミノ基、モノ-C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基、モノ-C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ基、N-(C₁-C₆アルキル)-N-(C₁-C₆ヒドロキシアルキル)アミノ基、ジ-(C₁-C₆ヒドロキシアルキル)アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、モノ-C₂-C₇アルキルアミノカルボニル基及びオキソ基からなる群を示し、

置換基群cは、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロゲン化アルキル基及びヒドロキシ基からなる群を示す。]

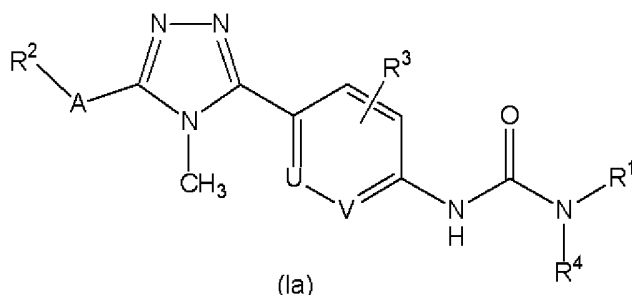
を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

[0014] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

[0015] [化2]



[0016] (3) (1)又は(2)において、

R^1 がハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基；独立に1乃至3個の C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい複素環基； C_1-C_6 アルキル基；ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_7-C_{14} アラルキル基；又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(4) (1)又は(2)において、

R^1 がフッ素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルカルボニル基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはナフチル基；独立に1若しくは2個の C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基若しくは縮合二環式複素環基； C_2-C_6 アルキル基； C_7-C_{14} アラルキル基；又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(5) (1)又は(2)において、

R^1 がフェニル基；フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されているフェニル基；フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基；チエニル基； C_2-C_6 アルキル基； C_7-C_8 アラルキル基；又は1

個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(6) (1)又は(2)において、

R^1 がフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、 n -ヘキシル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルシクロプロピル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(7) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2 がハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基、5-(1H-テトラゾリル)基及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(8) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2 がハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはピリジル基;又はハロゲン原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい縮合二環式複素環基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(9) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキ

シル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位、2位及び5位、若しくは、2位及び4位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で2位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で3位が置換されている2-ピリジル基;又は塩素原子及びオキシ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されている1,3-ジヒドロ-1-インソベンゾフラニル基、1-インドリル基若しくは1-インドリニル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(10) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、

R^2 が2, 6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(11) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項において、

R^3 が水素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(12) (1)乃至(11)から選択されるいずれか一項において、

R^4 が水素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(13) (1)乃至(12)から選択されるいずれか一項において、

Aがビニレン基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子若しくは硫黄原子に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(14) (1)乃至(12)から選択されるいずれか一項において、

Aがビニレン基、エチレン基、メチレンオキシ基又はメチレンチオ基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(15) (1)乃至(12)から選択されるいずれか一項において、

Aがビニレン基、エチレン基又はメチレンチオ基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(16) (1)乃至(12)から選択されるいずれか一項において、

Aがビニレン基又はエチレン基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(17) (1)乃至(16)から選択されるいずれか一項において、

Uが式=CH-で表わされる基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(18) (1)乃至(17)から選択されるいずれか一項において、

Vが式=CH-で表わされる基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(19) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、 R^1 が置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基、 C_1-C_{10} アルキル基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_7-C_{16} アラルキル基、又は、1個の C_6-C_{10} アリール基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^2 が置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基であり、 R^3 が水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子であり、 R^4 が水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、Aがメチレン基、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基若しくはスルホニル基に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基であり、U及びVが同一又は異なって、式=CH-で表わされる基又は窒素原子であり(ただし、UとVが同時に窒素原子を示すことはない)、置換基群aが置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換さ

れていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び置換基群cから選択される1個の基で置換されていてもよい含窒素複素環基からなる群であり、置換基群bがハロゲン原子、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、 $-P(=O)(O-C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ で置換された C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシ基で1又は2個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で1個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、 $(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- $(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ アミノ基、N- $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-N-(C_1-C_6 \text{ ヒドロキシアルキル})$ アミノ基、ジ- $(C_1-C_6 \text{ ヒドロキシアルキル})$ アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基及びオキシ基からなる群であり、置換基群cがハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基及びヒドロキシ基からなる群であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(20) (1)において、

R^1 がフッ素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルカルボニル基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはナフチル基；独立に1若しくは2個の C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基若しくは縮合二環式複素環基； C_2-C_6 アルキル基； C_7-C_{14} アラルキル基；又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であり、 R^2 がハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはピリジル基；又はハロゲン原子及びオキシ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されてい

てもよい縮合二環式複素環基であり、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が水素原子であり、Aがビニレン基、エチレン基、メチレンオキシ基又はメチレンチオ基であり、Uが式=C H-で表わされる基であり、Vが式=CH-で表わされる基又は窒素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(21) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、 R^1 がフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基;チエニル基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_8 アラルキル基;又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルであり、 R^2 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位、2位及び5位、若しくは、2位及び4位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で2位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で3位が置換されている2-ピリジル基;又は塩素原子及びオキシ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されている1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラン基、1-インドリル基若しくは1-インドリニル基であり、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が水素原子であり、Aがビニレン基、エチレン基又はメチレンチオ基であり、Uが式=CH-で表わされる基であり、Vが式=CH-で表わされる基又は窒素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(22) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、 R^1 がフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されて

いるフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基;チエニル基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_8 アラルキル基;又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルであり、 R^2 が2, 6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基であり、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が水素原子であり、Aがビニレン基又はエチレン基であり、Uが式=CH-で表わされる基であり、Vが式=CH-で表わされる基又は窒素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(23) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、 R^1 がフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、 n -ヘキシル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルシクロプロピル基であり、 R^2 が2, 6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基であり、 R^3 が水素原子であり、 R^4 が水素原子であり、Aがビニレン基又はエチレン基であり、Uが式=CH-で表わされる基であり、Vが式=CH-で表わされる基又は窒素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(24) (1)において、

1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、

1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、

3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸、

3-クロロ-2-[2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4

H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸メチルエステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-ヘキシルウレア、
1-[4-(5-[2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-フェニルシクロプロピル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-フェニルウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア、
1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)ウレア、
N-(4-[5-[(E)-2-(2-トリフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-

3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
N-(4-{5-[(E)-2-(2-クロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
N-(4-{5-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
N-(4-{5-[(E)-2-(2-メチルフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(6-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(6-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-{5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド、
1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-(6-{4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)ウレア、
1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア、
1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フ

フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、

1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア、

1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、

1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]チアゾール-5-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、又は

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア

で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(25) (1)において、

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、

3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、又は

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア

で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(26) (1)において、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-*o*-トリルウレア、

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、

3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチ

ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸、
3-クロロ-2-((E)-2-{4-メチル-5-[4-(3-o-トリル-ウレイド)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ビニル)安息香酸、
3-クロロ-2-[(E)-2-(4-メチル-5-{4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸、
3-クロロ-2-[2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(4-メチル-5-{4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド、
3-クロロ-2-((E)-2-{4-メチル-5-[4-(3-o-トリル-ウレイド)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ビニル)ベンズアミド、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア、
1-[4-(5-{2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア、
1-tert-ブチル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-

イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フェニル-シクロプロピル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-エチルウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(4-メトキシフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-フェニルウレア、
1-ブチル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-メトキシフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-イソプロピルウレア、
1-シクロヘキシル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-チオフェン-2-イルウレア、
1-(2-クロロフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}

ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-{5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]
ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチ
ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸、又は
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチ
ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド
で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、

(27) (1)において、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イ
ル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチ
ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸、
3-クロロ-2-[2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4
H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチ
ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸メチルエステル、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチ
ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア、
1-[4-(5-{2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-4-メチル-4H-[1
,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-

イル}フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フェニル-シクロプロピル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-フェニルウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
1-{5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸、又は
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド
で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩、
(28) (1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載されたウレア誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、
(29) (1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載されたウレア誘導体又はそ

の薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

(30) 医薬組成物が、アシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する(29)に記載の医薬組成物、

(31) 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症の治療及び／又は予防のための(30)に記載の医薬組成物、

(32) 医薬組成物が、肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための(30)に記載の医薬組成物、

(33) 医薬組成物が、肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための(30)に記載の医薬組成物、

(34) 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための(30)に記載の医薬組成物、

(35) 医薬組成物が、小腸からの脂肪吸収を抑制するための(30)に記載の医薬組成物、

(36) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の使用、

(37) 医薬組成物がアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害するための組成物である(36)に記載の使用、

(38) 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、イ

ンスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症の治療及び／又は予防のための組成物である(36)に記載の使用、

(39) 医薬組成物が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための組成物である(36)に記載の使用、

(40) 医薬組成物が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための組成物である(36)に記載の使用、

(41) 医薬組成物が肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための組成物である(36)に記載の使用、

(42) 医薬組成物が小腸からの脂肪吸収を抑制するための組成物である(36)に記載の使用、

(43) (1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害方法、

(44) (1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法、

(45) 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖

尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症である(44)に記載の方法、

(46) 疾病が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症である(44)に記載の方法、

(47) 疾病が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症である(44)に記載の方法、

(48) 疾病が肥満又は肥満症である(44)に記載の方法、

(49) (1)乃至(27)から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する小腸からの脂肪吸収を抑制する方法、

(50) 温血動物がヒトである(43)乃至(49)から選択されるいずれか一項に記載の方法

を挙げることができる。

[0017] 本発明において、「 C_6-C_{10} アリール基」は、例えば、フェニル、インデニル又はナフチル基のような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、好適には、フェニル又はナフチル基であり、より好適には、フェニル基である。

[0018] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル若しくはチアジアゾリル基のような「5員芳香族複素環基」、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニル基の

ような「6員芳香族複素環基」、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサラニル若しくはジオキサニル基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく（「縮合二環式複素環基」）、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3-ベンゾジオキサラニル、1,4-ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基であり、 R^1 においては、好適には、5員芳香族複素環基又は縮合二環式複素環基であり、より好適には、チエニル基であり、更により好適には、2-チエニル基であり、 R^2 においては、好適には、6員芳香族複素環基又は縮合二環式複素環基であり、より好適にはピリジル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、インドリル若しくはインドリニル基であり、更により好適には2-ピリジル基、1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラニル基、1-インドリル基又は1-インドリニル基である。

[0019] 本発明において、「 C_1-C_{10} アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル又はデシル基のような炭素数1乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基（ C_1-C_6 アルキル基）であり、 R^1 においては、より好適には、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基（ C_2-C_6 アルキル基）であり、更により好適には、ヘキシル基であり、置換基群bにおいては、より好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基（ C_1-C_4 アルキル基）であり、更により好適には、メチル基又はエチル基（ C_1-C_2 アルキル基）であり、特に好適には、メチル基である。

[0020] 本発明において、「 C_7-C_{16} アラルキル基」は、1個の前記「 C_6-C_{10} アリール基」が

前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基を示し、例えば、ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、インデニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル又は6-ナフチルヘキシル基であり、好適には、1個の前記「 C_6-C_{10} アリール基」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基(C_7-C_{14} アラルキル基)であり、より好適には、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル又は1-フェニルプロピル基であり、更により好適には、ベンジル、1-フェニルエチル又は2-フェニルエチル基(C_7-C_8 アラルキル基)であり、特に好適には、1-フェニルエチル基である。

[0021] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基であり、好適には、シクロヘキシル基である。

[0022] 本発明において、「1個の C_6-C_{10} アリール基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基」は、1個の前記「 C_6-C_{10} アリール基」で置換されていてもよい前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」を示し、例えば、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、2-フェニルシクロプロピル、2-フェニルシクロブチル、2-フェニルシクロペンチル、2-フェニルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル又は2-ナフチルシクロプロピル基であり、好適には、シクロヘキシル又は2-フェニルシクロプロピル基であり、より好適には、2-フェニルシクロプロピル基である。

[0023] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ

プロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル又は2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基(C_1-C_4 アルキル基)であり、より好適には、メチル基又はエチル基(C_1-C_2 アルキル基)であり、更により好適には、メチル基である。

[0024] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、より好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0025] 本発明において、「 C_2-C_4 アルキレン基」は、例えば、エチレン基、プロピレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、エチルエチレン基、トリメチレン基又はテトラメチレン基のような炭素数2乃至4個の脂肪族炭化水素の異なる炭素原子2個から水素原子2個が失われて生ずる2価の基であり、好適には、炭素数2又は3個の脂肪族炭化水素の異なる炭素原子2個から水素原子2個が失われて生ずる2価の基(C_2-C_3 アルキレン基)であり、より好適には、エチレン基である。

[0026] 本発明において、「主鎖のメチレン基」の「主鎖」は、一般式(I)のトリアゾール環とR²を結合する構造のうち、側鎖を除いた炭素鎖である。

[0027] 本発明において、「主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基若しくはスルホニル基に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基」は、前記「主鎖のメチレン基」の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基に置き換わっていてもよい前記「 C_2-C_4 アルキレン基」であり、例えば、エチレン基、プロペニレン基、メチレンオキシ基、メチレンチオ基、メチレンスルフィニル基、メチレンスルホニル基、トリメチレン基、ブテニレン基、エチレンオキシ基、エチレンチオ基、エチレンスルフィニル基又はエチレンスルホニル基であり、好適には、エチレン基、メチレンオキシ基又はメチレンチオ基であり、より好適には、

エチレン基又はメチレンチオ基である。

[0028] 本発明において、「ビニレン基」は、Z-配座とE-配座の両方を含むが、好適には、E-配座である。

[0029] 本発明において、「 C_6-C_{10} アリールオキシ基」は、前記「 C_6-C_{10} アリール基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、フェニルオキシ、インデニルオキシ又はナフチルオキシ基のような炭素数6乃至10個のアリールオキシ基であり、好適には、フェニルオキシ又はナフチルオキシ基であり、より好適には、フェニルオキシ基である。

[0030] 本発明において、「含窒素複素環基」は、窒素原子を1乃至4個含む4乃至7員複素環基を示し、例えば、テトラゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル又はピペラジニル基のような「芳香族複素環基」又は「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、好適には、テトラゾリル又はピロリジニル基であり、より好適には、5-(1H-テトラゾリル)基又は1-ピロリジニル基である。

[0031] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基を示し、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、ペンタフルオロエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2,2-ジブロモエチル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基(C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基(C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0032] 本発明において、「 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基」は、1個の水酸基が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基を示し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピル基であり、好適には、1個の水酸基が炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキル基に結合した基(C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基)であり、より好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシプロピル基であり、更により

好適には、ヒドロキシメチル基である。

[0033] 本発明において、「 $-P(=O)(O-C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合した酸素原子2個がホスホリル基に結合した基を示し、好適には、ホスホン酸ジエチルエステル又はホスホン酸ジメチルエステルであり、より好適には、ホスホン酸ジエチルエステルである。

[0034] 本発明において、「 $-P(=O)(O-C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 」で1置換された C_1-C_6 アルキル基は、1個の前記「 $-P(=O)(O-C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基を示し、好適には、ホスホン酸ジエチルエステルメチル又はホスホン酸ジエチルエステルエチルであり、より好適には、ホスホン酸ジエチルエステルメチルである。

[0035] 本発明において、「 C_1-C_{10} アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_{10} アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ又はデシルオキシ基のような炭素数1乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基(C_1-C_6 アルコキシ基)であり、より好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基(C_1-C_4 アルコキシ基)であり、更により好適には、メキシ基又はエトキシ基(C_1-C_2 アルコキシ基)であり、特に好適には、メキシ基である。

[0036] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」に結合した基を示し、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブromoメトキシ、フルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-ヨードエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3-クロロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、6-ヨードヘプチルオキシ又は2,

2-ジブロモエトキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」に結合した基(C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」に結合した基(C_1-C_2 ハロゲン化アルコキシ基)であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0037] 本発明において、「ヒドロキシ基で1又は2個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基」は、1又は2個のヒドロキシ基が前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」に結合した基を示し、例えば、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、ジヒドロキシプロポキシ、ヒドロキシブトキシ又はジヒドロキシブトキシ基であり、好適には、1又は2個の水酸基が炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基に結合した基(ヒドロキシ基で1又は2個置換されている C_2-C_4 ヒドロキシアルコキシ基)であり、より好適には、2-ヒドロキシエトキシ又は2, 3-ジヒドロキシプロポキシ基である。

[0038] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基で1個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基」は、1個の前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」が前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」に結合した基を示し、例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、2-シクロプロピルエトキシ、2-シクロブチルエトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、1-シクロブチルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ又は3-シクロブチルプロポキシ基であり、好適には、1個の前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」が前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」に結合した基であり、より好適には、1個の前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」が前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」に結合した基であり、更により好適には、シクロプロピルメチルオキシ基である。

[0039] 本発明において、「 C_2-C_6 アルケニルオキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」のうち、炭素数2乃至6個のものであって、1個の二重結合を有する基を示し、例えば、1-エテニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-プロペニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、1-ブテニルオキシ又は5-ヘキセニルオキシ基であり、好適には、 C_2-C_4 アルケニルオキシ基であり、より好適には、2-プロペニルオキシ基である。

[0040] 本発明において、「 C_2-C_6 アルキニルオキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」の

うち、炭素数2乃至6個のものであって、1個の三重結合を有する基を示し、例えば、1-エチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-プロピニルオキシ、3-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-ブチニルオキシ又は5-ヘキシニルオキシ基であり、好適には、 C_2-C_4 アルキニルオキシ基であり、より好適には、2-プロピニルオキシ基である。

[0041] 本発明において、「 (C_1-C_6) アルコキシ」- (C_1-C_6) アルキル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基を示し、例えば、メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、イソブトキシメチル、s-ブトキシメチル、t-ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-プロポキシエチル、2-イソプロポキシエチル、2-ブトキシエチル、2-イソブトキシエチル、2-(s-ブトキシ)エチル、2-(t-ブトキシ)エチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-プロポキシエチル、1-イソプロポキシエチル、1-ブトキシエチル、1-イソブトキシエチル、1-(s-ブトキシ)エチル、1-(t-ブトキシ)エチル又は3-イソプロポキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基((C_1-C_4) アルコキシ)- (C_1-C_4) アルキル基)であり、より好適には、1個の前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基((C_1-C_2) アルコキシ)- (C_1-C_2) アルキル基)であり、更により好適には、メキシメチル基である。

[0042] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルチオ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、1-エチルブチルチオ又は2-エチルブチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖ア

ルキルチオ基(C_1-C_4 アルキルチオ基)であり、より好適には、メチルチオ基又はエチルチオ基(C_1-C_2 アルキルチオ基)であり、更により好適には、メチルチオ基である。

[0043] 本発明において、「 C_2-C_7 アルキルカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒパロイル、バレリル又はイソバレリル基であり、好適には、前記「 C_1-C_4 アルキル基」がカルボニル基に結合した基(C_2-C_5 アルキルカルボニル基)であり、より好適には、アセチル又はプロピオニル基(C_2-C_3 アルキルカルボニル基)であり、更により好適には、アセチル基である。

[0044] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル又は2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基であり、好適には、前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基(C_2-C_5 アルコキシカルボニル基)であり、より好適には、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル基(C_2-C_3 アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0045] 本発明において、「モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基を示し、例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ、2-メチルブチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、

1-エチルプロピルカルボニルアミノ、ヘキシルカルボニルアミノ、イソヘキシルカルボニルアミノ、4-メチルペンチルカルボニルアミノ、3-メチルペンチルカルボニルアミノ、2-メチルペンチルカルボニルアミノ、1-メチルペンチルカルボニルアミノ、3, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ、2, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1, 1-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ、2, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ又は2-エチルブチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基(モノ- C_2-C_5 アルキルカルボニルアミノ基)であり、より好適には、アセトアミド又はエチルカルボニルアミノ基(モノ- C_2-C_3 アルキルカルボニルアミノ基)であり、更により好適には、アセトアミド基である。

[0046] 本発明において、「モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基を示し、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、2-メチルブチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、1-エチルプロピルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、イソヘキシルスルホニルアミノ、4-メチルペンチルスルホニルアミノ、3-メチルペンチルスルホニルアミノ、2-メチルペンチルスルホニルアミノ、1-メチルペンチルスルホニルアミノ、3, 3-ジメチルブチルスルホニルアミノ、2, 2-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 1-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 2-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 3-ジメチルブチルスルホニルアミノ、2, 3-ジメチルブチルスルホニルアミノ又は2-エチルブチルスルホニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基)であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ又はエチルスルホニルアミノ基(モノ- C_1-C_2 アルキルスルホニルアミノ基)であり、更により好適には、メチルスルホニルアミノ基である。

[0047] 本発明において、「モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキ

ル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ又は2-エチルブチルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_4 アルキルアミノ基)であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基(モノ- C_1-C_2 アルキルアミノ基)であり、更により好適には、メチルアミノ基である。

[0048] 本発明において、「ジ- (C_1-C_6 アルキル)アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-ブチル-N-メチルアミノ、N-イソブチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-イソペンチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルアミノ、N-ブチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-イソブチルアミノ、N-エチル-N-ペンチルアミノ又はN-エチル-N-イソペンチルアミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ- C_1-C_4 アルキルアミノ基)であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はN-エチル-N-メチルアミノ基(ジ- C_1-C_2 アルキルアミノ基)であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0049] 本発明において、「N- (C_1-C_6 アルキル) -N- (C_1-C_6 ヒドロキシアルキル)アミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」及び1個の前記「 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基」がアミノ基にそれぞれ結合した基を示し、例えば、N-(2-ヒドロキシエチル)

—N—メチルアミノ、N—(3—ヒドロキシプロピル)—N—メチルアミノ、N—エチル—N—(2—ヒドロキシエチル)アミノ、N—エチル—N—(3—ヒドロキシプロピル)アミノ、N—(2—ヒドロキシエチル)—N—プロピルアミノ又はN—(3—ヒドロキシプロピル)—N—プロピルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」及び1個の前記「 C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基」がアミノ基にそれぞれ結合した基(N—(C_1-C_4 アルキル)—N—(C_1-C_3 ヒドロキシアルキル)アミノ基)であり、より好適には、N—(2—ヒドロキシエチル)—N—メチルアミノ又はN—(3—ヒドロキシプロピル)—N—メチルアミノ基である。

[0050] 本発明において、「ジ—(C_1-C_6 ヒドロキシアルキル)アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、ジ—(2—ヒドロキシエチル)アミノ、ジ—(3—ヒドロキシプロピル)アミノ、ジ—(2—ヒドロキシプロピル)アミノ、ジ—(4—ヒドロキシブチル)アミノ、ジ—(5—ヒドロキシペンチル)アミノ、ジ—(6—ヒドロキシヘキシル)アミノ、N—(2—ヒドロキシエチル)—N—(3—ヒドロキシプロピル)アミノ、N—(2—ヒドロキシエチル)—N—(2—ヒドロキシプロピル)アミノ又はN—(4—ヒドロキシブチル)—N—(2—ヒドロキシエチル)アミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ— C_1-C_3 ヒドロキシアルキルアミノ基)であり、より好適には、ジ—(2—ヒドロキシエチル)アミノ基である。

[0051] 本発明において、「モノ— C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s—ブチルアミノカルボニル、t—ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、2—メチルブチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、1—エチルプロピルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル、4—メチルペンチルアミノカルボニル、3—メチルペンチルアミノカルボニル、2—メチルペンチルアミノカルボニル、1—メチルペンチルアミノカルボニル、3, 3—ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 2—ジメチルブチルアミノカルボニル、

ル、1, 1-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル又は2-エチルブチルアミノカルボニル基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基(モノ- C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基)であり、より好適には、メチルアミノカルボニル又はエチルアミノカルボニル基(モノ- C_1-C_2 アルキルアミノカルボニル基)であり、更により好適には、メチルアミノカルボニル基である。

[0052] 本発明において、「置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」は、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい前記「 C_6-C_{10} アリール基」を示し、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はトリフルオロメチル基でからなる群から選択される基で2位、3位又は4位が置換されていてもよいフェニル基である。

[0053] 本発明において、「置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基」は、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい前記「 C_6-C_{10} アリールオキシ基」を示し、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はトリフルオロメチル基からなる群から選択される基で2位、3位又は4位が置換されていてもよいフェニルオキシ基である。

[0054] 本発明において、「置換基群cから選択される1個の基で置換されていてもよい含窒素複素環基」は、置換基群cから選択される1個の基で置換されていてもよい前記「含窒素複素環基」を示し、例えば、3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-メチル-1-ピロリジニル、3-トリフルオロメチル-1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピラゾリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピペラジニル又は5-(1H-テトラゾリル)基であり、好適には、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル基又は5-(1H-テトラゾリル)基である。

[0055] 本発明において、「置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基」は、置

換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい前記「C₆-C₁₀ アリール基」を示し、R¹においては、好適には、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基、C₁-C₄ ハロゲン化アルキル基、C₁-C₄ アルコキシ基、C₁-C₄ ハロゲン化アルコキシ基及びC₂-C₅ アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC₆-C₁₀ アリール基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、C₁-C₄ アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁-C₄ アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルカルボニル基からなる群から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニル基であり、更により好適には、フェニル基；フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されているフェニル基；又は、フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基であり、特に好適には、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基又は2-メトキシ-5-メチルフェニル基であり、R²においては、好適には、ハロゲン原子、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₂ ハロゲン化アルキル基、C₁-C₆ アルコキシ基、カルボキシ基、C₂-C₇ アルコキシカルボニル基、モノ-C₂-C₇ アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいC₆-C₁₀ アリール基であり、より好適には、ハロゲン原子、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₂ ハロゲン化アルキル基、C₁-C₆ アルコキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよいフェニル基であり、更により好適には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位、2位及び5位、若しくは、2位及び4位が置換されているフェニル基；又は、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカル

ボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で2位が置換されているフェニル基であり、特に好適には、2,6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基である。

[0056] 本発明において、「置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基」は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよい前記「複素環基」を示し、 R^1 においては、好適には、独立に1又は2個の C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい5員複素環基又は二環式複素環基であり、より好適には、チエニル基であり、更により好適には、2-チエニル基であり、 R^2 においては、好適には、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよい6員芳香族複素環基又はハロゲン原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよい縮合二環式複素環基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で3位が置換されている2-ピリジル基、塩素原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1又は2個の基で置換されている1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラニル基、1-インドリル基若しくは1-インドリニル基であり、更により好適には、3-クロロ-2-ピリジル基、7-クロロ-1-インドリル基、2-オキソ-1-インドリニル基、又は7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラニル基である。

[0057] 本発明において、「置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_7-C_{16} アラルキル基」は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい前記「 C_7-C_{16} アラルキル基」を示し、好適には、

ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、モノ- C_2-C_3 アルキルカルボニルアミノ基、ジ- C_1-C_2 アルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基及びフェニルオキシ基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよいベンジル基又は1-フェニルエチル基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、カルボキシル基、アミノ基若しくはニトロ基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位が置換されているベンジル基; フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基若しくはトリフルオロメチル基からなる群から選択される基で2位が置換されているベンジル基; 又は1-フェニルエチル基であり、更により好適には、2-フルオロフェニルメチル基、2, 6-ジフルオロフェニルメチル又は1-フェニルエチル基であり、特に好適には、1-フェニルエチル基である。

[0058] 本発明において、好適な一般式(I)は一般式(Ia)である。

[0059] 本発明において、好適な R^1 はハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基; 独立に1乃至3個の C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい複素環基; C_1-C_6 アルキル基; ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_7-C_{14} アラルキル基; 又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であり、より好適な R^1 はフッ素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルカルボニル基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはナフチル基; 独立に1若しくは2個の C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基若しくは縮合二環式複素環基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_{14} アラルキル基; 又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であり、更により好適な R^1 はフェニル基; フッ素原子、

塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されているフェニル基; フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基; チエニル基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_8 アラルキル基; 又は1個のフェニル基で置換されていて、もよい C_3-C_6 シクロアルキル基であり、特に好適な R^1 はフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、 n -ヘキシル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルシクロプロピル基である。

[0060] 本発明において、好適な R^2 はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基; 又はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基、5-(1H-テトラゾリル)基及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基であり、より好適な R^2 はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはピリジル基; 又はハロゲン原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい縮合二環式複素環基であり、更により好適な R^2 はフッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位、2位及び5位、若しくは、2位及び4位が置換されているフェニル基; フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシ

ル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で2位が置換されているフェニル基；フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で3位が置換されている2-ピリジル基；又は塩素原子及びオキシ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されている1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラン基、1-インドリル基若しくは1-インドリニル基であり、特に好適なR²は2,6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基である。

[0061] 本発明において、好適なR³は水素原子である。

[0062] 本発明において、好適なR⁴は水素原子である。

[0063] 本発明において、好適なAはビニレン基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子若しくは硫黄原子に置き換わっていてもよいC₂-C₄アルキレン基であり、より好適なAはビニレン基、エチレン基、メチレンオキシ基又はメチレンチオ基であり、更により好適なAはビニレン基、エチレン基又はメチレンチオ基であり、特に好適なAはビニレン基又はエチレン基である。

[0064] 本発明において、好適なQは式-N(Me)-で表わされる基である。

[0065] 本発明において、好適なTは窒素原子である。

[0066] 本発明において、好適なUは式=CH-で表わされる基である。

[0067] 本発明において、好適なVは式=CH-で表わされる基である。

[0068] 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)を有するウレア誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0069] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等

の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0070] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0071] 本発明の一般式(I)を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0072] 本発明の一般式(I)を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0073] 本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1、表2及び表3に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。

下記表1乃至表3における、略号の意味は以下のとおりである。

$-CH_2-$:メチレン基

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$:エチレン基

(E)- $\text{CH}=\text{CH}-$:(E)-ビニレン基

$-\text{CH}_2-\text{S}-$:メチレンチオ基

Me:メチル基

Et:エチル基

i-Pr:i-プロピル基

n-Bu:n-ブチル基

t-Bu:t-ブチル基

n-Hex:n-ヘキシル基

CycHex:シクロヘキシル基

2-Ph-CycPr:2-フェニルシクロプロピル基

Ph:フェニル基

1-Naph:1-ナフチル基

Bn:ベンジル基

1-Ph-Et:1-フェニルエチル基

2-F-Ph:2-フルオロフェニル基

3-F-Ph:3-フルオロフェニル基

2-Cl-Ph:2-クロロフェニル基

2-Me-Ph:o-トルイル基

2-i-Pr-Ph:2-(i-プロピル)フェニル基

4-n-Bu-Ph:4-(n-ブチル)フェニル基

$2-\text{CF}_3-\text{Ph}$:2-トリフルオロメチルフェニル基

2-OMe-Ph:2-メトキシフェニル基

4-On-Bu-Ph:4-(n-ブトキシ)フェニル基

$4-\text{OCF}_3-\text{Ph}$:4-トリフルオロメトキシフェニル基

4-COMe-Ph:4-アセチルフェニル基

2,4-di-F-Ph:2, 4-ジフルオロフェニル基

5-F-2-Me-Ph:5-フルオロ-2-メチルフェニル基

2,6-di-Cl-Ph: 2, 6-ジクロロフェニル基

2-COOH-6-Cl-Ph: 2-カルボキシ-6-クロロフェニル基

2-Cl-6-(5-tetra)-Ph: 2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基

2,6-di-Me-Ph: 2, 6-ジメチルフェニル基

2-OMe-5-Me-Ph: 2-メトキシ-5-メチルフェニル基

2-Pyr: 2-ピリミジニル基

3-CF₃-2-Py: 3-トリフルオロメチル-2-ピリジル基

3,5-di-Me-4-Isoxa: 3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル基

2-Thi: 2-チエニル基

5-Dioxo: 5-ベンゾ[1,3]ジオキソリル基

7-Cl-1-Indoly: 7-クロロ-1-インドリル基

2-oxo-1-Indolin: 2-オキソ-1-インドリニル基

7-Cl-3-oxo-1-Isoben: 7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラニル基

N: 窒素原子

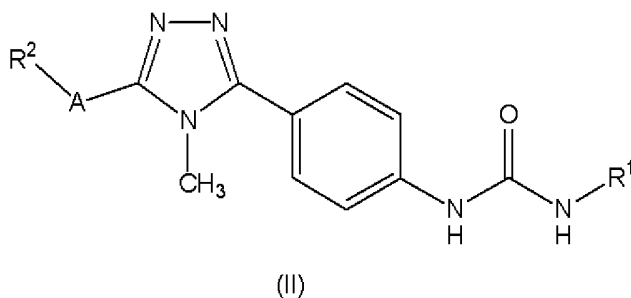
S: 硫黄原子

CH: 式=CH-で表わされる基

NMe: 式-NMe-で表わされる基。

(表1)

[0074] [化3]



[0075]

化合物	R ²	A	R ¹
番号			
1-1	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph

1-2	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Me-Ph
1-3	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-CF ₃ -Ph
1-4	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-5	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-6	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-7	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-8	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-Me-Ph
1-9	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-CF ₃ -Ph
1-10	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-11	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Me-Ph
1-12	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-CF ₃ -Ph
1-13	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-14	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-15	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-16	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-17	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-Me-Ph
1-18	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-CF ₃ -Ph
1-19	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-20	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Me-Ph
1-21	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-CF ₃ -Ph
1-22	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-23	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-24	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-25	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-26	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-Me-Ph
1-27	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{S}-$	2-CF ₃ -Ph
1-28	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-OMe-5-Me-Ph
1-29	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Me-Ph

1-30	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph
1-31	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-32	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-33	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-34	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	2-OMe-5-Me-Ph
1-35	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	2-Me-Ph
1-36	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	2-CF ₃ -Ph
1-37	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	n-Hex
1-38	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	n-Hex
1-39	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	n-Hex
1-40	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	n-Hex
1-41	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	n-Hex
1-42	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	n-Hex
1-43	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	n-Hex
1-44	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	n-Hex
1-45	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -S-	n-Hex
1-46	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	n-Hex
1-47	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	n-Hex
1-48	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	n-Hex
1-49	2-Cl-6-CN-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-50	2-Cl-6-CN-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Ph
1-51	2-Cl-6-CN-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph
1-52	2-Cl-6-CN-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-53	2-Cl-6-CN-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-54	2-Cl-6-CN-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-55	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-56	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Ph
1-57	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph

1-58	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-59	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	(E)-CH=CH-	2-Me-Ph
1-60	2-Cl-6-(5-tetra)-Ph	(E)-CH=CH-	2-CF ₃ -Ph
1-61	2-Pyr	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-62	2-Pyr	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-63	2-Pyr	-CH ₂ -S-	2-OMe-5-Me-Ph
1-64	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
1-65	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
1-66	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,5-di-OMe-Ph
1-67	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,5-di-OMe-Ph
1-68	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	5-F-2-Me-Ph
1-69	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-F-2-Me-Ph
1-70	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	t-Bu
1-71	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	t-Bu
1-72	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OCF ₃ -Ph
1-73	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-OCF ₃ -Ph
1-74	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-CF ₃ -Ph
1-75	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-CF ₃ -Ph
1-76	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,4-di-F-Ph
1-77	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,4-di-F-Ph
1-78	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-i-Pr-Ph
1-79	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-i-Pr-Ph
1-80	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-F-Ph
1-81	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-82	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Ph-CycPr
1-83	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Ph-CycPr
1-84	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	Et
1-85	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Et

1-86	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-OMe-Ph
1-87	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-OMe-Ph
1-88	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Ph
1-89	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Ph
1-90	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	n-Bu
1-91	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	n-Bu
1-92	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-OMe-Ph
1-93	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-Ph
1-94	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1-Ph-Et
1-95	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	1-Ph-Et
1-96	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	i-Pr
1-97	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	i-Pr
1-98	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,6-di-Me-Ph
1-99	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Me-Ph
1-100	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CycHex
1-101	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CycHex
1-102	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Bn
1-103	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Bn
1-104	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-F-Ph
1-105	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-F-Ph
1-106	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,3-di-Cl-Ph
1-107	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,3-di-Cl-Ph
1-108	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-109	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-110	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1-Naph
1-111	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	1-Naph
1-112	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-Cl-Ph
1-113	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-Cl-Ph

1-114	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Et-Ph
1-115	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Et-Ph
1-116	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-OMe-Ph
1-117	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-OMe-Ph
1-118	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-i-Pr-Ph
1-119	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-i-Pr-Ph
1-120	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Dioxo
1-121	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Dioxo
1-122	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-123	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-124	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Thi
1-125	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Thi
1-126	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-Me-Ph
1-127	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-Me-Ph
1-128	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-CF ₃ -Ph
1-129	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-CF ₃ -Ph
1-130	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Cl-Ph
1-131	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-Ph
1-132	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,6-di-Cl-Ph
1-133	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Cl-Ph
1-134	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-COMe-Ph
1-135	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-COMe-Ph
1-136	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-On-Bu-Ph
1-137	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-On-Bu-Ph
1-138	2,6-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-n-Bu-Ph
1-139	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-n-Bu-Ph
1-140	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
1-141	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-5-CF ₃ -Ph

1-142	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,5-di-OMe-Ph
1-143	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,5-di-OMe-Ph
1-144	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-F-2-Me-Ph
1-145	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-F-2-Me-Ph
1-146	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	t-Bu
1-147	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	t-Bu
1-148	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-OCF ₃ -Ph
1-149	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-OCF ₃ -Ph
1-150	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-CF ₃ -Ph
1-151	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-CF ₃ -Ph
1-152	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,4-di-F-Ph
1-153	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,4-di-F-Ph
1-154	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-i-Pr-Ph
1-155	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-i-Pr-Ph
1-156	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-157	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-158	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Ph-CycPr
1-159	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Ph-CycPr
1-160	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Et
1-161	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Et
1-162	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-OMe-Ph
1-163	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-OMe-Ph
1-164	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Ph
1-165	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Ph
1-166	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	n-Bu
1-167	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	n-Bu
1-168	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-OMe-Ph
1-169	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-Ph

1-170	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1-Ph-Et
1-171	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	1-Ph-Et
1-172	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	i-Pr
1-173	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	i-Pr
1-174	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,6-di-Me-Ph
1-175	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Me-Ph
1-176	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CycHex
1-177	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CycHex
1-178	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Bn
1-179	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	Bn
1-180	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-F-Ph
1-181	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-F-Ph
1-182	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,3-di-Cl-Ph
1-183	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,3-di-Cl-Ph
1-184	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-185	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-186	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1-Naph
1-187	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	1-Naph
1-188	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-Cl-Ph
1-189	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-Cl-Ph
1-190	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Et-Ph
1-191	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Et-Ph
1-192	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-OMe-Ph
1-193	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-OMe-Ph
1-194	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-i-Pr-Ph
1-195	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-i-Pr-Ph
1-196	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Dioxo
1-197	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Dioxo

1-198	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-199	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-200	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Thi
1-201	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Thi
1-202	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-Me-Ph
1-203	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-Me-Ph
1-204	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-CF ₃ -Ph
1-205	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	3-CF ₃ -Ph
1-206	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Cl-Ph
1-207	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-Ph
1-208	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,6-di-Cl-Ph
1-209	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Cl-Ph
1-210	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-COMe-Ph
1-211	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-COMe-Ph
1-212	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-On-Bu-Ph
1-213	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-On-Bu-Ph
1-214	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-n-Bu-Ph
1-215	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	4-n-Bu-Ph
1-216	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
1-217	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
1-218	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2,5-di-OMe-Ph
1-219	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2,5-di-OMe-Ph
1-220	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-F-2-Me-Ph
1-221	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	5-F-2-Me-Ph
1-222	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	t-Bu
1-223	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	t-Bu
1-224	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4-OCF ₃ -Ph
1-225	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-OCF ₃ -Ph

1-226	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-CF ₃ -Ph
1-227	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-CF ₃ -Ph
1-228	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,4-di-F-Ph
1-229	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2,4-di-F-Ph
1-230	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-i-Pr-Ph
1-231	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-i-Pr-Ph
1-232	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-F-Ph
1-233	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-234	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Ph-CycPr
1-235	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Ph-CycPr
1-236	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	Et
1-237	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	Et
1-238	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Ph
1-239	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-OMe-Ph
1-240	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph
1-241	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	Ph
1-242	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	n-Bu
1-243	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	n-Bu
1-244	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Ph
1-245	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-Ph
1-246	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Ph-Et
1-247	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	1-Ph-Et
1-248	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	i-Pr
1-249	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	i-Pr
1-250	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,6-di-Me-Ph
1-251	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Me-Ph
1-252	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CycHex
1-253	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CycHex

1-254	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	Bn
1-255	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	Bn
1-256	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3-F-Ph
1-257	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3-F-Ph
1-258	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,3-di-Cl-Ph
1-259	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2,3-di-Cl-Ph
1-260	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	5-Cl-2-OMe-Ph
1-261	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-262	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Naph
1-263	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	1-Naph
1-264	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Cl-Ph
1-265	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3-Cl-Ph
1-266	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Et-Ph
1-267	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Et-Ph
1-268	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Ph
1-269	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3-OMe-Ph
1-270	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-i-Pr-Ph
1-271	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-i-Pr-Ph
1-272	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	5-Dioxo
1-273	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	5-Dioxo
1-274	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-275	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3,5-di-Me-4-Isoxa
1-276	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Thi
1-277	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Thi
1-278	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Ph
1-279	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3-Me-Ph
1-280	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	3-CF ₃ -Ph
1-281	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	3-CF ₃ -Ph

1-282	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Ph
1-283	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-Cl-Ph
1-284	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2,6-di-Cl-Ph
1-285	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	2,6-di-Cl-Ph
1-286	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-COMe-Ph
1-287	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-COMe-Ph
1-288	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-On-Bu-Ph
1-289	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-On-Bu-Ph
1-290	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Bu-Ph
1-291	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	4-n-Bu-Ph
1-292	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-293	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	2-Me-Ph
1-294	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph
1-295	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	2-F-Ph
1-296	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	n-Hex
1-297	7-Cl-1-Indoly	-CH ₂ -	i-Pr
1-298	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-299	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	2-Me-Ph
1-300	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph
1-301	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	2-F-Ph
1-302	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	n-Hex
1-303	2-oxo-1-Indolin	-CH ₂ -	i-Pr
1-304	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-305	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	2-Me-Ph
1-306	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	2-CF ₃ -Ph
1-307	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	2-F-Ph
1-308	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	n-Hex
1-309	7-Cl-3-oxo-1-Isoben	-CH ₂ -	i-Pr

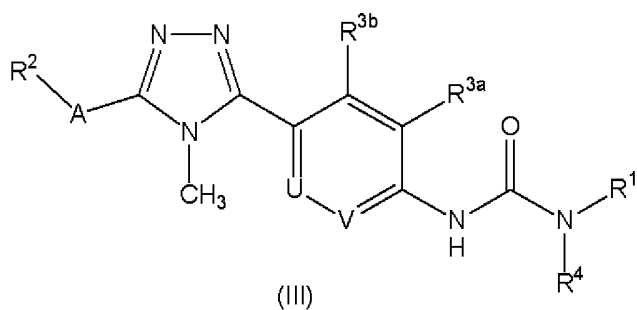
1-310	2-CF ₃ -Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-311	2-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-312	2-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-313	2-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-314	2,4-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-315	2,4-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-316	2,4-di-F-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-317	2,4-di-F-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-318	2,4-di-OMe-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-319	2,4-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-320	2,5-di-OMe-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-321	2,5-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-322	2-OMe-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-323	2-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-324	2-Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-325	2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-326	2-F-6-CF ₃ -Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-327	2-F-6-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-328	4-OMe-2-Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-329	4-OMe-2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-330	2-F-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-5-Me-Ph
1-331	2-F-Ph	(E)-CH=CH-	2-OMe-5-Me-Ph
1-332	2-CF ₃ -Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-F-Ph
1-333	2-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-334	2-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-F-Ph
1-335	2-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-336	2,4-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	2-F-Ph
1-337	2,4-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph

1-338	2,4-di-F-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-339	2,4-di-F-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-340	2,4-di-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-341	2,4-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-342	2,5-di-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-343	2,5-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-344	2-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-345	2-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-346	2-Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-347	2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-348	2-F-6-CF ₃ -Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-349	2-F-6-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-350	4-OMe-2-Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-351	4-OMe-2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-352	2-F-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2-F-Ph
1-353	2-F-Ph	(E)-CH=CH-	2-F-Ph
1-354	2-CF ₃ -Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-355	2-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-356	2-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-357	2-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-358	2,4-di-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-359	2,4-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-360	2,4-di-F-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-361	2,4-di-F-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-362	2,4-di-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-363	2,4-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-364	2,5-di-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-365	2,5-di-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph

1-366	2-OMe-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-367	2-OMe-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-368	2-Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-369	2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-370	2-F-6-CF ₃ -Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-371	2-F-6-CF ₃ -Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-372	4-OMe-2-Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-373	4-OMe-2-Me-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph
1-374	2-F-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5-Cl-2-OMe-Ph
1-375	2-F-Ph	(E)-CH=CH-	5-Cl-2-OMe-Ph

(表2)

[0076] [化4]

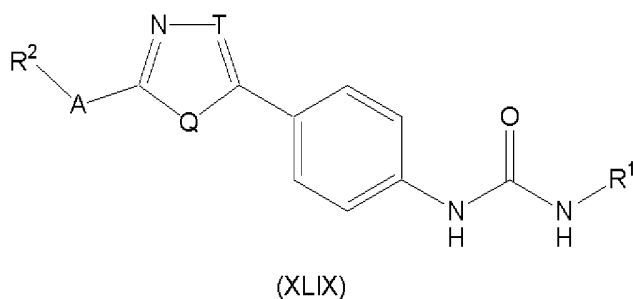


化合物 番号	R ²	A	U	V	R ^{3b}	R ^{3a}	R ⁴	R ¹
2-1	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	N	CH	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-2	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-3	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	Me	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-4	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	F	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-5	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	Me	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-6	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	F	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-7	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	H	Me	2-OMe-5-Me-Ph
2-8	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	N	CH	H	H	H	2-Me-Ph
2-9	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	N	H	H	H	2-Me-Ph
2-10	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	Me	H	H	2-Me-Ph
2-11	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	F	H	H	2-Me-Ph
2-12	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	Me	H	2-Me-Ph
2-13	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	F	H	2-Me-Ph
2-14	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	H	Me	2-Me-Ph
2-15	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	N	CH	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-16	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-17	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	Me	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-18	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	F	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-19	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	Me	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-20	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	F	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-21	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	H	Me	2-OMe-5-Me-Ph
2-22	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	N	CH	H	H	H	2-Me-Ph
2-23	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	N	H	H	H	2-Me-Ph
2-24	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	Me	H	H	2-Me-Ph
2-25	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	F	H	H	2-Me-Ph
2-26	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	Me	H	2-Me-Ph
2-27	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	F	H	2-Me-Ph
2-28	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	H	Me	2-Me-Ph
2-29	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	N	CH	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-30	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-31	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	Me	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-32	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	F	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-33	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	Me	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-34	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	F	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-35	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	H	Me	2-OMe-5-Me-Ph
2-36	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	N	CH	H	H	H	2-Me-Ph
2-37	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	N	H	H	H	2-Me-Ph
2-38	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	Me	H	H	2-Me-Ph
2-39	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	F	H	H	2-Me-Ph
2-40	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	Me	H	2-Me-Ph
2-41	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	F	H	2-Me-Ph
2-42	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	CH	CH	H	H	Me	2-Me-Ph
2-43	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	N	CH	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-44	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-45	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	Me	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-46	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	F	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-47	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	Me	H	2-OMe-5-Me-Ph

2-48	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	F	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-49	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	H	Me	2-OMe-5-Me-Ph
2-50	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	N	CH	H	H	H	2-Me-Ph
2-51	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	N	H	H	H	2-Me-Ph
2-52	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	Me	H	H	2-Me-Ph
2-53	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	F	H	H	2-Me-Ph
2-54	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	Me	H	2-Me-Ph
2-55	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	F	H	2-Me-Ph
2-56	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	CH	CH	H	H	Me	2-Me-Ph
2-57	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	CH	CH	H	H	Me	Ph
2-58	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-59	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-60	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-61	2-Cl-6-CONHMe-Ph	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-62	2-CONH ₂ -6-Cl-Ph	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-63	2-Pyr	-CH ₂ -S-	CH	N	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph
2-64	3-CF ₃ -2-Py	-CH ₂ -CH ₂ -	N	CH	H	H	H	2-OMe-5-Me-Ph

(表3)

[0077] [化5]



[0078]

化合物番号	R ²	A	Q	T	R ¹
3-1	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	2-F-Ph
3-2	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-3	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-4	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-5	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-F-Ph
3-6	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-7	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph

3-8	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-9	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	2-F-Ph
3-10	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-11	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-12	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-13	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-F-Ph
3-14	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-15	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-16	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-17	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	2-F-Ph
3-18	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-19	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-20	2,6-di-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	2-OMe-5-Me-Ph
3-21	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-F-Ph
3-22	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-23	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-24	2,6-di-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-OMe-5-Me-Ph
3-25	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	2-F-Ph
3-26	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-27	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-28	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-29	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-F-Ph
3-30	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-31	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-32	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-33	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	2-F-Ph
3-34	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-35	2-COOH-6-Cl-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph

3-36	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-37	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-F-Ph
3-38	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-39	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-40	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-41	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	N	2-F-Ph
3-42	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-43	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-44	2-COOH-6-Cl-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	N	2-OMe-5-Me-Ph
3-45	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-F-Ph
3-46	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-47	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-48	2-COOH-6-Cl-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-OMe-5-Me-Ph
3-49	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	NMe	CH	2-F-Ph
3-50	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-51	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-52	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-53	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-F-Ph
3-54	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-F-2-Me-Ph
3-55	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-56	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	NMe	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-57	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	CH	2-F-Ph
3-58	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-59	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph
3-60	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-61	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-F-Ph
3-62	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-F-2-Me-Ph
3-63	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	5-Cl-2-OMe-Ph

3-64	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	CH	2-OMe-5-Me-Ph
3-65	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	2-F-Ph
3-66	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-67	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-68	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N	2-OMe-5-Me-Ph
3-69	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-F-Ph
3-70	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-F-2-Me-Ph
3-71	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	5-Cl-2-OMe-Ph
3-72	2-Cl-6-CO ₂ Me-Ph	(E)-CH=CH-	S	N	2-OMe-5-Me-Ph

[0079] 表1乃至表3において、好適な化合物は化合物番号1-1、1-5、1-6、1-13、1-14、1-15、1-19、1-22、1-23、1-24、1-31、1-32、1-33、1-37、1-38、1-49、1-55、1-65、1-67、1-69、1-71、1-73、1-75、1-77、1-79、1-80、1-81、1-83、1-85、1-87、1-89、1-91、1-93、1-95、1-96、1-97、1-99、1-101、1-103、1-105、1-107、1-109、1-111、1-113、1-115、1-117、1-119、1-121、1-123、1-125、1-127、1-129、1-131、1-133、1-135、1-137、1-139、1-295、1-311、1-313、1-317、1-325、2-1、2-2、2-15、2-58、2-60、2-62、2-64、3-1、3-3、3-4、3-5、3-7、3-8、3-16、又は3-24であり、

より好適な化合物は、化合物番号1-1、1-5、1-6、1-13、1-14、1-15、1-19、1-22、1-24、1-31、1-32、1-38、1-55、1-69、1-71、1-77、1-80、1-81、1-83、1-85、1-87、1-89、1-91、1-93、1-95、1-97、1-101、1-105、1-109、1-125、1-131、1-311、1-313、1-317、1-325、2-1、2-2、2-15、2-58、2-60、2-62、2-64、3-1、3-3、3-4、3-5、3-7、3-8、3-16、又は3-24であり、

更により好適な化合物は、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-1)、

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア(化合物番号1-6)、

3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチ

ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸(化合物番号1-13)、
3-クロロ-2-[2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル(化合物番号1-19)、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル(化合物番号1-22)、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド(化合物番号1-31)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア(化合物番号1-38)、
1-[4-(5-{2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-55)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア(化合物番号1-69)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(化合物番号1-77)、
1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号1-80)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号1-81)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フェニル-シクロプロピル)ウレア(化合物番号1-83)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-フェニルウレア(化合物番号1-89)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア(化合物番号1-95)、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-

イル}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-105)、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-109)、
N-(4-{5-[(E)-2-(2-トリフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-311)、
N-(4-{5-[(E)-2-(2-クロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-313)、
N-(4-{5-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-317)、
N-(4-{5-[(E)-2-(2-メチルフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-325)、
1-(6-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号2-1)、
1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号2-2)、
1-(6-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号2-15)、
1-{5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号2-58)、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸 (化合物番号2-60)、
、
3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド (化合物番号2-62)、
、
1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-(6-{4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)ウレア (化合物番号2-64)、

1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号3-1)、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア(化合物番号3-3)、
1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号3-4)、
1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号3-5)、
1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア(化合物番号3-7)、
1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号3-8)、
1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]チアゾール-5-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号3-16)、又は
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号3-24)
であり、

特に好適な化合物は、

1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア(化合物番号1-6)、
3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル(化合物番号1-22)、
1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号1-80)、又は
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア(化合物番号1-81)
である。

発明の効果

[0080] 本発明の一般式(I)で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩は、優れたDGAT阻害作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における下記の疾患:肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、及び糖尿病性動脈硬化症からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。また、本発明により提供される一般式(I)で表わされる新規な化合物またはその薬理上許容される塩は、優れたDGAT阻害作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における上記の疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。好ましい疾患としては、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、及び動脈硬化症からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、及び冠動脈疾患からなる群から選ばれる疾患であり、より好適には、肥満、肥満症、又は肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、糖尿病、又は動脈硬化症であり、さらに好適には、肥満または肥満症である。好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

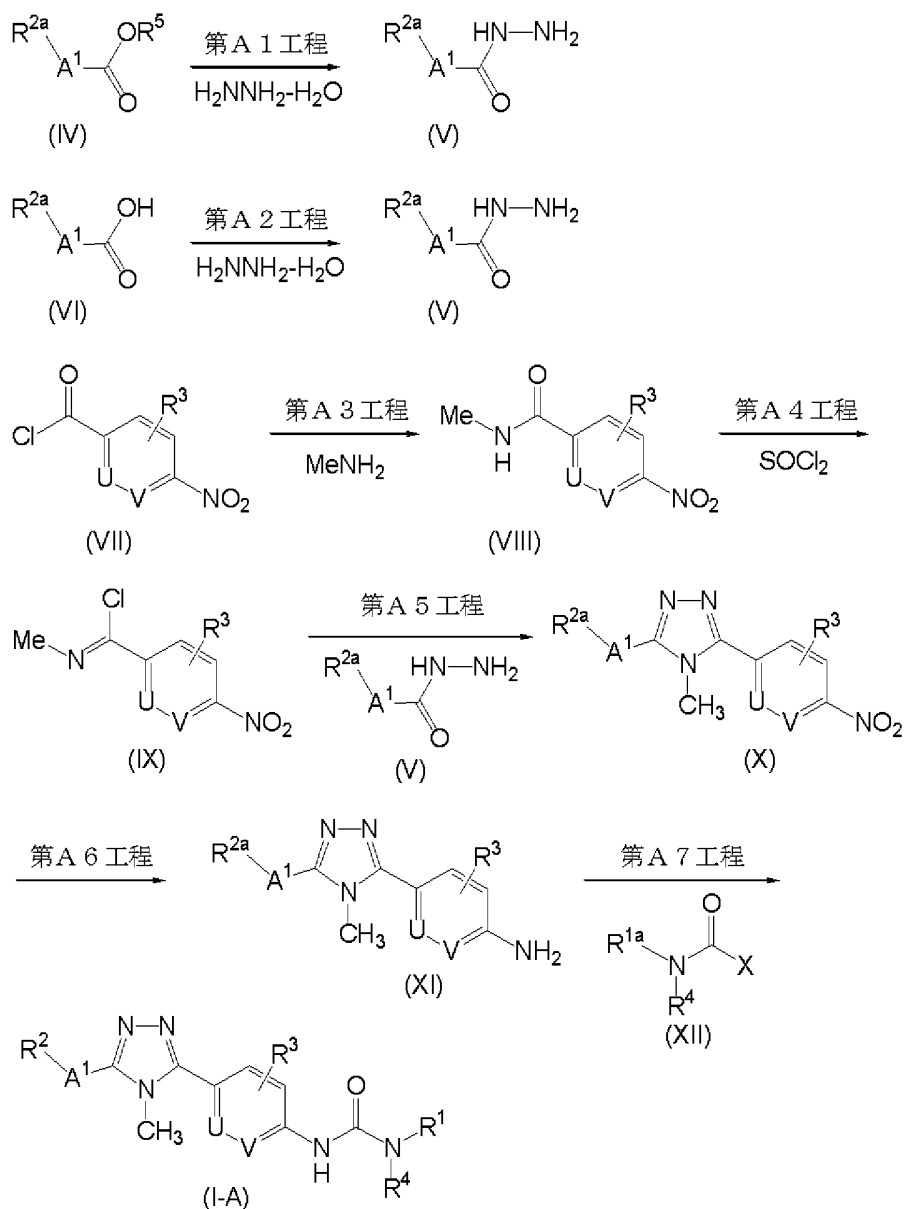
[0081] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造すること

ができる。

[0082] A法は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する方法である。

[0083] [化6]

A法



[0084] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、U及びVは、前述したものと同意義を示し、 R^{1a} 及び R^{2a} は、 R^1 及び R^2 の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、 R^1 及び R^2 の基の定義における基と同様の基を示し、 R^5 は、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基(好適には、メチル基又はエチル基である。)を示し、 A^1 は、メチレン基、ビニレ

ン基、酸素原子、硫黄原子、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子若しくは硫黄原子に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基を示し、Xは、ハロゲン原子(好適には、塩素原子である。)を示す。

[0085] 第A1工程

本工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程である。

[0086] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(IV)を有する化合物をヒドラジン水和物と反応させことにより行なわれる。

[0087] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類であり、好適には、エタノールである。

[0088] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、室温乃至150℃であり、好適には、溶媒の還流温度である。

[0089] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0090] 第A2工程

本工程は、第A1工程とは別途に一般式(V)を有する化合物を製造する工程である。

[0091] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、一般式(VI)を有する化合物を、ヒドラジン水和物と反応させることにより行なわれる。

[0092] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり、好適には、ジクロロメタンである。

[0093] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、

(1)ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジドのようなリン酸エステル

類と下記塩基の組み合わせ；

(2) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(塩酸塩を含む)のようなカルボジイミド類；上記カルボジイミド類と下記塩基の組み合わせ；上記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ類の組み合わせ；

(3) 2,2'-ジピリジル ジスルフィド、2,2'-ジベンゾチアゾリル ジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組み合わせ；

(4) N,N'-ジスクシンイミジル カーボネート、ジエチルピロカーボネート、ジ-2-ピリジル カーボネート、S,S'-ビス(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ジチオカーボネートのようなカーボネート類；

(5) N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフォニッククロリドのようなホスフォニッククロリド類；

(6) N,N'-ジスクシンイミジルオキサレート、N,N'-ジフタルイミジルオキサレート、N,N'-ビス(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミジル)オキサレート、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル)オキサレート、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル)オキサレート、1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキサレートのようなオキサレート類；

(7) 上記ホスフィン類と、アゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸エステル類、もしくは、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボキシイミド類、の組み合わせ；上記ホスフィン類と下記塩基の組み合わせ；

(8) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホネートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホネート類；

(9) ジ-2-ピリジル ジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；

(10) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

- (11) 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、2-ブロモ-1-エチルピリジニウム クロリドのような2-ハロゲノ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類；
- (12) 1, 1'-オキサリルジイミダゾール、N,N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；
- (13) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲノ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；
- (14) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル-ベンゾチアゾール-2-セロン類；
- (15) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；
- (16) クロロスルホニル イソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；
- (17) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；
- (18) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組み合わせ；又は、
- (19) N,N,N',N'-テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのようなN,N,N',N'-テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類であり、
- 好適には、カルボニルジイミダゾール(CDI)である。

[0094] 上記縮合剤との組み合わせで使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；または、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンである。

[0095] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至60℃であり、好ましくは室温である。

[0096] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等に

より異なるが、通常、30分間乃至20時間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

[0097] 第A3工程

本工程は、一般式(VIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0098] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VII)を有する化合物をメチルアミンと反応させることにより行なわれる。

[0099] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンのようなケトン類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はN,N-ジメチルアセトアミドである。

[0100] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩;又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であ

り、より好適には、ピリジン又はN,N-ジメチルアニリンである。

[0101] 本工程においては、不活性溶媒を用いずに、有機塩基類を溶媒として用いて反応を行ってもよい。

[0102] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には、0℃乃至50℃である。

[0103] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0104] 第A4工程

本工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程である。

[0105] 本工程は、不活性溶媒中または不活性溶媒を使用しないで、一般式(VIII)を有する化合物を、チオニルクロリドと反応させる、Journal; Mills, John E.; Cosgrove, Robin M.; Shah, Rekha D.; Maryanoff, Cynthia A.; Paragamian, Vasken; JOCEAH; J.Org. Chem.; EN; 49; 3; 1984; 546-547.の方法に準じて行われる。

[0106] 第A5工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0107] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(IX)を有する化合物を、塩基の存在下、上記第A1工程又は第A2工程で得られた一般式(V)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0108] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、トルエンである。

[0109] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩;又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニ

リン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0110] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C であり、好ましくは溶媒の還流温度である。

[0111] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至40時間であり、好適には、10時間乃至30時間である。

[0112] 第A6工程

本工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程である。

[0113] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(X)を有する化合物を、酸の存在下、還元剤と反応させることにより行なわれる。

[0114] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコールのようなアルコール類であり、好適には、メタノールである。

[0115] 本工程において使用される還元剤は、例えば、亜鉛、錫又は鉄のような金属であり、好適には、亜鉛である。

[0116] 本工程において使用される酸は、例えば、塩酸のような鉱酸類又は酢酸のような有機酸類であり、好適には、酢酸である。

[0117] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 100°C であり、好ましくは溶媒の還流温度である。

[0118] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至2時間である。

[0119] 本工程における反応は、パラジウム-炭素のようなパラジウム類、または、酸化白金(IV)等の触媒存在下、水素雰囲気下で行うこともできる。

[0120] 第A7工程

本工程は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する工程である。

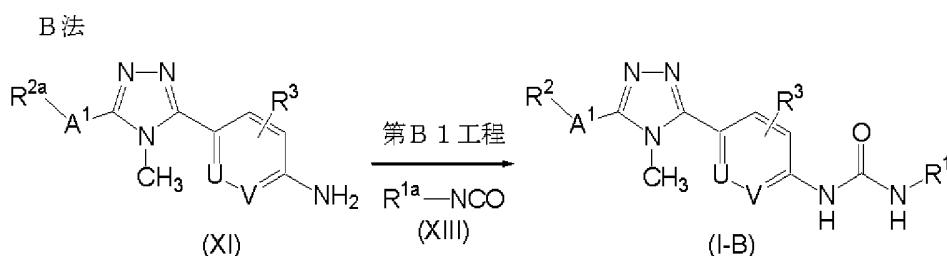
- [0121] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XII)を有する化合物と反応させた後、所望により R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。
- [0122] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はN,N-ジメチルアセトアミドである。
- [0123] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であり、より好適には、ピリジン又はN,N-ジメチルアニリンである。
- [0124] 本工程においては、不活性溶媒を用いずに、有機塩基類を溶媒として用いて反応を行ってもよい。

[0125] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 120°C であり、好適には、室温乃至 100°C である。

[0126] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至30時間であり、好適には、10時間乃至20時間である。

[0127] B法は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する方法である。

[0128] [化7]



[0129] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 U 及び V は、前述したものと同意義を示す。

[0130] 第B1工程

本工程は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する工程である。

[0131] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、上記A法第A6工程で得られた一般式(XI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIII)を有する化合物と反応させた後、所望により R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0132] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；

アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はN,N-ジメチルアセトアミドである。

[0133] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であり、より好適には、ピリジン又はN,N-ジメチルアニリンである。

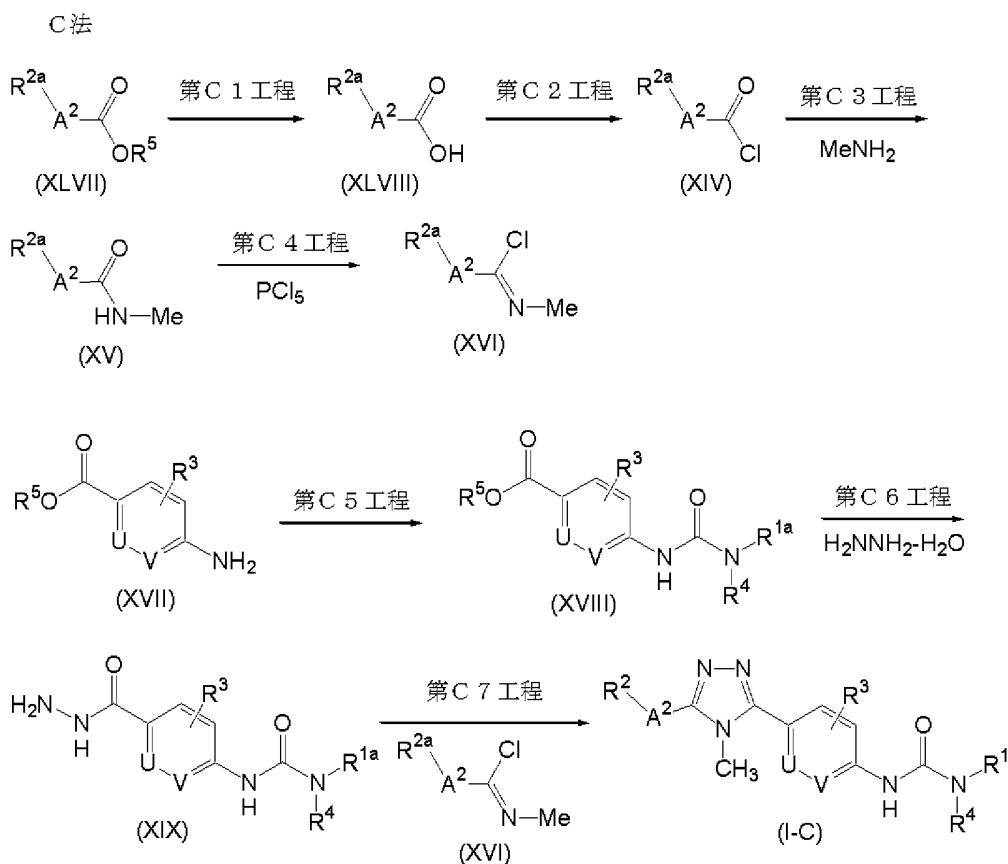
[0134] 本工程においては、不活性溶媒を用いずに、有機塩基類を溶媒として用いて反応を行ってもよい。

[0135] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には、室温である。

[0136] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至30時間であり、好適には、10時間乃至20時間である。

[0137] C法は、A法及びB法とは別途に、一般式(I-A)及び(I-B)を有する化合物のうち、A¹がA²を示す一般式(I-C)を有する化合物を製造する方法である。

[0138] [化8]



[0139] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 U 及び V は、前述したものと同意義を示し、 A^2 は、メチレン基、ビニレン基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子若しくは硫黄原子に置き換わっていてもよい $C_2 - C_4$ アルキレン基を示す。

[0140] 第C1工程

本工程は、一般式(XLVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0141] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XLVII)を有する化合物を塩基と反応させることにより行なわれる。

[0142] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール、イソブタノール、 t -ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロ

ソルブのようなアルコール類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、メタノール、テトラヒドロフラン又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、80:20である。)とすることができる。

[0143] 本工程においては、不活性溶媒を用いずに、水のみを溶媒として用いて反応を行ってもよい。

[0144] 本工程において使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物の水溶液であり、好適には、水酸化ナトリウムの水溶液である。

[0145] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には、40℃乃至80℃である。

[0146] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、10時間乃至24時間である。

[0147] 第C2工程

本工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0148] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XLVIII)を有する化合物を、N, N-ジメチルホルムアミドの存在下又は非存在下(好適には、存在下)、塩素化剤と反応させることにより行なわれる。

[0149] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;アセトニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;又は、ベンゼン、トルエン、キシレン

のような芳香族炭化水素類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0150] 本工程において使用される塩素化剤は、例えば、塩酸のような無機酸；塩素のようなハロゲン分子類；三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンのようなリン試薬類；塩化オキサリルのような塩化物；塩化チオニル、トルエンスルホン酸クロリドのようなスルフィン酸試薬類；又は、塩化スルホニルのようなスルホン酸試薬類であり、好適には、塩化物であり、より好適には、塩化オキサリルである。

[0151] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至130℃であり、好適には、10℃乃至80℃である。

[0152] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

[0153] 第C3工程

本工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程である。

[0154] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、一般式(XIV)を有する化合物をメチルアミンと反応させることにより前記A法の第A3工程と同様に行われる。

[0155] 第C4工程

本工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0156] 本工程は、窒素圧下、不活性溶媒中、一般式(XV)を有する化合物を、塩素化剤と反応させることにより行われる。

[0157] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類であり、好適には、クロロホルムである。

[0158] 本工程において使用される塩素化剤は、例えば、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンのようなリン試薬類であり、好適には、五塩化リンである。

[0159] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なる

が、通常、30℃乃至160℃であり、好適には、50℃乃至120℃である。

[0160] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

[0161] 第C5工程

本工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0162] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XVII)を有する化合物を前記A法の第A7工程又は前記B法の第B1工程と同様に反応させることにより行われる。

[0163] 第C6工程

本工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0164] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XVIII)を有する化合物をヒドラジン水和物と反応させることにより前記A法の第A1工程と同様に行われる。

[0165] 第C7工程

本工程は、一般式(I-C)を有する化合物を製造する工程である。

[0166] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XIX)を有する化合物を、上記C法第C4工程で得られた一般式(XVI)を有する化合物と反応させた後、所望により R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0167] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリ

ジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、クロロホルムである。

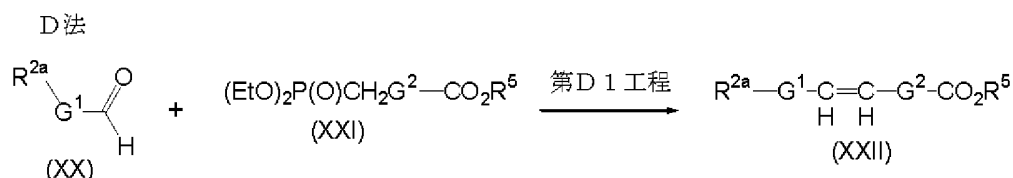
[0168] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類であり、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0169] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には、溶媒の還流温度である。

[0170] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至40時間であり、好適には、10時間乃至20時間である。

[0171] D法は、前記A法の原料化合物である一般式(IV)を有する化合物及びC法の原料化合物である一般式(XLVII)を有する化合物のうち、A¹及びA²が、ビニレン基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基に置き換わっているC₂-C₄アルキレン基を示す一般式(XXII)を有する化合物を製造する方法である。

[0172] [化9]



[0173] 本発明において、R⁵及びR^{2a}は、前述したものと同意義を示し、G¹及びG²は、同時に単結合を示すか又は式-G¹-CH=CH-G²-で表わされる基として、主鎖のメチレン基の1つがビニレン基に置き換わっているC₂-C₄アルキレン基を示す。

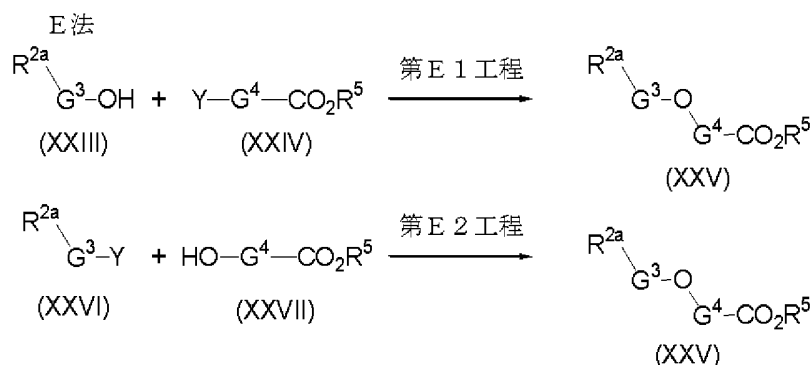
[0174] 第D1工程

本工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。

- [0175] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXI)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。
- [0176] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、テトラヒドロフラン又はエタノールである。
- [0177] 本工程において使用される活性メチレン化合物は、通常、 α , β -不飽和カルボン酸化合物の合成に用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、一般式(XXI)を有する活性メチレン化合物である。
- [0178] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類であり、好適には、炭酸カリウム又は水素化ナトリウムである。
- [0179] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -78°C 乃至 50°C であり、好ましくは、 -20°C 乃至 20°C である。
- [0180] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至5時間であり、好適には、30分間乃至1時間である。
- [0181] E法は、前記A法の原料化合物である一般式(IV)を有する化合物及びC法の原料化合物である一般式(XLVII)を有する化合物のうち、 A^1 及び A^2 が、酸素原子、又は、主鎖のメチレン基の1つが、酸素原子に置き換わっている C_2-C_4 アルキレン基を示

す一般式(XXV)を有する化合物を製造する方法である。

[0182] [化10]



[0183] 本発明において、 R^5 及び R^{2a} は、前述したものと同意義を示し、 G^3 及び G^4 は、同時に単結合を示すか又は式 $\text{-G}^3\text{-O-G}^4\text{-}$ で表わされる基として、主鎖のメチレン基の1つが酸素原子に置き換わっている $\text{C}_2\text{-C}_4$ アルキレン基を示し、Yは、ハロゲン原子(好適には、塩素原子又は臭素原子である。)、アリールスルホネート基(例えば、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基及びハロゲン原子から選択される基で独立に1若しくは2個置換されていてよいフェニルスルホネート基であり、好適には、トシル基である。)又は $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホネート基(好適には、メシル基である。)を示す。

[0184] 第E1工程

本工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0185] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIV)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0186] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又は、ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類又はエーテル類であり、よ

り好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランである。

[0187] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属水素化物類又はアルカリ金属アルコキシド類であり、より好適には、水素化ナトリウムである。

[0188] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒、塩基の種類等により異なるが、通常、0℃乃至130℃であり、好適には、10℃乃至50℃である。

[0189] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

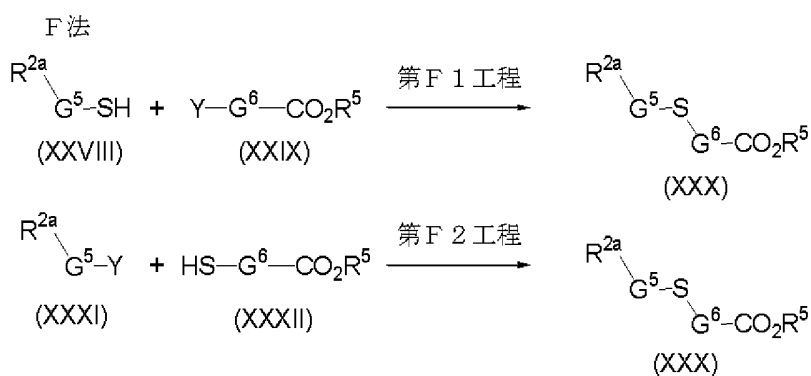
[0190] 第E2工程

本工程は、第E1工程とは別途に一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0191] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式 (XXVI) を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式 (XXVII) を有する化合物と前記第E1工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0192] F法は、前記A法の原料化合物である一般式 (IV) を有する化合物及びC法の原料化合物である一般式 (XLVII) を有する化合物のうち、 A^1 及び A^2 が、硫黄原子、又は、主鎖のメチレン基の1つが、硫黄原子に置き換わっている $C_2 - C_4$ アルキレン基を示す一般式 (XXX) を有する化合物を製造する方法である。

[0193] [化11]



[0194] 本発明において、 R^5 、 R^{2a} 及び Y は、前述したものと同意義を示し、 G^5 及び G^6 は、同時に単結合を示すか又は式 $-G^5-S-G^6-$ で表わされる基として、主鎖のメチレン基の1つが硫黄原子に置き換わっている $C_2 - C_4$ アルキレン基を示す。

[0195] 第F1工程

本工程は、一般式 (XXX) を有する化合物を製造する工程である。

[0196] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式 (XXVIII) を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式 (XXIX) を有する化合物と前記E法の第E1工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0197] 第F2工程

本工程は、第F1工程とは別途に一般式 (XXX) を有する化合物を製造する工程で

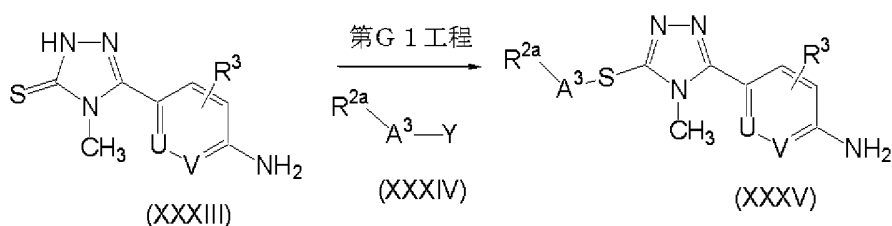
ある。

[0198] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXII)を有する化合物と前記E法の第E1工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0199] G法は、前記A法及び前記B法の一般式(XI)を有する化合物のうち、 A^1 が A^3-S を示す一般式(XXXV)を有する化合物を別途に製造する方法である。

[0200] [化12]

G法



[0201] 本発明において、 R^3 、 R^{2a} 、U、V及びYは、前述したものと同意義を示し、 A^3 は、メチレン基又は C_2-C_3 アルキレン基を示す。

[0202] 第G1工程

本工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0203] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物(例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett., 11 (2001) 1703-1707)又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXIV)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0204] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコー

ル、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エタノール、テトラヒドロフラン又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

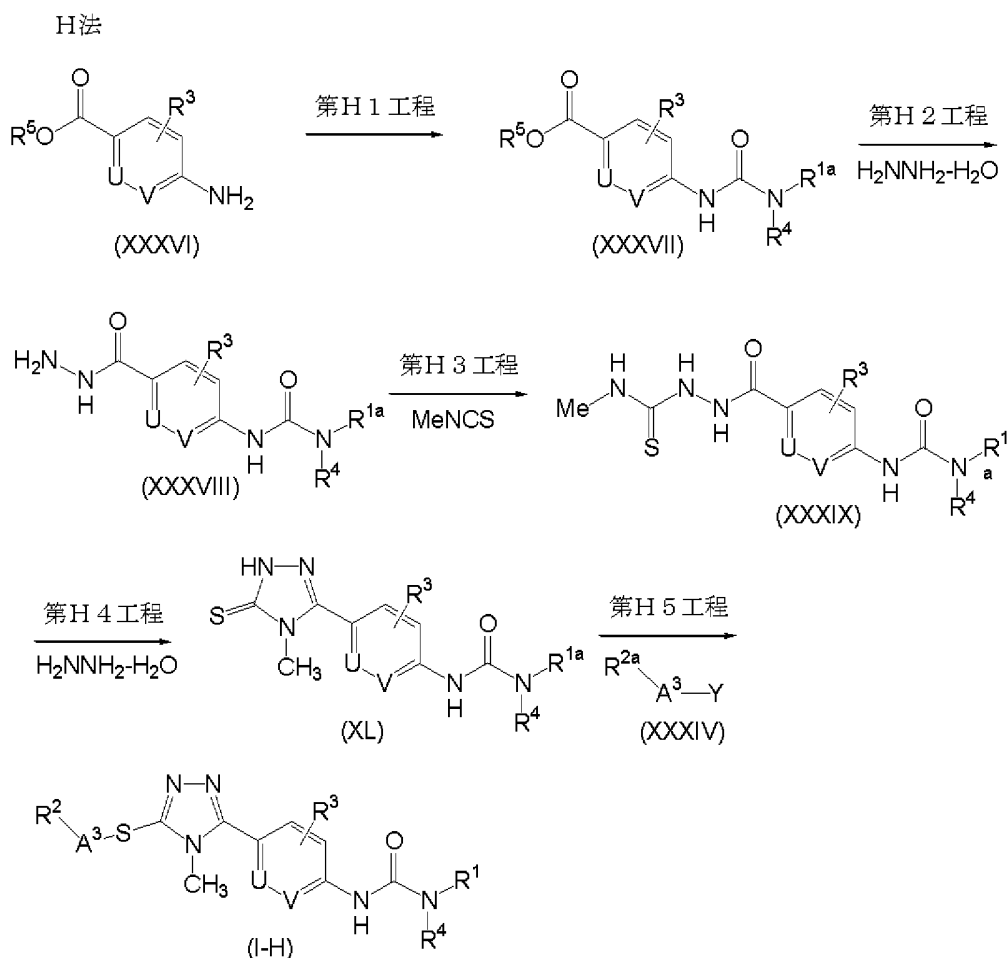
[0205] 本工程において使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属水酸化物の水溶液であり、好適には、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムの水溶液であり、より好適には、水酸化ナトリウムの水溶液である。

[0206] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 100°C であり、好適には、 0°C 乃至 50°C であり、より好適には、室温である。

[0207] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至18時間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

[0208] H法は、A法、B法及びC法とは別途に一般式(I-A)、(I-B)及び(I-C)を有する化合物のうち、 A^1 及び A^2 が A^3-S を示す一般式(I-H)を有する化合物を製造する方法である。

[0209] [化13]



[0210] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^3 、U、V及びYは、前述したものと同意義を示す。

[0211] 第H1工程

本工程は、一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0212] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXVI)を有する化合物を前記A法の第A7工程又は前記B法の第B1工程と同様に反応させることにより行われる。

[0213] 第H2工程

本工程は、一般式(XXXVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0214] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXVII)を有する化合物をヒドラジン水和物と反応させることにより前記A法の第A1工程と同様に行なわれる。

[0215] 第H3工程

本工程は、一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0216] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXVIII)を有する化合物をメチルイソチオシ

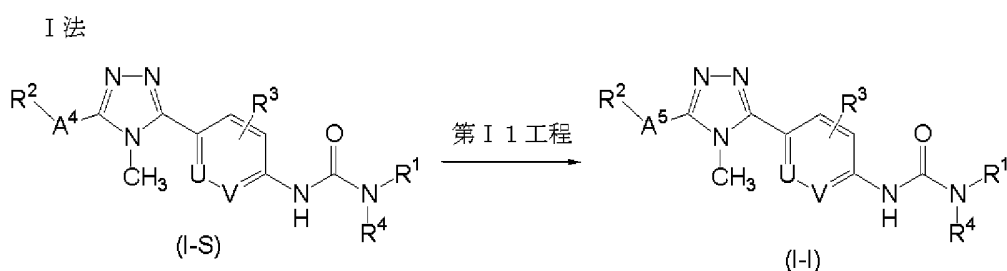
アネートと反応させることにより行われる。

- [0217] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、テトラヒドロフランである。
- [0218] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、10℃乃至100℃であり、好適には、25℃乃至70℃程度である。
- [0219] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。
- [0220] 第H4工程
本工程は、一般式(XL)を有する化合物を製造する工程である。
- [0221] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXIX)を有する化合物をヒドラジン水和物と反応させことにより行なわれる。
- [0222] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり、好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。
- [0223] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、室温乃至100℃であり、好適には、60℃乃至80℃である。
- [0224] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。
- [0225] 第H5工程
本工程は、一般式(I-H)を有する化合物を製造する工程である。
- [0226] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XL)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般

式(XXXIV)を有する化合物と前記G法の第G1工程と同様に反応させた後、所望により R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0227] I法は、一般式(I-I)を有する化合物を製造する方法である。

[0228] [化14]



[0229] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、U及びVは、前述したものと同意義を示し、 A^4 は、硫黄原子、又は、主鎖のメチレン基の1つが、硫黄原子に置き換わっている C_2-C_4 アルキレン基を示し、 A^5 は、スルフィニル基、スルホニル基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、スルフィニル基若しくはスルホニル基に置き換わっている C_2-C_4 アルキレン基を示す。

[0230] 第I1工程

本工程は、一般式(I-I)を有する化合物を製造する工程である。

[0231] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(I-S)を有する化合物を酸化剤と反応させることにより行なわれる。

[0232] 本工程において使用される一般式(I-S)を有する化合物は、前記一般式(I-A)、(I-B)及び(I-C)を有する化合物のうち、 A^1 及び A^2 が硫黄原子、又は、主鎖のメチレン基の1つが、硫黄原子に置き換わっている C_2-C_4 アルキレン基を示す化合物、並びに一般式(I-H)を有する化合物である。

[0233] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパ

ノール、n-ブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

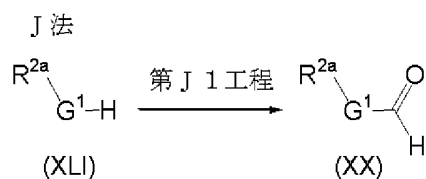
[0234] 本工程において使用される酸化剤は、例えば、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素水又はオキシソンのような無機酸化剤であり、好適には、m-クロロ過安息香酸である。

[0235] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-30℃乃至130℃であり、好適には、0℃乃至70℃である。

[0236] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

[0237] J法は、前記D法の原料化合物である一般式 (XX) を有する化合物を製造する方法である。

[0238] [化15]



[0239] 本発明において、 R^{2a} 及び G^1 は、前述したものと同意義を示す。

[0240] 第J1工程

本工程は、一般式 (XX) を有する化合物を製造する工程である。

[0241] 本工程は、不活性溶媒中、リチウムアミド試薬 (例えば、リチウム-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン) の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式 (XLI) を有する化合物を、N-ホルミル化合物 (例えば、1-ホルミルピペリジン) と反応させる、Tetrahedron Letters, 38, 1559-15

62 (1997)の方法に準じて行われる。

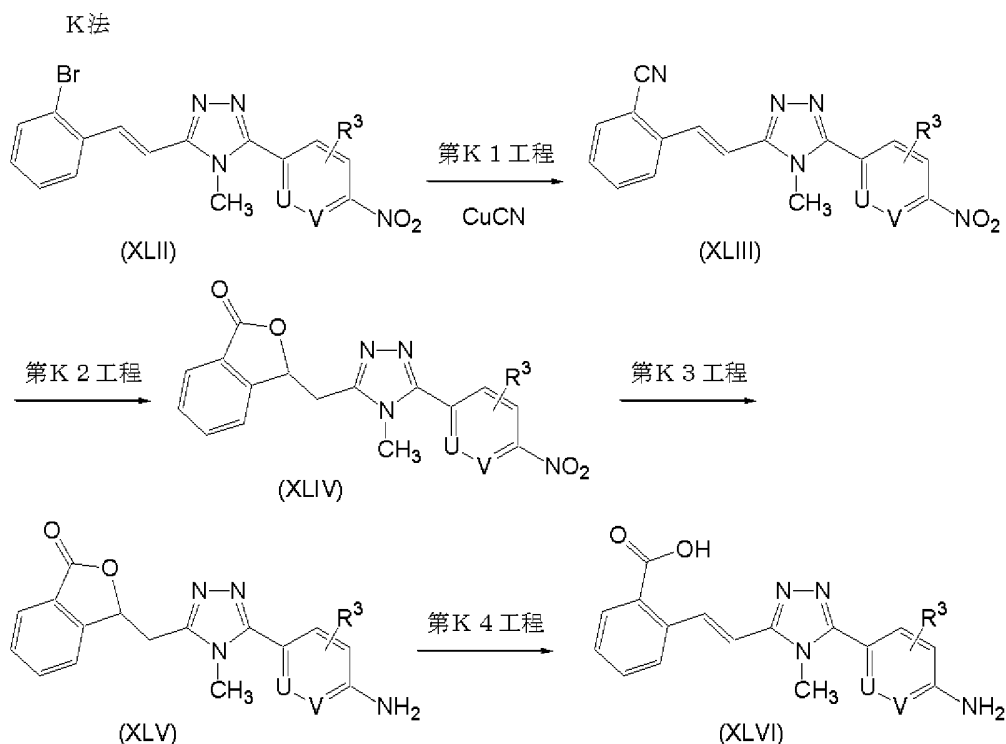
[0242] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、テトラヒドロフランである。

[0243] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -78°C 乃至 0°C であり、好適には、 -90°C 乃至 -60°C である。

[0244] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至3時間であり、好適には、30分間乃至1時間である。

K法は、A法とは別途に一般式(XI)を有する化合物のうち、 A^1 がビニレン基を示し、 R^{2a} が2位にカルボキシル基を有するフェニル基を示す一般式(XLVI)を有する化合物を製造する方法である。

[0245] [化16]



[0246] 本発明において、 R^3 、 U 及び V は、前述したものと同意義を示す。

[0247] 第K1工程

本工程は、一般式(XLIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0248] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XLII)を有する化合物をシアノ化合物(例えば、シアニ化銅(I))と反応させることにより行われる。

[0249] 本工程において使用される一般式(XLII)を有する化合物は、A法の一般式(X)を有する化合物と同様に合成できる。

[0250] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり、好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0251] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至200℃であり、好適には、溶媒の還流温度である。

[0252] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至40時間であり、好適には、5時間乃至30時間である。

[0253] 第K2工程

本工程は、一般式(XLIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0254] 本工程は、一般式(XLIII)を有する化合物を酸と反応させることにより行われる。

[0255] 本工程において使用される酸は、例えば、硫酸のような鉱酸類、酢酸のような有機酸類又は、これらの混合物の水溶液であり、好適には、硫酸、酢酸又はこれらの混合物の水溶液であり、より好適には、水、硫酸及び酢酸の1:1:1混合物である。

[0256] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される酸等により異なるが、通常、-20℃乃至200℃であり、好適には、100℃乃至150℃である。

[0257] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される酸、反応温度等により異なるが、通常、10時間乃至40時間であり、好適には、20時間乃至30時間である。

[0258] 第K3工程

本工程は、一般式(XLV)を有する化合物を製造する工程である。

[0259] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XLIV)を有する化合物を、酸の存在下、還元

剤と前記A法の第A6工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0260] 第K4工程

本工程は、一般式(XLVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0261] 本工程は、不活性溶媒中、塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化カリウム水溶液)の存在下、一般式(XLV)を有する化合物を反応させことにより行なわれる。

[0262] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類;ジオキサン、エーテルのようなエーテル類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、メタノール、ジオキサン又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、メタノール及びジオキサンの混合溶媒である。

[0263] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 120°C であり、好適には、溶媒の還流温度である。

[0264] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至5時間である。

[0265] 上記の各工程において得られた化合物の R^1 が、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基、若しくは、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_7-C_{16} アラルキル基の場合、及び／又は、 R^2 が、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、若しくは、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1又は2個の基で置換されていてもよい複素環基の場合、例えば、以下の各工程(1)～(8)で置換基を変換することができる。

[0266] (1)シアノ基を加水分解して、カルバモイル基に変換する工程

加水分解反応は、例えば、水および塩基の存在下で行なうことができる。塩基とし

ては、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物の水溶液、好ましくは水酸化カルシウムの水溶液を用いることができる。反応は溶媒中で行なうこともでき、例えば、アルコール類及びエーテル類の混合物中に行なうことが好ましく、エーテル類としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、好ましくはテトラヒドロフランなどを用いることができ、アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、好ましくはエタノールなどを用いることができる。特に好ましいのはテトラヒドロフランおよびメタノールの3:1混合物である。

[0267] 反応は加圧下(例えば5Bar乃至30Bar)でマイクロウェーブの照射下に行ってもよい。

[0268] 反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なるが、通常、20℃乃至250℃であり、好適には、100℃乃至200℃である。

[0269] 反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30秒間乃至1時間であり、好適には、1分間乃至10分間である。

[0270] (2)シアノ基を含む窒素試薬で処理して、テトラゾリル基に変換する工程

含窒素試薬としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムのような無機塩素化合物との組み合わせ、アジ化トリメチルスズ、アジ化トリブチルスズのようなアジ化スズ化合物などを用いることができ、好適には、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムのような無機塩素化合物との組み合わせを用いることができる。

[0271] 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンのようなケトン類;ジエチルエ

ーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、*N*-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；または、それらの混合物などを挙げることができ、好適には、アミド類であり、より好適には、*N,N*-ジメチルホルムアミドまたは*N,N*-ジメチルアセトアミドである。

[0272] 反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なるが、通常、20℃乃至200℃であり、好適には、50℃乃至150℃である。

[0273] 反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0274] (3) シアノ基を酸で処理して、カルボキシル基に変換する工程
前記K法第K2工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0275] (4) カルボキシル基をエステル化して、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基に変換する工程

エステル化は、エステルを形成すべきアルコール類を溶媒として用い、チオニルクロリドなどのハロゲン化剤の存在下で行なうことができる。アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコールなどを用いることができ、好ましくはメタノールを用いることができる。

[0276] 反応温度は、溶媒、試薬等により異なるが、通常、-20℃乃至100℃であり、好適には、40℃乃至60℃である。

[0277] 反応時間は、溶媒、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至48時間であり、好適には、10時間乃至24時間である。

[0278] (5) カルボキシル基をアミノ化して、カルバモイル基に変換する工程

不活性溶媒(例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドなど)中で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)の存在下、WSCおよびアンモニア水を順に加えることにより行なうことができる。

[0279] 反応温度は、出発原料、溶媒、試薬等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 100°C である。

[0280] 反応時間は、出発原料、溶媒、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0281] (6)カルボキシル基を一般式 $\text{R}^6-\text{NH}-\text{R}^7$ で表わされるアミン化合物(式中、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基等を示す。)で処理して、置換基を有してもよいカルバモイル基に変換する工程

カルボニルジイミダゾール(CDI)などの縮合剤の存在下、不活性溶媒、例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中に行なうことができる。

[0282] 反応温度は、溶媒等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C であり、好ましくは 0°C 乃至 100°C である。

[0283] 反応時間は、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0284] (7)臭素原子又は沃素原子を炭素-炭素カップリング反応により、アリール基または芳香族ヘテロシクロ基に変換する工程

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの通常、炭素-炭素カップリング反応に使用されるパラジウム化合物の存在下に一般式 $\text{R}^8\text{B}(\text{OH})_2$ (R^8 はフェニル基などのアリール基またはチエニル基などの芳香族ヘテロシリル基を示す。)で表わされる化合物などのホウ素化合物を作用させて、沃素原子との置換反応を行なう工程である。反応は、塩基の存在下に溶媒中に行なうことができる。塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素

リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩などを用いることができ、好ましくは炭酸ナトリウムを用いることができる。溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類およびアルコール類の混合物などを用いることができ、芳香族炭化水素類としては、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類を用いることができ、アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類を用いることができる。トルエンおよびエタノールの混合物を好ましく用いることができ、2Mの炭酸ナトリウム水溶液、トルエン、およびエタノールの1:1:1の混合物が特に好ましく用いられる。

[0285] 反応温度は、出発原料、溶媒、試薬等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C である。

[0286] 反応時間は、出発原料、溶媒、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至4時間である。

[0287] (8) 沃素原子を一般式 $\text{R}^6\text{--NH--R}^7$ で表わされるアミン化合物(式中、 R^6 及び R^7 は、前述したものと同意義を示す。)で処理して、置換基を有してもよいアミノ基に変換する工程

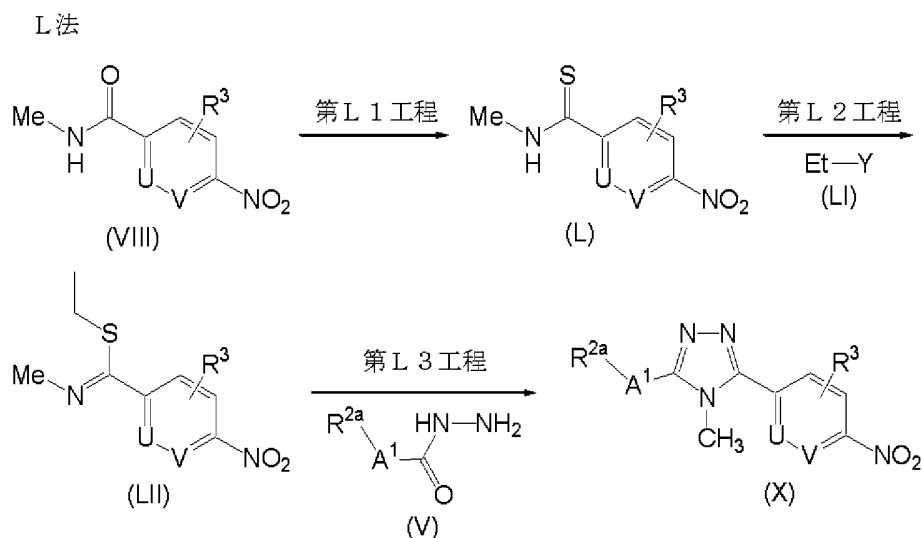
ヨウ化銅(I)のような銅試薬およびリン酸三カリウムなどのリン酸塩の存在下でアミン化合物を作用させて、沃素原子との置換反応を行なう工程である。反応は不活性溶媒中で行なうことができ、好ましくは、アルコール類、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコールなどの溶媒中に行なうことができる。好ましくはエタノールとイソプロパノールとの混合物(1:1)などを用いることができる。

[0288] 反応温度は、出発原料、溶媒、試薬等により異なるが、通常、 -20°C 乃至 150°C である。

[0289] 反応時間は、出発原料、溶媒、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至40時間であり、好適には、10時間乃至30時間である。

[0290] L法は、前記A法の一般式(X)を有する化合物を別途に製造する方法である。

[0291] [化17]



[0292] 本発明において、 R^3 、 R^{2a} 、 A^1 、U、V及びYは、前述したものと同意義を示す。

[0293] 第L1工程

本工程は、一般式(L)を有する化合物を製造する工程である。

[0294] 本工程は、不活性溶媒中、前記A法の第A3工程で得られる一般式(VIII)を有する化合物を、硫化剤と反応させることにより行なわれる。

[0295] 本工程において使用される一般式(VIII)を有する化合物は、公知化合物(例えば、J. Med. Chem., 20 (1977) 483-487)又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にしても得られる。

[0296] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0297] 本工程において使用される硫化剤は、例えば、ローソン試薬又は五硫化二リンであ

り、好適には、ローソン試薬である。

[0298] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至100℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

[0299] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には6時間乃至24時間である。

[0300] 第L2工程

本工程は、一般式(LII)を有する化合物を製造する工程である。

[0301] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(L)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(LI)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0302] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アルコール類であり、より好適には、エタノールである。

[0303] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸

水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類;メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類;N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)のような有機塩基類;又は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、アルカリ金属アルコキシド類であり、より好適には、ナトリウムエトキシドである。

[0304] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至100℃であり、好適には40℃乃至80℃である。

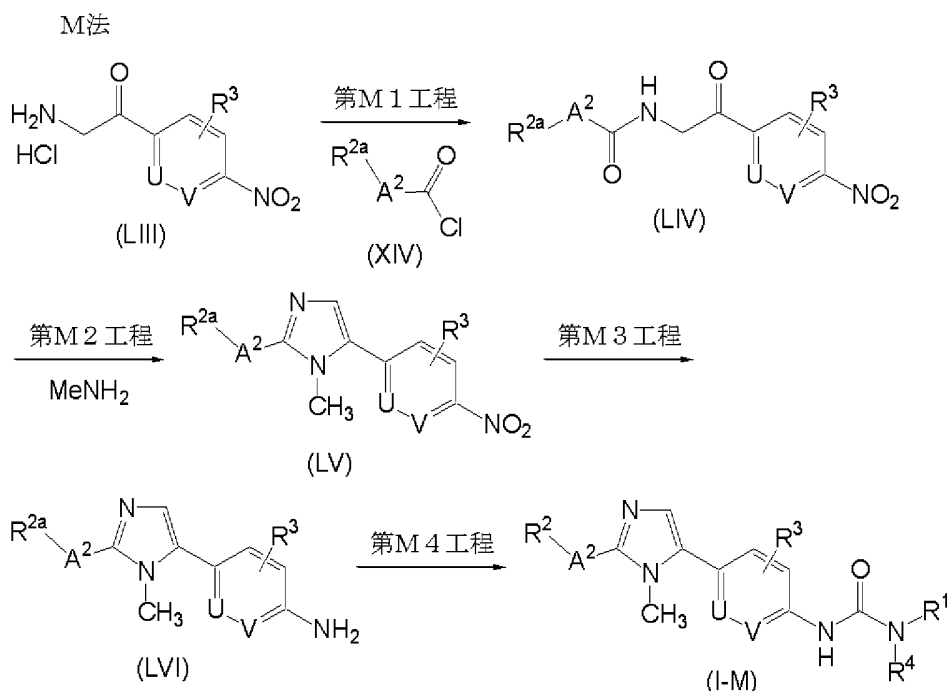
[0305] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0. 5時間乃至96時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0306] 第L3工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0307] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LII)を有する化合物を、前記A法の第A1工程又は第A2工程で得られた一般式(V)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

- [0308] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アルコール類であり、より好適には、n-ブタノールである。
- [0309] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、60℃乃至140℃であり、好適には80℃乃至120℃である。
- [0310] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には6時間乃至24時間である。
- [0311] M法は、一般式(I-M)を有する化合物を製造する方法である。
- [0312] [化18]



[0313] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{2a} 、 A^2 、U及びVは、前述したものと同意義を示す。

[0314] 第M1工程

本工程は、一般式(LIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0315] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物(例えば、J. Med. Chem., 25 (1982) 1045-1050)又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(LIII)を有する化合物を、前記C法の第C2工程で得られた一般式(XIV)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0316] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン

、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、ハロゲン化水素類である。

[0317] 本工程において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類であり、好適には、有機金属塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0318] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至60℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

[0319] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等に

より異なるが、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0320] 第M2工程

本工程は、一般式(LV)を有する化合物を製造する工程である。

[0321] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LIV)を有する化合物を、メチルアミンと反応させることにより行なわれる。

[0322] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アミド類又はカルボン酸類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド又は酢酸である。

[0323] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至150℃であり、好適には120℃乃至140℃である。

[0324] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には6時間乃至24時間である。

[0325] 第M3工程

本工程は、一般式(LVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0326] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LV)を有する化合物を、酸の存在下、還元剤と前記A法の第A6工程と同様に反応させることにより行なわれる。

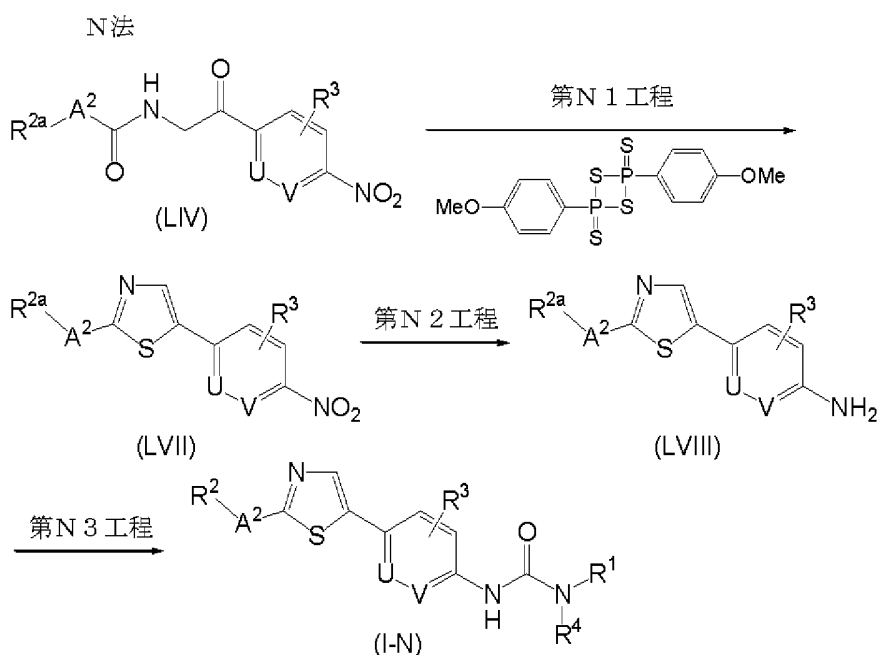
[0327] 第M4工程

本工程は、一般式(I-M)を有する化合物を製造する工程である。

[0328] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LVI)を有する化合物を前記A法の第A7工程又は前記B法の第B1工程と同様に反応させた後、所望により R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0329] N法は、一般式(I-N)を有する化合物を製造する方法である。

[0330] [化19]



[0331] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{2a} 、 A^2 、U及びVは、前述したものと同意義を示す。

[0332] 第N1工程

本工程は、一般式(LVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0333] 本工程は、不活性溶媒中、前記M法の第M1工程で得られた一般式(LIV)を有する化合物を、ローソン試薬と反応させることにより行なわれる。

[0334] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度

溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、好適には、エーテル類、芳香族炭化水素類、又は、これらの混合溶媒であり、より好適には、ジオキサンとトルエンの混合溶媒である。

[0335] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、20℃乃至150℃であり、好適には100℃乃至120℃である。

[0336] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には12時間乃至24時間である。

[0337] 第N2工程

本工程は、一般式(LVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0338] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LVII)を有する化合物を、酸の存在下、還元剤と前記A法の第A6工程と同様に反応させることにより行なわれる。

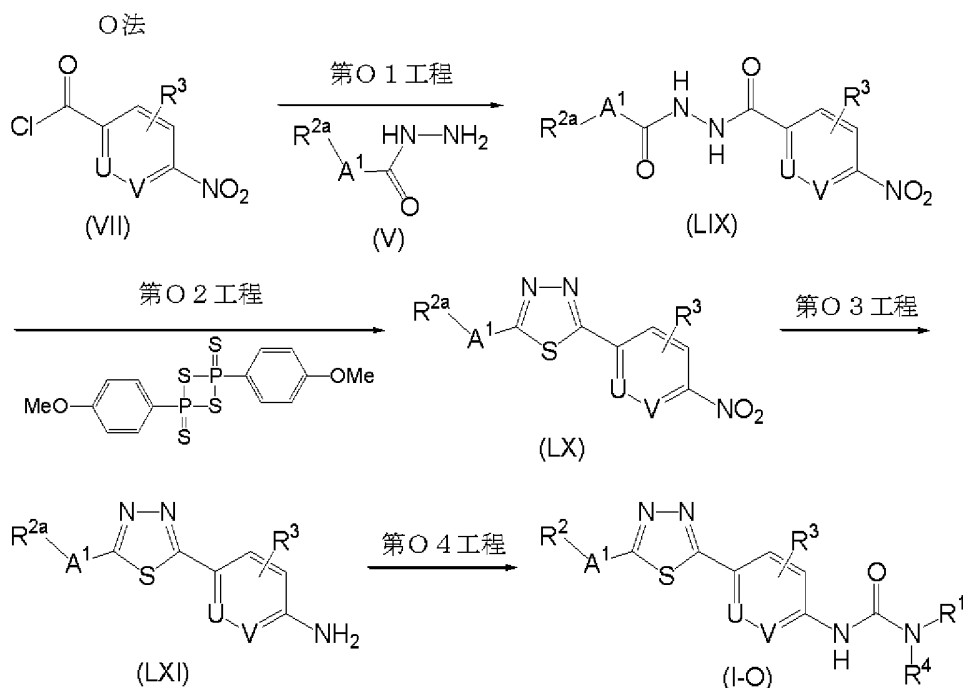
[0339] 第N3工程

本工程は、一般式(I-N)を有する化合物を製造する工程である。

[0340] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LVIII)を有する化合物を前記A法の第A7工程又は前記B法の第B1工程と同様に反応させた後、所望によりR^{1a}及びR^{2a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0341] O法は、一般式(I-O)を有する化合物を製造する方法である。

[0342] [化20]



[0343] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{2a} 、 A^1 、 U 及び V は、前述したものと同意義を示す。

[0344] 第○1工程

本工程は、一般式(LIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0345] 本工程は、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VII)を有する化合物を前記A法の第A1工程又は第A2工程で得られた一般式(V)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

[0346] 本工程において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインのような炭化水素類；ホルムアミド、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル-2-ピロリドン、 N -メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのよう

なケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;又は、これらの混合溶媒であり、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルアセトアミドである。

[0347] 本工程における反応温度は、原料化合物、使用される不活性溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には20℃乃至30℃である。

[0348] 本工程における反応時間は、原料化合物、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0349] 第O2工程

本工程は、一般式(LX)を有する化合物を製造する工程である。

[0350] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LIX)を有する化合物を、ローソン試薬と前記N法の第N1工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0351] 第O3工程

本工程は、一般式(LXI)を有する化合物を製造する工程である。

[0352] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LX)を有する化合物を、酸の存在下、還元剤と前記A法の第A6工程と同様に反応させることにより行なわれる。

[0353] 第O4工程

本工程は、一般式(I-O)を有する化合物を製造する工程である。

[0354] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LXI)を有する化合物を前記A法の第A7工程又は前記B法の第B1工程と同様に反応させた後、所望によりR^{1a}及びR^{2a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0355] 上記の各工程において、反応終了後、各目的化合物を常法に従って、反応混合物から単離して精製して次の工程に用いてもよく、あるいは反応後の粗生成物をそのまま次の工程に用いてもよい。通常は、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水および水と混和しない有機溶媒(例えば、

ベンゼン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等)を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。

[0356] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法)に準じて行われる。

[0357] 原料化合物(IV)、(VI)、(VII)、(VIII)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XVII)、(XX)、(XXI)、(XXIII)、(XXIV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)、(XXXVI)、(XLI)、(XLVII)、(XLVIII)、(LI)及び(LIII)は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0358] 上記において、 R^{1a} 及び R^{2a} の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシ基」の保護基並びに R^{6a} の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す(例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年)参照)。

[0359] 上記において、 R^{1a} 、 R^{2a} 及び R^{6a} の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル

ル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナアイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「置換可アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような C_1-C_6 アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような C_1-C_6 アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような C_2-C_7 アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「置換可アリールアシル基」；前記「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ- (C_1-C_6 アルキル)シリル基で置換された C_2-C_7 アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリエチルシリルのようなトリ- (C_1-C_6 アルキル)シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような(C_1-C_6 アルキル)ジアリールシリル又はジ- (C_1-C_6 アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メト

キシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような C_1-C_6 アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」; 1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような C_1-C_6 アルコキシエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」; ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジルのような C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基等の「アラルキル基」; ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」; ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個の C_1-C_6 アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、置換可アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0360] 上記において、 R^{1a} 及び R^{2a} の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「カルボキシル基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、前記「 C_1-C_6 アルキル基」; エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルのような「 C_2-C_6 アルケニル基」; エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルのような「 C_2-C_6 アルキニル基」; 前記「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」; 2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「 C_1-C_6 アルキル基」; アセチルメチルのよ

うな「 C_2-C_7 アルキルカルボニル」-「 C_1-C_6 アルキル基」;前記「アラルキル基」;又は前記「シリル基」であり、好適には、 C_1-C_6 アルキル基又はアラルキル基である。

[0361] 上記において、 R^{1a} 及び R^{2a} の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」における、「アルキルカルボニル基」;「アリアルカルボニル基」;「アルコキシカルボニル基」;「アルケニルオキシカルボニル基」;「アラルキルオキシカルボニル基」;「シリル基」;又は「アラルキル基」と同様な基を示すか或いはN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、最も好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0362] 本発明の前記一般式(I)を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩を、医薬として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0363] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;磷酸水素カルシウムのような磷酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;及び、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水

珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;及び、カルボキシルメチルスターチ、カルボキシルメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料及び香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

- [0364] その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.0015mg/kg体重(好適には、0.008mg/kg体重)、上限70mg/kg体重(好適には、7mg/kg体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.00015mg/kg体重(好適には、0.0008mg/kg体重)、上限8.5mg/kg体重(好適には、5mg/kg体重)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

- [0365] 以下、実施例、試験例および参考例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。
- [0366] 以下の実施例において、核磁気共鳴(以下、 $^1\text{H-NMR}$)スペクトルは、JNM-GX 270 FT-NMR測定装置(JEOL)を用いて測定した。テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、七重線をsepで示した。
- [0367] 高速液体クロマトグラフィー質量分析(以下、LC/MS)は、HP-1100 LC/MSD (Agilent Technologies)を使用して行った。高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLC)の

測定条件は以下の通りである。Rtは、保持時間 (retention time) を示す。

[0368] カラム: CD-C18 (インタクト)

移動層: アセトニトリル/水 [0.01% トリフルオロ酢酸および 0.5% 酢酸 (v/v) を含む]

= 8/92 - 99/1 (v/v) (10分間の直線グラジエント)

流量: 1.5 ml/min

カラム温度: 40°C

検出波長: 254 nm

質量分析 (以下、MS) は、大気圧化学イオン化法 (以下、APCI) もしくは ESI 法 (Electron Spray ionization) で行った。

[0369] (実施例 1) 3-[4-[5-(2,6-ジクロロベンゾイルスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル]-1-メチル-1-フェニルウレア (化合物番号 2-57)

参考例 5 の化合物 4-[5-(2,6-ジクロロベンゾイルスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミン 36 mg (0.100 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド 1 ml に溶解し、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロライド 25 mg (0.150 mmol) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄相クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製後、得られた結晶を細かく粉砕しイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 498 (M+1)⁺, 500 (M+1)⁺.

HPLC: Rt = 4.60 min.

[0370] (実施例 2) 3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル (化合物番号 1-22)

参考例 40 の化合物 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸メチルエステル 160 mg (0.434 mmol) を窒素圧下、ピリジン 4 ml に溶解し、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート 0.095 ml (0.651 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得

られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール= 10：1）で精製し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 ($M+1$)⁺, 534 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.77 min.

- [0371] （実施例3）3-クロロ-2-((E)-2-[4-メチル-5-[4-(3-*o*-トリルウレイド)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル)安息香酸 メチル エステル(化合物番号1-23)

参考例40の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸メチルエステルと*o*-トリルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 502 ($M+1$)⁺, 504 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.44 min.

- [0372] （実施例4）3-クロロ-2-[(E)-2-(4-メチル-5-[4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル(化合物番号1-24)

参考例40の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸メチルエステルと2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 556 ($M+1$)⁺, 558 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.68 min.

- [0373] （実施例5）3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸(化合物番号1-13)

実施例2の化合物3-クロロ-2-[(E)-2-(5-[4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル160 mg(0.301 mmol)をメタノール4 mlとテトラヒドロフラン1 mlの混合溶媒に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液1.20 mlを加え3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、1N-塩酸水溶液1.20 ml加えた後、反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄相クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール：酢酸 = 5：1：

0.01)で精製後、得られた結晶を細かく粉砕しイソプロパノール-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 518 ($M+1$)⁺, 520($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.30 min.

[0374] (実施例6) 3-クロロ-2-((E)-2-[4-メチル-5-[4-(3-*o*-トリル-ウレイド)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル)安息香酸(化合物番号1-14)

実施例3の化合物を使用して実施例5と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 488 ($M+1$)⁺, 490 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.04 min.

[0375] (実施例7) 3-クロロ-2-[(E)-2-(4-メチル-5-[4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]安息香酸(化合物番号1-15)

実施例4の化合物を使用して実施例5と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 542 ($M+1$)⁺, 544 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.25 min.

[0376] (実施例8) 1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロ-フェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-1)

参考例20の化合物4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 510 ($M+1$)⁺, 512 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.58 min.

[0377] (実施例9) 3-クロロ-2-((E)-2-[4-メチル-5-[4-(3-*o*-トリル-ウレイド)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル)ベンズアミド(化合物番号1-32)

実施例6の化合物73 mg(0.150 mmol)と1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩57 mg (0.300 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1.5 mlに溶解し、アンモニア水(28%)0.1 mlを加えた後、を加え室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄相クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール= 4：1）で精製し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 487 ($M+1$)⁺, 489 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.68 min.

- [0378] （実施例10）3-クロロ-2-[(E)-2-(4-メチル-5-{4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド（化合物番号1-33）

実施例7の化合物を使用して実施例9と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 541 ($M+1$)⁺, 543 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.89 min.

- [0379] （実施例11）3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド（化合物番号1-31）

実施例5の化合物8.3 mg(0.0160 mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド1 mlに溶解し、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール5.2 mg(0.0320 mmol)を加え30分攪拌した。この反応液にアンモニア水(28%)0.3 mlを加え室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を細かく粉砕しイソプロパノール-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 517 ($M+1$)⁺, 519 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.94 min.

- [0380] （実施例12）1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア（化合物番号2-2）

参考例41の化合物3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-メチルプロパンアミド37 mg(0.159 mmol)を窒素圧下乾燥クロロホルム2.0 mlに溶解し、五塩化リン33 mg(0.159 mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を氷浴で冷却し、参考例43の化合物1-(4-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア50 mg(0.159

mmol)とトリエチルアミン0.3 mlを加え5分間攪拌した。その後24時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄相クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 触媒量)で精製後、得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 511 ($M+1$)⁺, 513 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.83 min.

- [0381] (実施例13) 1-[5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-イル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号2-58)

参考例46の化合物5-[5-(2,6-ジクロロベンジルスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-イルアミンを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 529 ($M+1$)⁺, 531 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 5.04 min.

- [0382] (実施例14) 1-(4-[5-[2-(2-クロロ-6-シアノフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-49)

参考例16の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]-3-クロロベンズニトリルを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 501 ($M+1$)⁺, 503 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.31 min.

- [0383] (実施例15) 1-[4-(5-[2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-55)

実施例14の化合物1-(4-[5-[2-(2-クロロ-6-シアノフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア 54 mg(0.

108 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1.5 mlに溶解し、アジ化ナトリウム70 mg(1.08 mmol)とアンモニウムクロライド58 mg(1.08 mmol)を加え120°Cで2時間加熱攪拌した。もう一度、アジ化ナトリウム70 mg(1.08 mmol)とアンモニウムクロライド58 mg(1.08 mmol)を加え120°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄相クロマトグラフィー((ジクロロメタン：メタノール：酢酸=5：1：0.01))で精製し得られた結晶を細かく粉砕しn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 544 (M+1)⁺, 546 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.02 min.

- [0384] (実施例16) 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸メチルエステル(化合物番号2-59)

参考例25の化合物2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸メチルエステルを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 553 (M+1)⁺, 555 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.02 min.

- [0385] (実施例17) 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸(化合物番号2-60)

実施例16の化合物を使用して実施例5と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 539 (M+1)⁺, 541 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.42 min.

- [0386] (実施例18) 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-N-メチルベンズアミド(化合物番号2-61)

実施例17の化合物とメチルアミン(40%-メタノール溶液)を使用して実施例11と同

様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 552 (M+1)⁺, 554 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.17 min.

- [0387] (実施例19) 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド(化合物番号2-62)

実施例17の化合物を使用して実施例11と同様に反応を行い、表記化合物を得た。
。

MS (APCI, m/z) : 538 (M+1)⁺, 540 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.04 min.

- [0388] (実施例20) 3-クロロ-2-[2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル(化合物番号1-19)

参考例32の化合物2-{2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル}-3-クロロ安息香酸メチルエステルを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 534 (M+1)⁺, 536 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.53 min.

- [0389] (実施例21) 1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-{4-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル}ウレア(化合物番号1-63)

参考例33の化合物4-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニルアミンを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 461 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.46 min.

- [0390] (実施例22) 1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-{5-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-2-イル}ウレア(化合物

番号2-63)

参考例34の化合物5-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-2-イルアミンを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 462 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.19 min.

[0391] (実施例23) 1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-65)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 566 (M+1)⁺, 568 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.80 min.

[0392] (実施例24) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,5-ジメトキシフェニル)ウレア (化合物番号1-67)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2,4-ジメトキシフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 524 (M+1)⁺, 526 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.66 min.

[0393] (実施例25) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア (化合物番号1-69)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと5-フルオロ-2-メチルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 496 (M+1)⁺, 498 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.02 min.

[0394] (実施例26) 1-tert-ブチル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-71)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアネ酸 tert-ブチル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 444 (M+1)⁺, 446 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.49 min.

[0395] (実施例27) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ウレア (化合物番号1-73)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-(トリフルオロメトキシ)フェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 548 (M+1)⁺, 550 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.40 min.

[0396] (実施例28) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレア (化合物番号1-75)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-(トリフルオロメチル)フェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 (M+1)⁺, 534 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.36 min.

[0397] (実施例29) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア (化合物番号1-6)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-(トリフルオロメチル)フェニル イソシアネート

を用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 ($M+1$)⁺, 534 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 5.03 min.

[0398] (実施例30) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-77)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2,4-ジフルオロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 500 ($M+1$)⁺, 502 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.86 min.

[0399] (実施例31) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)ウレア (化合物番号1-79)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-イソプロピルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 506 ($M+1$)⁺, 508 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 5.49 min.

[0400] (実施例32) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-81)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-フルオロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 482 ($M+1$)⁺, 484 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.83 min.

[0401] (実施例33) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フェニル-シクロプロピル)ウレア (化合物番号1-83)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2

,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとトランス-2-フェニルシクロプロピル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 504 (M+1)⁺, 506 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.78 min.

[0402] (実施例34) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-エチルウレア (化合物番号1-85)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとエチル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 416 (M+1)⁺, 418 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.95 min.

[0403] (実施例35) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア (化合物番号1-38)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと イソシアン酸 n-ヘキシル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 472 (M+1)⁺, 474 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.05 min.

[0404] (実施例36) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(4-メトキシフェニル)ウレア (化合物番号1-87)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアン酸 4-メトキシフェニル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 494 (M+1)⁺, 496 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.52 min.

[0405] (実施例37) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-フェニルウレア (化合物番号1-89)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2

,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 464 (M+1)⁺, 466 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.52 min.

[0406] (実施例38) 1-ブチル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-91)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとn-ブチル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 444 (M+1)⁺, 446 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.44 min.

[0407] (実施例39) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-メトキシフェニル)ウレア (化合物番号1-93)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-メトキシフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 494 (M+1)⁺, 496 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.88 min.

[0408] (実施例40) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア (化合物番号1-95)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと(R)-(+)-アルファ-メチルベンジル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 492 (M+1)⁺, 494 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.65 min.

[0409] (実施例41) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-イソプロピルウレア (化合物番号1-97)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2

,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソプロピル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 430 ($M+1$)⁺, 432 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.16 min.

[0410] (実施例42) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,6-ジメチルフェニル)ウレア (化合物番号1-99)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2,6-ジメチルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 492 ($M+1$)⁺, 494 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.66 min.

[0411] (実施例43) 1-シクロヘキシル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-101)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとシクロヘキシル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 470 ($M+1$)⁺, 472 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.71 min.

[0412] (実施例44) 1-ベンジル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-103)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとベンジル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 478 ($M+1$)⁺, 480 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.52 min.

[0413] (実施例45) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-105)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2

,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと3-フルオロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 482 (M+1)⁺, 484 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.88 min.

[0414] (実施例46) 1-(2,3-ジクロロフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-107)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2,3-ジクロロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 (M+1)⁺, 534 (M+1)⁺, 536 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.52 min.

[0415] (実施例47) 1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-109)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと5-クロロ-2-メトキシフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 528 (M+1)⁺, 530 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.38 min.

[0416] (実施例48) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ナフタレン-1-イルウレア (化合物番号1-111)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアン酸 1-ナフチル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 514 (M+1)⁺, 516 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.00 min.

[0417] (実施例49) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-o-トリルウレア (化合物番号1-5)

参考例13の化合物4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアン酸 o-トリル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 478 (M+1)⁺, 480 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.74 min.

[0418] (実施例50) 1-(3-クロロフェニル)-3-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-113)

参考例13の化合物4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと3-クロロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 498 (M+1)⁺, 500 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.17 min.

[0419] (実施例51) 1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-エチルフェニル)ウレア (化合物番号1-115)

参考例13の化合物4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-エチルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 492 (M+1)⁺, 494 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.96 min.

[0420] (実施例52) 1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)ウレア (化合物番号1-117)

参考例13の化合物4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと3-メトキシフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 494 (M+1)⁺, 496 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.60 min.

[0421] (実施例53) 1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-イソプロピルフェニル)ウレア (化合物番号1-119)

)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-イソプロピルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 506 (M+1)⁺, 508 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.10 min.

[0422] (実施例54) 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-121)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと3,4-(メチレンジオキシ)フェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 508 (M+1)⁺, 510 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.52 min.

[0423] (実施例55) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)ウレア (化合物番号1-123)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 483 (M+1)⁺, 485 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.05 min.

[0424] (実施例56) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-チオフェン-2-イルウレア (化合物番号1-125)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2-チエニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 470 (M+1)⁺, 472 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.57 min.

- [0425] (実施例57) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-m-トリルウレア (化合物番号1-127)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアヌ酸 m-トリル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 478 (M+1)⁺, 480 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.94 min.

- [0426] (実施例58) 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレア (化合物番号1-129)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアヌ酸 3-トリフルオロメチルフェニル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 (M+1)⁺, 534 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.33 min.

- [0427] (実施例59) 1-(2-クロロフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-131)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソシアヌ酸 2-クロロフェニル エステルを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 498 (M+1)⁺, 500 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.09 min.

- [0428] (実施例60) 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-133)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと2,6-ジクロロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 532 (M+1)⁺, 534 (M+1)⁺, 536 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.69 min.

[0429] (実施例61) 1-(4-アセチルフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-135)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-アセチルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 506 (M+1)⁺, 508 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.45 min.

[0430] (実施例62) 1-(4-ブトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-137)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-n-ブトキシフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 536 (M+1)⁺, 538 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.53 min.

[0431] (実施例63) 1-(4-ブチルフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア (化合物番号1-139)

参考例13の化合物4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンと4-n-ブチルフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 520 (M+1)⁺, 522 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.95 min.

[0432] (実施例64) 1-{4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-292)

参考例38の化合物4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化

合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 501 ($M+1$)⁺, 503 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.83 min.

- [0433] (実施例65) 1-{4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル}-3-(2-フルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-295)

参考例38の化合物4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンと2-フルオロフェニル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 475 ($M+1$)⁺, 477 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.53 min.

- [0434] (実施例66) 1-{4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル}-3-イソプロピルウレア (化合物番号1-297)

参考例38の化合物4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンとイソプロピル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 423 ($M+1$)⁺, 425 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.94 min.

- [0435] (実施例67) 1-{4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル}-3-ヘキシルウレア (化合物番号1-296)

参考例38の化合物4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンとn-ブチル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 465 ($M+1$)⁺, 467 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.75 min.

- [0436] (実施例68) 1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア (化合物番号1-80)

参考例20の化合物4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミンと2-フルオロフェニル イソシアネートを用いて、実

施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 484 ($M+1$)⁺, 486 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.46 min.

- [0437] (実施例69) 1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-イソプロピルウレア (化合物番号1-96)

参考例20の化合物4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとイソプロピル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 432 ($M+1$)⁺, 434 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.88 min.

- [0438] (実施例70) 1-(4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア (化合物番号1-37)

参考例20の化合物4-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミンとn-ブチル イソシアネートを用いて、実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 474 ($M+1$)⁺, 476 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.62 min.

- [0439] (実施例71) N-(4-[5-[(E)-2-(2-トリフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-311)

参考例48の化合物3-[(E)-2-(2-トリフルオロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール80mg(0.21 mmol)メタノール5 mlに溶解し、亜鉛230mg(3.5 mmol)を加え室温で攪拌し、酢酸0.30 mlを1分間かけて加え、1時間加熱還流した。反応液をセライトでろ過し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(10 : 1)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を細かく粉碎しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄した。得られた化合物を窒素圧下、ピリジン3 mlに溶解し、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート0.07 ml(0.42 mmol)を加え室温で3時

間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール= 10：1）で精製し表記化合物28mg(26%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.59(1H, s), 8.25(1H, s), 8.21(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81-7.74(4H, m), 7.64-7.61(1H, m), 7.59-7.52(1H, m), 7.40(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 3.78(3H, s), 2.24(3H, s)

融点300°C以上

MS(ESI) m/z : 508 ($M + 1$)⁺

[0440] （実施例72）N-(4-{5-[(E)-2-(2-クロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア（化合物番号1-313）

参考例50の化合物3-[(E)-2-(2-クロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール117mg(0.34 mmol)を使用し、実施例71と同様に反応を行い、表記化合物18mg(11%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.58(1H, s), 8.25(1H, s), 8.09(1H, dd, $J=7.6$ and 1.8Hz), 7.98(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 7.67-7.61(3H, m), 7.53(1H, dd, $J=7.8$ and 1.6Hz), 7.44-7.36(2H, m), 7.37(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 3.77(3H, s), 2.24(3H, s)

融点224°C

MS(ESI) m/z : 474 ($M + 1$)⁺

[0441] （実施例73）N-(4-{5-[(E)-2-(2,4-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア（化合物番号1-315）

参考例52の化合物3-[(E)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール70mg(0.19 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物14mg(15%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.58(1H, s), 8.25(1H, s), 8.13(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.89(1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.71(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.67-7.61 (4H, m), 7.53(1H, dd, $J=8.7$ and 2.0Hz), 7.41(1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.90(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.76(1H, dd, $J=8.2$ and 1.5Hz), 3.85(3H, s), 3.77(3H, s), 2.24(3H, s)

融点156°C

MS(ESI) m/z :509 ($M + 1$) $^+$

[0442] (実施例74) N-(4-{5-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-317)

参考例54の化合物3-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール68mg(0.20 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物11mg(12%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.58(1H, s), 8.25(1H, s), 8.10-8.04(1H, m), 7.98(1H, s), 7.68(1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.64-7.61(3H, m), 7.38-7.31(1H, m), 7.32(1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.22(2H, dd, $J=8.8$ and 2.5Hz), 6.90(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.76(1H, d, $J=8.6$ Hz), 3.76(3H, s), 2.24(3H, s),

融点123°C

MS(ESI) m/z :476 ($M + 1$) $^+$

[0443] (実施例75) N-(4-{5-[(E)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-319)

参考例56の化合物3-[(E)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール111mg(0.30 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物21mg(14%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.56(1H, s), 8.24(1H, s), 7.98(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.82(1H, d, $J=16.5$ Hz), 7.76(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.64-7.58(4H, m), 7.06(1H, d, $J=16.5$ Hz), 6.90(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.76(1H, dd, $J=8.2$ and 2.0Hz), 6.67-6.58(2H, m), 3.89(3H, s), 3.85(3H, s), 3.82(3H, s), 2.24(3H, s)

融点300°C以上

MS(ESI) m/z:500 (M + 1)⁺。

- [0444] (実施例76) N-(4-{5-[(E)-2-(2,5-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-321)

参考例58の化合物3-[(E)-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール88mg(0.24 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物24mg(21%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.57(1H, s), 8.25(1H, s), 7.98(1H, d, J=2.0 Hz), 7.89(1H, d, J=16.4Hz), 7.66-7.60(4H, m), 7.66-7.60(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.7 Hz), 7.24(1H, d, J=16.0Hz), 7.01(1H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 6.76(1H, d, J=9.4Hz), 3.85(3H, s), 3.83(3H, s), 3.78(3H, s), 3.75(3H, s), 2.24(3H, s)

融点259°C

MS(ESI) m/z:500 (M + 1)⁺

- [0445] (実施例77) N-(4-{5-[(E)-2-(2-メトキシフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-323)

参考例60の化合物3-[(E)-2-(2-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール56mg(0.17 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物11mg(14%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.29(1H, s), 8.25(1H, s), 7.97(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.24(1H, s), 7.02(1H, d, J=16.1Hz), 6.96(1H, t, J=7.7Hz), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 6.73(1H, d, J=8.2Hz), 6.66(1H, d, J=8.2Hz), 3.83(3H, s), 3.64(3H, s), 2.26(3H, s)

融点277°C

MS(ESI) m/z:470 (M + 1)⁺

- [0446] (実施例78) N-(4-{5-[(E)-2-(2-メチルフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-ト

リアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-325)

参考例62 の化合物3-[(E)-2-(2-メチルフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール99mg(0.31 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物15mg(11%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 9.57(1H, s), 8.25(1H, s), 7.98(1H, s), 7.84(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.86-7.84(2H, m), 7.65-7.61(4H, m), 7.28-7.25(2H, m), 7.15(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 3.76(3H, s), 2.43(3H, s), 2.24(3H, s)

融点300°C以上

MS(ESI) m/z :454 ($M + 1$) $^+$

[0447] (実施例79) N-(4-{5-[2-(2-トリフルオロメチル-6-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-326)

参考例64の化合物3-[2-(2-トリフルオロメチル-6-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール 130mg(0.33 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物8mg(5%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.13(1H, s), 8.13(1H, s), 7.95(1H, s), 7.53(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38-7.32(1H, m), 7.26(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.26(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.69(3H, s), 3.57(3H, s), 3.33(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.07(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.26(3H, s)

融点121°C

MS(ESI) m/z :528 ($M + 1$) $^+$

[0448] (実施例80) N-(4-{5-[2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル}フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号1-328)

参考例66の化合物3-[2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール166mg(0.47 mmol)を使用して実施例71と同様に

に反応を行い、表記化合物13mg(6%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.57(1H, s), 8.37(1H, s), 7.93(1H, s), 7.57(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.75–6.64(4H, m), 3.76(3H, s), 3.63(3H, s), 3.50(3H, s), 3.28(3H, s), 3.06(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3.02(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 2.23(3H, s)

融点118°C

MS(ESI) m/z :486 ($M + 1$) $^+$ 。

- [0449] (実施例81) N-(4-[5-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル]フェニル)-N'-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号1-330)

参考例68の化合物3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール139mg(0.38 mmol)を使用して実施例71と同様に反応を行い、表記化合物26mg(15%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.54(1H, s), 8.33(1H, s), 7.92(1H, s), 7.53(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21–7.16(1H, m), 7.13–7.10(1H, m), 7.01(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.41(3H, s), 3.11(2H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.08(2H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.22(3H, s)

融点116°C

MS(ESI) m/z :460 ($M + 1$) $^+$

- [0450] (実施例82) 1-(4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号3-24)

参考例71の化合物4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]フェニルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.85(3H, s), 6.76(1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=9.0$ and 9.0Hz), 7.69–7.45(6H, m), 8.03–7.90(3H, m), 8.28(1H, s), 9.69(1H, s)

MS(APCI) m/z :511, 513 ($M + 1$) $^+$ 。

HPLC : Rt = 7.49 min.

融点: 245- 247°C

[0451] (実施例83) 1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]チアゾール-5-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号3-16)

参考例74の化合物4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]チアゾール-5-イル}フェニルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.84(3H, s), 6.75(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42-7.35(2H, m), 7.47(1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98(1H, brs), 8.23-8.20(2H, m), 9.51(1H, s)

MS(APCI) m/z : 510, 512 ($M + 1$) $^+$.

HPLC : Rt = 7.95 min.

融点: 127- 130°C

[0452] (実施例84) 1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア 1塩酸塩 (化合物番号3-8の塩酸塩)

参考例76の化合物4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミン34 mg(0.10 mmol)をテトラヒドロフラン1.0 mlに溶解し、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート0.022 ml(0.15 mmol)を加え50°Cで3時間攪拌し、さらに、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート0.015 ml(0.10 mmol)を加え50°Cで24時間攪拌した。反応液にメタノールを加え反応を終了させた後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄した。有機層を少量のシリカゲルを担持したパッドを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン4.0 mlに溶解し、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液0.125 ml(0.50 mmol)を加え室温で攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-エタノール混合溶媒系で洗浄することで表記化合物を得た。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.80(3H, s), 3.84(3H, s), 6.76(1

H, dd, J=8.4 and 1.8Hz), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 7.41(1H, d, J=16.4Hz), 7.44(1H, dd, J=8.2 and 8.2Hz), 7.50(2H, d, J=9.0Hz), 7.67-7.60(4H, m), 7.76(1H, d, J=16.4Hz), 7.90(1H, s), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.28(1H, s), 9.69(1H, s)

MS(APCI) m/z:507, 509 (M + 1)⁺.

HPLC : Rt = 4.04 min.

融点: 208- 213°C

[0453] (実施例85) 1-(5-クロロ-2-メキシフェニル)-3-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア 1塩酸塩(化合物番号3-7の塩酸塩)

参考例76の化合物4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミンと5-クロロ-2-メキシフェニルイソシアネートを使用して実施例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=3.80(3H, s), 3.89(3H, s), 6.99(1H, dd, J=8.6 and 2.4Hz), 7.04(1H, d, J=8.6Hz), 7.41(1H, d, J=16.4Hz), 7.44(1H, dd, J=8.2 and 8.2Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.78(1H, d, J=16.9Hz), 7.92(1H, s), 8.23(1H, d, J=2.7Hz), 8.54(1H, s), 9.84(1H, s)

MS(APCI) m/z:527, 529 (M + 1)⁺.

HPLC : Rt = 4.17 min.

融点: 198- 203°C。

[0454] (実施例86) 1-(4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア 1塩酸塩(化合物番号3-5の塩酸塩)

参考例76の化合物4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミンと2-フルオロフェニルイソシアネートを使用して実施例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=3.80(3H, s), 7.06-6.99(1H, m), 7.15(1H, dd like, J=7.6 and 7.6Hz), 7.24(1H, ddd, J=11.3, 8.2 and 1.5Hz), 7.41(1H, d, J=16.8Hz), 7.45(1H, dd, J=8.1 and 8.0Hz), 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 7.66(

2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=16.8Hz), 7.92(1H, s), 8.12(1H, ddd, J= 8.2, 8.2 and 1.5Hz), 8.74(1H, d, J=2.7Hz), 9.59(1H, s)

MS(APCI) m/z:481, 483 (M + 1)⁺.

HPLC : Rt = 3.83 min.

融点: 208- 212°C

[0455] (実施例87) 1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア 1塩酸塩(化合物番号3-4の塩酸塩)

参考例79の化合物4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.41-3.29(4H, m), 3.64(3H, s), 3.84(3H, s), 6.76(1H, dd, J=8.2 and 1.5Hz), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, dd, J=8.6 and 7.8Hz), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=7.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, s), 7.96(1H, d, J=1.6Hz), 8.28(1H, s), 9.71(1H, s)

MS(APCI) m/z:509, 511 (M + 1)⁺.

HPLC : Rt = 3.94 min.

融点: 159- 161°C

[0456] (実施例88) 1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ウレア 1塩酸塩(化合物番号3-3の塩酸塩)

参考例79の化合物4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミンと5-クロロ-2-メトキシフェニルイソシアネートを使用して実施例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=3.42-3.28(4H, m), 3.64(3H, s), 3.89(3H, s), 6.99(1H, dd, J=8.6 and 2.3Hz), 7.04(1H, d, J=9.0Hz), 7.35(1H, dd, J=8.7 and 7.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.71(1H, s), 8.22(1H, d, J=2.3Hz), 8.55(1H, s), 9.88(1H, s)

MS(APCI) m/z: 529, 531 ($M + 1$)⁺.

HPLC : Rt = 4.05 min.

融点: 159– 162°C

[0457] (実施例89) 1-(4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア 1塩酸塩(化合物番号3-1の塩酸塩)

参考例79の化合物4-[2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミンと2-フルオロフェニルイソシアネートを使用して実施例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=3.42–3.29(4H, m), 3.64(3H, s), 7.05–6.98(1H, m), 7.14(1H, dd, J=7.6 and 7.6Hz), 7.24(1H, ddd, J=11.3, 8.2 and 1.2Hz), 7.35(1H, dd, J=8.0 and 8.0Hz), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=7.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, s), 8.11(1H, ddd, J=8.2, 8.2 and 1.2Hz), 8.78(1H, d, J=2.3Hz), 9.72(1H, s)

MS(APCI) m/z: 483, 485 ($M + 1$)⁺.

HPLC : Rt = 3.72 min.

融点: 199– 204°C

[0458] (実施例90) 1-(6-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア(化合物番号2-15)

参考例83の化合物6-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.85(3H, s), 4.04(3H, s), 6.77(1H, dd, J=8.9 and 1.8Hz), 6.91(1H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, d, J=16.4Hz), 7.39(1H, dd, J=8.0 and 8.0Hz), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.67(1H, d, J=16.4Hz), 7.98(1H, brs), 8.09(1H, d, J=8.6Hz), 8.14(1H, dd, J=8.6 and 2.7Hz), 8.37(1H, d, J=1.9Hz), 8.72(1H, d, J=2.4Hz), 9.77(1H, d, J=3.1Hz)

MS(APCI) m/z:509, 511 ($M + 1$)⁺.

HPLC : Rt = 5.30 min.

融点: > 300°C.

- [0459] (実施例91) 1-(6-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア (化合物番号 2-1)

参考例85の化合物6-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.03(2H, t, J=7.8Hz), 3.36-3.28 (2H, m), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 6.77(1H, dd, J=8.2 and 1.6Hz), 6.91(1H, d, J=7.8 Hz), 7.31(1H, dd, J=8.2 and 8.2Hz), 7.48(2H, d, J=7.8Hz), 7.97(1H, brs), 8.01(1H, d, J=8.6Hz), 8.10(1H, dd, J=8.8 and 2.5Hz), 8.34(1H, s), 8.70(1H, d, J=2.3Hz), 9.7 1(1H, brs)

MS(APCI) m/z:511, 513 ($M + 1$)⁺.

HPLC : Rt = 5.00 min.

融点: > 300°C

- [0460] (実施例92) 1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-3-(6-[4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)ウレア (化合物番号2-64)

参考例90の化合物6-[4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イルアミンと2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネートを使用して実施例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=2.24(3H, s), 3.35-3.24(2H, m), 3.45(2H, t, J=7.6Hz), 3.85(3H, s), 3.93(3H, s), 6.77(1H, brd, J=7.4Hz), 6.91(1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.48(1H, m), 8.01-7.96(2H, m), 8.09(1H, dd, J=8.6 and 2.7Hz), 8.15(1H, dd, J=8.0 and 1.0Hz), 8.34(1H, s), 8.70(1H, d, J=2.7Hz), 8.80(1H, d, J=4.7Hz), 9.70(1H, brs)

MS(APCI) m/z : 512 ($M + 1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.13 min.

融点: 201– 205°C。

[0461] (参考例1) 4-[(ナフタレン-1-カルボニル)アミノ]安息香酸 エチルエステル

4-アミノ安息香酸エチルエステル9.53 g (50.0 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド100 mlに溶解し、1-ナフトイルクロライド7.84 ml (60.0 mmol)を加え室温で2時間攪拌した後、1-ナフトイルクロライド1 mlをさらに加え室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し希塩酸(約5%)、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 320 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 5.16 min.

[0462] (参考例2) ナフタレン-1-カルボン酸 (4-ヒドラジノカルボニルフェニル)アミド

参考例1で得られた4-[(ナフタレン-1-カルボニル)アミノ]安息香酸 エチルエステル17.1gをエタノール50 mlとヒドラジーン-水和物50 mlに溶解し、16時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 306 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.39 min.

[0463] (参考例3) 2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロベンゾニトリル

参考例45の化合物5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンと参考例6の化合物2-ブロモメチル-3-クロロベンゾニトリルを使用して、参考例5と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 357 ($M+1$)⁺, 359 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 2.60 min.

[0464] (参考例4) 3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)プロピオン酸

水素化ナトリウム(55%以上、油性)2.47 g (54.4 mmol)を窒素気流下乾燥テトラヒドロフラン200 mlに懸濁させ氷浴で冷却した。ジエチルマロネート8.25 ml (54.4 mmol)を1

0分間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。再び氷浴で冷却し、1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン12.9 g(45.3 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン50 ml溶液を10分間かけて滴下した。室温で1.5時間攪拌後、氷浴で冷却し、水を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、5%-酒石酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール100 mlに溶解し、水酸化ナトリウム7.25 g(181 mmol)を水100 mlに溶解した物に加え1時間加熱還流した。室温まで冷却後、水約1000 mlを加えエチルエーテルで洗浄した。水槽に塩酸を加えPH=1.0とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をキシレン200 mlに溶解し、20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を細かく粉碎しヘキサン-エチルエーテル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)=7.48 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.1Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.1Hz), 7.03 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.32 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J=8.4$ Hz).

[0465] (参考例5) 4-[5-(2,6-ジクロロベンジルスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミン

5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(Bioorg.M ed.Chem.Lett.11(2001)1703-1707を参考に合成)1.02 g(4.94 mmol)をエタノール20 mlと1N-水酸化ナトリウム水溶液5.44 mlの中に加え溶解した。2,6-ジクロロベンジルブロミド1.19 g(4.94 mmol)のエタノール10 ml溶液を5分間かけて滴下した後室温で18時間攪拌した。水約100 mlを加えろ過、乾燥することにより表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 365 ($M+1$)⁺, 367 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.85 min.

[0466] (参考例6) 2-ブロモメチル-3-クロロベンズニトリル

3-クロロ-2-メチルベンズニトリル1.51 g(10.0 mmol)を四塩化炭素50 mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド1.87 g(10.5 mmol)と2,2'-アゾビスイソブチロニトリル約30 mg(0.183 mmol)を加えスタンレー赤外線電球(100-110V, 375W)光照射下で2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、セライトろ過した。母液を減圧濃縮することにより、表記化合物を得た。これ以上の精製は行わずに次の反応へと用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.10 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.80 (s, 2H).

[0467] (参考例7) 2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロベンゾニトリル

参考例6の化合物2-ブロモメチル-3-クロロベンゾニトリルを使用して、参考例5と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 356 ($M+1$)⁺, 358 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.37 min.

[0468] (参考例8) (2,6-ジクロロフェニル)アセト酢酸ヒドラジド

メチル-2,6-ジクロロフェニルアセテートを用いて、参考例2と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 219 ($M+1$)⁺, 221 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 2.73 min.

[0469] (参考例9) 3-(2,6-ジクロロベンジル)-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

N-メチル-4-ニトロベンズイミドイルクロライド (J.Org.Chem.;EN; 49, 3; 1984, 546-547.を参照して合成) 254 mg (1.28 mmol) と参考例8の化合物 (2,6-ジクロロフェニル)アセト酢酸ヒドラジド 255 mg (1.16 mmol) をトルエン 10 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 1 ml を加え窒素圧下3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製後、得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.38 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 8.04 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.54 (dd, 2H, $J=8.6\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.40 (dd, 1H, $J=8.9\text{Hz}$, 7.3Hz), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

MS (APCI, m/z) : 363 ($M+1$)⁺, 365 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.16 min.

[0470] (参考例10) 3-[2-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

参考例4の化合物3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)プロピオン酸6.00 g(22.8 mmol)を無水ジクロロメタン100 mlに溶解し、窒素圧下氷冷し1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール5.54 g(34.2 mmol)を加え室温で30分攪拌した。この反応液をジクロロメタン100 mlとヒドラジーン水和物20 mlを氷冷後攪拌している中に5分間かけて滴下した。その室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、得た結晶とN-メチル-4-ニトロベンズイミドイルクロライド(J.Org.Chem.;EN; 49, 3; 1984, 546-547.を参照して合成)4.64 g(23.4 mmol)をトルエン200 mlに懸濁させ、トリエチルアミン20 mlを加え窒素圧下16時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 421 (M+1)⁺, 423 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.51 min.

[0471] (参考例11)(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸ヒドラジド

(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸1.00 g(4.61 mmol)を無水ジクロロメタン10 mlに溶解し、窒素圧下室温で1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール747 mg(4.61 mmol)を加え30分攪拌した。この反応液をジクロロメタン10 mlとヒドラジーン水和物4 mlを室温攪拌している中に3分間かけて滴下した。その後30分攪拌し、ジクロロメタンで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 231 (M+1)⁺, 233 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.24 min.

[0472] (参考例12)3-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

参考例11の化合物(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸ヒドラジドを使用して参考例9と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.41 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 8.07 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.41 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H).

MS (APCI, m/z) : 375 ($M+1$)⁺, 377 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.68 min.

[0473] (参考例13) 4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミン

参考例12の化合物3-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール2.40 g(6.40 mmol)メタノール150 mlに溶解し、亜鉛6.69g(102 mmol)を加え室温で攪拌し、酢酸6 mlを1分間かけて加え、1時間加熱還流した。反応液をセライトでろ過し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(10 : 1)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を細かく粉砕しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 345 ($M+1$)⁺, 347 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.73 min.

[0474] (参考例14) 3-クロロ-2-[2-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]ベンゾニトリル

参考例10の化合物3-[2-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾールを使用して参考例27と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 368 ($M+1$)⁺, 370 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.00 min.

[0475] (参考例15) 2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]スルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸

参考例7の化合物2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]スルファニルメチル]-3-クロロベンゾニトリル10.0 g(28.1 mmol)を酢酸 50 ml、水 50 mlと濃硫酸 50mlに溶解し110°Cで二日間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残

渣を氷冷後10%-水酸化ナトリウム水溶液をPH=6.0になるまで加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉砕しイソプロピルエーテル-エタノール混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 375 (M+1)⁺, 377 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.29 min.

- [0476] (参考例16) 2-{2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル}-3-クロロベンゾニトリル

参考例14の化合物3-クロロ-2-{2-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル}ベンゾニトリルを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 338 (M+1)⁺, 340 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.23 min.

- [0477] (参考例17) 2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]スルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸

参考例3の化合物2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]スルファニルメチル]-3-クロロベンゾニトリルを使用して参考例15と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 376 (M+1)⁺, 378 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 2.65 min.

- [0478] (参考例18) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-プロピオン酸 ヒドラジド

3-(2,6-ジクロロフェニル)-プロピオン酸を使用して参考例11と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 233 (M+1)⁺, 235 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 2.89 min.

- [0479] (参考例19) 3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

参考例18の化合物3-(2,6-ジクロロフェニル)-プロピオン酸 ヒドラジドを使用して参

考例9と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 377 ($M+1$)⁺, 379 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.41 min.

[0480] (参考例20) 4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニルアミン

参考例19の化合物3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾールを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 347 ($M+1$)⁺, 349 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.46 min.

[0481] (参考例21) 2-ブロモ-6-クロロベンズアルデヒド

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン26.3 ml(156 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン400 mlに窒素圧下溶解した。反応を-78℃まで冷却した後、*n*-ブチルリチウム、*n*-ヘキサン溶液(1.56M)100 ml(156 mmol)を15分間かけて滴下した。-78℃で15分間攪拌した後、1-ブロモ-3-クロロベンゼン18.3 ml(156 mmol)を5分間かけて滴下後2時間攪拌した。1-ホルミルピペリジン19.1 ml(172 mmol)を10分間かけて滴下後30分間攪拌した。その後室温までゆっくりと昇温させた。反応液に水を加え酢酸エチルで3度抽出した。有機層合わせ5%-塩酸水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶を細かく粉砕しヘキサンで洗浄し表記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)= 10.38 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.44 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.31 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$).

[0482] (参考例22) (E)-3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)アクリル酸

水素化ナトリウム(55%以上、油性)4.47 g(103 mmol)を窒素気流下乾燥テトラヒドロフラン100 mlに懸濁させ氷浴で冷却した。ジエチルホスホ酢酸エチル20.3 ml(103 mmol)を15分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。再び氷浴で冷却し、参考例21の化合物2-ブロモ-6-クロロベンズアルデヒド15.0 g(68.3 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン100 ml溶液を20分間かけて滴下した。室温で15分間攪拌後、飽和塩化アンモニ

ウム水溶液を加え、酢酸エチルで3度抽出した。有機層合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール300 mlに溶解し、水酸化ナトリウム8.20 g(205 mmol)を水80 mlに溶解した物を加え50°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、水約1000 mlを加えエチルエーテルで洗浄した。水槽に塩酸を加えPH=1.0とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶を細かく粉砕しヘキサン-エチルエーテル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)= 7.84 (d, 1H, $J=16.2\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=16.2\text{Hz}$), 2.74 (brs, 1H).

[0483] (参考例23)(E)-3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)アクリル酸 ヒドラジド

参考例22の化合物(E)-3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)アクリル酸を使用して参考例11と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.54 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 7.29 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.49 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 4.52 (brs, 2H).

[0484] (参考例24)3-[(E)-2-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

参考例23の化合物(E)-3-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)アクリル酸 ヒドラジドを使用して参考例9と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)= 8.40 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 8.06 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.64 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.1Hz), 7.63 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 7.33 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 3.80 (s, 3H).

MS (APCI, m/z) : 419 ($M+1$)⁺, 421 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.73 min.

[0485] (参考例25)2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸メチルエステル

参考例17の化合物2-[5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸を使用して参考例31と同様に反応

を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 390 ($M+1$)⁺, 392 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 2.76 min.

- [0486] (参考例26) 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]-3-クロロ安息香酸

参考例16の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]-3-クロロベンズニトリルを使用して参考例15と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 357 ($M+1$)⁺, 359 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.11 min.

- [0487] (参考例27) 3-クロロ-2-[2-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]ベンズニトリル

参考例24の化合物3-[(E)-2-(2-ブromo-6-クロロフェニル)ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール13.2 g(31.4 mmol)を窒素圧下N,N-ジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、シアン化銅(I) 3.10 g(34.6 mmol)を加え160℃で20時間加熱攪拌した。室温まで冷却後水約1500 mlを加えろ過、乾燥することにより表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 366 ($M+1$)⁺, 368 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.08 min.

- [0488] (参考例28) 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロベンズニトリル

参考例27の化合物3-クロロ-2-[2-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]ベンズニトリルを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 336 ($M+1$)⁺, 338 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.40 min.

- [0489] (参考例29) 4-クロロ-3-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル]-3H-イソベンゾフラン-1-オン

参考例28の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロベンゾニトリルを使用して参考例15と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 385 (M+1)⁺, 387 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.61 min.

[0490] (参考例30) 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロベンゾニトリル

参考例29の化合物4-クロロ-3-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル]-3H-イソベンゾフラン-1-オンを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 355 (M+1)⁺, 357 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 2.81 min.

[0491] (参考例31) 2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸メチルエステル

参考例15の化合物2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル]-3-クロロ安息香酸6.20 g(16.5 mmol)を窒素気流下メタノール150 mlに溶解し氷冷した。チオニルクロライド6.03 ml(82.7 mmol)を15分間かけて滴下した後、4日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶を細かく粉砕しイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 389 (M+1)⁺, 357 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.72 min.

[0492] (参考例32) 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メエチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]-3-クロロ安息香酸メチルエステル

参考例26の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メエチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]エチル]-3-クロロ安息香酸を使用して参考例31と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 371 (M+1)⁺, 372 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.51 min.

[0493] (参考例33) 4-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニルアミン

5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(Bioorg.M ed.Chem.Lett.11(2001)1703-1707を参考に合成)206 mg(1.00 mmol)をエタノール4 mlと1N-水酸化ナトリウム水溶液1.00 mlの中に加え溶解した。3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 164 mg(1.00 mmol)のエタノール3 ml溶液を3分間かけて滴下した後室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。これ以上の精製を行わずに次の反応に使用した。

MS (APCI, m/z) : 298 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 1.95 min.

[0494] (参考例34) 5-[4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン-2-イルアミン

参考例45の化合物5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンを使用して参考例33と同様に反応を行ない、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 299 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 0.73 min.

[0495] (参考例35) (7-クロロインドール-1-イル)アセト酢酸エチルエステル

水素化ナトリウム(55%以上, 油性)104 mg(2.38 mmol)を窒素気流下乾燥N,N-ジメチルホルムアミド3 mlに懸濁させ氷浴で冷却した。7-クロロインドール300 mg(1.98 mmol)を少量ずつ加え、室温で30分間攪拌した。エチルクロロアセテート0.21 ml(2.38 mmol)を3分間かけて滴下した。室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で精製し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 238 (M+1)⁺, 240 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.28 min.

[0496] (参考例36)(7-クロロインドール-1-イル)アセト酢酸ヒドラジド

参考例35の化合物(7-クロロインドール-1-イル)アセト酢酸エチルエステルを使用して参考例2と同様に反応を行ない、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 224 (M+1)⁺, 226 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 2.97 min.

[0497] (参考例37)7-クロロ-1-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル]-1H-インドール

参考例36の化合物(7-クロロインドール-1-イル)アセト酢酸ヒドラジドを使用して参考例9と同様に反応を行ない、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 368 (M+1)⁺, 370 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.25 min.

[0498] (参考例38)4-[5-(7-クロロインドール-1-イルメチル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]フェニルアミン

参考例37の化合物7-クロロ-1-[4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル]-1H-インドールを使用して参考例13と同様に反応を行ない、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 338 (M+1)⁺, 340 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.76 min.

[0499] (参考例39)2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸

参考例30の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロベンズニトリル1.78 g(5.03 mmol)をメタノール20 mlと1,4-ジオキサン20 mlの混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液)2.87mlを加え1時間加熱還流した。もう一度ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液)2.87mlを加え2時間加熱還流した。反応液を氷浴で冷却し、PH=7.0になるまで1N-塩酸水溶液を加えた。反応液にトルエンを加え減圧濃縮した。得られた残渣にメタノールを加

え、塩をろ過することにより除いた。母液を減圧濃縮し、残渣は精製することなく次の反応に使用した。

MS (APCI, m/z) : 355 ($M+1$)⁺, 357 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.21 min.

[0500] (参考例40) 2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸メチルエステル

参考例39の化合物2-[2-[5-(4-アミノフェニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ビニル]-3-クロロ安息香酸を使用して参考例31と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 369 ($M+1$)⁺, 371 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.47 min.

[0501] (参考例41) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-メチルプロパンアミド

3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸1.50 g(6.85 mmol)を乾燥ジクロロメタン20 mlに溶解し、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール1.67 g(10.3 mmol)を加え30分攪拌した。この反応液にメチルアミン(40%-メタノール溶液)2.0 mlを加え室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を細かく粉砕しイソプロパノール-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 232 ($M+1$)⁺, 234 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.79 min.

[0502] (参考例42) 4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-ウレイド]ニコチン酸メチルエステル

メチル-6-アミノニコチネート200 mg(1.31 mmol)を窒素圧下、ピリジン2 mlに溶解し、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート0.289 ml(1.97 mmol)を加え70°Cで2時間攪拌した。反応液を水で希釈すると結晶が析出し、これをろ過することにより表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 316 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.88 min.

[0503] (参考例43) 1-(4-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア

参考例42の化合物4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-ウレイド]ニコチン酸メチルエステルを使用して参考例11と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)= 11.06 (brs, 1H), 10.08 (brs, 1H), 9.81 (brs, 1H), 8.74 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.13 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 8.06 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 1.6Hz), 4.50 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0504] (参考例44) 6-ベンゾイルアミノニコチン酸メチルエステル

メチル-6-アミノニコチネート5.00 g(29.0 mmol)を窒素圧下、ピリジン60 mlに溶解しベンゾイルクロライド4.19 ml(36.1 mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し水、5%-酒石酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を細かく粉碎しイソプロピルエーテルで洗浄し、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 257 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.15 min.

[0505] (参考例45) 5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン

参考例44で得られた化合物6-ベンゾイルアミノニコチン酸メチルエステル7.43 g(29.0 mmol)をエタノール100 mlとヒドラジノー水和物100 mlに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し得られた結晶をヘキサンで洗浄した。これをN,N-アセトアミド100 mlに溶解し、イソチオシアン酸 メチル2.98 ml(43.5 mmol)を加え80°Cで1時間加熱攪拌した。さらにイソチオシアン酸 メチル1.00 mlを加え80°Cで30分間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮し得られた結晶をヘキサノー酢酸エチル混合溶媒で洗浄した。これに1N-水酸化ナトリウム水溶液150 mlに溶解し18時間加熱還流した。反応液を氷浴で冷却し、1N-塩酸水溶液を150 ml加え析出した結晶をろ過した。結晶を細かく粉碎した後酢酸エチルで洗浄することにより、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 208 ($M+1$)⁺.

HPLC : Rt = 1.08 min。

- [0506] (参考例46) 5-[5-(2,6-ジクロロベンジルスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-イルアミン

参考例45の化合物5-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン500 mg(2.41 mmol)をエタノール10 mlと1N-水酸化ナトリウム水溶液2.65 mlの中に加え溶解した。2,6-ジクロロベンジルブロミド579 mg(2.41 mmol)のエタノール5 ml溶液を5分間かけて滴下した後室温で16時間攪拌した。水約100 mlを加えろ過、乾燥することにより表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 366 (M+1)⁺, 368 (M+1)⁺。

HPLC : Rt = 3.00 min。

- [0507] (参考例47) (2E)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロヒドラジド

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド216mg(1mmol)を無水ジクロロメタン10mlに溶解し、窒素圧下氷冷し1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール243mg(1.5mmol)を加え室温で30分攪拌した。この反応液をジクロロメタン10mlとヒドラジン-水和物1mlを氷冷後攪拌している中に5分間かけて滴下した。その室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉碎しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、表記化合物89mg(39%)を得た。

MS (ESI) : 231 (M+1)⁺

- [0508] (参考例48) 3-[(E)-2-(2-トリフルオロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例47の化合物(2E)-3-(2-トリフルオロフェニル)アクリロヒドラジド89mg(0.39mmol)と、N-メチル-4-ニトロベンズイミドイルクロライド(J.Org.Chem.;EN; 49, 3; 1984, 546-547.を参照して合成)78mg(0.39mmol)をトルエン10 mlに懸濁させ、トリエチルアミン1 mlを加え窒素圧下16時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表記化合物80mg(55%)を得た。

MS (ESI) : 375 (M+1)⁺

[0509] (参考例49)(2E)-3-(2-クロロフェニル)アクリロヒドラジド

2-クロロベンズアルデヒド140mg(1mmol)をエタノール5mlに溶解し、炭酸カリウム207mg(1.5mmol)、トリメチルホスホノアセテート218mg(1.2mmol)を加え、70度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール5mlに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(1N 1.5ml)を加え、60度で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、塩酸(1N 2.5ml)を加えた。生じた沈殿をろ取し、減圧下乾燥した。沈殿を無水ジクロロメタン10mlに溶解し、窒素圧下氷冷し1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール243mg(1.5mmol)を加え室温で30分攪拌した。この反応液をジクロロメタン10mlとヒドラジーン一水和物1mlを氷冷後攪拌している中に5分間かけて滴下した。その室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉碎しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、表記化合物87mg(44%)を得た。

MS (ESI) : 197 (M+1)⁺

[0510] (参考例50) 3-[(E)-2-(2-クロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例49の化合物(2E)-3-(2-クロロフェニル)アクリロヒドラジド87mg(0.44mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物117mg(78%)を得た。

MS (ESI) : 341 (M+1)⁺。

[0511] (参考例51)(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロヒドラジド

2,4-ジクロロベンズアルデヒド175mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物74mg(32%)を得た。

MS (ESI) : 232 (M+1)⁺

[0512] (参考例52) 3-[(E)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例51の化合物(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロヒドラジド74mg(0.32mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物70mg(58%)を得た。

MS (ESI) : 374 (M-1)⁺, 376 (M+1)⁺

- [0513] (参考例53)(2E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロヒドラジド
2,4-ジフルオロベンズアルデヒド142mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物68mg(34%)を得た。
MS (ES⁺, m/z) : 199 (M+1)⁺
- [0514] (参考例54) 3-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール
参考例53の化合物(2E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロヒドラジド68mg(0.34mmol)を使用し、参考例#2と同様に反応を行い、表記化合物68mg(59%)を得た。
MS (ESi) : 343 (M+1)⁺
- [0515] (参考例55)(2E)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)アクリロヒドラジド
2,4-ジメトキシベンズアルデヒド166mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物86mg(38%)を得た。
MS (ESi) : 223 (M+1)⁺
- [0516] (参考例56) 3-[(E)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール
参考例55の化合物(2E)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)アクリロヒドラジド86mg(0.38mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物110mg(80%)を得た。
MS (ESi) : 366 (M+1)⁺
- [0517] (参考例57)(2E)-3-(2,5-ジメトキシフェニル)アクリロヒドラジド
2,5-ジメトキシベンズアルデヒド166mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物94mg(42%)を得た。
MS (ES⁺, m/z) : 223 (M+1)⁺
- [0518] (参考例58) 3-[(E)-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール
参考例57の化合物(2E)-3-(2,5-ジメトキシフェニル)アクリロヒドラジド94mg(0.42mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物88mg(57%)を得た。
MS (ESi) : 367 (M+1)⁺
- [0519] (参考例59)(2E)-3-(2-メトキシフェニル)アクリロヒドラジド

2-メトキシベンズアルデヒド136mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物65mg(34%)を得た。

MS (ESi) : 193 (M+1)⁺

[0520] (参考例60) 3-[(E)-2-(2-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例59の化合物(2E)-3-(2-メトキシフェニル)アクリロヒドラジド65mg(0.34mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物56mg(49%)を得た。

MS (ESi) : 337 (M+1)⁺。

[0521] (参考例61) (2E)-3-(2-メチルフェニル)アクリロヒドラジド

2-メチルベンズアルデヒド120mg(1mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物90mg(51%)を得た。

MS (ESi) : 177 (M+1)⁺

[0522] (参考例62) 3-[(E)-2-(2-メチルフェニル)-ビニル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例61の化合物(2E)-3-(2-メチルフェニル)アクリロヒドラジド90mg(0.51mmol)を使用し、参考例49と同様に反応を行い、表記化合物99mg(60%)を得た。

MS (ESi) : 321 (M+1)⁺

[0523] (参考例63) 3-(2-トリフルオロメチル-6-フルオロフェニル)プロパノヒドラジド

2-トリフルオロメチル-6-フルオロベンズアルデヒド384mg(2mmol)をエタノール10mlに溶解し、炭酸カリウム414mg(3.0mmol)、トリメチルホスホノアセテート436mg(2.4mmol)を加え、70度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール10mlに溶解し、10%Pd-Cを30mgを加え、水素圧下室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール10mlに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(1N 3.0ml)を加え、60度で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、塩酸(1N 5.0ml)を加えた。生じた沈殿をろ取し、減圧下乾燥した。沈殿を無水ジクロロメタン20mlに溶解し、室素圧下氷冷し1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール486mg(3.0mmol)を加え室温で1時間攪拌した。この反応液をジクロロメタン20mlとヒドラジーン水和物2mlを氷冷後攪拌している中に5分間かけて滴下した。その室温で2時間攪拌し

、ジクロロメタンで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を細かく粉碎しヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、表記化合物242mg(24%)を得た。

MS (ESI) : 251 (M+1)⁺

- [0524] (参考例64) 3-[2-(2-トリフルオロメチル-6-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例63の化合物(3-(2-トリフルオロメチル-6-フルオロフェニル)プロパノヒドラジド 100mg(0.40mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物130mg(82%)を得た。

MS (ESI) : 395 (M+1)⁺

- [0525] (参考例65) 3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)プロパノヒドラジド

2-メトキシ-5-メチルベンズアルデヒド300mg(2mmol)を使用し、参考例63と同様に反応を行い、表記化合物193mg(23%)を得た。

MS (ESI) : 209 (M+1)⁺。

- [0526] (参考例66) 3-[2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例65の化合物(3-(5-メトキシ-2-メチル)プロパノヒドラジド100mg(0.48mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物166mg(98%)を得た。

MS (ESI) : 353 (M+1)⁺

- [0527] (参考例67) 3-(2-フルオロフェニル)プロパノヒドラジド

2-フルオロベンズアルデヒド248mg(2mmol)を使用し、参考例63と同様に反応を行い、表記化合物143mg(16%)を得た。

MS (ESI) : 217 (M+1)⁺

- [0528] (参考例68) 3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール

参考例67の化合物3-(2-フルオロフェニル)プロパノヒドラジド100mg(0.46mmol)を使用し、参考例48と同様に反応を行い、表記化合物139mg(83%)を得た。

MS (ESI) : 360 (M+1)⁺

[0529] (参考例69) 4-ニトロ安息香酸 N'-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオニル]ヒドラジド

参考例11の化合物(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸ヒドラジド231 mg(1.00 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド5.0 mlに溶解し、市販の4-ニトロベンゾイルクロライド279 mg(1.50 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒系で洗浄することで表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 380 (M+1)⁺, 382 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.31 min.

[0530] (参考例70) 2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-5-(4-ニトロフェニル)-[1,3,4]チアジアゾール

参考例69の化合物4-ニトロ安息香酸 N'-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオニル]ヒドラジド38 mg(0.10 mmol)をトルエン-1,4-ジオキサン(1:1)混合溶媒1.6 ml中で懸濁させ、Lawesson試薬24 mg(0.060 mmol)を加え加熱還流下17時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄した。有機層を少量のシリカゲルを担持したパッドを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣は精製することなく次の反応に使用した。

MS (APCI, m/z) : 378 (M+1)⁺, 380 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 7.01 min.

[0531] (参考例71) 4-[5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-[1,3,4]チアゾール-2-イル]フェニルアミン

参考例70の化合物2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-5-(4-ニトロフェニル)-[1,3,4]チアジアゾールを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 348 (M+1)⁺, 350 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.77 min.

[0532] (参考例72) (E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキシエチ

ル]アクリルアミド

市販の(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸1.50 g(6.92 mmol)をジクロロメタン-テトラヒドロフラン(3:1)混合溶媒に溶解し、塩化オキザリル0.624 ml(7.27 mmol)を加え室温下30分間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え1.5時間攪拌した。反応系へ2-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン 1塩酸塩(J.Med.Chem. 1982, 25, 1045-1050.参照)1.00 g(4.62 mmol)を0°C下で加えた後、トリエチルアミン3.20 ml(23.1 mmol)のジクロロメタン-テトラヒドロフラン(3:1)混合溶液8.0 mlを滴下した。反応混合液を室温下15時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒系で洗浄することで表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 379 (M+1)⁺, 381 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.70 min.

[0533] (参考例73) 2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-5-(4-ニトロフェニル)チアゾール

参考例72の化合物(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]アクリルアミド45 mg(0.12 mmol)をトルエン-1,4-ジオキサン(1:1)混合溶媒1.8 ml中で懸濁させ、Lawesson試薬29 mg(0.071 mmol)を加え加熱還流下18時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄した。有機層を少量のシリカゲルを担持したパッドを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣は精製することなく次の反応に使用した。

MS (APCI, m/z) : 377 (M+1)⁺, 379 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 7.65 min.

[0534] (参考例74) 4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]チアゾール-5-イル}フェニルアミン

参考例73の化合物2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)-ビニル]-5-(4-ニトロフェニル)チアゾールを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 347 (M+1)⁺, 349 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 6.18 min.

- [0535] (参考例75) 2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-1-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール

参考例72の化合物(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]アクリルアミド900 mg(2.37 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド-酢酸(1:1)混合溶媒18 mlに溶解し、メチルアミン(2.0 M in テトラヒドロフラン; 5.9 ml, 11.9 mmol)を加え130°C加熱下16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン15 mlに溶解し、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液3.0 ml(12.0 mmol)を加え室温で攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄することで表記化合物の塩酸塩を得た。得られた塩酸塩をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶媒10 mlに馴染ませ、飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

MS (APCI, m/z) : 374 (M+1)⁺, 376 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 4.02 min.

- [0536] (参考例76) 4-{2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミン

参考例75の化合物2-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-1-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 344 (M+1)⁺, 346 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.15 min.

- [0537] (参考例77) N-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオンアミド

市販の3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸を使用して参考例72と同様に反応を

行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 381 (M+1)⁺, 383 (M+1)⁺.

HPLC : R_t = 4.72 min.

- [0538] (参考例78) 2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-1-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール

参考例77のN-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオンアミドを使用して参考例75と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 376 (M+1)⁺, 378 (M+1)⁺.

HPLC : R_t = 3.39 min.

- [0539] (参考例79) 4-{2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}フェニルアミン

参考例78の化合物2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-1-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 346 (M+1)⁺, 348 (M+1)⁺.

HPLC : R_t = 3.02 min.

- [0540] (参考例80) 5-ニトロピリジン-2-カルボチオン酸 メチルアミド

5-ニトロピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド(J. Med. Chem. 1977, 20, 483-487. 参照) 600 mg(3.31 mmol)をトルエン7.0 ml中で懸濁させ、Lawesson試薬804 mg(1.99 mmol)を加え加熱還流下16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒系で洗浄することで表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=3.42(3H, d, J=5.1Hz), 8.57(1H, dd, J=8.7 and 2.8 Hz), 8.90(1H, d, J=8.6Hz), 9.30(1H, d, J=2.3Hz), 10.1(1H, brs)。

- [0541] (参考例81) N-メチル-5-ニトロピリジン-2-カルボキシイミドチオン酸 エチルエステル

参考例80の化合物5-ニトロピリジン-2-カルボチオン酸 メチルアミド80 mg(0.41 mmol)をエタノール1.5 mlに溶解し、ナトリウムエトキシド(21 wt% in エタノール; 0.155 ml, 0.41 mmol)を加え室温下1時間攪拌した。反応溶液に臭化エチル0.031 ml (0.41 mmol)を加え50°Cで18時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣はこれ以上精製することなくすぐに次の反応に使用した。

[0542] (参考例82) 2-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-5-ニトロピリジン

参考例81の化合物N-メチル-5-ニトロピリジン-2-カルボキシイミドチオン酸 エチルエステルと参考例11の化合物(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)アクリル酸ヒドラジドを使用して参考例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 376 (M+1)⁺, 378 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 5.11 min.

[0543] (参考例83) 6-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ピリジン-3-イルアミン

参考例82の化合物2-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-5-ニトロピリジンを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z) : 346 (M+1)⁺, 348 (M+1)⁺.

HPLC : Rt = 3.84 min.

[0544] (参考例84) 2-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-5-ニトロピリジン

参考例81の化合物N-メチル-5-ニトロピリジン-2-カルボキシイミドチオン酸 エチルエステル61 mg(0.27 mmol)と参考例18の化合物3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸ヒドラジド63 mg(0.27 mmol)を1-ブタノール1.5 ml中、加熱還流下18時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢

酸エチル混合溶媒系で洗浄することで表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 378 ($M+1$)⁺, 380 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 4.72 min.

[0545] (参考例85) 6-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ピリジン-3-イルアミン

参考例84の化合物2-[5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-5-ニトロピリジンを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 348 ($M+1$)⁺, 350 ($M+1$)⁺.

HPLC : R_t = 3.53 min.

[0546] (参考例86) (E)-3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)アクリル酸 エチルエステル

市販の2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン600 mg(3.31 mmol)の溶解したN,N-ジメチルホルムアミド 2.5 ml溶液へ、アクリル酸エチル0.720 ml(6.61 mmol)、トリエチルアミン0.920 ml(6.61 mmol)、トリ-オルト-トリルホスフィン101 mg(0.331 mmol)、酢酸パラジウム37 mg(0.166 mmol)を加え、窒素雰囲気下130-140°Cで17時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルを敷き詰めた漏斗を用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 8:1)で精製し表記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=1.35(3H, t, J=7.0Hz), 4.29(2H, q, J=7.0Hz), 7.19(1H, d, J=14.9Hz), 7.41-7.34(1H, m), 8.00-7.91(2H, m), 8.77(1H, d, J=4.3Hz).

[0547] (参考例87) 3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

参考例86の化合物(E)-3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)アクリル酸 エチルエステル130 mg(0.530 mmol)をエタノール3.0 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素70 mgを加え、水素雰囲気下10時間激しく攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトを用いて濾過しセライト上を酢酸エチルで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣

はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=1.24(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.32(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29–7.24(1H, m), 7.92(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.69(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

[0548] (参考例88) 3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 ヒドラジド

参考例87の化合物3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル 98 mg(0.40 mmol)をエタノール2.0 mlに溶解し、ヒドラジン1水和物0.39 ml(8.00 mmol)を加え、加熱還流下22時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=2.72(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.35(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88(2H, brs), 7.27(1H, dd, $J=7.8$ and 4.7Hz), 7.33(1H, brs), 7.91(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

[0549] (参考例89) 2-[4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-5-ニトロピリジン

参考例81の化合物N-メチル-5-ニトロピリジン-2-カルボキシイミドチオン酸 エチルエステルと参考例88の化合物3-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸ヒドラジドを使用して参考例84と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 379 ($M+1$) $^+$.

HPLC : R_t = 3.91 min.

[0550] (参考例90) 6-[4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]ピリジン-3-イルアミン

参考例89の化合物2-[4-メチル-5-[2-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-5-ニトロピリジンを使用して参考例13と同様に反応を行い、表記化合物を得た。

MS (APCI, m/z): 349 ($M+1$) $^+$.

HPLC : R_t = 2.99 min.

[0551] (試験例1)

(1) DGAT1の調製

報告されている方法に従って、マウスDGAT1を高発現させたマイクロソーム画分を以下のように調製した(Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1998年, 第95巻, p.13018-13023)。マウスDGAT1をコードするcDNAをマウスcDNAライブラリーよりポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: 以下、「PCR」という)によりクローニングして、昆虫細胞ウイルスベクター(バキュロウイルス発現システム、Invitrogen)に導入した。昆虫細胞(High Five、Sf9、Sf21等、Invitrogen)にウイルスを感染させた後、細胞をバッファーA[0.1M sucrose, 50 mM KCl, 40mMリン酸カリウム(pH 7.4), 30mM EDTA, 1% Protease inhibitor cocktail (SIGMA, P-8340)]に回収して、ポリトンホモジナイザーにて破碎した。ホモジェネートを低速遠心処理(10,000×g, 30分間)した上清をさらに高速遠心処理(100,000×g, 60分)して、沈殿をマイクロソーム画分としてバッファーAに再び懸濁し、これをDGAT1酵素とした。DGAT1酵素は小容量に分けて、-80°Cにて保存した。

[0552]

(2) DGAT1阻害活性試験

以下の組成の反応液[175 mM Tris-HCl (pH 8.0)、8 mM $MgCl_2$ 、1 mg/ml BSA、0.5 mM 1,2-dioleoyl-sn-glycerol(10倍濃度のEtOH溶液を10%添加)、30 μ M [^{14}C]-oleoyl-CoA (約50 mCi/mmol)、0.5% triton X-100、試験例1(1)で得られるDGAT1酵素(10 μ g)、試験化合物またはビークル(DMSO/MeOH, 7:3溶液、5%添加)、総容量50 μ l]を室温(23° C)で30分間インキュベーションした。反応液にイソプロパノール/1-ヘプタン/水(80:20:2, v/v/v)からなる反応停止液(70 μ l)を加えて攪拌し、次いで、水(30 μ l)および1-ヘプタン(100 μ l)を加えて攪拌した。1-ヘプタン層(50 μ l)をTLCプレートにスポットして、1-ヘキサン/ジエチルエーテル/酢酸(85:15:1, v/v/v)からなる展開溶媒にて展開した。BAS2000バイオイメージアナライザ(富士フイルム)によりトリグリセリド画分の放射活性を定量して、コントロールと比較することにより試験化合物の阻害活性を以下の式により算出した。なお、未反応(0分間インキュベーション)の放射活性をバックグラウンドとした。

[0553] 阻害率 = $100 - [(試験化合物添加時の放射活性) - (バックグラウンド)] / [(コントロールの放射活性) - (バックグラウンド)] \times 100$

実施例2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、19、20、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、65、68、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91および、92の化合物は、試験化合物濃度 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ において40%以上の阻害率を示した。

[0554] なお、DGAT阻害活性試験は上記の方法に限定されず、例えば、ラット、マウス等の動物の小腸、脂肪組織または肝臓から調製したミクロソームをDGAT酵素として使用してもよい。また、培養細胞(3T3-L1脂肪細胞、初代培養脂肪細胞、Caco2細胞、HepG2細胞等)またはDGATを高発現させた培養細胞から調製したミクロソームをDGAT酵素として使用することもできる。さらに、多数の試験化合物を短時間で効率よく評価するためには、抽出操作を省略したフラッシュプレート(PerkinElmer)使用することができる。

[0555] (試験例2)

雄性C57BL/6Nマウス(7-15週令、体重17-35 g、日本チャールズリバー)に、化合物(30 mg/kg)と20%中性脂肪含有エマルジョン(イントラリピッド20%:テルモ(株))の混合物を経口投与(0.3 mL/マウス)した。投与1時間後にイソフルラン(フォーレン:アボットジャパン(株))吸入麻酔下にて開腹し、小腸リンパ管より小腸リンパ液を1-10 μL 採取した。リンパ液中の中性脂肪濃度を市販のキット(トリグリセライド E テスト ワコー:和光純薬工業(株))を用いて測定し、20%エマルジョン投与群(コントロール群)に対する中性脂肪濃度低下率を算出して中性脂肪吸収阻害活性とした。

[0556] 実施例2、29、32、68、84および、86の化合物は、60%以上の中性脂肪吸収阻害活性を示した。

[0557] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れたDGAT阻害作用を有し、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、または、肥満に起因する高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、もしくは、高血圧症等の治療剤もしくは予防剤として有用である。

[0558] 製剤例1:カプセル剤

実施例15または16の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

250mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0559] 製剤例2:錠剤

実施例15または16の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

200mg

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

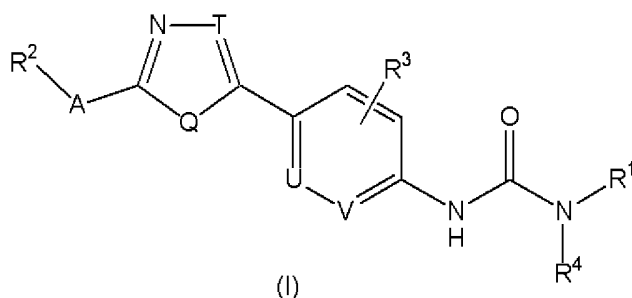
- [0560] 本発明の一般式(I)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、優れたDGAT阻害作用を有し、温血動物(特に、ヒト)用の、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症等を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、または、肥満に起因する高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症等を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧

症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、もしくは、胆石症、好適には、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、または、肥満に起因する高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、もしくは、高血圧症、より好適には、肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、糖尿病、または、動脈硬化症の治療剤もしくは予防剤(特に、治療剤)として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式

[化1]



[式中、

R^1 は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基、 C_1-C_{10} アルキル基、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_7-C_{16} アラルキル基、又は、1個の C_6-C_{10} アリール基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1乃至4個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群aから選択される1個の基及び／又は置換基群bから独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基を示し、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子を示し、

R^4 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Aは、メチレン基、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基若しくはスルホニル基に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基を示し、

Qは、式 $-N(Me)-$ で表わされる基又は硫黄素原子を示し、

Tは、式 $=CH-$ で表わされる基又は窒素原子を示し、

U及びVは、同一又は異なって、式 $=CH-$ で表わされる基又は窒素原子を示し、

ただし、UとVが同時に窒素原子を示すことはない）、

置換基群aは、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基、置換基群cから独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリールオキシ基及び置換基群cから選択される1個の基で置換されていてもよい含窒素複素環基からなる群を示し、

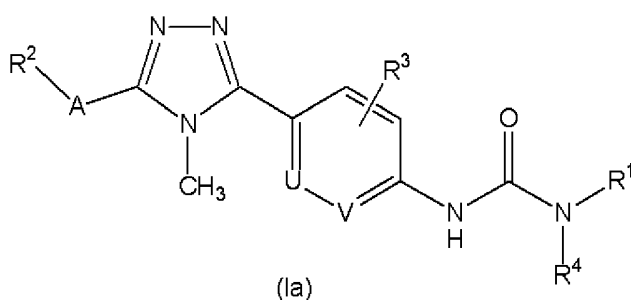
置換基群bは、ハロゲン原子、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、 $-P(=O)(O-C_1-C_6\text{アルキル})_2$ で1置換された C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシ基で1又は2個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基で1個置換されている C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、 C_2-C_6 アルキニルオキシ基、 $(C_1-C_6\text{アルコキシ})-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、カルボキシル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- $(C_1-C_6\text{アルキル})$ アミノ基、 $N-(C_1-C_6\text{アルキル})-N-(C_1-C_6\text{ヒドロキシアルキル})$ アミノ基、ジ- $(C_1-C_6\text{ヒドロキシアルキル})$ アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基及びオキソ基からなる群を示し、

置換基群cは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基及びヒドロキシ基からなる群を示す。]

を有するウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [2] 請求項1において、一般式(I)が、一般式(Ia)であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

[化2]



- [3] 請求項1又は2において、 R^1 がハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;独立に1乃至3個の C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい複素環基; C_1-C_6 アルキル基;ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基及び C_2-C_5 アルキルカルボニル基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_7-C_{14} アラルキル基;又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [4] 請求項1又は2において、 R^1 がフッ素原子、塩素原子、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルカルボニル基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはナフチル基;独立に1若しくは2個の C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環基若しくは縮合二環式複素環基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_{14} アラルキル基;又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [5] 請求項1又は2において、 R^1 がフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシ基からなる群から選択される1個の基で置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基及びメトキシ基からなる群から独立に選択される2個の基で置換されているフェニル基;チエニル基; C_2-C_6 アルキル基; C_7-C_8 アラルキル基;又は1個のフェニル基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [6] 請求項1又は2において、 R^1 がフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、n-ヘキシル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルシクロプロピル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [7] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、 R^2 がハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい C_6-C_{10} アリール基;又はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、モノ- C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基、5-(1H-テトラゾリル)基及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい複素環基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [8] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、 R^2 がハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいフェニル基若しくはピリジル基;又はハロゲン原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよい縮合二環式複素環基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [9] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、 R^2 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から独立に選択される基で2位及び6位、2位及び5位、若しくは、2位及び4位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で2位が置換されているフェニル基;フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び5-(1H-テトラゾリル)基からなる群から選択される基で3位が置換されている2-ピリジル基;又は塩素原子及びオキソ基からなる群から独立に選択される1

若しくは2個の基で置換されている1,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラン基、1-インドリル基若しくは1-インドリニル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [10] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、 R^2 が2, 6-ジクロロフェニル基、2-カルボキシ-6-クロロフェニル基、2-クロロ-6-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルバモイル-6-クロロフェニル基又は2-クロロ-6-[5-(1H-テトラゾリル)]フェニル基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [11] 請求項1乃至10から選択されるいずれか一項において、 R^3 が水素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [12] 請求項1乃至11から選択されるいずれか一項において、 R^4 が水素原子であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [13] 請求項1乃至12から選択されるいずれか一項において、Aがビニレン基、又は、主鎖のメチレン基の1つが、ビニレン基、酸素原子若しくは硫黄原子に置き換わっていてもよい C_2-C_4 アルキレン基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [14] 請求項1乃至12から選択されるいずれか一項において、Aがビニレン基、エチレン基、メチレンオキシ基又はメチレンチオ基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [15] 請求項1乃至12から選択されるいずれか一項において、Aがビニレン基、エチレン基又はメチレンチオ基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [16] 請求項1乃至12から選択されるいずれか一項において、Aがビニレン基又はエチレン基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [17] 請求項1乃至16から選択されるいずれか一項において、Uが式 $=CH-$ で表わされる基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [18] 請求項1乃至17から選択されるいずれか一項において、Vが式 $=CH-$ で表わされる基であるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [19] 請求項1において、
1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、

3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル、
 1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、又は
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア
 で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

[20] 請求項1において、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレア、
 3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸、
 3-クロロ-2-[2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エチル]安息香酸メチルエステル、
 3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]安息香酸 メチル エステル、
 3-クロロ-2-[(E)-2-(5-{4-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]フェニル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ビニル]ベンズアミド、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-ヘキシルウレア、
 1-[4-(5-{2-[2-クロロ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1-(4-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}
 フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル}フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル}フェニル)-3-(2-フェニルシクロプロピル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル}フェニル)-3-フェニルウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル}フェニル)-3-((R)-1-フェニルエチル)ウレア、
 1-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、
 1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(4-{5-[(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)ビニル]-4-メ
 チル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}フェニル)ウレア、
 1-(5-{5-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}
 ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
 1-{5-[5-(2,6-ジクロロベンズスルファニル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]
 ピリジン-2-イル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア、
 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]-ピリジン-3-イル}-4-メチ
 ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)安息香酸、又は
 3-クロロ-2-(5-{6-[3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレイド]ピリジン-3-イル}-4-メチ
 ル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)ベンズアミド
 で表わされるウレア誘導体又はその薬理上許容される塩。

[21] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載されたウレア誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

[22] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載されたウレア誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [23] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する請求項22に記載の医薬組成物。
- [24] 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセリド血症(以下、高TG血症という)、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症の治療及び／又は予防のための請求項23に記載の医薬組成物。
- [25] 医薬組成物が、肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための請求項23に記載の医薬組成物。
- [26] 医薬組成物が、肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための請求項23に記載の医薬組成物。
- [27] 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための請求項23に記載の医薬組成物。
- [28] 医薬組成物が、小腸からの脂肪吸収を抑制するための請求項23に記載の医薬組成物。
- [29] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。
- [30] 医薬組成物がアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害するための組成物である請求項29に記載の使用。
- [31] 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリ

ン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項29に記載の使用。

- [32] 医薬組成物が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項29に記載の使用。
- [33] 医薬組成物が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項29に記載の使用。
- [34] 医薬組成物が肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項29に記載の使用。
- [35] 医薬組成物が小腸からの脂肪吸収を抑制するための組成物である請求項29に記載の使用。
- [36] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するアシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害方法。
- [37] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。
- [38] 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病

性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症又は糖尿病性動脈硬化症である請求項37に記載の方法。

- [39] 疾病が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高TG血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症(上記および下記に示す疾患に起因する動脈硬化症を含む)、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症である請求項37に記載の方法。
- [40] 疾病が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高TG血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症である請求項37に記載の方法。
- [41] 疾病が肥満又は肥満症である請求項37に記載の方法。
- [42] 請求項1乃至20から選択されるいずれか一項に記載のウレア誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する小腸からの脂肪吸収を抑制する方法。
- [43] 温血動物がヒトである請求項36乃至42から選択されるいずれか一項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D233/64, A61K31/4164, 31/4196, 31/422, 31/426, 31/433, 31/4439, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/02, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 29/00, 43/00, C07D249/08, 249/12, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D233/64, A61K31/4164, 31/4196, 31/422, 31/426, 31/433, 31/4439, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/02, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 29/00, 43/00, C07D249/08, 249/12, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/007455 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany), 22 January, 2004 (22.01.04) & EP 1523475 A1 & US 2004152743 A1	1-20, 22, 24-26, 29, 31-33
A	EP 1375611 A2 (Konica Corp., Japan), 02 January, 2004 (02.01.04) & JP 2004-217884 A & US 2004010056 A1	1-20
A	JP 11-49762 A (Japan Tobacco Inc.), 23 February, 1999 (23.02.99) (Family: none)	1-20, 22
A	JP 8-92224 A (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 09 April, 1996 (09.04.96) (Family: none)	1-20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 September, 2005 (02.09.05)		Date of mailing of the international search report 20 September, 2005 (20.09.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014633

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-67635 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 04 March, 2004 (04.03.04) (Family: none)	1-35
P,A	WO 2005/44192 A2 (Amgen SF LLC, USA), 19 May, 2005 (19.05.05) (Family: none)	1-20, 22, 24-27, 29, 31-34
P,A	JP 2005-206492 A (Sankyo Co., Ltd.), 04 August, 2005 (04.08.05) (Family: none)	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014633

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 36-43

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 36 describes "a method of inhibiting acyl coenzyme A:diacylglycerol acyl transferase" and claim 42 describes "a method for inhibiting the fat absorption from the small intestine", these methods are
(continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014633

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/28, 285/12, 401/04, 401/06, 401/14, 403/06, 405/12,
409/12, 413/12

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/28, 285/12, 401/04, 401/06, 401/14, 403/06, 405/12,
409/12, 413/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

substantially nothing more or less than methods of treatment by
administration to warm-blooded animals including human beings.
Consequently, claims 36-43 pertain to methods for treatment of the human
body by therapy, and thus relate to subject matters which this International
Searching Authority is not required to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. ⁷ C07D233/64, A61K31/4164, 31/4196, 31/422, 31/426, 31/433, 31/4439, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/02, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 29/00, 43/00, C07D249/08, 249/12, 277/28, 285/12, 401/04, 401/06, 401/14, 403/06, 405/12, 409/12, 413/12			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. ⁷ C07D233/64, A61K31/4164, 31/4196, 31/422, 31/426, 31/433, 31/4439, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 11/00, 13/12, 15/00, 19/02, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 29/00, 43/00, C07D249/08, 249/12, 277/28, 285/12, 401/04, 401/06, 401/14, 403/06, 405/12, 409/12, 413/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
BIOSIS (STN), Cplus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 2004/007455 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany) 2004.01.22 & EP 1523475 A1 & US 2004152743 A1	1-20, 22, 24-26, 29, 31-33	
A	EP 1375611 A2 (Konica Corporation, Japan) 2004.01.02 & JP 2004-217884 A & US 2004010056 A1	1-20	
A	JP 11-49762 A (日本たばこ産業株式会社) 1999.02.23 (ファミリーなし)	1-20, 22	
A	JP 8-92224 A (クミアイ化学工業株式会社) 1996.04.09 (ファミリーなし)	1-20	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 02.09.2005		国際調査報告の発送日 20.9.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 仁 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 8213

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-67635 A (株式会社大塚製薬工場) 2004. 03. 04 (ファミリーなし)	1-35
P, A	WO 2005/44192 A2 (Amgen SF LLC, USA) 2005. 05. 19 (ファミリーなし)	1-20, 22, 24-27, 29, 31-34
P, A	JP 2005-206492 A (三共株式会社) 2005. 08. 04 (ファミリーなし)	1-20

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 36-43 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲36-43に記載された発明は、その末尾が請求項36においては「アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害方法」、及び請求項4.2においては「小腸からの脂肪吸収を抑制する方法」と記載されているものの、その実質はヒトを含む温血動物へ投与することによる治療方法にほかならないことから、これらを含め、表記請求項に記載された発明は、ヒトの身体の治療による処置方法に係るものであり、この国際調査機関が調査を要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。