

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4206382号
(P4206382)

(45) 発行日 平成21年1月7日(2009.1.7)

(24) 登録日 平成20年10月24日(2008.10.24)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 335/26	(2006.01)	C07C 335/26	C S P
A61K 31/17	(2006.01)	A61K 31/17	
A61K 31/245	(2006.01)	A61K 31/245	
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/343	
A61K 31/353	(2006.01)	A61K 31/353	

請求項の数 29 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-553861 (P2004-553861)
(86) (22) 出願日	平成15年11月18日 (2003.11.18)
(65) 公表番号	特表2006-506439 (P2006-506439A)
(43) 公表日	平成18年2月23日 (2006.2.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/036809
(87) 國際公開番号	W02004/046095
(87) 國際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)
審査請求日	平成18年10月3日 (2006.10.3)
(31) 優先権主張番号	60/427,634
(32) 優先日	平成14年11月19日 (2002.11.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	504378685 アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 O 651-6624 コ ネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョ ージ ストリート 300
(74) 代理人	100107489 弁理士 大塩 竹志
(72) 発明者	チエン, ダウェイ アメリカ合衆国 コネティカット O 64 57, ミドルタウン, タウン ブレイ ス 4132

最終頁に続く

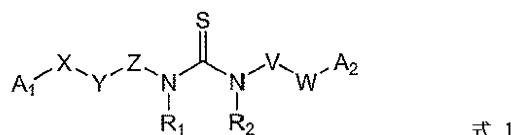
(54) 【発明の名称】置換されたアリールチオウレアおよび関連化合物；ウイルス複製のインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の 化合物 :

【化 1】



またはその薬学的に受容可能な塩であって、

10

ここで A₁ は、0 ~ 5 個の置換基を有する置換されたまたは置換されていない 6 員のヘテロアリール基であって、ここで該 6 員のヘテロアリール基は、N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個の非炭素原子を含み、該置換基は、以下の (a) ~ (c) :

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO-NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、および C₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、

(b) C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₂ ~ C₆ アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ (C₁ ~ C₄ アルキル)、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ - (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノおよびジ - (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ C₁ ~ C₄ アルキ

20

ルおよびジ - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₆ アルカノイル、C₂ ~ C₈ アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、モノ - (C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキサミドおよびジ - (C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキサミド、(C₃ ~ C₇ シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - (C₁ ~ C₆ アルキル) スルホンアミドおよびジ - (C₁ ~ C₆ アルキル) スルホンアミド、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ ~ C₄ アルキル) チオ、C₁ ~ C₆ アルキルスルフィニル、ならびにC₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、ならびに

(c) - G R_a であって、ここで

G は、- (CH₂)_n - 、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、- (CH₂)_nO(CH₂)_m - 、および- (CH₂)_nN(CH₂)_m - から選択され、ここで n および m は、独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして

R_a は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

該 (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノおよびジ - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノ、C₂ ~ C₄ アルカノイル、C₁ ~ C₄ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、C₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0 ~ 5 個の置換基で置換される、

ここで該アリールは、1つまたは2つの別々の、縮合した、またはペンドントの環および 6 ~ 12 個の環炭素原子を含み；

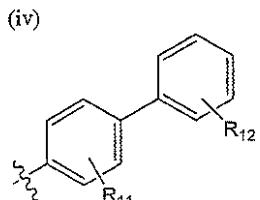
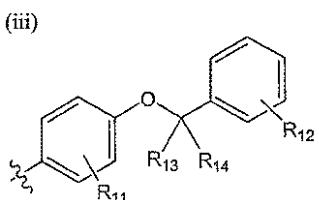
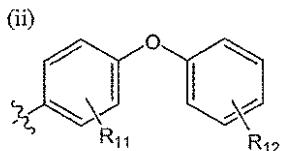
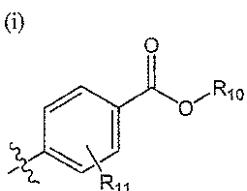
該ヘテロアリールは、N、O、および S から選択された 1 ~ 3 個の非炭素原子を含みかつ残りの環原子が炭素である安定な 5 ~ 7 員の単環式芳香族環、または少なくとも 1 つの該 5 ~ 7 員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を含み；

該 C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個の非炭素原子を含み；そして

該 C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される少なくとも 1 個の非炭素原子を含み

A₂ は、以下：

【化 2】



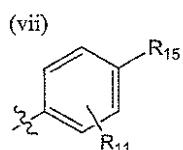
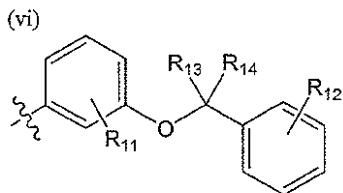
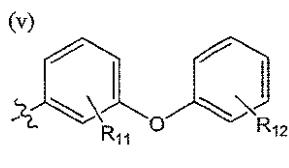
10

20

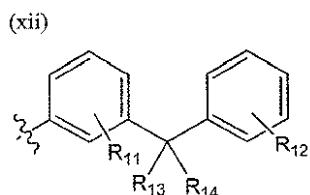
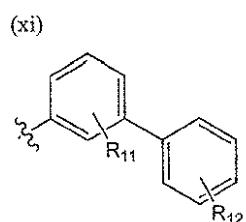
30

40

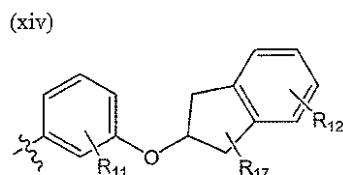
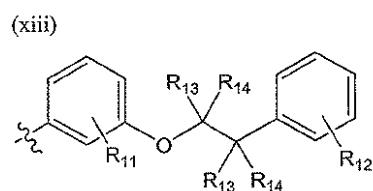
【化3】



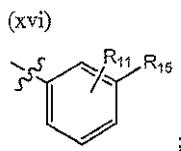
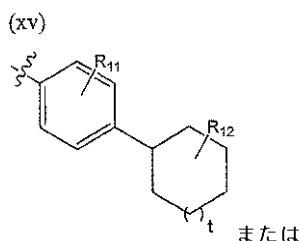
10



20



【化4】



30

であり；

t は 0 または 1 であり；

X は O であるかまたは存在せず、そして W は存在せず；

V は存在せず；

40

Y は、C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または存在せず；

Z は、カルボニルであり；

R₁ および R₂ は、独立して、水素であるか、あるいはR₁ および R₂ は、独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、またはC₂ ~ C₆ アルキニル、であり、その各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアルコキシから独立して選択される0 ~ 3 個の置換基で置換されるか、あるいはR₁ および R₂ は、結合して、5員 ~ 7員の飽和もしくはモノ不飽和の環を形成し、該5員 ~ 7員の飽和もしくはモノ不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ - (C₁ ~ C₄ アルキル) アミノおよびジ - (

50

$C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

R_{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{11} および R_{12} は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノおよびジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0～3個の置換基を表し；そして

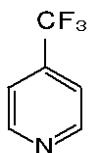
R_{13} および R_{14} は、各存在が、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され；

R_{15} は、 $C_4 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_4 \sim C_6$ アルキルであり；そして

R_{17} は、ハロゲン、メチル、およびメトキシから独立して選択される、0～2個の置換基を表し、

ここでXおよびYが存在しない場合、 A_1 は、

【化A】



10

ではない、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

Xは酸素であり、Yは-CH₂-である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項3】

Xは酸素であり、Yは-CH₂CH₂-である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項4】

XおよびYは存在しない、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項5】

R_1 および R_2 は、独立して、水素、または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、もしくは $C_2 \sim C_4$ アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0～3個の置換基で置換されている、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

【請求項6】

R_1 および R_2 は、独立して、水素、メチル、またはエチルである、請求項5に記載の化合物または塩。

【請求項7】

R_1 および R_2 は、ともに水素である、請求項6に記載の化合物または塩。

【請求項8】

R_1 および R_2 は、結合して、5員～7員の飽和もしくはモノ不飽和の環を形成し、該5員～7員の飽和もしくはモノ不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、モノ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノおよびジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0～3個の置換基で置換されている、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

【請求項9】

R_1 および R_2 は、結合して、5員～7員の飽和もしくはモノ不飽和の環を形成し、該5員～7員の飽和もしくはモノ不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および $C_1 \sim C_2$ アルコキシから独立して選択される、0～3個の置換基で置

50

換されている、請求項8に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

A_1 は、6員のヘテロアリール基であって、ここで該6員のヘテロアリール基は、N、OおよびSからなる群より選択される1～3個の非炭素原子を含み；

以下の(a)～(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換され：

(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、および

(b)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ-(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ-(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₈アルカノイルオキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、モノ-(C₁～C₆アルキル)カルボキサミドおよびジ-(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃～C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-(C₁～C₆アルキル)スルホンアミドおよびジ-(C₁～C₆アルキル)スルホンアミド、C₁～C₆アルキルチオ、アリール(C₀～C₄アルキル)チオ、C₁～C₆アルキルスルフィニル、ならびにC₁～C₆アルキルスルホニル、ならびに

(c)-GR_aであって、ここで

Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立して、0、1、2、3、または4であり；そして

R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

該(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0～5個の置換基で置換されており、

ここで該アリールは、1つまたは2つの別々の、縮合した、またはペンダントの環および6～12個の環炭素原子を含み；

該ヘテロアリールは、N、O、およびSから選択された1～3個の非炭素原子を含みかつ残りの環原子が炭素である安定な5～7員の単環式芳香族環、または少なくとも1つの該5～7員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を含み；

該C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキルは、N、OおよびSからなる群より選択される1～3個の非炭素原子を含み；そして

該C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキルは、N、OおよびSからなる群より選択される少なくとも1個の非炭素原子を含む、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項 11】

A_1 は、ピリジル、もしくはピリミジニルであり、これらの各々は、以下の(a)～(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換され：

(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、ならびに

(b)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ-(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ-

10

20

30

40

50

(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ、モノ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノC₁ ~ C₄ アルキルおよびジ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノC₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₆ アルカノイル、C₂ ~ C₈ アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、モノ-(C₁ ~ C₆ アルキル)カルボキサミドおよびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ ~ C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-(C₁ ~ C₆ アルキル)スルホンアミドおよびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ ~ C₄ アルキル)チオ、C₁ ~ C₆ アルキルスルフィニル、およびC₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、ならびに

(c) - G R_a であって、ここで

G は、- (CH₂)_n -、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、- (CH₂)_nO(CH₂)_m -、および- (CH₂)_nN(CH₂)_m - から選択され、ここで n および m は、独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして

R_a は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

該 (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノおよびジ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノ、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、C₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0 ~ 5 個の置換基で置換されており、

ここで該アリールは、1つまたは2つの別々の、縮合した、またはペンドントの環および 6 ~ 12 個の環炭素原子を含み；

該ヘテロアリールは、N、O、およびS から選択された 1 ~ 3 個の非炭素原子を含みかつ残りの環原子が炭素である安定な 5 ~ 7 員の単環式芳香族環、または少なくとも 1 つの該 5 ~ 7 員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を含み；

該 C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個の非炭素原子を含み；そして

該 C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される少なくとも 1 個の非炭素原子を含む、

請求項 10 に記載の化合物または塩。

【請求項 12】

A₁ は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、もしくはピリミジン-5-イルであり、

これらの各々は、以下の (a) ~ (c) から独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換され：

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、ならびに

(b) C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₂ ~ C₆ アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ (C₁ ~ C₄ アルキル)、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ-(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノおよびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ、モノ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノC₁ ~ C₄ アルキルおよびジ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノC₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₆ アルカノイル、C₂ ~ C₈ アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、モノ-(C₁ ~ C₆ アルキル)カルボキサミドおよびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ ~ C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-(C₁ ~ C₆ アルキル)スルホンアミドおよびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ ~ C₄ アルキル)チオ、C₁ ~ C₆ アルキルスルフィニル、およびC₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、ならびに

(c) - G R_a であって、ここで

G は、- (CH₂)_n -、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、- (CH₂)_nO(CH₂)_m - から選択され、ここで n および m は、独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして

$\text{C}_2\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -、および $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2)_m$ -から選択され、ここで n および m は、独立して、0、1、2、3、または4であり；そして

R_a は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ 単環式ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

該 (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0 ~ 5 個の置換基で置換されており、

ここで該アリールは、1つまたは2つの別々の、縮合した、またはペンダントの環および6 ~ 約12個の環炭素原子を含み；

該ヘテロアリールは、N、O、およびS から選択された1 ~ 3個の非炭素原子を含みかつ残りの環原子が炭素である安定な5 ~ 7員の単環式芳香族環、または少なくとも1つの該5 ~ 7員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を含み；

該 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ 単環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される1 ~ 3個の非炭素原子を含み；そして

該 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ 二環式ヘテロシクロアルキルは、N、O および S からなる群より選択される少なくとも1個の非炭素原子を含む、

請求項1_1に記載の化合物または塩。

【請求項1_3】

A₁ は、以下の (a) ~ (c) から独立して選択される、0 ~ 5 個の置換基で置換され：

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、ならびに

(b) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ、ならびにモノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル；ならびに

(c) -GR_a であって、ここで

G は、- (CH_2)_n -、- (CH_2)_nO(CH_2)_m -、および- (CH_2)_nN(CH_2)_m -から選択され；そして

R_a は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、O、S、およびN から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員 ~ 6員のシクロアルキル、O、S、およびN から独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む5員 ~ 6員のヘテロアリール、インダニル、およびフェニルであり、

該 (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、ならびに $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0 ~ 5 個の置換基で置換されている、

請求項1_2に記載の化合物または塩。

【請求項1_4】

A₁ は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキル、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ、ならびにモノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルから独立して選択される、0 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項1_3に記載の化合物または塩。

【請求項1_5】

式3：

10

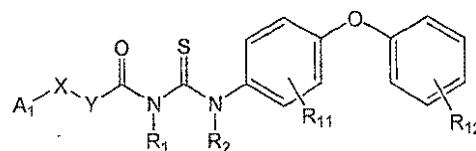
20

30

40

50

【化6】



式3

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、水素またはメチルであり；そして

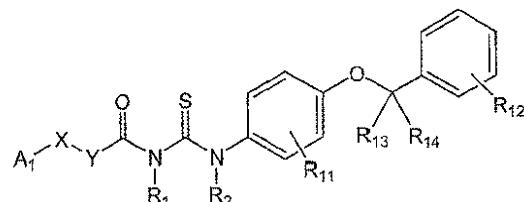
R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基を表す。 10

化合物または塩。

【請求項16】

式4：

【化7】



式4

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；

R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基を表し；そして

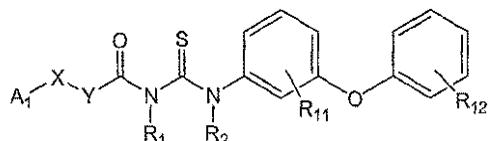
R₁₃およびR₁₄は、独立して、水素またはメチルである、

化合物または塩。 30

【請求項17】

式6：

【化9】



式6

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；そして

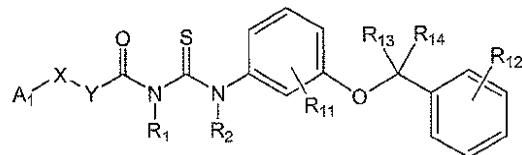
R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基を表す。 40

化合物または塩。

【請求項18】

式7：

【化10】



式7

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；そして

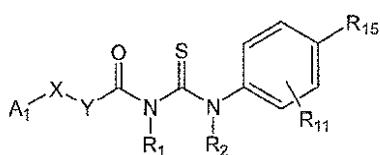
R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換され；そして

R₁₃およびR₁₄は、独立して、水素またはメチルである、化合物または塩。

【請求項19】

式8：

【化11】



式8

20

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；そして

R₁₁は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換され；そして

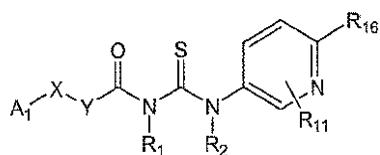
R₁₅は、C₄～C₆アルコキシまたはC₄～C₆アルキルを表す、化合物または塩。

30

【請求項20】

式9：

【化12】



式9

の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；そして

R₁₁は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個を表し；そして

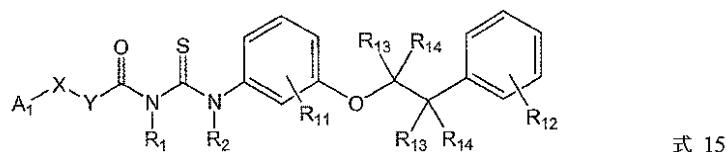
R₁₆は、C₂～C₆アルコキシまたはC₂～C₆アルキルである、化合物または塩。

40

【請求項21】

式15：

【化18】



の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；

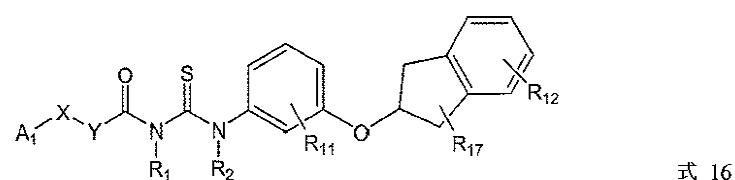
R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基を表し；そして

R₁₃およびR₁₄は、各々の存在が、独立して、水素またはメチルから選択される、化合物または塩。

【請求項22】

式16：

【化19】



の請求項1に記載の化合物または塩であって、ここで

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり；

R₁₁およびR₁₂は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基を表し；そして

R₁₇は、ハロゲン、メチル、およびメトキシから独立して選択される0～2個の置換基を表す。

化合物または塩。

【請求項23】

XはOであり、Yは-C₂H₄-または-C₂H₄C₂H₄-であるか；あるいはXおよびYは存在しない。

請求項15～22のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項24】

A₁は、ピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1、2または15～22のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項25】

Xは酸素であり、Yは-C₂H₄-である、請求項24に記載の化合物または塩。

【請求項26】

XおよびYは存在しない、請求項24に記載の化合物または塩。

【請求項27】

化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで該化合物は、以下：

1-(ピリジン-3-カルボニル)-3-(4-ベンゾ[d]チアゾール-2-イル-フェニル)-チオウレア；

1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)ア

10

20

30

40

50

セチル)チオウレア；

1 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (ピリジン-2-イルオキシ)アセチル)チオウレア；

1 - (ピリジン-2-イル-カルボニル) - 3 - (3 - メトキシベンジルオキシ)フェニル) - フェニル)チオウレア；

1 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル)チオウレア；

1 - (3 - プロポキシ - ピリジン - 2 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - (ベンチル)フェニル)チオウレア；

1 - (ピラジン - 2 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - フェノキシ - フェニル)チオウレア；
10

1 - (ピラジン - 2 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペンチル - フェニル)チオウレア；

1 - (ピラジン - 2 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペントキシ - フェニル)チオウレア；

1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペンチル - フェニル)チオウレア；

1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペントキシ - フェニル)チオウレア；

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル)チオウレア；
20

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - フェノキシ - フェニル)チオウレア；

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペントキシ - フェニル)チオウレア；

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペンチル - フェニル)チオウレア；

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル)チオウレアヒドロクロリド；

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (3 - フェノキシ - フェニル)チオウレアヒドロクロリド；
30

1 - (3 - ピリド - 3 - イル - カルボニル) - 3 - (4 - ペンチル - フェニル)チオウレアヒドロクロリド；

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 28】

HCV複製のレプリコンアッセイにおいて10マイクロモル濃度未満のEC₅₀を示す、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項 29】

HCV複製のレプリコンアッセイにおいて1マイクロモル濃度未満のEC₅₀を示す、請求項1に記載の化合物または塩。
40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、抗ウイルス剤として有用な、アリールチオウレア誘導体および関連化合物を提供する。本明細書中に開示される特定のアリールチオウレア誘導体および関連化合物は、ウイルス複製（特に、C型肝炎ウイルス複製）の強力なおよび／または選択的インヒビターである。本発明はまた、1以上のアリールチオウレア誘導体または関連化合物と、1以上の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。このような薬学的組成物は、アリールチオウレア誘導体もしくは関連化合物を、唯
50

一の活性薬剤として含んでもよく、またはアリールチオウレア誘導体もしくは関連化合物と1以上の他の薬学的に活性な薬剤との組み合わせを含んでもよい。本発明はまた、哺乳動物におけるC型肝炎ウイルス感染を処置するための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

(背景)

1940年代に、ウイルス性肝炎と元々呼ばれていた疾患が、感染性肝炎（A型肝炎、HAV）および同種血清肝炎（B型肝炎、HBV）と呼ばれる2つの別々の障害に区別された。血液製剤の輸血は、ウイルス性肝炎の共通の伝染経路であることが実証された。HBVは、元々、輸血後肝炎の原因因子であるとみなされた。なぜなら、この障害の疫学特徴および臨床特徴が、HAVの疫学特徴および臨床特徴と一致しなかったからである。10

【0003】

B型肝炎表面抗原（HBsAg）についての放射免疫アッセイが、HBVに感染した患者を同定するためのツールとして利用可能になった直後に、輸血後肝炎を有する大部分の患者が、HBsAgについて陰性であることが明らかになった。従って、A型肝炎によつてもB型肝炎によっても引き起こされない輸血後肝炎は、その後、非A非B肝炎と呼ばれた。

【0004】

非A非B肝炎（C型肝炎ウイルス、HCV）の原因因子は、輸血後非A非B肝炎を有する患者由来の血清に感染させたチンパンジー由来のRNAおよびDNAから作製されたcDNA発現ライブラリーのスクリーニングによって1989年に発見された。ウイルスタンパク質をコードするゲノム部分を同定するために、非A非B肝炎を有する患者由来の抗体を用いてこれらのライブラリーがスクリーニングされた。これらの研究者は、彼らが同定したウイルスが、非A非B肝炎の症例の大部分の原因であることを続いて示した。20

【0005】

C型肝炎ウイルスは、米国における慢性肝疾患の最も有力な原因の1つである。これは、急性ウイルス性肝炎の約15パーセント、慢性肝炎の60～70パーセント、そして肝硬変、末期肝疾患および肝臓癌の50パーセントまでを占める。ほぼ400万人のアメリカ人、すなわち、米国の人口の1.8パーセントが、HCVに対する抗体（抗HCV）を有する。このことは、このウイルスによる進行中または以前の感染を示す。C型肝炎は、米国における毎年推定8,000～10,000人の死亡の原因である。C型肝炎ウイルス（HCV）感染は、世界中で起こり、その同定の前には、輸血関連肝炎の主な原因を説明した。世界全体からの血液ドナーにおける抗HCVの血清有病率（seroprevalence）が、0.02%と1.23%との間に変動することが示されている。HCVはまた、血液製剤に曝露された個体における肝炎の共通の原因である。過去10年の間、米国だけでも毎年推定150,000の新たなHCV感染症例が生じてきた。30

【0006】

HCV感染の急性期は、通常、軽度の症状を伴う。しかし、証拠によれば、感染した人々のうちの15%～20%しかHCVを浄化しないことが示唆される。慢性に感染した人々の群の中でも、10%～20%は、肝硬変として公知の、生命を脅かす状態に進行し、そして別の1%～5%は、肝細胞癌と呼ばれる肝臓癌を発症する。不幸にも、感染集団全体は、生命を脅かすこれらの状態についての危険がある。なぜなら、どの個体がこれらのいずれかまで最終的に進行するかを予測できないからである。40

【0007】

HCVは、Flaviviridae科の、小さな、エンベロープに包まれた、一本鎖プラス鎖RNAウイルスである。このゲノムは、約10,000ヌクレオチドであり、約3,000アミノ酸の単一のポリタンパク質をコードする。このポリタンパク質は、宿主細胞およびウイルスのプロテアーゼによってプロセシングされて、3つの主な構造タンパク質およびウイルス複製に必要ないくつかの非構造タンパク質になる。インターフェロンでの処置に応じた相違に関連したわずかに異なるゲノム配列を有する、HCVのいくつ50

かの異なる遺伝子型がこれまでに同定されている。

【0008】

HCVは、感染細胞中の細胞質において、小胞体とぴったりと結合して複製する。入ってくるプラス鎖センスRNAは遊離され、そして内部開始機構によって翻訳が開始される。内部開始は、ゲノムの5'末端においてシス作用性RNAエレメントによって指向される；いくつかの報告は、この内部リボソーム進入部位（すなわち、IRES）の完全な活性が、最初の700ヌクレオチドで見られたことを示唆した。これは、5'非翻訳領域(UTR)およびオープンリーディングフレーム(ORF)の最初の123アミノ酸に及ぶ。HCVの全てのタンパク質産物は、3つのプロテアーゼ（宿主シグナルペプチダーゼ、ウイルスの自己切断メタロプロテイナーゼNS2、またはウイルスセリンプロテアーゼNS3/4A）のうちの1つによって実施される、大きな（約3000アミノ酸の）ポリタンパク質の、タンパク質分解切断によって生成される。これらの酵素の合わさった作用は、構造タンパク質(C、E1およびE2)ならびにウイルスゲノムRNAの複製およびパッケージングに必要とされる非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5B)を生成する。NS5Bは、入ってきたゲノムRNAの、マイナス鎖コピー（相補性RNA、すなわちcRNA；このcRNAは次いで、より多くのプラス鎖センスゲノム/メッセンジャーRNAの、NS5Bによる転写のためのテンプレートとして役立つ）への変換を担う、ウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ(RDPRP)である。10

【0009】

有効なワクチンが大いに必要とされているが、開発は近い将来にはありそうにない。なぜなら、以下による：i) 効率的な細胞培養系および小動物モデルの欠陥；ii) 弱い中和体液性免疫応答および防御細胞性免疫応答；iii) ウィルスの著しい遺伝子的易変性。20

【0010】

いくつかの機関および研究所が、抗HCV薬物の同定および開発を試みている。現在、HCVに対する唯一の有効な治療は、-インターフェロンであり、これは、ごく少ない比率の感染患者において肝臓および血液中のウイルス量（ウイルス負荷量）を低減する。

インターフェロンは、10年以上前に、HCV処置における使用が最初に承認された。

インターフェロンは、ウイルス感染に応答して作製される宿主タンパク質であり、天然の抗ウイルス活性を有する。しかし、これらの標準的な形態のインターフェロンは、peg化インターフェロン（pegインターフェロン）によって、現在置き換えられている。pegインターフェロンは、ポリエチレンギリコールという大きな不活性分子の付加によって化学的に改変されたインターフェロンである。現時点では、最適なレジメンは、peg化インターフェロンとヌクレオシドリバビリンとの組み合わせの24週間または48週間のクールであるようである。リバビリンは、広範囲のウイルスに対して活性を有する、経口抗ウイルス剤である。単独では、リバビリンは、HCVに対して効果をほとんど有さないが、これをインターフェロンに添加することにより、その持続応答率を2~3倍増大させる。それにもかかわらず、組み合わせのインターフェロン/リバビリン治療に対する応答率は、中程度であり、50~60%の範囲であるが、HCVの選択された遺伝子型（特に、遺伝子型2および遺伝子型3）についての応答率は、代表的にはより高い。処置の間にHCV RNA陰性になった患者の間では、治療を停止する場合、かなりの比率で再発する。3040

【0011】

さらに、しばしば、これらの薬剤の各々に関連した顕著な有害な副作用が存在する。インターフェロンを受け取った患者はしばしば、インフルエンザ様症状を提示する。peg化インターフェロンは、骨髄抑制効果に関連する。重要なことは、インターフェロンは、複数の神経精神病効果を有する。長期治療は、顕著な被刺激性、不安、人格の変化、うつ病、およびさらには自殺または急性精神病を引き起こし得る。インターフェロン治療はまた、薬物またはアルコール濫用の前歴を有する人々における再発に関連している。50

【0012】

リバビリン処置の副作用としては、ヒスタミン様副作用（かゆみおよび鼻詰まり）ならびに赤血球の投与関連溶血およびヒスタミン様副作用に起因する貧血が挙げられる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

まとめて考えると、進行中の事実は、上記の欠点を被らない、C型肝炎ウイルス複製の有効な低分子インヒビターの顕著な必要性を示す。

【課題を解決するための手段】

【0014】

(発明の要旨)

本発明は、式I(下記)の化合物を提供し、そして抗ウイルス活性を保有する、特定のアリールアシルチオウレア誘導体および関連化合物を包含する。本発明は、C型肝炎ウイルス複製の強力かつ/または選択的なインヒビターである式Iの化合物を提供する。本発明はまた、1以上の式Iの化合物、またはこのような化合物の塩、溶媒和物、もしくはアシル化プロドラッグと、1以上の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0015】

本発明は、特定の感染性疾患に罹患している患者を処置する方法であって、この疾患または障害の兆候または症状を低減するために有効な量の式Iの化合物を、このような患者に投与することによる方法をさらに包含する。これらの感染性疾患としては、ウイルス感染（特に、HCV感染）が挙げられる。本発明は特に、感染性疾患に罹患しているヒト患者を処置する方法を包含するが、感染性疾患に罹患している他の動物（例えば、家畜および家庭内コンパニオン動物が挙げられる）を処置する方法もまた包含する。

【0016】

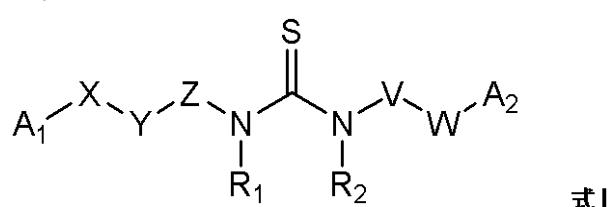
処置方法は、式Iの化合物を、単一の活性薬剤として投与する工程、または式Iの化合物を、1以上の他の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0017】

従って、第1の局面において、本発明は、以下の式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩を包含する：

【0018】

【化37】



A₁およびA₂は、独立して、必要に応じて置換されたC₁～C₁₂アルキル、必要に応じて置換されたモノ-もしくはジ-(C₁～C₈アルキル)アミノ、必要に応じて置換されたC₂～C₁₂アルケニル、必要に応じて置換されたC₃～C₈シクロアルキル、部分的に不飽和もしくは芳香族の炭素環式基、または必要に応じて置換された、飽和、部分的に不飽和、もしくは芳香族の複素環式基であり；ここで、A₁およびA₂のうちの少なくとも1つは、必要に応じて置換された芳香族炭素環式基または必要に応じて置換された芳香族複素環式基である。

【0019】

XおよびWは、独立して、O、S、NRであるかまたは存在せず、ここでRは、水素、必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルまたは必要に応じて置換されたアリール(C₀～C₄アルキル)である。

【0020】

10

20

30

40

50

Vは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₃～C₇シクロアルキルであるかまたは存在せず；そしてYは、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキルで置換されたC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₃～C₇シクロアルキルであるかまたは存在せず；ここで、Vが存在しない場合、Wは存在せず；そしてZがカルボニル、チオカルボニル、イミノまたはC₁～C₆アルキルイミノである。

【0021】

R₁およびR₂は、独立して水素であるか、またはR₁およびR₂は、独立してC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されているか、またはR₁およびR₂は、一緒にになって、N、SおよびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む、5員～7員の飽和または一不飽和の環を形成し、この5員～7員の飽和または一不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されている。

【0022】

本明細書中に開示される式Iの特定の化合物は、HCV複製アッセイ(例えば、以下の実施例5に示すHCVレプリコンアッセイ)において良好な活性を示す。式Iの好ましい化合物は、HCVレプリコンアッセイにおいて、約10マイクロモル濃度以下のEC₅₀、またはより好ましくは約1マイクロモル濃度以下のEC₅₀；またはさらにより好ましくは約500ナノモル濃度以下のEC₅₀を示す。

【0023】

(発明の詳細な説明)

(化学的説明および用語)

本発明を詳細に示す前に、本明細書中で用いられるべき特定の用語の定義を提供することが有用であり得る。本発明の化合物は、標準的な命名法を用いて記載される。そうでないことが定義されない限り、本明細書中で用いられる全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。

【0024】

式Iは、その全ての部分式(subformulae)を包含する。例えば、式Iは、式IA～式VIIの化合物および式1～式29の化合物を包含する。

【0025】

特定の状況では、式Iの化合物は、1以上の不斉元素(例えば、ステレオジエン中心、ステレオジエン軸など(例えば、不斉炭素原子))を含み得、その結果、この化合物は、異なる立体異性体形態で存在し得る。これらの化合物は、例えば、ラセミ化合物または必要に応じて活性な形態であり得る。2以上の不斉元素を有する化合物については、これらの化合物は、さらにジアステレオ異性体の混合物であり得る。不斉中心を有する化合物については、光学異性体およびそれらの混合物の全てが含まれることが理解されるべきである。さらに、Z型およびE型で炭素-炭素二重結合を有する化合物が生じ得、この化合物の全ての異性体形態は、本発明に包含される。これらの状況では、単一の鏡像異性体(すなわち、光学活性形態)が、非対称合成、光学的に純粋な前駆体からの合成またはラセミ体の分割によって得られ得る。ラセミ化合物の分割はまた、例えば、従来法(例えば、再溶解剤の存在下での結晶化、または例えば、キラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィー)によって達成され得る。

【0026】

化合物が種々の互変異性形態で存在する場合、本発明は、特定の互変異性形態のうちのいずれか1つに限定されず、むしろ、全ての互変異性形態を包含する。

【0027】

本発明は、本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を包含することを意図する

10

20

30

40

50

。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を包含する。一般的な例として、そして限定せずに、水素の同位体としては、トリチウムおよびジュウテリウムが挙げられ、そして炭素の同位体としては、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。

【0028】

変数（例えば、V、W、X、Y、Z、A₁、A₂、R₁、およびR₂）を含む一般式を用いて、特定の化合物が本明細書中に記載される。他に明記されない限り、このような式に入る各変数は、他の変数とは独立して定義される。従って、基が、例えば、0～2個のR^{*}で置換されたと言われる場合、この基は、2個までのR^{*}基で置換され得、そして各出現箇所のR^{*}は、R^{*}の定義から独立して選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが、安定な化合物をもたらす場合にのみ可能である。

10

【0029】

用語「置換された」は、本明細書中で用いられる場合、指定された原子または基における任意の1以上の水素が、示した基からの選択物によって置換されているが、ただし、この指定した原子の通常の価数を超えないことを意味する。置換基がオキソ（すなわち、=O）である場合、この原子における2つの水素は、置換されている。芳香族部分がオキソ基によって置換されている場合、芳香族環は、対応する部分的に不飽和な環によって置換されている。例えば、オキソによって置換されたピリジル基は、ピリドンである。置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ許容可能である。安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物からの単離およびその後の有効な治療薬剤への処方に耐えるに十分に頑強である化合物を示すことを意味する。

20

【0030】

語句「必要に応じて置換された」とは、このような基が、任意の利用可能な位置（代表的には、1位、2位、3位、または4位）のうちの1以上において、置換されていなくても、1以上の適切な基（例えば、本明細書中に開示される基）によって置換されていてもいざれであってもよいことを示す。

【0031】

「置換された」位置に存在し得る適切な基としては、例えば、以下が挙げられるがこれらに限定されない：ハロゲン；シアノ；ヒドロキシリル；ニトロ；アジド；アルカノイル（例えば、C₂～C₆アルカノイル基（例えば、アシルなど））；カルボキサミド；アルキル基（1～約8個の炭素原子または1～約6個の炭素原子を有するシクロアルキル基が挙げられる）；アルケニル基およびアルキニル基（1以上の不飽和結合および2～約8または2～約6個の炭素原子を有する基が挙げられる）；1以上の酸素結合および1～約8個または1～約6個の炭素原子を有するアルコキシ基；アリールオキシ（例えば、フェノキシ）；1以上のチオエーテル結合および1～約8個の炭素原子または1～約6個の炭素原子を有する基を含むアルキルチオ基；1以上のスルフィニル結合および1～約8個の炭素原子または1～約6個の炭素原子を有する基を含むアルキルスルフィニル基；1以上のスルホニル結合および1～約8個の炭素原子または1～約6個の炭素原子を有する基を含むアルキルスルホニル基；1個以上のN原子および1～約8個または1～約6個の炭素原子を有する基を含む、アミノアルキル基；6個以上の炭素および1個以上（例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチルなど、各々の環は、置換されているかまたは置換されていないかのいずれかの芳香族である）の環を有するアリール；1～3個の別個の環または縮合環および6～約18個の環炭素原子を有する、アリールアルキル（ベンジルが、例示的なアリールアルキル基である）；1～3個の別個の環または縮合環および6～約18個の炭素原子を有するアリールアルコキシ（ベンジルオキシが、例示的なアリールアルコキシ基である）；あるいは1つの環あたり3員～約8員および1個以上のN原子、O原子またはS原子を有する、1～3個の別個の環または縮合環を有する、飽和、不飽和、または芳香族の複素環式基（例えば、クマリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、トリア

30

40

50

ジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、およびピロリジニル)。このような複素環式基は、例えば、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびアミノでさらに置換され得る。

【0032】

2つの文字または記号の間に存在しない破線「-」は、置換基の結合点を示すために用いられる。例えば、- (C_H₂) C₃ - C₈ シクロアルキルは、メチレン(C_H₂)基の炭素を介して結合している。

【0033】

実線と破線との組み合わせ(すなわち、以下：

10

【0034】

【化37-2】

)によって表される結合は、単結合であっても二重結合であってもよい。

【0035】

「ペンダント環」は、1つの共有結合によって別の基に結合した環(例えば、アリール環またはヘテロアリール環)である。ビフェニル基は、互いにペンダントするフェニル環の一例である。環が基または原子から「ペンダント」するといわれる場合、これは、その基の原子またはその原子に1つの共有单結合を介して結合される。

20

【0036】

「スピロ」化合物は、両方の環に共通の1つの、そして1つのみの炭素を有する二環式化合物である。

【0037】

本明細書中で用いられる場合、「アルキル」は、指定された数の炭素原子(一般に、1~約12個の炭素原子)を有する、分枝鎖および直鎖の両方の、飽和脂肪族炭化水素基を包含する。用語C₁~C₆アルキルは、本明細書中で用いられる場合、1~約6個の炭素原子を有するアルキル基を示す。C₀~C_nのアルキルが別の基(例えば、アリールC₀~C₄アルキル)に関連して本明細書中で用いられる場合、示された基(この場合、アリール)は、共有单結合(C₀)によって直接的に結合しているか、または指定された数の炭素原子(この場合、1~約4個の炭素原子)を有するアルキル鎖によって結合しているかのいずれかである。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、3-メチルブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびsec-ペンチルが挙げられるがこれらに限定されない。本明細書中に記載されるアルキル基は、代表的に1~約12個の炭素原子を有する。好ましいアルキル基は、低級アルキル基(1~約8個の炭素原子、1~約6個の炭素原子、または約4個の炭素原子を有するアルキル基(例えば、C₁~C₈アルキル基、C₁~C₆アルキル基およびC₁~C₄アルキル基))である。

30

【0038】

「アルケニル」は、本明細書中で用いられる場合、その鎖に沿って任意の安定な点において生じ得る、1以上の不飽和炭素-炭素結合を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を示す。本明細書中に記載されるアルケニル基は、代表的には、2~約12個の炭素原子を有する。好ましいアルケニル基は、低級アルケニル基(2~約8個の炭素原子を有するアルケニル基(例えば、C₂~C₈アルケニル基、C₂~C₆アルケニル基、およびC₂~C₄アルケニル基))である。アルケニル基の例としては、エテニル基、プロペニル基、およびブテニル基が挙げられる。

40

【0039】

「アルキニル」は、本明細書中で用いられる場合、その鎖に沿って任意の安定な点において生じ得る、1個以上の炭素-炭素三重結合を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖(例えば、エチニルおよびプロピニル)を示す。本明細書中に記載されるアルキニル基は、

50

代表的には、2～約12個の炭素原子を有する。好ましいアルキニル基は、低級アルキニル基（2～約8個の炭素原子を有するアルキニル基（例えば、C₂～C₈アルキニル基、C₂～C₆アルキニル基およびC₂～C₄アルキニル基））である。

【0040】

「アルコキシ」は、示した数の炭素原子が、酸素架橋（-O-）を介して結合している、上記で定義した通りのアルキル基を示す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシおよび3-メチルペントキシが挙げられるがこれらに限定されない。10

【0041】

「アルケニルオキシ」は、示した数の炭素原子が、酸素架橋（-O-）を介して結合している、上記で定義した通りのアルケニル基を示す。アルケニルオキシ基の例としては、プロブ-1-エニルオキシ、ブト-1-エニルオキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【0042】

用語「アルコキシ（アルキル）」では、アルコキシおよびアルキルは、上記で定義した通りであり、結合点は、アルキル基上にある。例えば、C₁～C₆アルコキシ（C₁～C₄アルキル）は、1～約6個の炭素原子が、その酸素原子を介して、1～約4個の炭素原子を有するアルキル基に結合しており、C₁～C₄アルキル部分中の炭素原子を介してコア分子にさらに結合している、アルコキシ基を示す。20

【0043】

「アルカノイル」は、ケト（-（C=O）-）架橋を通して結合した、上記で定義した通りのアルキル基を示す。アルカノイル基は、示した数の炭素原子を有し、このケト基の炭素は、数えられる炭素原子に含まれる。例えば、C₂アルカノイル基は、式CH₃（C=O）-を有するアセチル基である。

【0044】

本明細書中で用いられる場合、用語「アルカノイルオキシ」は、示した数の炭素原子が、酸素（-O-）架橋を介して結合した、上記で定義した通りのアルカノイル基を示す。アルカノイルオキシ基の例としては、式CH₃（CH₂）（C=O）-O-の基などが挙げられる。30

【0045】

本明細書中で用いられる場合、用語「モノアルキルカルボキサミドおよび／またはジアルキルカルボキサミド」とは、式（アルキル₁）-NH-（C=O）-および（アルキル₁）（アルキル₂）-N-（C=O）-の基であって、アルキル₁基およびアルキル₂基が、示した数の炭素原子を有する、上記で定義される通りの独立して選択されるアルキル基である基をいう。

【0046】

本明細書中で用いられる場合、用語「モノアルキルスルホンアミドおよび／またはジアルキルスルホンアミド」とは、式（アルキル₁）-NH-（SO₂）-および（アルキル₁）（アルキル₂）-N-（SO₂）-の基であって、このアルキル₁基およびアルキル₂基が、示した数の炭素原子を有する、上記で定義した通りの、独立して選択されたアルキル基である基をいう。40

【0047】

本明細書中で用いられる場合、「アルキルスルフィニル」とは、アルキル-（SO）-であって、ここでこのアルキル基が、示した数の炭素原子を有する、上記で規定された通りのアルキル基である、基を意味する。例示的なアルキルスルフィニル基は、エチルスルフィニルである。

【0048】

本明細書中において使用される場合、「アルキルスルホニル」とは、アルキル-（SO）50

₂) - を意味し、ここで、このアルキル基は、規定された数の炭素原子を有する、上記で規定されるとおりのアルキル基である。例示的なアルキルスルホニル基は、メチルスルホニルである。

【0049】

本明細書中において使用される場合、「アルキルチオ」とは、アルキル-S-を意味し、ここで、このアルキル基は、示された数の炭素原子を有する、上記で規定されるとおりのアルキル基である。例示的なアルキルチオ基は、メチルチオである。

【0050】

本明細書中において使用される場合、用語「アルコキシカルボニル」は、ケト(-C=O)-架橋を介して結合される、示される数の炭素原子を有する、上記で規定されるとおりのアルコキシ基を示す。アルコキシカルボニル基のアルコキシ部分は、示された数の炭素原子を有し、そしてケト架橋の炭素は、この数に含まれない。 C_3 アルコキシカルボニル基は、例えば、式 $C H_3 (C H_2)_2 - O - (C = O) -$ または $(C H_3)_2 (C H) - O - (C = O) -$ の基を示す。

10

【0051】

本明細書中において使用される場合、「アミノアルキル」は、示される数の炭素原子を有し、そして少なくとも1つのアミノ置換基(-NH₂)で置換された、本明細書中において規定されるアルキル基である。示される場合、アミノアルキル基は、本明細書中において記載される他の基のように、さらに置換され得る。

【0052】

20

本明細書中において使用される場合、用語「モノアルキルアミノおよび/またはジアルキルアミノ」は、第二級アルキルアミノ基または第三級アルキルアミノ基を示し、ここで、このアルキル基は、上に規定される通りであり、示された数の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の結合点は、窒素上にある。アルキル基は、独立して選択される。モノアルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基の例としては、エチルアミノ、ジメチルアミノ、およびメチル-プロピル-アミノが挙げられる。「モノアルキルアミノアルキルおよび/またはジアルキルアミノアルキル」基は、特定の数の炭素原子を有するアルキルリンカーを介して結合されるモノアルキルアミノ基および/またはジアルキルアミノ基(例えば、ジ-メチルアミノエチル基)である。第三級アミノ置換基は、式 $N - R - N - R'$ の命名法によって示され得、基 R および R' が、両方とも単一の窒素原子に結合されることを示す。

30

【0053】

本明細書中において使用される場合、用語「アリール」は、芳香族環に炭素のみを含む芳香族基を示す。このような芳香族基は、さらに、炭素または非炭素の原子または基で置換され得る。代表的なアリール基は、1つまたは2つの別々の、縮合した、またはペンドントの環および6~約12個の環原子(環員としてヘテロ原子を含まない)を含む。示される場合、アリール基は、置換され得る。このような置換基は、例えば、3,4-メチレンジオキシ-フェニル基を形成するために、N、O、およびSから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含む5~7員の飽和環式基への縮合を含み得る。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル(1-ナフチルおよび2-ナフチルを含む)、およびビ-フェニルが挙げられる。

40

【0054】

用語「アリール(アルキル)」において、アリールおよびアルキルは、上に規定される通りであり、結合点は、アルキル基上である。「アリール(C₀~C₄アルキル)」は、単一の共有結合(アリール(C₀アルキル))を介して直接結合されるかまたは1~約4個の炭素原子を有するアルキル基を介して結合されるアリール基を示す。用語アリール(アルキル)は、ベンジル、フェニルエチル、およびピペロニルを含むが、これらに限定されない。

【0055】

用語「炭素環式基」は、炭素環原子のみを含む3~8員の飽和、部分不飽和、または芳

50

香族の環を示すか、あるいは6～11員の飽和、部分不飽和、または芳香族の二環式炭素環式環系を示す。他に示さない限り、その炭素環式環は、安定な構造を生じる任意の炭素原子においてそのペンドント基に結合され得る。示される場合、本明細書中において記載される炭素環式環は、得られる化合物が安定である場合、任意の利用可能な環原子上で置換され得る。炭素環式基としては、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピルおよびシクロヘキシリル）；シクロアルケニル基（例えば、シクロヘキセニル、架橋シクロアルキル基）；ならびにアリール基（例えば、フェニル）が挙げられる。

【0056】

「シクロアルキル」は、本明細書中において使用される場合、特定の数の炭素原子（通常、3～約10個の環炭素原子）を有する、単環式または多環式の飽和炭化水素環基を示す。単環式シクロアルキル基は、代表的に、3～約8個の炭素環原子または3～約7個の炭素環原子を有する。多環式シクロアルキル基は、2個または3個の縮合したシクロアルキル環を有し得るか、あるいは架橋したまたはケージ化（cage'd）シクロアルキル基を含み得る。シクロアルキル置換基は、置換された窒素原子または炭素原子からのペンドントであり得るか、あるいは2つの置換基を有し得る置換された炭素原子が、スピロ基として結合されるシクロアルキル基を有し得る。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリル、ならびに架橋された飽和環式基またはケージ化飽和環式基（例えば、ノルボルナンまたはアダマンタン）が挙げられ得る。

【0057】

用語「シクロアルキル（アルキル）」において、シクロアルキルおよびアルキルは、上に規定されるとおりであり、結合点は、アルキル基上にある。この用語は、シクロプロピルメチル、シクロヘキシリルメチル、およびシクロヘキシリルメチルを含むが、これらに限定されない。

【0058】

本明細書中において使用される場合、「シクロアルキルカルボキサミド」とは、-NH-（C=O）-リンカーを介して結合される、上に規定されるシクロアルキル基をいい、このシクロアルキル基は、窒素原子に共有結合される。

【0059】

本明細書中において使用される場合、「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子（一般的に、最大の許容可能な数のハロゲン原子まで）で置換された、特定の数の炭素原子を有する分枝アルキル基および直鎖アルキル基の両方を示す。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、およびペントフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋を介して結合される、上に規定されるハロアルキル基を示す。

【0061】

「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書中において使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードをいう。

【0062】

本明細書中において使用される場合、「ヘテロアリール」は、N、O、およびSから選択された1～3個、いくつかの実施形態において、1～2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素である安定な5～7員の単環式芳香族環、またはN、O、およびSから選択された1～3個、いくつかの実施形態において、1～2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素である少なくとも1つの5～7員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を示す。ヘテロアリール基におけるS原子およびO原子の全数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、互いに隣接しない。ヘテロアリール基におけるS原子およびO原子の全数が2以下であることが好ましい。芳香族複素環のS原子およびO原子の全数が1以下であることが特に好ましい。ヘテロアリール基の例としては、オキサゾリル、ピラニ

10

20

30

40

50

ル、ピラジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニルピラゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、ベンゾ[*d*]オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、およびイソオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

用語「ヘテロアリールアルキル」において、ヘテロアリールおよびアルキルは、上に定義された通りであり、結合点は、アルキル基上にある。この用語は、ピリジルメチル、チオフェニルメチル、およびピロリル(1-エチル)を包含するが、これらに限定されない。
10

【0064】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、およびSから選択された1～3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素である飽和单環式基、または少なくとも1つのN、O、およびSの環原子を有し、残りの環原子が、炭素である飽和二環式環系を示す。单環式ヘテロシクロアルキル基は、4～約8個の環原子を有し、より代表的には、5～7個の環原子を有する。二環式ヘテロシクロアルキル基は、代表的には、約5～約12個の環原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の大きさは、基が含む環炭素原子の数によって与えられ得る。例えば、C₂～C₇ヘテロシクロアルキル基は、2～約7個の環炭素原子を含み、残りの環原子(環当たり約3まで)がN、O、およびSから選択される。好ましいヘテロシクロアルキル基としては、C₂～C₇单環式ヘテロシクロアルキル基およびC₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル基が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、およびピロリジニル基が挙げられる。
20

【0065】

用語「複素環式基」は、N、O、およびSから選択された1～4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素である5～8員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環、あるいはN、O、およびSから選択される複数の環系において少なくとも1つのヘテロ原子を含み、複数の環系の各環にN、O、およびSから独立して選択される約4個までのヘテロ原子を含む7～11員の二環式飽和、部分不飽和、もしくは芳香族複素環系、または10～15員の三環式環系を示す。他に示されない場合、複素環式環は、安定な構造を生じる、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンドント基に結合され得る。示される場合、本明細書中に記載される複素環式環は、生じる化合物が安定である場合、炭素原子上または窒素原子上で置換され得る。複素環の窒素原子は、必要に応じて四級化され得る。複素環式基のヘテロ原子の総数が4以下であり、複素環式基のS原子およびO原子の総数が2以下、より好ましくは、1以下であることが好ましい。複素環式基の例としては、ピリジル、インドリル、ピリミジニル、ピリジジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピロリル、ピラゾリル、ベンズ[b]チオフェニル、イソキノリニル、キナゾリリニル、キノキサリニル、チエニル、イソインドリル、ジヒドロイソインドリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルが挙げられる。
30

【0066】

複素環式基のさらなる例としては、1,1-ジオキソ-チエノ-テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキソチオクロマニル、1,4-ジオキサニル、5-ブテリジニル、テトラヒドロインダゾリル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラザニル、ベンゾイソオキソリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリニアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオ
40

キサゾリノニル、ベンゾオキサゾリル、-カルボリニル、カルバゾリル、カルボリニル、クロマノニル、クロマニル、シンノリニル、クマニル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソオキサジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソクマリニル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソキノリノニル、ジジドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ヘキサヒドロアゼビニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリジル、イミダゾピリミジニル、イミダゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチオフェニル、インドリニル、インドリジニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリノニル、イソインドリニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシベンジル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソピペリジニル、オキソピラゾリル、オキソピリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブリニル、ピラジニル、ピラゾロピラジニル、ピラゾロピリダジニル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロチオフェニル、ピラゾロトリアジニル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、テトラヒドロイミダゾピリダジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピリミジル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラゾロピラジニル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、テトラヒドロピラゾロピリミジル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロトリアゾロピリミジル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル、テトラヒドロトリアゾロピリジニル、テトラゾロピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエノ-テトラヒドロチオピラニル、チエニル、チオクロマニル、トリアジニル、トリアゾロピラジニル、トリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロチオフェニル、および可能な場合、これらのN-オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

本明細書中において使用される場合、「イミノ」基は、式C=Nの基であり、ここで、この炭素原子は、さらに、2つの単結合を含む。「アルキルイミノ」基は、イミノ基の窒素原子に共有結合された、上で規定されるアルキル基を含む。特定される場合、アルキルイミノ基のアルキル部分は、必要に応じて置換され得る。

【0068】

本明細書中において使用される場合、「チオカルボニル」基は、式C=Sの基であり、ここで、この炭素原子は、さらに2つの単結合を含む。

【0069】

「薬学的に受容可能な塩」は、親化合物が、その非毒性の酸または塩基の塩を作製することによって改変される開示された化合物の誘導体を含み、さらに、このような化合物およびこのような塩の薬学的に受容可能な溶媒和物をいう。薬学的に受容可能な塩の例としては、アミンのような塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩および第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、従来の非毒性酸塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸から誘導される塩；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイ

10

20

30

40

50

ン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシリ酸、エシリ酸 (esylic) 、ベシリ酸 (besyllic) 、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここで、n が 0 ~ 4 である) などのような有機酸から調製される塩が挙げられる。本発明の薬学的に受容可能な塩は、従来の化学的方法によって、親化合物の塩基部分または酸部分から合成され得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態と化学量論量の適切な塩基 (例えれば、ヒドロキシド、カーボネート、ビカーボネートなどの Na、Ca、Mg、または K) とを反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態と化学量論量の適切な酸とを反応させることによって調製され得る。このような反応は、代表的に、水または有機溶媒中、あるいはその 2 つの混合物中で実行される。一般的に、実行可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。さらに適切な塩のリストは、例えれば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985) に見出され得る。
。

【 0070 】

用語「プロドラッグ」は、例えれば、そのプロドラッグの代謝処理で、哺乳動物被験体に投与される場合、式 I の化合物になる任意の化合物を含む。プロドラッグの例としては、式 I の化合物の官能基 (例えれば、アルコール基またはアミン基) のアセテート、ホルメートおよびベンゾエートならびに類似の誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。
。

【 0071 】

本発明の化合物の用語「治療的有効量」は、ヒトまたは非ヒト患者に投与される場合、症状の軽減のような治療的利点を提供するのに有効な量 (例えれば、ウイルス感染の症状を減少させるのに有効な量、好ましくは、HCV 感染の症状を減少させるのに十分な量) を意味する。特定の状況において、ウイルス感染を被る患者は、感染の症状を提示しなくてよい。従って、治療的有効量の化合物はまた、患者の血液、血清、または組織中のウイルスまたはウイルス抗体の検出可能なレベルの有意な増加を妨げるか、または有意に減少させるのに十分な量である。ウイルスまたはウイルス抗体の検出可能なレベルの有意な増加または減少は、Student T 検定のような統計的有意性の標準的なパラメーター試験において統計的に有意な任意の検出可能な変化である (ここで、 $p < 0.05$)。
。

【 0072 】

「レプリコン」は、本明細書中において使用される場合、任意の遺伝子エレメント (例えれば、主に、それ自身の制御下で複製し得るプラスミド、コスミド、バクミド (bacmid) 、ファージまたはウイルス) を含む。レプリコンは、RNA または DNA のいずれかであり得、一本鎖または二本鎖であり得る。
。

【 0073 】

「核酸」または「核酸分子」は、本明細書中において使用される場合、一本鎖または二本鎖のいずれかの任意の DNA または RNA 分子、および単鎖である場合、線形または環状のいずれかのその相補的な配列の分子をいう。核酸分子を考察する際、特定の核酸分子の配列または構造は、5' から 3' の方向で配列を提供する通常の慣例に従って、本明細書中に記載され得る。
。

【 0074 】

(ウィルスインヒビター)

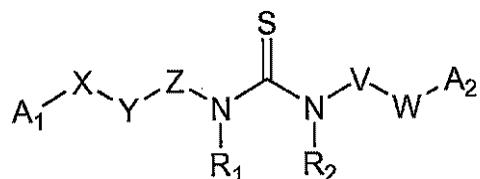
上に開示されるように、本発明は、上に規定される式 I の化合物および塩を提供する。
。

【 0075 】

さらに、本発明は、式 I の化合物および塩を包含し：
。

【 0076 】

【化38】



式 I

これは、上記式 I と同じ化学構造を有するが、変数 A_1 、 A_2 、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、および W が以下のように規定される：

A_1 および A_2 は、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、あるいは部分的に不飽和もしくは芳香族の炭素環式基、または飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族の複素環式基であり；この A_1 および A_2 の各々は、(a)、(b)、および(c) から独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換される。

【0077】

ここで、

(a) は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから選択され、

(b) は、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルカノイルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシカルボニル、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) カルボキサミドおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) カルボキサミド、($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル) カルボキサミド、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) スルホニアミドおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) スルホニアミド、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルチオ、アリール ($\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル) チオ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルフィニル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホニルから選択され、そして

(c) は、-GR_a であり、ここで、G は、-(CH₂)_n-、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m- から選択され、ここで、n および m が、独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして R_a が、独立して、各出現例において、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ 単環式ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0078】

この(b) および(c) の各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、モノ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノおよびジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換され；

ここで、 A_1 および A_2 のうちの少なくとも 1 つは、(a)、(b)、および(c) から独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換される炭素環式基または複素環式基である。

【0079】

X および W は、独立して、O、S、NR であるかまたは存在せず、ここで、R は、水素であるか、または R は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルもしくはアリール ($\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル) であり、その各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキ

シ、およびモノ(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノおよびジ(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノから独立して選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0080】

Vは、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルであるかまたは存在せず；Yは、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルで置換されたC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルであるかまたは存在せず；そしてVが存在しない場合、Wは存在しない。

【0081】

Zがカルボニル、チオカルボニル、またはイミノである。

【0082】

R₁ およびR₂は、独立して水素であるか；またはC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、またはC₂ ~ C₆ アルキニルであり、これらの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアルコキシから独立して選択される0 ~ 3個の置換基で置換されるか、あるいは、R₁ およびR₂は、結合して、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む5 ~ 7員の飽和または一不飽和の環を形成し、この5 ~ 7員の飽和または一不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ- (C₁ ~ C₄ アルキル)アミノおよびジ- (C₁ ~ C₄ アルキル)アミノ、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアルコキシから独立して選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。

【0083】

このような化合物は、式IAの化合物を参照する。

【0084】

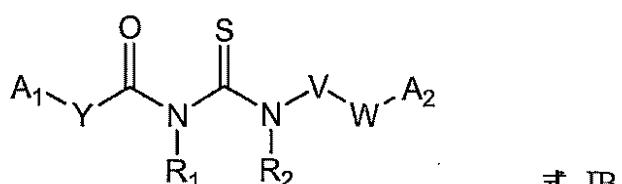
本発明はまた、式IAおよび式IBの化合物および塩を含み、ここで、Xは、存在せず、Yもまた存在しない。

【0085】

本発明は、式IBの化合物および薬学的に受容可能な塩を提供し：

【0086】

【化39】



ここで、A₁は、ジ- (C₁ ~ C₈ アルキル)アミノ、N- (C₁ ~ C₆ アルキル) - N - フェニル - アミノ基、N- (C₁ ~ C₆ アルキル) - N - ピリジルアミノ基、窒素原子を介して式IBの結合点に共有結合された5 ~ 7員单環式ヘテロシクロアルキル基、窒素原子を介して式IBの結合点に共有結合された5 ~ 7員单環式部分不飽和複素環式基、窒素原子に隣接する炭素原子を介して式IBの結合点に共有結合された5 ~ 7員ヘテロシクロアルキル基、または窒素原子を介して式IBの結合点に縮合されるかまたは共有結合されたスピロの8 ~ 11員の二環式ヘテロシクロアルキルである。

【0087】

A₂は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、部分不飽和または芳香族炭素環式基、または飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の複素環式基である。

【0088】

これらのA₁およびA₂の各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0 ~ 5個の置換基で置換され、ここで、

(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO-NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアル

10

20

30

40

50

コキシから独立して選択され、

(b) は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ-(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ-(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₈アルカノイルオキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、モノ-(C₁～C₆アルキル)カルボキサミドおよびジ-(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃～C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-(C₁～C₆アルキル)スルホンアミドおよびジ-(C₁～C₆アルキル)スルホンアミド、C₁～C₆アルキルチオ、アリール(C₀～C₄アルキル)チオ、C₁～C₆アルキルスルフィニル、およびC₁～C₆アルキルスルホニルから選択され、そして

(c) は、-GR_aであり、ここで、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここで、nおよびmが、独立して、0、1、2、3、または4であり；そしてR_aが、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。これらの(b)および(c)の各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ-(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ-(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0089】

Wは、O、S、NRであるかまたは存在せず、ここで、Rは、水素であるか、またはRは、C₁～C₆アルキルもしくはアリール(C₀～C₄アルキル)であり、その各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ならびにモノ-(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ-(C₁～C₆アルキル)アミノから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0090】

Vは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₃～C₇シクロアルキルであるかまたは存在せず；Vが存在しない場合、Wは存在しない。

【0091】

Yは、0個もしくは1個のC₃～C₇シクロアルキルで置換されているC₁～C₆アルキル、5員～7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または8員～11員の二環式ヘテロシクロアルキル(その環は縮合しているかもしくはスピロである)であり；これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノ、ジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されるか、あるいはYは存在しない。

【0092】

R₁およびR₂は、独立して、水素、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、もしくはC₂～C₆アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されるか、あるいはR₁およびR₂は結合して、N、S、およびOから選択されるさらなる1つのヘテロ原子を必要に応じて含む5～7員の飽和環もしくはモノ不飽和環を形成し、この5員～7員の飽和環もしくはモノ不飽和環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁

10

20

30

40

50

～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0093】

本発明は、式ⅠBの化合物および塩を提供し、ここで、VおよびWは、存在しない。

【0094】

本発明は、式ⅠBの化合物および塩を提供し、ここで、Yは存在しないか、またはYは-C₂H₂-であるか、またはYは、C₃～C₆シクロアルキル、ピロリジニル、もしくはピペリジニルで置換された-C₂H₂-である。

【0095】

本発明はまた、式ⅠBの化合物および塩を提供し、ここで、R₁およびR₂は、独立して、水素またはC₁～C₄アルキルであり、式ⅠBの他の実施形態では、R₁およびR₂は、独立して水素またはメチルである。 10

【0096】

本発明は、式ⅠBの化合物および塩を提供し、ここで、A₂は、C₅～C₇シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、ナフチル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキシル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、これらの各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0097】

ここで、(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COO₂H、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから選択され、 20

(b)は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルカノイル、およびC₁～C₈アルコキカルボニルから選択され、

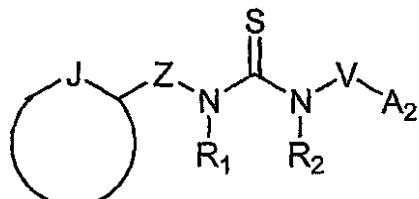
(c)は、-GR_aであり、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、およびベンゾフラニルから選択される。(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。 30

【0098】

本発明はまた、式Ⅱ

【0099】

【化40】



式 II

の化合物およびその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【0100】

式Ⅱにおいて、変数A₂、R₁、R₂、J、V、およびZは、以下の定義を有する：

A₂は、C₃～C₈シクロアルキル、または部分不飽和もしくは芳香族の炭素環式基、または以下の(a)～(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される、飽 50

和、部分不飽和、もしくは芳香族の複素環式基である：

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、および

(b) C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₈アルカノイルオキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、モノ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミドおよびジ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃～C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミドおよびジ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミド、C₁～C₆アルキルチオ、アリール(C₀～C₄アルキル)チオ、C₁～C₆アルキルスルフィニル、およびC₁～C₆アルキルスルホニル、ならびに

(c) -GR_a(ここで、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される)

である。

【0101】

Vは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニルであるか、または存在しない。

【0102】

Zは、カルボニル、チオカルボニル、またはイミノである。

【0103】

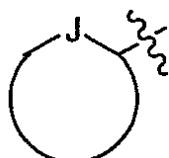
R₁およびR₂は、独立して、水素、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、もしくはC₂～C₆アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されるか、あるいはR₁およびR₂は結合して、N、S、およびOから選択されるさらなる1つのヘテロ原子を必要に応じて含む5～7員の飽和環もしくはモノ不飽和環を形成し、この5～7員の飽和環もしくはモノ不飽和環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0104】

基：

【0105】

【化41】



は、式(i)の基であり、これは、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式基であり、Jは、上記の(a)、(b)および(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される、O、S、またはNR₃である。

【0106】

R₃は、以下である：

(d) 水素、C₁～C₂ハロアルキル、またはC₁～C₂ハロアルコキシ；
 (e) C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、またはアミノ(C₁～C₆)アルキル、
 (f) -LR_b(Lは、-(CH₂)_r-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_rO(CH₂)_s-、および-(CH₂)_rN(CH₂)_s-から選択され、rおよびsは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_bは、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；この(e)および(f)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される)。

【0107】

本発明の特定の実施形態は、式IIの化合物および塩に関し、Zは、カルボニルである。

【0108】

さらなる実施形態は、式Iの化合物および塩に関し、Vは、存在しないか、またはVは、C₁～C₄アルキルである。

【0109】

本発明は、式IIの化合物および塩を包含し、R₁およびR₂は、独立して水素またはメチルである。

【0110】

本発明はさらに、式IIの化合物および塩を提供し、A₂は、C₅～C₇シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキシル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、これらの各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換され、この(a)、(b)、および(c)は、式IIにおいてこれらの変数について上記に示される定義を有する。

【0111】

特定の実施形態において、本発明は、式IIの化合物および塩を提供し、A₂は、C₅～C₇シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、ナフチル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキシル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、これらの各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換され、(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから選択され、(b)は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₈アルコキシカルボニルから選択され、(c)は、-GR_aであり、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、およびベンゾフラニルから選択され；この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄ア

10

20

30

40

50

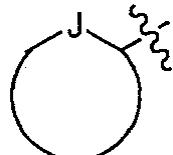
ルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0112】

本発明は、式IIの化合物および塩に関し、ここで、

【0113】

【化42】



10

は、式(i)の基であり、式(i)は、ヘテロアリール基であり、このヘテロアリール基は、そのヘテロ原子Jが式IIにおける式(i)の基の結合点に隣接する(1つの単結合、二重結合または芳香族共有結合によりこの結合点から隔てられる)ように配向された、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インドリニル、ピラゾロピリミジニル、またはチエニルピラゾリルであり、式(i)の基は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換され、(a)、(b)および(c)は、式IIにおいてこれらの変数について示された定義を有する。

【0114】

Jは、S、O、またはNR₃である。

【0115】

R₃は、

(d)水素、C₁～C₂ハロアルキル、またはC₁～C₂ハロアルコキシ；
 (e)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、またはアミノ(C₁～C₆)アルキル、あるいは
 (f)-LR_b(Lは、-(CH₂)_r-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_rO(CH₂)_s-、および-(CH₂)_rN(CH₂)_s-から選択され、rおよびsは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_bは、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；(e)および(f)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される)である。

30

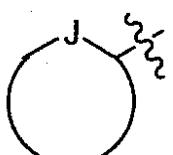
【0116】

本発明の特定の実施形態は、式IIの化合物および塩に関し、ここで、

40

【0117】

【化43】



は、式(i)の基であり、式(i)は、ヘテロアリール基であり、このヘテロアリール基は、ヘテロ原子Jが、式IIにおける式(i)の基の結合点に隣接する(1つの単結合、

50

二重結合、または芳香族共有結合により隔てられる)ように配向された、ピリジニル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インドリニル、ピラゾロピリミジニル、またはチエニルピラゾリルである。式(i)の基は、(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁~C₂ハロアルキル、およびC₁~C₂ハロアルコキシ、ならびに(b)C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆アルコキシ、C₂~C₆アルカノイル、C₁~C₈アルコキシカルボニル、ならびに(c)-GR_aから独立して選択される0~5個の置換基で置換され、Gは、-(CH₂)_n-、C₂~C₄アルケニル、C₂~C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して、0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃~C₈シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、およびベンゾフラニルから選択され；これらの(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、モノ(C₁~C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁~C₄アルキル)アミノ、C₂~C₄アルカノイル、C₁~C₄アルコキシカルボニル、C₁~C₂ハロアルキル、C₁~C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0~5個の置換基で置換される。
。

【0118】

Jは、S、O、またはNR₃である。

【0119】

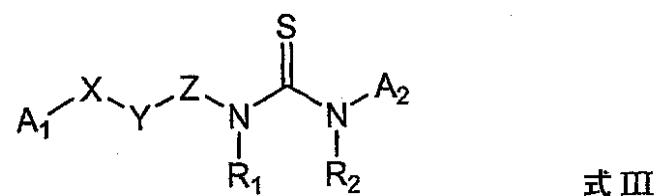
R₃は、(d)水素、(e)C₁~C₆アルキル、または(f)-LR_bであり、Lは、-(CH₂)_r-、-(CH₂)_rO(CH₂)_s-、および-(CH₂)_rN(CH₂)_s-から選択され、rおよびsは、独立して、0、1、2、3、または4であり；R_bは、C₃~C₈シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、およびピリジニルから選択され；これらの(e)および(f)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、モノ(C₁~C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁~C₄アルキル)アミノ、C₁~C₂ハロアルキル、C₁~C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0~5個の置換基で置換される。
。

【0120】

本発明は、式III

【0121】

【化44】



の化合物および塩を包含し、VおよびWは、存在しない。

【0122】

式III中の変数A₁、X、Y、Z、R₁、およびR₂は、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式IIIの特定の化合物および塩において、R₁およびR₂は、両方とも水素である。

【0123】

本発明は、式IV

10

20

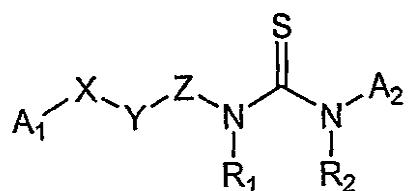
30

40

50

【0124】

【化45】



式 1-2

の化合物および塩を包含し、VおよびWはともに存在しない。

【0125】

10

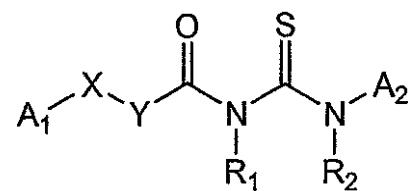
式IV中の変数A₁、X、Y、Z、R₁、およびR₂は、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式IVの特定の化合物および塩において、R₁およびR₂は、両方とも水素である。

【0126】

本発明はまた、式V

【0127】

【化46】



式 V

20

の化合物および塩を包含し、VおよびWはともに存在せず、Zはカルボニルである。

【0128】

式V中の変数A₁、X、Y、R₁、およびR₂は、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式Vの特定の化合物および塩において、R₁およびR₂は、両方とも水素である。

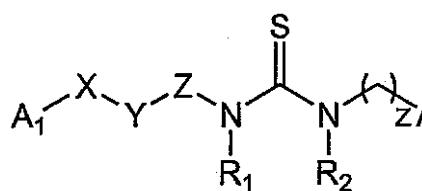
【0129】

本発明は、式VI

30

【0130】

【化47】



z = 1 または 2 式 VI

の化合物および塩を包含し、Vは、C₁～C₂アルキルであり、Wは存在しない。

40

【0131】

式1～4中の変数A₁、X、Y、Z、R₁、およびR₂は、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式VIの特定の化合物および塩において、R₁およびR₂は、両方とも水素である。

【0132】

本発明はまた、式VIの化合物および塩を包含し、XおよびYは、存在せず、Zは、カルボニルである。本発明は、式VIの化合物および塩を包含し、Xは酸素であり、YはC₁～C₂アルキルであり、Zはカルボニルである。

【0133】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、R₁およびR₂は、独立し

50

て、水素またはC₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、またはC₂～C₄アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。上記の式の特定の化合物および塩において、R₁およびR₂は、独立して、水素、メチル、またはエチルである。本発明はまた、上記の式の化合物および塩を包含し、R₁およびR₂は、両方とも水素である。

【0134】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、R₁およびR₂は、N、SおよびOから選択されるさらなる1つのヘテロ原子を必要に応じて含む5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環を形成するように結合し、この5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。
10

【0135】

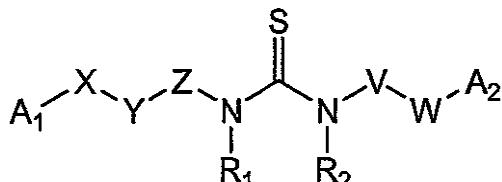
本発明はまた、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、R₁およびR₂は、さらなるヘテロ原子を含まない5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環を形成するように結合し、この5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₂アルキル、およびC₁～C₂アルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。
20

【0136】

例えば、本発明は、式VII

【0137】

【化48】



式VII

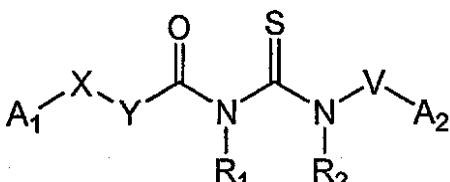
の化合物および塩を包含し、R₄は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～2個の置換基を示す。変数A₁、A₂、V、W、X、Y、およびZは、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式VIIの特定の化合物において、Zはカルボニルである。
30

【0138】

本発明はまた、式VIII

【0139】

【化49】



式VIII

の化合物および塩を包含し、VおよびYは、C₁～C₄アルキルである。変数A₁、A₂、V、およびXは、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式VIIIの化合物について、R₁およびR₂は水素であることが好ましい。

【0140】

10

20

30

40

50

本発明は、式I、IA、III、IV、VI、およびVIIの化合物および塩を包含し、Zはチオカルボニルである。

【0141】

本発明は、式I、IA、III、IV、VI、およびVIIの化合物および塩を包含し、ZはイミノまたはC₁～C₆アルキルイミノである。他の実施形態において、本発明は、式I、IA、III、IV、1-4、および1-5の化合物および塩を包含し、Zは、イミノまたはメチルイミノである。

【0142】

本発明は、式I、IA、III、IV、VI、およびVIIの化合物および塩を包含し、Zはカルボニルである。

10

【0143】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、Xは酸素であり、Yは-C(H)₂-である。

【0144】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、XおよびYは存在しない。

【0145】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、A₁は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、部分不飽和炭素環式基もしくは芳香族炭素環式基、または飽和複素環式基、部分不飽和複素環式基、もしくは芳香族複素環式基であり、A₂は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピラジニル、またはピリミジニルである。

20

【0146】

A₁およびA₂の各々は、以下の(a)～(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される：

(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO-NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、および

(b)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₈アルカノイルオキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、-モノ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミドおよびジ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃～C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミドおよびジ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミド、C₁～C₆アルキルチオ、アリール(C₀～C₄アルキル)チオ、C₁～C₆アルキルスルフィニル、およびC₁～C₆アルキルスルホニル、および

30

(c)-GR_a(ここで、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して、0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅～C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

40

これらの(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₂～C₄アルカノイル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0147】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、A₁は、C₁～C₆アルキ

50

ル、C₃～C₈シクロアルキル、部分不飽和炭素環式基もしくは芳香族炭素環式基、または飽和複素環式基、部分不飽和複素環式基、もしくは芳香族複素環式基であり、A₂は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5員～7員のヘテロシクロアルキル環と縮合しているフェニルである。

【0148】

A₂は、以下の(i)～(iii)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される：

(i)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、および

(ii)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₆アルコキシカルボニル、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、

(iii)-GR_a(ここで、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_aは、C₃～C₈シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびチエニルから選択され；これらの(ii)および(iii)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0149】

本発明は、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、A₁は、アリール基、部分不飽和複素環式基、またはヘテロアリール基である。

【0150】

A₁は、以下の(a)～(c)から独立して選択される0～5個の置換基で置換される：

(a)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO-NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁～C₂ハロアルキル、およびC₁～C₂ハロアルコキシ、

(b)C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₁～C₄アルコキシ(C₁～C₄アルキル)、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ(C₁～C₆アルキル)アミノおよびジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、モノ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキルおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノC₁～C₄アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₈アルカノイルオキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、モノ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、およびジ(C₁～C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃～C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミドおよびジ(C₁～C₆アルキル)スルホンアミド、C₁～C₆アルキルチオ、アリール(C₀～C₄アルキル)チオ、C₁～C₆アルキルスルフィニル、およびC₁～C₆アルキルスルホニル、ならびに

(c)-GR_a(ここで、Gは、-(CH₂)_n-、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり；R_aは、C

10

20

30

40

50

₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、これらの(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノおよびジ(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノ、C₂ ~ C₄ アルカノイル、C₁ ~ C₄ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、C₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0151】

本発明は、任意の上の式の化合物および塩を含み、ここでA₁は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インドリル、ピラゾロピリミジニル、チエニルピラゾリル、ベンゾピラニル、または4H-クロメニルであり、A₁は、以下から独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0152】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、およびC₁ ~ C₂ ハロアルコキシ、

(b) C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₂ ~ C₆ アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシ(C₁ ~ C₄ アルキル)、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、モノ-およびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノC₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₆ アルカノイル、C₂ ~ C₈ アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ ~ C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁ ~ C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ ~ C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ ~ C₄ アルキル)チオ、C₁ ~ C₆ アルキルスルフィニル、ならびにC₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、そして

(c) -GR_a、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立に0、1、2、3、または4であり；そしてR_aは、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₂ ~ C₇ 単環式ヘテロシクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、アリールおよびヘテロアリールから選択され；この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁ ~ C₄ アルキル)アミノ、C₁ ~ C₂ ハロアルキル、C₁ ~ C₂ ハロアルコキシならびにフェニルから独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0153】

本発明はまた、任意の上の式の化合物および塩を含み、ここでA₁は、フェニル、ナフチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジニル-4-イル、ピリミジン-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-4-イル、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-2-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、イミダゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-3-イル、チアゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4

- イル、イソオキサゾール - 5 - イル、ベンゾフラン - 2 - イル、ベンゾフラン - 3 - イル、ベンゾピラン - 2 - イル、ベンゾピラン - 3 - イル、ベンゾピラン - 4 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル、ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル、4H - クロメン - 2 - イル、ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル、ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 3 - イル、インドール - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル、1H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール - 4 - イル、または1H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール - 5 - イルである。

【0154】

10

この実施形態において、A₁は、以下から独立に選択された0～5個の置換基で置換される。

【0155】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシ、

(b) C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃-C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)スルホンアミド、C₁-C₆アルキルチオ、アリール(C₀-C₄アルキル)チオ、C₁-C₆アルキルスルフィニル、ならびにC₁-C₆アルキルスルホニル、そして

20

(c) -GR_a、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは独立に0、1、2、3、または4であり；そしてR_aは、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、アリールならびにヘテロアリールから選択され；この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立に選択された0～5個の置換基で置換される。

30

【0156】

あるいは、A₁上の可能性のある置換基は、以下から独立に選択した0～5個の置換基であり得る。

【0157】

40

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシ、ならびに

(b) C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₄)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル；そして(c) -GR_a、ここでGは、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-からあり、ならびにR_aは、C₃-C₈シクロアルキル、ならびにO、S、およびNから独立に選択した1または2個のヘテロ原子を含む5員環または6員環のヘテロシクロアルキル、O、S、およびNから独立に選択した1個、2個または3個のヘテロ原子を含む5員環または6員環のヘテロアリール、インダニル、ならびにフェニルであり、この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、ア

50

ミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ - およびジ - (C₁ - C₂ アルキル)アミノ、およびC₁ - C₂ ハロアルキル、およびC₁ - C₂ ハロアルコキシから独立に選択した0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0158】

本発明はまた任意の上の式の化合物および塩を含み、ここでA₁は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、またはC₂ - C₇ 単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0159】

この実施形態において、A₁は、以下から独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

10

【0160】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ - C₂ ハロアルキル、およびC₁ - C₂ ハロアルコキシ；

(b) C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₆ アルケニルオキシ、C₁ - C₄ アルコキシ(C₁ - C₄ アルキル)、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、モノ - およびジ - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₂ - C₈ アルカノイルオキシ、C₁ - C₈ アルコキシカルボニル、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ - C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ - C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ - C₄ アルキル)チオ、C₁ - C₆ アルキルスルフィニル、およびC₁ - C₆ アルキルスルホニル、ならびに

(c) -GR_a、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立に0、1、2、3、または4であり；そしてR_aは、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₇ 単環式ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₁ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ - およびジ - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、C₂ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、C₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシ、およびフェニルから独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

20

【0161】

本発明はさらに、A₁が、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、ピロリジル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルである、任意の上の式の化合物および塩を含む。

【0162】

A₁は、以下から独立に選択された0 ~ 5置換基で置換される。

【0163】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁ - C₂ ハロアルキル、およびC₁ - C₂ ハロアルコキシ；

(b) C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₆ アルケニルオキシ、C₁ - C₄ アルコキシ(C₁ - C₄ アルキル)、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、モノ - およびジ - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₂ - C₈ アルカノイルオキシ、C₁ - C₈ アルコキシカルボニル、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ - C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノ - およびジ - (C₁ - C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ - C₆ アルキ

30

40

50

ルチオ、アリール ($C_0 - C_4$ アルキル) チオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、および $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、ならびに

(c) - GR_a、ここで G は、- (CH₂)_n -、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、- (CH₂)_nO(CH₂)_m -、および - (CH₂)_nN(CH₂)_m - から選択され、ここで n および m は、独立に 0、1、2、3、または 4 であり；そして R_a は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、およびフェニルから選択される。

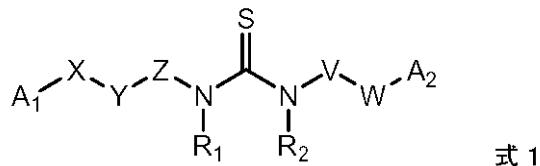
【0164】

本発明は、式 1 の化合物および薬学的に受容可能な塩を含む。

【0165】

【化 5 0】

10



式 1において、変数 A₁、V、W、X、Y、Z、R₁、および R₂ は、以下のように規定される。

【0166】

A₁ は、必要に応じて置換されたジ - アルキルアミノ、必要に応じて置換されたアリール基、必要に応じて置換 5 員環または 6 員環のヘテロアリール基、フェニル環に縮合した 5 員環のヘテロアリール環を有する必要に応じて置換された二環式ヘテロアリール基、二つの 6 員環を有する必要に応じて置換された一部不飽和または芳香族の複素環基、少なくとも一つの窒素原子および 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む必要に応じて置換された 5 員環 ~ 7 員環のヘテロシクロアルキル基、少なくとも一つの窒素原子および 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む必要に応じて置換された部分的に不飽和の 5 員環 ~ 7 員環のヘテロシクロアルキル基、または少なくとも一つの窒素原子および 0 ~ 3 個のさらなるヘテロ原子を含む縮合もしくはスピロの 8 員環 ~ 11 員環の二環式ヘテロシクロアルキル基である。

20

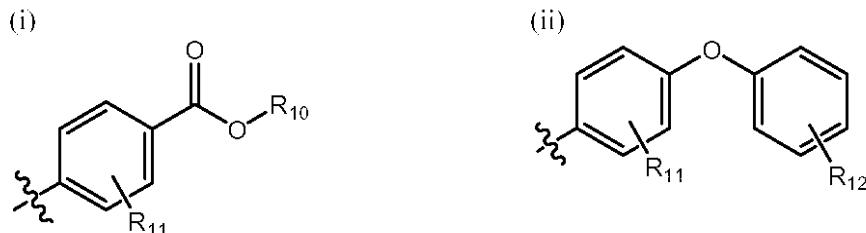
【0167】

30

A₂ は、

【0168】

【化 5 1】

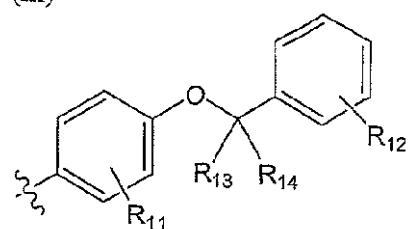


40

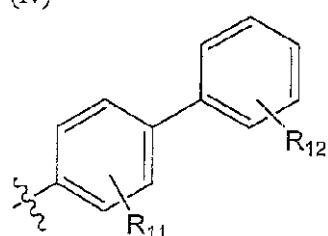
【0169】

【化 5 2】

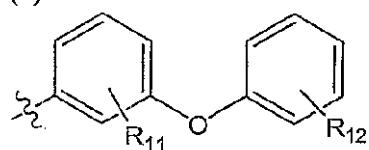
(iii)



(iv)

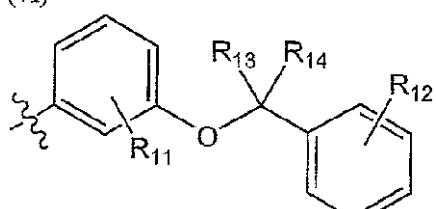


(v)

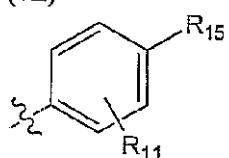


10

(vi)

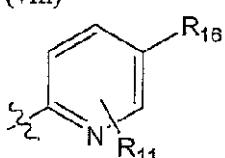


(vii)

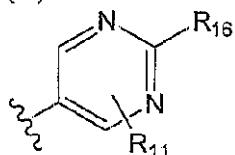


20

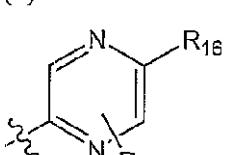
(viii)



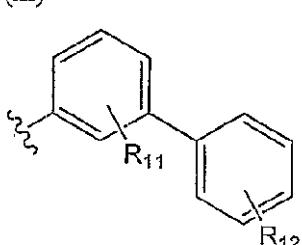
(ix)



(x)

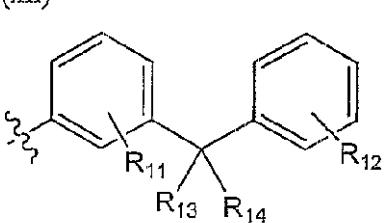


(xi)

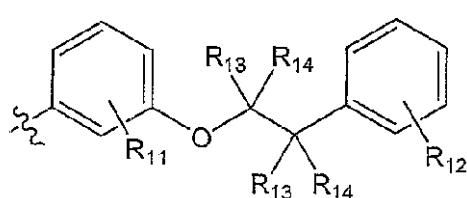


30

(xii)

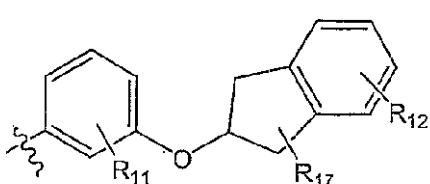


(xiii)



40

(xiv)

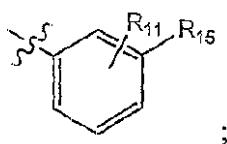
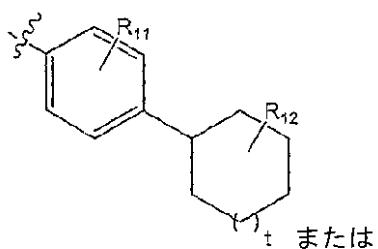


(xv)

(xvi)

【 0 1 7 0 】

【化53】



である。

10

【0171】

XおよびWは独立にO、S、NRであるかまたは存在せず、ここでRは、水素、必要に応じて置換されたC₁ - C₆アルキル、または必要に応じて置換されたアリール(C₀ - C₄アルキル)である。

【0172】

Vは、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₃ - C₇シクロアルキルであるか、または存在しない。

【0173】

Yは、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキルで置換されたC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₃ - C₇シクロアルキルであるか、または存在せず；ここでVが存在しない場合、Wは、存在しない。

20

【0174】

Zは、カルボニル、チオカルボニル、イミノ、またはC₁ - C₆アルキルイミノである。

【0175】

変数tは、0または1であり；

R₁およびR₂は、独立に水素であるか、またはR₁およびR₂は独立に、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニルまたはC₂ - C₆アルキニルであり、これら各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₂ハロアルキル、およびC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択された0 ~ 3個の置換基で置換されるか、またはR₁およびR₂は、結合され、必要に応じてN、SおよびOから選択されたヘテロ原子をさらに一つ含む5 ~ 7員環の飽和またはモノ-不飽和の環を形成し、この5 ~ 7員環の飽和またはモノ-不飽和の環はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁ - C₄アルキル)アミノ、C₁ - C₂ハロアルキルならびにC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。

30

【0176】

R₁₀は、C₁ - C₆アルキルである。

【0177】

R₁₁およびR₁₂の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、C₂ - C₆アルカノイル、C₁ - C₂ハロアルキル、C₁ - C₂ハロアルコキシ、およびフェニルから独立に選択される0 ~ 3個の置換基を示す。

40

【0178】

R₁₃およびR₁₄は、それぞれ生じた点で、水素およびC₁ - C₄アルキルから独立に選択される。

【0179】

R₁₅は、C₄ - C₆アルコキシまたはC₄ - C₆アルキルである。

【0180】

R₁₆は、C₂ - C₆アルコキシまたはC₂ - C₆アルキルである。

50

【0181】

R_{1-7} は、ハロゲン、メチル、およびメトキシから独立に選択された 0 ~ 2 個の置換基を表す。

【0182】

本発明はまた、式 1 A の化合物と称される式 1 (上記) の特定の化合物および塩を含み、ここで変数 A_2 および $R_{1-10} \sim R_{1-7}$ は、式 1 の化合物および塩について上に示した定義を有するが、ここで変数 A_1 、V、W、X、Y、Z、 R_1 および R_2 は、以下のように定義される。

【0183】

A_1 は、ジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アリール基、5員環もしくは 6 員環のヘテロアリール基、フェニル環に縮合した 5 員環ヘテロアリール環を有する二環式ヘテロアリール基、二つの 6 員環を有する部分的に不飽和もしくは芳香族の複素環基、少なくとも一つの窒素原子および 0 または 1 個のさらなるヘテロ原子を含有する 5 員環 ~ 7 員環のヘテロシクロアルキル基、少なくとも一つの窒素原子および 0 または 1 個のさらなるヘテロ原子を含有する部分的に不飽和の 5 員環 ~ 7 員環のヘテロシクロアルキル基、または少なくとも一つの窒素原子および 0 ~ 3 個のさらなるヘテロ原子を含有する縮合もしくはスピロの 8 員環 ~ 11 員環の二環式ヘテロシクロアルキル基であり；これら各々の A_1 は、以下から独立に選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換される。 10

【0184】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO
NH₂、-SO₂NH₂、-SH、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ， 20

(b) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ ($C_1 - C_4$ アルキル)、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ - およびジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モノ - およびジ - ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、モノ - およびジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボキサミド、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - およびジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニアミド、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、アリール ($C_0 - C_4$ アルキル) チオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、そして 30

(c) -GR_a、ここで G は、- (CH₂)_n -、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、- (CH₂)_nO(CH₂)_m -、および- (CH₂)_nN(CH₂)_m - から選択され、ここで n および m は、独立に 0、1、2、3、または 4 であり；そして R_a は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_7$ 単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_10$ 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリールおよびヘテロアリールから選択され。

この (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ - およびジ - ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ、およびフェニルから独立に選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換される。 40

【0185】

X および W は、独立に O、S、NR であるか、または存在せず、ここで R は、水素であるか、または R は、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはアリール ($C_0 - C_4$ アルキル) であり、これら各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ならびにモノ - およびジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから独立に選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換される。

【0186】

V は、独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル 50

であるか、または存在しない。

【0187】

Yは、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキルで置換されたC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₃ - C₇シクロアルキルであるか、または存在せず；ここでVが存在しない場合、Wは、存在しない。

【0188】

Zは、カルボニル、チオカルボニル、またはイミノである。

【0189】

R₁およびR₂は、独立に水素であるか、またはR₁およびR₂は、独立にC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、もしくはC₂ - C₆アルキニルであり、これら各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₂ハロアルキル、およびC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 3置換基で置換されるか、またはR₁およびR₂は、結合され、必要に応じてN、S、およびOから選択されるヘテロ原子をさらに一つ含む5員環～7員環の飽和もしくはモノ-不飽和の環を形成し、この5員環～7員環の飽和もしくはモノ-不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁ - C₄アルキル)アミノ、C₁ - C₂ハロアルキル、およびC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。10

【0190】

特定の実施形態において、本発明は、Zは、チオカルボニルであるか；またはここでZは、イミノもしくはC₁ - C₆アルキルイミノであるか；またはここでZは、イミノもしくはメチルイミノであるか；またはここでZは、カルボニルである、式1および式1Aの化合物および塩を提供する。20

【0191】

本発明は、Xは、酸素であり、そしてYは、-CH₂-である、式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供し；ならびにまた、Xは、酸素であり、そしてYは、-CH₂CH₂-である式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供し；そしてさらに、XおよびYが、存在しない式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供する。

【0192】

本発明は、VおよびWが、存在しないか；または他の実施形態において、Vは、C₁ - C₂アルキルでありそしてWは、存在しない、式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供する。30

【0193】

本発明は、R₁およびR₂は、独立に水素、またはC₁ - C₄アルキル、C₂ - C₄アルケニル、またはC₂ - C₄アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₂ハロアルキル、ならびにC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 3個の置換基で置換される、式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供する。特定の実施形態においてR₁およびR₂は、独立に水素、メチルまたはエチルである。他の実施形態において、R₁およびR₂は共に水素である。40

【0194】

本発明は、式1ならびに式1Aの化合物および塩を提供し、ここで、

R₁およびR₂は、結合され、必要に応じてN、S、およびOから選択されるヘテロ原子をさらに一つ含む5員環～7員環の飽和またはモノ-不飽和の環を形成し、この5員環～7員環の飽和またはモノ-不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁ - C₄アルキル)アミノ、C₁ - C₂ハロアルキル、ならびにC₁ - C₂ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。いくつかの実施形態において、R₁およびR₂は、結合され、さらなるヘテロ原子を含まない5員環～7員環の飽和またはモノ-不飽和の環を形成し、この5員環～7員環の飽和またはモノ-不飽和の環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₂アルキル、およびC₁ - C₂アルコキシから独立に選択される0 ~ 3個の置換50

基で置換される。

【0195】

本発明は、式1ならびに式1Aの化合物および塩を含み、ここで、
A₁は、アリール、部分的に飽和されない複素環基、またはヘテロアリール基であり；
(a)、(b)、および(c)から独立に選択される0～5個の置換基で置換される。
ここで、

(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシであり、そして

(b)は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃-C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)スルホンアミド、C₁-C₆アルキルチオ、アリール(C₀-C₄アルキル)チオ、C₁-C₆アルキルスルフィニル、およびC₁-C₆アルキルスルホニルであり、そして

(c)は、-GR_aであり、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立に0、1、2、3、または4であり、；そしてR_aは、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₂-C₄アルカノイル、C₁-C₄アルコキシカルボニル、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立に選択される0～5個の置換基で置換される。

【0196】

いくつかの実施形態において、
式1または式1AにおけるA₁は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソキオサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インドリル、ピラゾロピリミジニル、チエニルピラゾリル、または4H-クロメニルであり、

これらの各々は、(a)、(b)および(c)から独立に選択される0～5個の置換基で置換される。

【0197】

ここで、
(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシであり、

(b)は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃-C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)スルホンアミド、C₁-C₆ア

ルキルチオ、アリール($C_0 - C_4$ アルキル)チオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、および $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルであり、そして

(c) は、-GR_aであり、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立に0、1、2、3、または4であり；そしてR_aは、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。この(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立に選択される0～5個の置換基で置換される。
10

【0198】

本発明は、式1ならびに式1Aの化合物および塩を含み、ここでA₁は、フェニル、ナフチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジニル-4-イル、ピリミジン-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-4-イル、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-2-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、イミダゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-3-イル、チアゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾフラン-3-イル、ベンゾピラン-2-イル、ベンゾピラン-3-イル、ベンゾピラン-4-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、4H-クロメン-2-イル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-3-イル、インドール-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル、1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-4-イル、または1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イルである。
20
30

【0199】

これらA₁の各々は、以下から独立に選択される0～5個の置換基で置換される。

【0200】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CO NH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシ、ならびに

(b) C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃-C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁-C₆アルキル)スルホンアミド、C₁-C₆アルキルチオ、アリール(C₀-C₄アルキル)チオ、C₁-C₆アルキルスルフィニル、およびC₁-C₆アルキルスルホニル、ならびに
40

(c) -GR_a、ここでGは、-(CH₂)_n-、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmは、独立に0、1、2、3、または4であり；そしてR_aは、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁
50

_o 二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。(b) および(c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、C₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0201】

いくつかの実施形態において、(a)、(b)、および(c) は、以下のように定義される。

【0202】

(a) は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁ - C₂ ハロアルキル、およびC₁ - C₂ ハロアルコキシ¹⁰ である。

(b) は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ (C₁ - C₄ アルキル) 、アミノ (C₁ - C₄) アルキル、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ C₁ - C₄ アルキルであり；そして

(c) は、- G R_a であり、ここで G は、- (CH₂)_n - 、- (CH₂)_n O (CH₂)_m - 、および- (CH₂)_n N (CH₂)_m - からであり、そして R_a は、C₃ - C₈ シクロアルキル、O、S、およびN から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環のヘテロシクロアルキル、O、S、およびN から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環のヘテロアリール、インダニル、ならびにフェニルである。この(b) および(c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ- およびジ- (C₁ - C₂ アルキル) アミノ、ならびにC₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。²⁰

【0203】

あるいは、式1または式1AにおけるA₁ は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ (C₁ - C₄ アルキル) 、アミノ (C₁ - C₄) アルキル、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、ならびにモノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ C₁ - C₄ アルキルから独立に選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。³⁰

【0204】

いくつかの実施形態において、(a)、(b)、および(c) は、以下のように定義される：

(a) は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁ - C₂ ハロアルキル、およびC₁ - C₂ ハロアルコキシである。

(b) は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ (C₁ - C₄ アルキル) 、アミノ (C₁ - C₄) アルキル、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、モノ- およびジ- (C₁ - C₄ アルキル) アミノ C₁ - C₄ アルキルであり；そして⁴⁰

(c) は、- G R_a であり、ここで G は、- (CH₂)_n - 、- (CH₂)_n O (CH₂)_m - 、および- (CH₂)_n N (CH₂)_m - に由来し、そして R_a は、C₃ - C₈ シクロアルキル、O、S、およびN から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環のヘテロシクロアルキル、O、S、およびN から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環のヘテロアリール、インダニル、ならびにフェニルである。(b) および(c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ- およびジ- (C₁ - C₂ アルキル) アミノ、ならびにC₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシから独立に選択される0 ~ 5個の置換基で置換される。

【0205】

あるいは、式1または式1AにおけるA₁は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂ハロアルコキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₄)アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、ならびにモノ-およびジ-(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキルから独立に選択される0~3個の置換基で置換される。

【0206】

本発明は、A₁がC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、またはC₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキルであり、これらの各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0~5個の置換基で置換される、式1および式1Aの化合物および塩を包含する。
10

【0207】

ここで：

(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシであり、

(b)は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノおよびジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノおよびジ(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、-モノおよびジ(C₁-C₆アルキル)カルボキサミド、(C₃-C₇シクロアルキル)カルボキサミド、モノおよびジ(C₁-C₆アルキル)スルホンアミド、C₁-C₆アルキルチオ、アリール(C₀-C₄アルキル)チオ、C₁-C₆アルキルスルフィニル、ならびにC₁-C₆アルキルスルホニルであり、そして
20

(c)は、Gが-(CH₂)_n-、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、そしてnおよびmが、独立して、0、1、2、3、または4であり；そしてR_aが、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₇単環式ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₀二環式ヘテロシクロアルキル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アリール、およびヘテロアリールから選択される、-GR_aである。これらの(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノおよびジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₂-C₄アルカノイル、C₁-C₄アルコキシカルボニル、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される0~5個の置換基で置換される。
30

【0208】

特定の実施形態において、本発明は、以下の式1および式1Aの化合物および塩を提供する：

A₁が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；これらの各々は、(a)、(b)、および(c)から独立して選択される0~3個の置換基で置換される。
40

【0209】

ここで：

(a)は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ハロアルキル、およびC₁-C₂ハロアルコキシであり、

(b)は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₆)アルキル、モノおよびジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、モノおよびジ(C₁-C₄アルキル)アミノC₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルカノイル
50

イル、C₂ - C₈ アルカノイルオキシ、C₁ - C₈ アルコキシカルボニル、-モノおよびジ(C₁ - C₆ アルキル)カルボキサミド、(C₃ - C₇ シクロアルキル)カルボキサミド、モノおよびジ(C₁ - C₆ アルキル)スルホンアミド、C₁ - C₆ アルキルチオ、アリール(C₀ - C₄ アルキル)チオ、C₁ - C₆ アルキルスルフィニル、ならびにC₁ - C₆ アルキルスルホニルであり、そして

(c)は、Gが、-(CH₂)_n-、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニル、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-、および-(CH₂)_nN(CH₂)_m-から選択され、ここでnおよびmが、独立して、0、1、2、3、または4であり；そしてR_aが、C₃ - C₈ シクロアルキル、およびフェニルから選択される、-GR_aである。

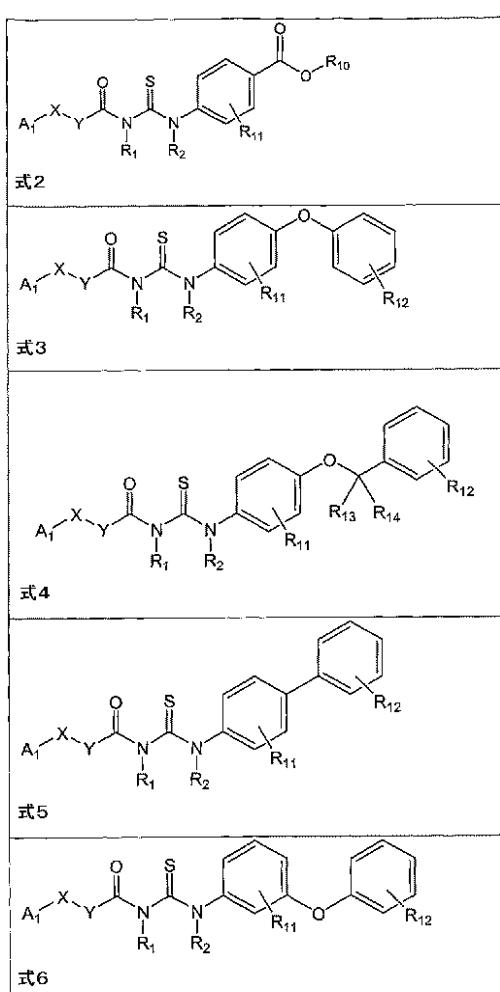
10

【0210】

本発明は、さらに、式2～式16の化合物および塩に関する。

【0211】

【化54】



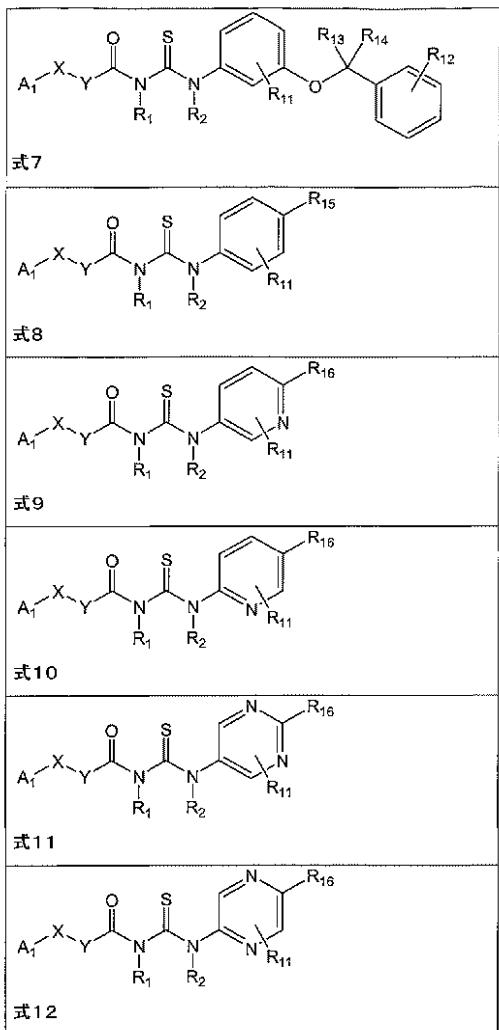
20

【0212】

30

40

【化 5 5】



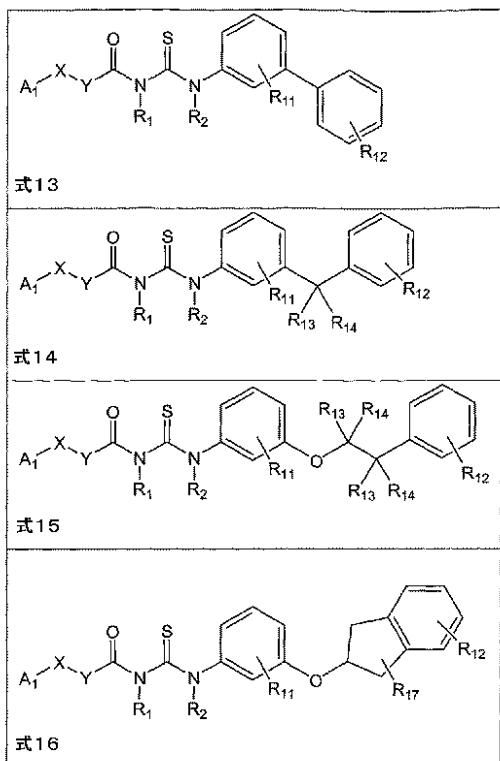
【 0 2 1 3 】

10

20

30

【化56】



10

20

式2～16における変数A₁、X、およびYは、式I、式IA、または式1に記載される定義を有する。

【0214】

R₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルである。

【0215】

R₁₀は、C₁-C₆アルキルである。

【0216】

R₁₁およびR₁₂の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノおよびジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₂ハロアルキル、ならびにC₁-C₂ハロアルコキシから独立して選択される、0～3個の置換基を表す。

30

【0217】

R₁₃およびR₁₄は、独立して、各出現において、水素またはメチルから選択される。

【0218】

R₁₅は、C₄-C₆アルコキシまたはC₄-C₆アルキルを表す。

【0219】

R₁₆は、C₂-C₆アルコキシまたはC₂-C₆アルキルである。

40

【0220】

R₁₇は、ハロゲン、メチル、およびメトキシから独立して選択される、0～2個の置換基を表す。

【0221】

他の実施形態において、本発明は、XがNR(これは、式1について記載された定義を有する)であり、そしてYが、-CH₂-または-CH₂CH₂-である、式2～16の化合物および塩を提供する。なお他の実施形態において、本発明は、XがOであり、そしてYが-CH₂-または-CH₂CH₂-であるか；あるいはXおよびYが存在しない、式2～16の化合物および塩を提供する。

【0222】

50

(A₁ 変数)

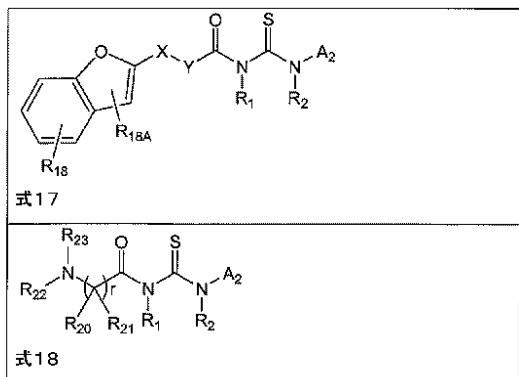
本発明は、A₁ がピラジニル、ピリジル、またはキナキソリニルである、式1～16の化合物および塩を提供し、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、ならびにC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0223】

本発明は、式17～29の化合物およびその薬学的に受容可能なものを提供する。

【0224】

【化57】

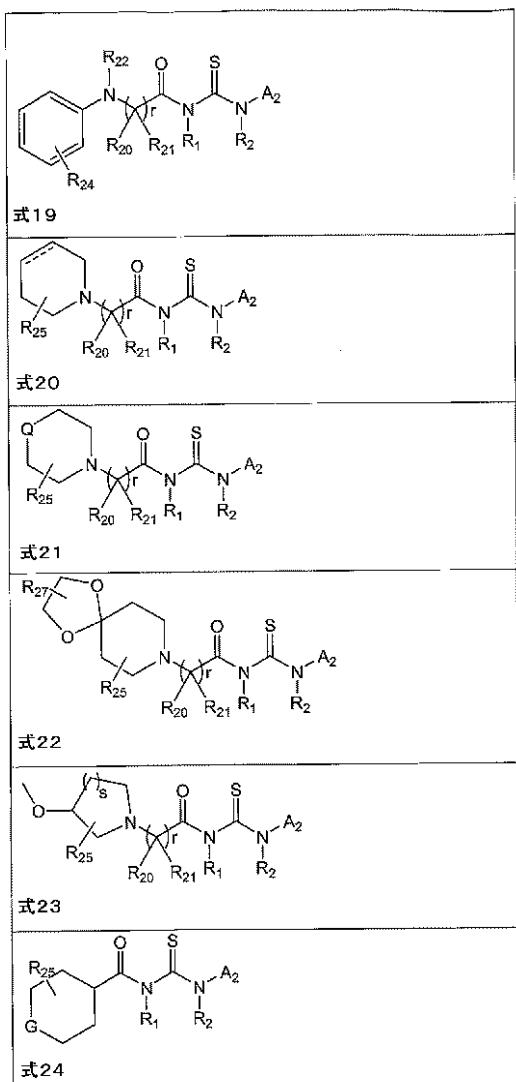


10

20

【0225】

【化 5 8】



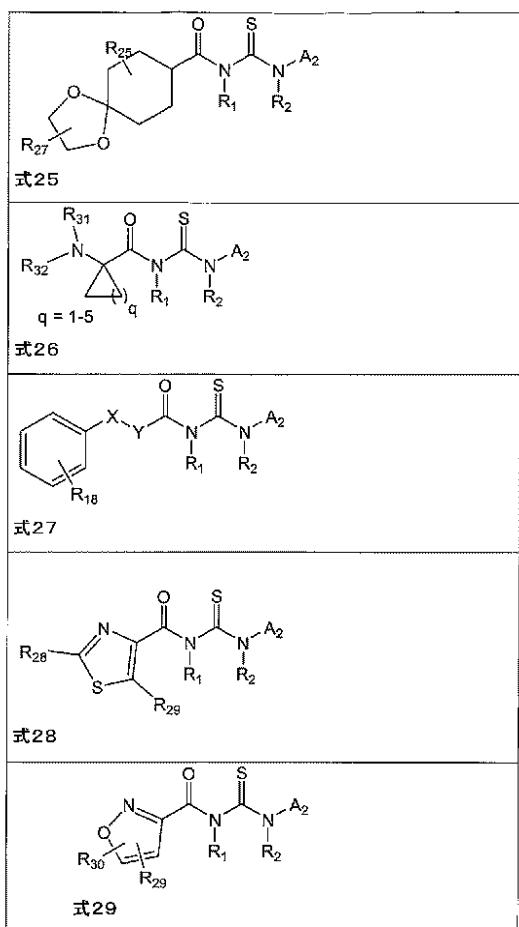
10

20

30

【 0 2 2 6 】

【化59】



10

20

30

式17～29における変数A₁、R₁、およびR₂は、式IおよびIAの化合物について記載された定義を有する。特定の実施形態において、変数A₁、R₁、およびR₂は、式1の化合物および塩について記載される定義を有する。特定の実施形態において、これらの変数は、式17～29の化合物について以下に記載される定義を有する。

【0227】

従って、式17～29において、変数r、s、Q、X、Y、R₁、R₂、R_{18A}、R₁₈、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₇、R₂₈、R₂₉、およびR₃₀は、以下のように定義される：

qは、1～5の整数である；

rは、1、2、または3である。

【0228】

sは、1、2、または3である；

XおよびYは存在しない；そしてR₁およびR₂は、独立して、水素またはメチルであり、他の実施形態において、Xは酸素であり、そしてYは-C₁H₂-である。

40

【0229】

R_{18A}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、またはC₁～C₂ハロアルコキシである。

【0230】

R₁₈は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、モノおよびジ(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、ならびにフェニルから独立して選択される、0～3個の置換基を表す。

【0231】

50

R_{20} および R_{21} は、独立して、水素および $C_1 - C_4$ アルキルから選択される；または R_{20} および R_{21} は、結合して、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基を形成する。

【0232】

R_{22} および R_{23} は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基から選択される；これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、ならびに $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【0233】

R_{24} は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニルオキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ($C_1 - C_4$ アルキル)、アミノ($C_1 - C_6$)アルキル、モノおよびジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、-モノおよびジ($C_1 - C_6$ アルキル)カルボキサミド、($C_3 - C_7$ シクロアルキル)カルボキサミド、モノおよびジ($C_1 - C_6$ アルキル)スルホニアミド、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、アリール($C_0 - C_4$ アルキル)チオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、および $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルから独立して選択される、0～3個の置換基を表す。特定の実施形態において、 R_{24} は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0～3個の置換基を表す。

【0234】

R_{25} および R_{27} は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0～3個、またはいくつかの実施形態において、0～2個の置換基を表す。特定の実施形態において、本発明は、 R_{25} が、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ置換基、ならびにハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される、0～2個のさらなる置換基を表す、式24および式25の化合物および塩を包含する。

【0235】

R_{28} は、フェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0236】

R_{29} は、水素、メチルまたはエチルである。

【0237】

R_{30} は、1個の窒素原子およびN、O、またはSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含み；ハロゲン、 $C_1 - C_2$ アルキル、および $C_1 - C_2$ アルコキシから独立して選択される、0～2個の置換基で置換される、5員環のヘテロアリール置換基である。

【0238】

R_{31} および R_{32} は、 $C_1 - C_6$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され；これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノおよびジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

10

20

30

40

50

【0239】

Gは、O、S、SO₂、またはNR_{2~6}であり；ここで、R_{2~6}は、水素であるか、またはR_{2~6}は、C_{1~6}アルキル、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、モノおよびジ(C_{1~6}アルキル)アミノ、C_{1~2}ハロアルキル、およびC_{1~2}ハロアルコキシから独立して選択される0~3個の置換基で置換される。

【0240】

Qは、O、S、またはNR_{2~6}であり；ここで、R_{2~6}は、水素であるか、またはR_{2~6}は、C_{1~6}アルキル、フェニル、ピリジル、もしくはピリミジニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、モノおよびジ(C_{1~6}アルキル)アミノ、C_{1~2}ハロアルキル、およびC_{1~2}ハロアルコキシから独立して選択される0~3個の置換基で置換される。

10

【0241】

本発明は、A₂が、上記式のいずれかの化合物および塩について記載された定義(例えば、式I、IA、1について記載され、そして式2~16に生じるA₂の定義)を有する、式17~29の化合物および塩を包含する。変数A₂は、式2~16には現れない。なぜなら、これらの構造の各々が、A₂の代わりに規定された基を有するからである。例えば、式3は、4-フェノキシ-フェニル基を、A₂の位置に有する。従って、本発明は、A₂が、式2~16におけるA₂位に出現する基のいずれかである、式17~29の化合物および塩を包含する。

20

【0242】

本発明は、以下である、式I、IA、および1~16の化合物および塩を包含する：

A₁は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、およびピラゾリルから選択される、5員環のヘテロアリール基であり；これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C_{1~4}アルキル、C_{2~4}アルケニル、C_{1~4}アルコキシ、モノおよびジ(C_{1~4}アルキル)アミノ、C_{1~2}ハロアルキル、C_{1~2}ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0~3個の置換基で置換される。このような化合物において、Xは酸素であり得、そしてYは、-CH₂-であり得るか、またはXおよびYは、非存在であり得る。

30

【0243】

本発明は、以下である、式I、IA、および1~16の化合物および塩を包含する：

A₁は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、およびピラゾリルから選択される、5員環のヘテロアリール基であり；これらの各々は、ハロゲン、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~2}ハロアルキル、およびC_{1~2}ハロアルコキシから独立して選択される、0~2個の置換基で置換され、そしてフェニルであり、そして1個の窒素原子および0もしくは1個のN、O、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含む、1つの5員環のヘテロアリール置換基で置換され、この5員環のヘテロアリール置換基は、ハロゲン、C_{1~2}アルキル、およびC_{1~2}アルコキシから独立して選択される、0~2個の置換基で置換されている。このような化合物において、Xは、酸素であり得、そしてYは、-CH₂-であり得るか、またはXおよびYは、非存在であり得る。

40

【0244】

本発明はまた、以下である、式I、IA、および1~16の化合物および塩を包含する：

A₁は、ピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキ

50

シ、モノおよびジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。このような化合物において、Xは、酸素であり得、そしてYは、-CH₂-であり得るか、またはXおよびYは、非存在であり得る。

【0245】

さらに、以下の条件は、式I、IA、II、および式1ならびにこれらの部分式の特定の好ましい化合物に適用される。V、W、X、およびYが存在しない場合、Zは、カルボニルであり、そしてR₁およびR₂は、両方とも、水素である：

A₁が4-クロロフェニルである場合、A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁が3,4,5-トリメトキシフェニルである場合、A₂は、4-クロロフェニルではない；

A₁が3-メチルフェニルである場合、A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁が4-メトキシフェニルである場合；A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁が2,4-ジクロロフェニルである場合；A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁が2-ニトロフェニルである場合；A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁がシクロプロピルである場合；A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁が4-tert-ブチル-フェニルである場合；A₂は、4-フェニルオキシフェニルではない；

A₁がフェニル、あるいはハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換されるフェニルである場合；A₂は、4-(4-クロロフェニルオキシ)フェニルではない；

A₁が、ベンゾフラン-2-イルまたはメチルで置換されたベンゾフラン-2-イルである場合；A₂は、4-(4-クロロフェニルオキシ)フェニルではない；

A₁がナフチルまたはチエニルである場合；A₂は、4-(4-クロロフェニルオキシ)フェニルではない；

A₁がフェニルである場合；A₂は、4-(3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニルオキシ)フェニルではない；

A₁が1,5-ジメチル-2-クロロ-ピロール-3-イルである場合、A₂は、4-(4-ニトロフェニルオキシ)-(3,5-ジクロロフェニル)-ではない；ならびに

A₁が2-ハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、または2-メチルフェニルである場合；A₂は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびトリフルオロメチルチオから独立して選択される0～5個の置換基で置換される、4-フェニルオキシ-フェニルではない。

【0246】

いずれの特定の理論にも束縛されることを望まないが、式Iの化合物の抗HCV活性は、そのHCVレプリコンの複製の阻害に起因すると考えられている。式Iの好ましい化合物は、HCVレプリコンアッセイにおいて、約10マイクロモル濃度以下のEC₅₀、またはより好ましくは、約1マイクロモル濃度以下のEC₅₀；または約500ナノモル濃度以下のEC₅₀を示す。

【0247】

式Iの好ましい化合物は、特定の薬理学的特性を有する。このような特性としては、経口バイオアベイラビリティ、低い毒性、低い血清タンパク質結合ならびに望ましいインビトロおよびインビボでの半減期が挙げられるが、これらに限定されない。

【0248】

本発明は、パッケージされた薬学的処方物を包含する。このようなパッケージされた処

10

20

30

40

50

方物は、容器内の、1種以上の式Iの化合物またはその塩を含有する薬学的組成物、およびC型肝炎感染（HCV感染）に罹患する患者を処置するためのこの組成物を使用するための指示書を備える。

【0249】

（薬学的調製物）

式Iの化合物および塩は、ニートな化学物質として投与され得るが、好ましくは、薬学的組成物または処方物として投与される。従って、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、アジュバント、希釈剤、または他の成分と一緒に含有する薬学的処方物を提供する。

【0250】

一般式Iの化合物は、経口的にか、局所的にか、非経口的にか、吸入もしくは噴霧によってか、舌下にか、経皮的にか、類投与を介してか、直腸的にか、眼科溶液としてか、または他の手段によって、従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、アジュバント、およびビヒクルを含有する投薬単位処方物として投与され得る。

10

【0251】

本発明の化合物に加えて、本発明の組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、1種以上の適合性の固体もしくは液体の充填剤希釈剤、またはカプセル化物質を含有し得、これらは、動物への投与に適切である。キャリアは、これらの組成物を、処置される動物への投与に適切にするために十分に高い純度および十分に低い毒性のものでなければならない。このキャリアは、不活性であり得るか、または薬学的利点を保有し得る。この化合物と組み合わせて使用されるキャリアの量は、単位用量の化合物あたりに投与されるための実用的な量の材料を提供するために十分である。

20

【0252】

例示的な薬学的に受容可能なキャリアまたはその成分は、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチおよびポテトスター）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロース）；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；固体滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウム）；硫酸カルシウム；植物性油（例えば、落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、およびトウモロコシ油）；ポリオール（例えば、プロピレン glycol、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレン glycol）；アルギン酸；乳化剤（例えば、TWEEN）；バイオアベイラビリティ増強剤（例えば、ラウロイルマクログリセリド（GELUCIREが挙げられる））、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；着色剤；矯味矯臭剤；タブレット形成剤、安定化剤；酸化防止剤；保存剤；発熱性物質を含まない水；等張生理食塩水、およびリン酸緩衝溶液である。

30

【0253】

特に、全身投与のための薬学的に受容可能なキャリアとしては、糖、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、滑石、硫酸カルシウム、植物性油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝溶液、乳化剤、等張生理食塩水、ならびに発熱性物質を含まない水が挙げられる。非経口投与のための好ましいキャリアとしては、プロピレン glycol、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノール、およびゴマ油が挙げられる。

40

【0254】

本発明の化合物の活性を実質的に妨害しない、任意の活性剤が、薬学的組成物中に含まれ得る。

【0255】

有効濃度の本発明の1種以上の化合物（その薬学的に受容可能な塩、エステル、または他の誘導体を含む）は、適切な薬学的キャリア、賦形剤、アジュバント、またはビヒクルと混合される。これらの化合物が不十分な溶解度を示す例において、化合物を可溶化するための方法が使用され得る。このような方法は、当業者に公知であり、そして共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO））を使用すること、界面活性剤（例えば、T w

50

e e n) を使用すること、または重炭酸ナトリウム水溶液への溶解が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物の誘導体（例えば、この化合物の塩またはこの化合物のプロドラッグ）もまた、有効な薬学的組成物を処方する際に使用され得る。

【 0 2 5 6 】

式 I の化合物の混合または添加の際に、生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。生じる混合物の形態は、多数の要因に依存し、それらの要因としては、意図する投与形態および選択されたキャリアまたはビヒクル中のこの化合物の溶解性が挙げられる。処置される疾患の症状、障害または処置された状態を改善させるのに十分に有効な濃度は、経験的に決定され得る。

【 0 2 5 7 】

一般式 I の化合物を含有する薬学的組成物は、経口用途に適した形態（例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性懸濁液もしくは油性懸濁液、分散可能粉末もしくは分散可能顆粒、エマルジョン、硬質カプセルもしくは軟質カプセル、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤）であり得る。経口用途を意図する組成物は、薬学的組成物の製造に関する分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、薬学的に的確で口当たりの良い調製物を提供するために、一種以上の薬剤（例えば、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、保存剤）を含有し得る。経口処方物は、本発明の化合物を 0 . 1 % ~ 9 9 % の間で含有し、通常は、少なくとも約 5 % (重量%) の本発明の化合物を含有する。いくつかの実施形態は、約 2 5 % ~ 約 5 0 %、または 5 % ~ 7 5 % の本発明の化合物を含有する。

【 0 2 5 8 】

(液体処方物)

本発明の化合物は、経口液体調製物（例えば、水性もしくは油性の、懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤、またはエリキシル剤）中に組み込まれ得る。さらに、これらの化合物を含有する処方物は、使用前に水または他の適したビヒクルを用いて構成するための乾燥生成物として提示され得る。このような液体調製物は、従来の添加剤（例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース / 糖、シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルおよび硬化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレート、またはアラビアゴム）、食用油（例えば、アーモンド油、分画ココナッツ油、シリルエステル、プロピレングリコールおよびエチルアルコール）を含有し得る非水性ビヒクル、および保存剤（例えば、メチル p - ヒドロキシ安息香酸塩またはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸塩およびソルビン酸）を含有し得る。

【 0 2 5 9 】

経口投与される組成物はまた、溶液、エマルジョン、懸濁液、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ、シロップなどを含む。このような組成物の調製に適した薬学的に受容可能なキャリアは、当該分野で周知である。経口処方物は、保存剤、矯味矯臭剤、甘味剤（例えば、ショ糖またはサッカリン）、風味マスキング剤および着色剤を含有し得る。

【 0 2 6 0 】

シロップ、エリキシル、エマルジョンおよび懸濁液のためのキャリアの代表的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液ショ糖、ソルビトールおよび水が挙げられる。シロップおよびエリキシルは、甘味剤（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖）を用いて処方され得る。このような処方物はまた、粘滑薬を含有し得る。

【 0 2 6 1 】

(懸濁液)

懸濁液に関しては、代表的な懸濁剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、A V I C E L R C - 5 9 1、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられ；代表的な湿潤剤としては、レシチンおよびポリソルベート 8 0 が挙げられ；そして代表的な保存剤としてはメチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0262】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴム）、分散剤または湿潤剤（これらは、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン、もしくはアルキレンオキシドと脂肪酸（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）との縮合生成物またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）との縮合生成物またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール（例えば、ポリオキシエチレンソルビトール代替物）由来の部分エステルとの縮合生成物またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物（例えば、ポリエチレンソルビタン代替物）由来の部分エステルとの縮合生成物）であり得る）である。水性懸濁液はまた、一種以上の保存剤（例えば、エチルp-ヒドロキシベンゾエート、または、n-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート）を含有し得る。

10

【0263】

油性懸濁液は、植物油（例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油）、または鉛油（例えば、液体パラフィン）中に活性成分を懸濁することによって処方され得る。油性懸濁液は、増粘剤（例えば、蜜蠟、硬質パラフィンまたはセチルアルコール）を含有し得る。甘味剤（例えば、上に示す甘味剤）および矯味矯臭剤は、口当たりの良い経口調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）の添加によって保存され得る。

20

【0264】

（エマルジョン）

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であり得る。油相は、植物油（例えば、オリーブ油またはピーナッツ油）または鉛油（例えば、液体パラフィン）またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するガム（例えば、アラビアゴムまたはトラガカントガム）、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン、ならびに脂肪酸とヘキシトールとに由来するエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）の無水物ならびに、上記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。

30

【0265】

（分散可能粉末）

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散可能な粉末および顆粒は、分散剤、湿潤剤、懸濁剤および一種以上の保存剤と混合した活性成分を提供する。適した分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上に述べたものによって例示される。

【0266】

（錠剤およびカプセル）

錠剤は、代表的に、従来の薬学的に適合性のアジュバントを、不活性な希釈剤として（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロース）；結合剤として（例えば、デンプン、ゼラチンおよびショ糖）；崩壊剤として（例えば、デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロース）；滑沢剤として（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク）含有する。流動促進剤（例えば、二酸化ケイ素）は、粉末混合物の流れ特性を改善するために使用され得る。着色剤（例えば、FD & C色素）は、外観のために添加され得る。甘味剤および矯味矯臭剤（例えば、アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミントおよびフルーツ香料は、チュアブル錠のための有用なアジュバントである。カプセル（持続放出処方物および徐放処方物を含む）は、代表的に一種以上の上に開示した固体希釈剤を含む。キャリア成分の選択は、多くの場合、二次的な考慮事項（味、コストおよび貯蔵安定性など）に依存する。

40

【0267】

このような組成物はまた、従来の方法（代表的にはpH依存性コーティングまたは時間

50

依存性コーティング)によりコーティングされ得、その結果、本発明の化合物は、所望の局所適用の周辺の胃腸管内に放出されるか、または、所望の作用を延長するために、種々の時点での放出される。このような投薬形態は、代表的に、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックスおよびシェラックの内の一種以上を含むが、これらに限定されない。

【0268】

経口使用のための処方物はまた、活性成分が不活性な固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン)と混合されている硬質ゼラチンカプセルとして提示され得るか、または、活性成分が水または油性媒質(例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油)と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提示され得る。

【0269】

(注射用処方物および非経口的処方物)

薬学的組成物は、無菌の注射用水性懸濁液または注射用油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上に述べた適した分散剤または湿潤剤、および懸濁剤を用いて、公知技術に従って処方され得る。無菌の注射可能調製物はまた、無毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液(例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として)であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として、従来使用されている。この目的のために、任意の無刺激性の不揮発性油(合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる)が使用され得る。さらに、脂肪酸(例えば、オレイン酸)は、注射用の調製物において有用である。

【0270】

式Iの化合物は、滅菌媒体中で、非経口的に投与され得る。非経口投与としては、皮下注射、静脈注射、筋肉内注射、髄腔内注射または輸液技術が挙げられる。使用されるビヒクルおよび濃度に依存して、薬物は、ビヒクル中に懸濁され得るか、または溶解され得る。好都合なことに、アジュバント(例えば、局所麻酔剤)、保存剤および緩衝剤は、ビヒクル中に溶解され得る。非経口投与のための組成物中で、キャリアは、総組成物の少なくとも約90重量%を構成する。

【0271】

(坐剤)

式Iの化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが、直腸温では液体であり、従って直腸で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤と混合することにより、調製され得る。このような物質は、カカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0272】

(局所処方物)

本発明の化合物は、局所(local)適用または局所(topical)適用(例えば、皮膚、および粘膜(例えば、眼の中の)に対する局所適用)のために、ゲル、クリーム、およびローションの形態で処方され得、そして、眼に対する適用または槽内適用もしくは髄腔内適用のために処方され得る。本発明の局所組成物は、任意の形態であり得、その形態としては、例えば、溶液、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、乳液、洗剤、保湿剤、スプレー、皮膚用パッチなどが挙げられる。

【0273】

このような溶液は、0.01%~10%等張液(pH約5~7)として、適切な塩を含んで処方され得る。本発明の化合物はまた、経皮投与のために経皮パッチとして処方され得る。

【0274】

活性化合物を含有する局所組成物は、当該分野で周知の種々のキャリア物質と混合され

10

20

30

40

50

得、これらのキャリア物質としては、例えば、水、アルコール、アロエゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンAオイルおよびビタミンEオイル、鉱油、プロピレングリコール、PPG-2プロピオン酸ミリストールなどが挙げられる。

【0275】

局所的キャリアにおいて使用するための他の適切な原料としては、例えば、皮膚軟化剤、溶媒、湿潤剤、増粘剤および粉末が挙げられる。これらの型の物質の各々は、単独で、または一種以上の材料の混合物として使用され得、その例は以下のとおりである：

皮膚軟化剤（例えば、ステアリルアルコール、モノリシノール酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、プロパン-1,2-ジオール、ブタン-1,3-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、ジメチルポリシロキサン、セバシン酸ジ-n-ブチル、ミリストン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココナッツ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリストン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリストル、オレイン酸デシル、およびミリストン酸ミリストル）；噴霧剤（例えば、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、および亜酸化窒素；溶媒（例えば、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン）；湿潤剤（例えば、グリセリン、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、およびゼラチン）；ならびに粉末（例えば、チョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ゴム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリールアンモニウムスメクタイト、化学的に改変したケイ酸マグネシウムアルミニウム、有機的に改変したモンモリロナイトクレイ、水和ケイ酸アルミニウム、ヒュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびエチレングリコールモノステアレート）。

【0276】

本発明の化合物はまた、リポソーム送達系の形態（例えば、小さい単層リポソーム、大きい単層リポソームおよび多層リポソーム）で局所的に投与され得る。リポソームは、種々のリン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン）から形成され得る。

【0277】

（他の処方物）

本発明の化合物の全身送達を達成するために有用な他の組成物としては、舌下（sublingual）投薬形態、口腔粘膜（buccal）投薬形態および経鼻投薬形態が挙げられる。このような組成物は代表的に、一種以上の可溶性增量剤物質（例えば、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトール）ならびに結合剤（例えば、アラビアゴム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含有する。上に開示される流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤、および矯味矯臭剤もまた、含有され得る。

【0278】

吸入のための組成物は、代表的に、乾燥粉末として投与され得る溶液、懸濁液もしくはエマルジョンの形態、または従来の噴射剤（ジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタン）を使用するエアゾールの形態で提供され得る。

【0279】

（さらなる成分）

10

20

30

40

50

本発明の組成物はまた、必要に応じて活性エンハンサーを含有する。活性エンハンサーは、本発明の化合物の抗菌効果を増強するために、種々の様式で機能する、広範な種類の分子から選択され得る。活性エンハンサーの特定のクラスには、皮膚浸透エンハンサーおよび吸収エンハンサーが含まれる。

【0280】

本発明の薬学的組成物はまた、広範な種類の分子から選択され得るさらなる活性物質を含有し得、それらの分子は、本発明の化合物の抗菌効果または治療効果を増強するために種々の様式で機能し得る。これらの必要に応じた他の活性物質は、存在する場合、代表的に、本発明の組成物中で約0.01%～約15%の範囲のレベルで使用される。いくつかの実施形態は、組成物の約0.1重量%～約10重量%を含有する。他の実施形態は、組成物の約0.5重量%～約5重量%を含有する。

10

【0281】

(パッケージングされた処方物)

本発明は、パッケージングされた薬学的処方物を含む。このようなパッケージングされた処方物は、容器中にある一種以上の式Iの化合物またはその塩を含有する薬学的組成物、および微生物感染に罹患している動物(代表的に、ヒト患者)を処置するため、または動物において微生物感染を予防するためにこの組成物を使用するための指示書を含む。

【0282】

上記全てにおいて、本発明の化合物は、単独で、または混合物として投与され得、その組成物は、指標のために適切なものとしてさらなる薬物または賦形剤を、さらに含有し得る。

20

【0283】

(処置の方法)

本発明は、ウイルス感染に罹患している患者に、一種以上の式Iの化合物の有効量を投与することにより、ウイルス感染(特にHCV感染)を処置する方法を包含する。式Iの化合物の有効量は、ウイルス感染の症状を低減するのに十分な量であり得る。あるいは、式Iの化合物の有効量は、患者の組織もしくは体液中の検出可能であるウイルスまたはウイルス抗体の量を有意に減少させるのに十分な量であり得る。

【0284】

処置の方法は、黄疸、疲労、黒色尿、腹痛、食欲不振、およびHCV感染と関連する恶心を低減または軽減するのに十分な量の式Iの化合物を投与する工程を包含する。

30

【0285】

本発明はまた、HCV感染以外のウイルス感染(単純ヘルペス(HSV)感染、B型肝炎感染、レトロウイルス感染(HIV-AIDSを含む)、サイトメガロウイルス(CMV)感染、麻疹、耳下腺炎、ラッサ熱、インフルエンザA型感染、インフルエンザB型感染およびピコルナウイルス感染が挙げられる)を処置する方法に関係がある。

【0286】

式Iの化合物は、C型肝炎ウイルスの複製の阻害によって、HCV疾患プロセスを改善すると考えられる。本明細書中に提供される化合物は、ウイルス複製を独立に阻害することに加えて、活性ウイルスを実際に死滅させる点で、殺ウイルス性であり得る。提供される化合物はまた、殺ウイルス活性および複製の阻害の組合せに関係する機構を介して機能し得る。

40

【0287】

本発明に含まれる処置の方法は、ウイルス感染した患者またはウイルス感染の危険性のある患者に、唯一の活性成分として式Iの化合物の有効量を投与する工程、および式Iの化合物を一種以上の他の活性物質(例えば、別の抗ウイルス物質、特にHCV感染に対して有効な抗ウイルス物質)とともに投与する工程を包含する。本発明は、一種以上の式Iの化合物を、HCVに対して有効な化合物(ペグインターフェロン、ペグインターフェロン-2b、リバビリン、天然のインターフェロン、アルブフェロン(Albuferon)、インターフェロン-1a、IL-10、インターフェロン-1b、AMANTAD

50

I N E または Z A D A X I M が挙げられるが、これらに限定されない) と一緒に投与する工程を包含する。

【 0 2 8 8 】

処置および疾患予防の方法はまた、ウイルスに感染した患者またはウイルス感染の危険性のある患者に、式 I の化合物の有効量を、一種以上の抗ウイルス物質（ヌクレオシドアナログ（ビダラビン、アシクロビル、ガンシクロビル、V A L C Y T E（バルガンシクロビル）、ペンシクロビル、ファムシクロビル、B V D U、プロアビル、F I A C、F I A U、(S)-H P M P A、(S)-H P M P C、ネビラピン、デラビルジン、およびヌクレオシドアナログ逆転写酵素インヒビター（例えば、A Z T（ジドブジン）、d d I（ジダンソシン）、d d C（ザルシタビン）、d 4 T（スタブジン）、3 T C（ラミブジン））が挙げられるが、これらに限定されない）の有効量と一緒に投与する工程を包含する。

【 0 2 8 9 】

処置および疾患予防の方法はさらに、ウイルスに感染した患者またはウイルス感染の危険性のある患者に、有効量の式 I の化合物を、非ヌクレオシドアナログ抗ウイルス化合物（これらとしては、アマンタジン、リマンタジン、レレンザ、タミフル、プレコナリルが挙げられるがこれらに限定されない）である一種以上の抗ウイルス物質の有効量、およびプロテアーゼインヒビター（例えば、サキナビル、リトナビル、インジナビル、およびネルフィナビル）と一緒に投与する工程を包含する。

【 0 2 9 0 】

処置の方法はまた、インビトロで H C V レプリコン複製を阻害するのに十分な濃度の式 I の化合物を投与することにより、H C V 感染した患者内で、インビボで H C V 複製を阻害する工程を包含する。患者に投与される化合物の「十分な濃度」によって、患者系において利用可能な化合物の、感染に効果がある濃度が意味される。このような濃度は、実験により（例えば、化合物の血中濃度をアッセイすることにより）、または理論的に（バイオアベイラビリティを計算することにより）確認される。

【 0 2 9 1 】

一日あたり体重 1 k g あたり約 0 . 1 m g ~ 約 1 4 0 m g の程度の投薬量レベルは、上記の状態の処置に有用である（一日あたり患者一人あたり約 0 . 5 m g ~ 約 7 g）。単回投薬形態を作製するためにキャリア物質と混合され得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に依存して変動する。投薬単位形態は、一般に、約 1 m g ~ 約 5 0 0 m g の活性成分を含有する。

【 0 2 9 2 】

投薬の頻度はまた、使用される化合物および処置される特定の疾患に依存して変動する。しかし、ほとんどの感染性障害の処置について、一日に 4 回以下の投薬レジメンが好ましく、そして、一日に 1 回または 2 回の投薬レジメンが特に好ましい。

【 0 2 9 3 】

しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、種々の要因に依存し、これらの要因としては、使用する具体的化合物の活性、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事、投与回数、投与の経路および排泄速度、薬物の組合せ、および治療を受ける特定の疾患の重篤度が挙げられることが、理解される。

【 0 2 9 4 】

（化合物の合成）

本発明の化合物の調製の説明が、以下の実施例 1 および 2 に示される。当業者は、出発原料が変化され得、本発明に含まれる化合物を產生するために、さらなる工程が使用され得ることを、理解する。

【 実施例 】

【 0 2 9 5 】

（スキーム）

（スキーム I ）

10

20

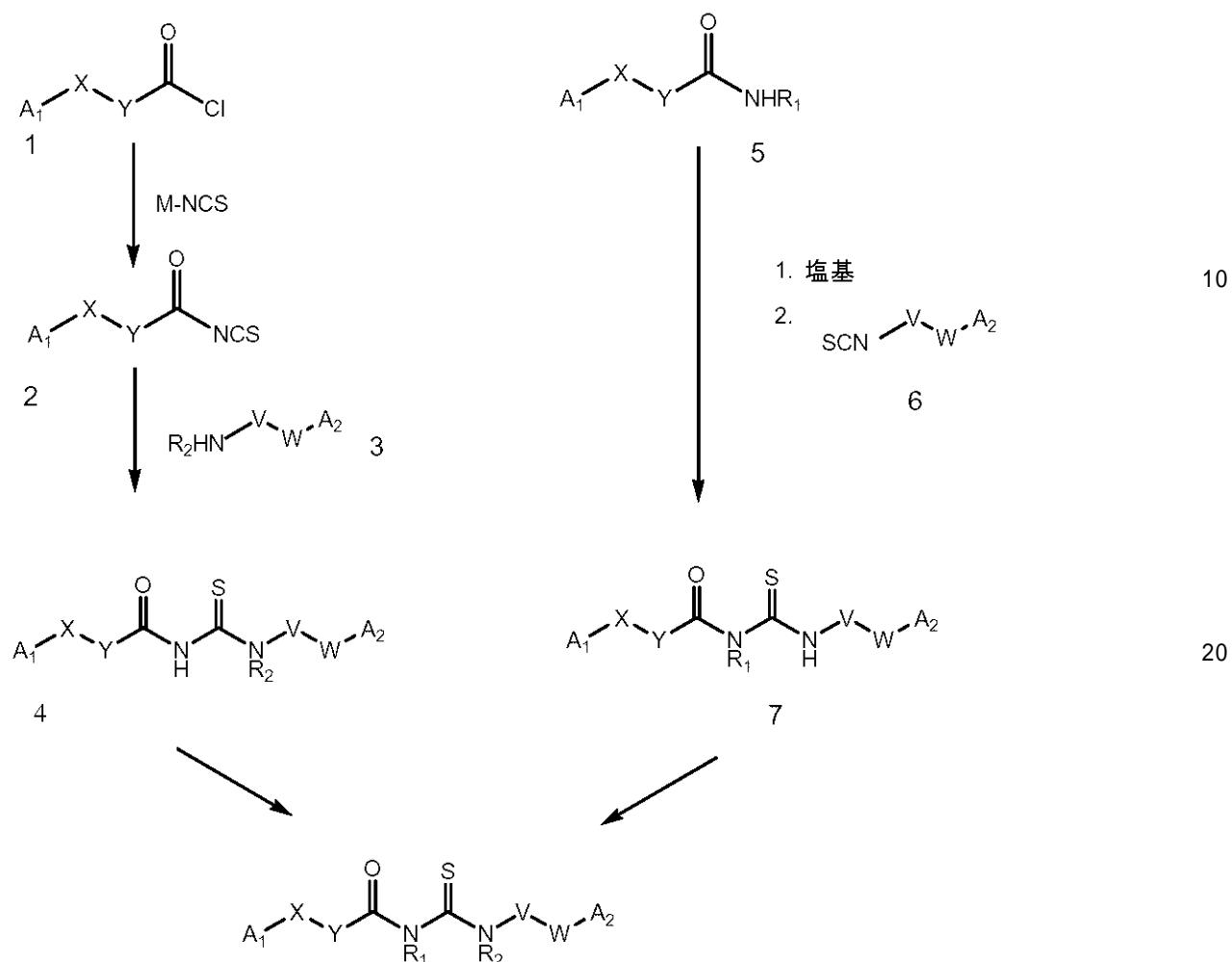
30

40

50

【0296】

【化60】



本発明の化合物を調製する一般的な方法は、スキームIに示され、以下の合成実施例によってさらに説明される。示されるように、酸塩化物1（または酸臭化物）を、適切な溶媒中で金属チオシアネートまたはアンモニウムチオシアネートと反応させ、対応するアシルイソチオシアネート2を提供する。2と適切な第一級アミン（R₂=H）または第二級アミン3との反応によりアシルチオウレア4を得る。好ましい場合、さらなるアルキル化を4に実施し得、一般式Iの化合物を提供する。このスキームにおいて、式IのZ基は、カルボニルに代表される。あるいは、一般式Iの化合物を、第一級アミド（R₁=H）または第二級アミド5の塩基による処理により調製し、その後生じるアニオンの適切に置換したイソチオシアネート6との反応によりアシルチオウレア7を提供する。好ましい場合、7に対してさらなるアルキル化を実施し得、一般式Iの化合物を提供する。

【0297】

酸塩化物を形成するための反応は、一般的に溶媒中で実施される。この場合における適切な溶媒は、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒である。これらとしては、好ましくは、エーテル（例えば、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラニル、または第三級ブチルメチルエーテル）、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、またはトリクロロエチレン）、炭化水素（例えば、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、または鉱油画分、二トロメタンまたはアセトニトリルが挙げられる。これらの溶媒の混合物もまた使用可能である。

40

50

【0298】

酸塩化物とアンモニウムチオシアネートまたはカリウムチオシアネートとの反応は、代表的に、無機チオシアネートが適度に溶解する溶媒中で行なう。いくつかの場合、溶解度を増大させるために、水を添加し得る。添加する水の百分率は、1%~90%まで変動し得、代表的には、50% (v/v) が最も好ましい。

【0299】

他のアルカリチオシアネートを使用し得る。例えば、リチウムチオシアネートは、テトラヒドロフラン中の溶解度を増大させ、それにより、より少量の水性成分の使用を可能し得る。セシウム、ルビジウム、ストロンチウムおよびバリウムは全て、当業者に周知であるように、イソシアネートに対する対イオンとして使用し得る。

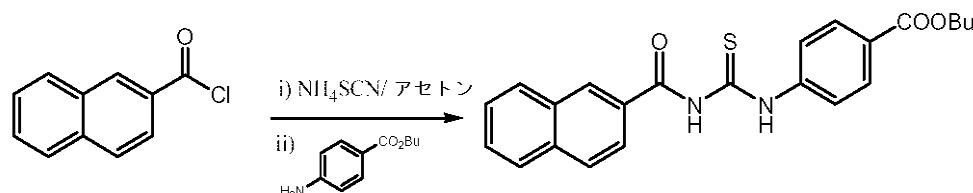
10

【0300】

(実施例1.4-[3-(ナフトレン-2-カルボニル)-チオウレイド]安息香酸ブチルエステル(化合物1)の調製)

【0301】

【化61】



20

2-ナフトイルクロライド (190 mg、1 mmol) をアンモニウムチオシアネート (200 mg、約3 mmol) のアセトン溶液 (5 ml) に添加し、室温で1時間攪拌する。ブチル4-アミノベンゾエート (180 mg、0.93 mmol) を、この反応混合物に添加する。攪拌を、室温で一晩継続する。形成した固体をろ過し、水 (2×5 ml) で洗浄し、その後、アセトン/ヘキサン (3:1) (2×10 ml) で洗浄し、乾燥させる。

【0302】

この生成物 (140 mg) を、NMR (Bruker、300 MHz) およびMSにより特徴付ける。NMR (^1H , CDCl₃) : 0.99 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, CH₃CH₂CH₂CO), 1.49 (m, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂CH₂CO), 1.77 (m, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 4.34 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 7.65 (m, 2H, ナフチル), 7.92 (m, 4H, ナフチル), 7.99 (d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, ナフチル), 8.10 (d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J = 1.2\text{ Hz}$), 9.27 (s, 1H, NH), 12.9 (s, 1H, NH); MS : 計算値: 406.14, LC-MSによる実測値: 407 (M+1)。

30

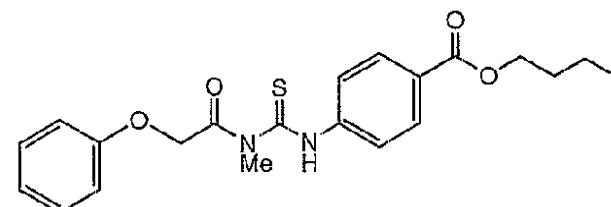
【0303】

(実施例2.4-[3-メチル-3-(2-フェノキシ-アセチル)-チオウレイド]安息香酸ブチルエステル(化合物2)の調製)

40

【0304】

【化62】



THF中のt-BuOK (0.55 mLの1.0 N溶液)を、THF (5 mL)中のフ

50

エノキシ - N - メチルアセトアミド (83 mg、0.5 mmol) の溶液に添加する。5分後、ブチル - 4 - イソチオシアナートベンゾエート (118 mg、0.5 mmol) を一部添加し、得られた混合物を一晩攪拌する。この粗製混合物を、シリカパッドを通して濾過する。ヘキサン中の 25% EtOAc で溶出するシリカ上での精製の後、所望のアシルチオウレア (acylthiourea) が、黄色の油 (20 mg) として得られる。

【0305】

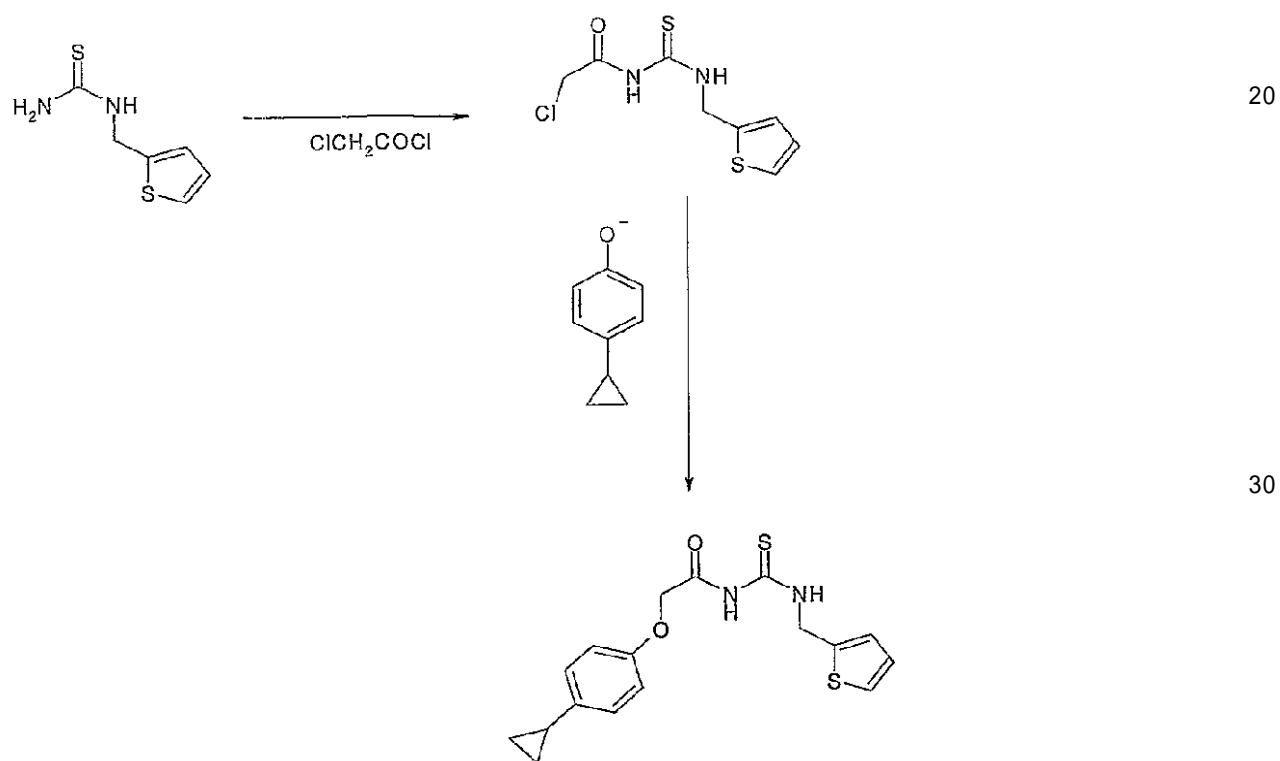
NMR (1H, CDCl₃) : 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, NMe), 4.35 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.0 - 8.05 m, 9H), 13.2 (bs, 1H)。
10

【0306】

(実施例 3. アリールチオウレアの代替的合成、1-(2-(4-シクロプロピルフェノキシ)アセチル)-3-(チオフェン-2-イル)メチルチオウレア(化合物3)の合成)

【0307】

【化63】



式 I のアリールチオウレアはまた、アリールアルコキシドイオンと、所望のアリールチオウレアを形成するためのハロ酸塩化物と所望のアミンとの反応の生成物との反応によって調製され得る。種々の酸ハロゲン化物誘導体、例えば、塩化クロロアセチル、塩化 3 - クロロプロピオニル、塩化 3 - ブロモプロピオニル、塩化 2 - ブロモプロピオニル、塩化 4 - ブロモブチリル、塩化 3 - ブロモブチリル、塩化 2 - ブロモブチリルなどが、この目的のため利用され得る。ハロゲン化物の他に、他の脱離基が、代表的に、ヒドロキシ酸もしくは保護されたヒドロキシ酸から調製され得る。このような基の例としては、メタンスルホネート(メシレート)、トリフルオロメタンスルホネート(トリフレート)、ならびにより反応性の低い p - トルエンスルホネート(トシレート)および p - ブロモベンゼンスルホネートヒドロキシ酸が挙げられる。
40

【0308】

このような反応においては、アリールアルコキシドは、アリールアルキルもしくは複素環式であり得、但しこの複素環のアルコキシドイオンは、反応に影響するために十分に安
50

定である。アリールアルコキシドのベンゼン環上において、多くの置換基はアルコキシドを安定化させ、そしてこれらは、望ましくは、例えばm-ニトロ、m-CF₃、およびp-ハロである。

【0309】

(実施例4.さらなるアリールチオウレア)

以下の化合物は、実施例1、2、および3に記載される方法によって調製される。当業者は、本発明の化合物を提供するために、試薬および反応条件がどこで改変される必要があるかを認識する。

【0310】

(表1)

【0311】

【化64】

10

表 I

化合物番号	構造	名称
4		4-[3-メチル-3-(2- <i>o</i> -トルオキシーアセチル)-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
5		4-[3-メチル-3-(2- <i>m</i> -トルオキシーアセチル)-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
6		4-[3-(2- <i>p</i> -トリルオキシーアセチル)-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
7		4-[3-[2-(4-フルオロフェノキシ)-アセチル]-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
8		4-[3-[2-(4-メトキシフェノキシ)-アセチル]-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
9		1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素

20

30

40

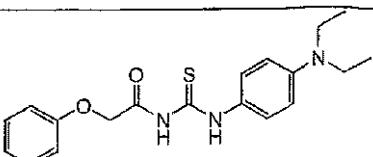
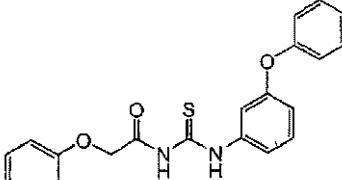
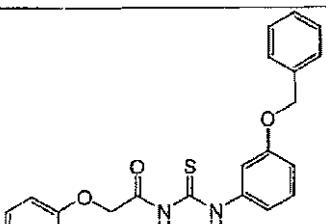
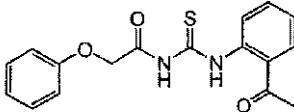
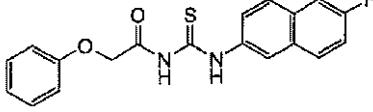
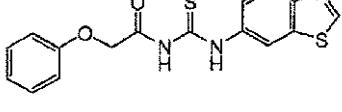
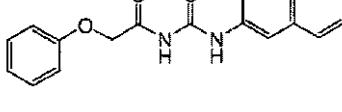
【0312】

【化 6 5】

化合物番号	構造	名称
10		1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
11		1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
12		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-フェノキシフェニル)チオ尿素
13		1-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
14		1-ビフェニル-4-イル-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
15		1-(4-シクロヘキシリーフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
16		1-[4-(4-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素

【0313】

【化 6 6】

化合物番号	構造	名称
17		1-(4-(ジメチルアミノ)-1フェニル)-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素
18		1-(2-フェノキシーアセチル)-3-(3-フェノキシーフェニル)-チオ尿素
19		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素
20		1-(2-アセチルフェニル)-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素
21		1-(6-フルオロナフタレン-2-イル)-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素
22		1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-フェノキシーアセチル)-チオ尿素
23		1-(2-フェノキシーアセチル)-3-キノリン-3-イル-チオ尿素

10

20

30

【化67】

化合物番号	構造	名称
24		1-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセチル)-3-(4-シアンフェニル)チオ尿素
25		1-(2-ヒドロキシベンジル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオ尿素
26		1-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオ尿素
27		1-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオ尿素
28		1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオ尿素
29		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)チオ尿素
30		1-(5-フルオロベンゾフラン-2-カルボニル)-3-(4-フェノキシフェニル)チオ尿素
31		1-(5-フルオロベンゾフラン-2-カルボチオイル)-3-(4-フェノキシフェニル)チオ尿素

10

20

30

40

【0315】

【化 6 8】

化合物番号	構造	名称
32		1-[3-(4-フルオロフェニル)-2-プロピオニル]-3-(4-フェノキシフェニル)-チオ尿素
33		1-(2-フェノキシエチル)-3-(4-フェノキシフェニル)-チオ尿素
34		1-フェネチル-3-(2-フェノキシエチル)-チオ尿素
35		1-メチル-1-フェネチル-3-(2-フェノキシエチル)-チオ尿素
36		4-[3-(2-(フェニルスルfonyル)-アセチル)-チオウレイド]-安息香酸ブチルエステル
37		1-ベンゾ[1,3]ジオキソオール-5-イル-3-(2-フェノキシエチル)-チオ尿素
38		1-[3-(3-(ベンジルオキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-フェノキシエタノン

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

【化69】

化合物番号	構造	名称
39		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル)-チオ尿素
40		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシン-2-カルボニル)-チオ尿素
41		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(クロマン-2-カルボニル)-チオ尿素
42		1-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(キノリン-2-カルボニル)-チオ尿素

10

20

30

本発明のさらなる化合物を表Ⅱに開示する。表Ⅱは、多くの化合物についての分析データを含む。保持時間(*tR*)は、30~100% Bの勾配中で3.00分間にわたって測定される。ここで、緩衝液Aは、水中の0.1%トリフルオロ酢酸であり、緩衝液Bは、アセトニトリル中の0.1%トリフルオロ酢酸であった。分析用Phenomenex Luna C8カラムを、流速2.5ml/分で使用した。全てのHPLC/MS分析データを、波長220nmで、Gilson 151 UV/VIS検出器を用いて、続いてThermoFinnigan Surveyor MSQによって観察した。

【0317】

(表2)

【0318】

【化70】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
43		1-(3-(4-(2-furyl)-2-oxoethyl)phenyl)-3-(4-(2-furyl)-2-oxoethyl)thiourea	
44		1-(3-(4-(2-methylphenyl)-2-oxoethyl)phenyl)-3-(4-(2-methylphenyl)-2-oxoethyl)thiourea	10
45		1-(3-(4-(2-oxoethyl)phenyl)-2-oxoethyl)-3-(2-oxoethyl)thiourea	
46		1-(3-(4-(2-oxoethyl)phenyl)-2-oxoethyl)-3-(2-oxoethyl)thiourea	20

【0319】

【化71】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
47		1-(3-(4-(2-(5-(2-pyridinyl)-2-oxoethyl)phenyl)-2-oxoethyl)phenyl)-3-(2-oxoethyl)thiourea	
48		1-[3-(2-chlorophenyl)-5-(2-(2-methylpropyl)-2-oxoethyl)-2-oxo-4-oxo-4H-1,2-dioxole-4-carbonyl]thiourea	HPLC (tR) = 2.47 分 MS (APCI) m/z 414.1 [M+H] ⁺
49		4-(3-(2-phenoxycarbonyl)phenyl)-1-(4-(2-phenoxycarbonyl)phenyl)-2-oxo-4H-1,2-dioxole-4-carbonylthiourea	HPLC (tR) = 2.37 分 MS (APCI) m/z 387.1 [M+H] ⁺
50		4-(3-(4-(butyloxycarbonyl)phenyl)-2-oxo-4H-1,2-dioxole-4-carbonyl)thiourea	HPLC (tR) = 1.90 分 MS (APCI) m/z 295.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.8 (t, 3H, J =), 1.47 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.55 (s, 1H).

【0320】

【化72】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
51		4-(3-(2-(3-クロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.52 分 MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] ⁺
52		4-(3-(3-フェノキシプロパノイル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺
53		4-(3-(2-(ナフタレン-3-イルオキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.65 分 MS (APCI) m/z 437.2 [M+H] ⁺
54		4-(3-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.72 分 MS (APCI) m/z 397.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 9.47 (s, 1H), 12.6 (s, 1H). MS

10

20

【0321】

【化73】

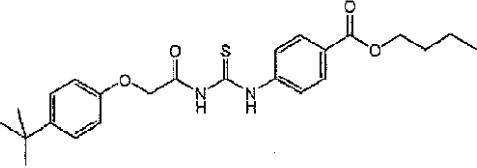
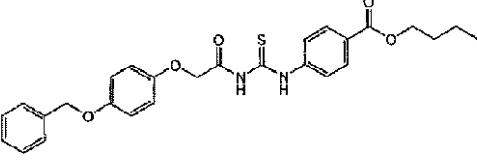
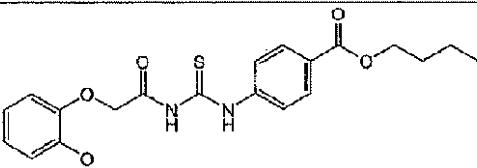
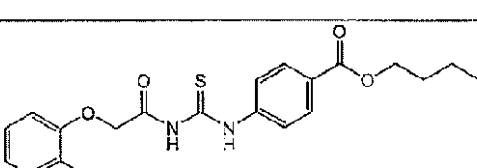
化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
55		エチル2-(4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオウレイド)フェニル)アセテート	
56		4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオウレイド)安息香酸エチル	
57		4-(3-(2-メキシアセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.08 分 MS (APCI) m/z 325.1 [M+H] ⁺
58		4-(3-(2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.83 分 MS (APCI) m/z 455.1 [M+H] ⁺

30

40

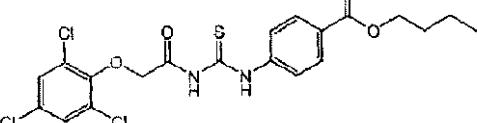
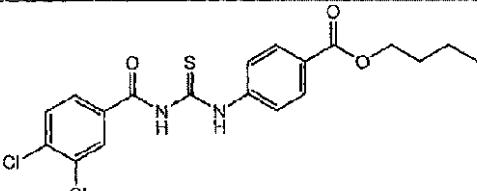
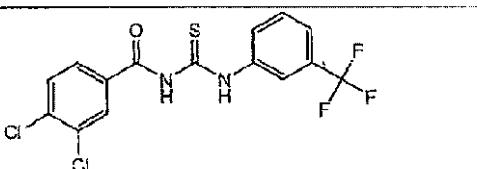
【0322】

【化74】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
59		4-(3-(2-(4-tert-butylphenoxymethyl)carbamoyl)phenyl)butyric acid ethyl ester 安息香酸ブチル	
60		4-(3-(2-(4-(benzyloxy)methyl)carbamoyl)phenyl)butyric acid ethyl ester HPLC (tR) = 2.73 分 MS (APCI) m/z 493.2 [M+H] ⁺	10
61		4-(3-(2-(2-methoxyphenylmethyl)carbamoyl)phenyl)butyric acid ethyl ester HPLC (tR) = 2.48 分 MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] ⁺	
62		4-(3-(o-trityloxyethyl)carbamoyl)phenylbutyric acid ethyl ester HPLC (tR) = 2.63 分 MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺	20

【0323】

【化75】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
63		4-(3-(2,4,6-trichlorophenoxyethyl)carbamoyl)phenylbutyric acid ethyl ester HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) m/z 491.0 [M+H] ⁺	30
64		4-(3-(3,4-dichlorophenoxyethyl)carbamoyl)phenylbutyric acid ethyl ester HPLC (tR) = 2.86 分 MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] ⁺	
65		1-(3,4-dichlorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urethane HPLC (tR) = 2.51 分 MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] ⁺	40

【0324】

【化76】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
66		1-(3,4-ジクロロフェニル)-カルボニル)-3-(3-フェノキシメチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.77 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
67		1-(3,4-ジクロロフェニル)-カルボニル)-3-(3-フェノキシメチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.78 分 MS (APCI) m/z 419.0 [M+H] ⁺

10

【0325】

20

【化77】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
68		1-(3,4-ジフルオロフェニル)-カルボニル)-3-(3-(5-メチルフルラン-2-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.30 分 MS (APCI) m/z 413.1 [M+H] ⁺
69		4-(3-(ナフто-2-イル)カルボニル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.80 分 MS (APCI) m/z 407.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.91 (m, 4H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.27 (1H), 12.9 (s, 1H).
70		4-(3-(4-シアノフェニル)カルボニル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.26 分 MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 7.87 (d, 4H), 8.02 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).

30

40

【0326】

【化78】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
71		ブチル4-(3-(メチルアゼリド)カルボニル)チオウレトイドペシジエート	HPLC (tR) = 1.91 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 353.1
72		1-((ベンゾフラン-2-イル)-3-(4-(2-((2-((2-クロロフェノキシ)エトキシ)アセチル)チオエチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.58 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 388.9
73		ブチル4-(3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセチル)チオウレトイドペシジエート	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 457.1
74		1-(4-(ブチルフェニル)チオエチル)-3-(2-フェノキシシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.54 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 343.1
75		(アミノ-3-(ベンジルチオカルバモイル)メチルアセテート	HPLC (tR) = 1.85 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 359.1

【0327】

【化79】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
76		1-(3-(メチルチオ)プロパノイル)-3-(3-(ベンジルチオ)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.09 分 MS (APCI) m/z 361.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.53 (t, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.6 (s, 1H). MS
77		1-(2-(2-クロロフェノキシ)-3-(3-(ベンジルチオ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.41 分 MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] ⁺ [¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 4.66 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.26 - 7.48 (m, 8H), 7.58 (t, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).]
78		ブチル4-(3-(ナフサ-1-イル)カルボニル)チオウレアト	HPLC (IR) = 2.65 分 MS (APCI) m/z 407.2 [M+H] ⁺

【0328】

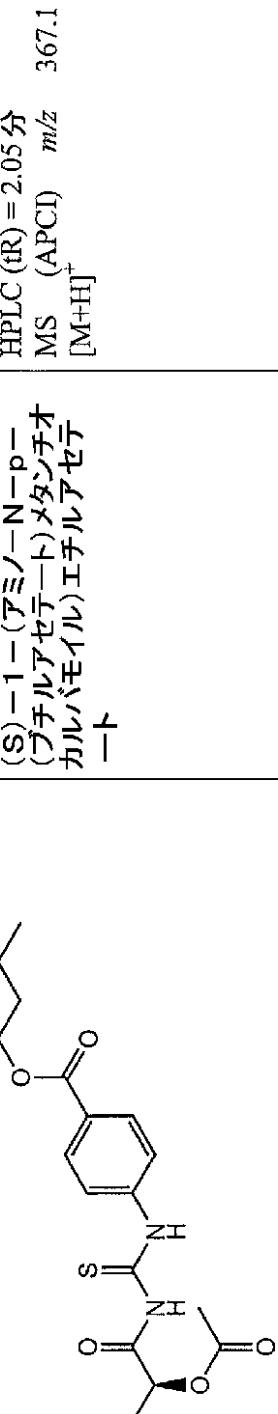
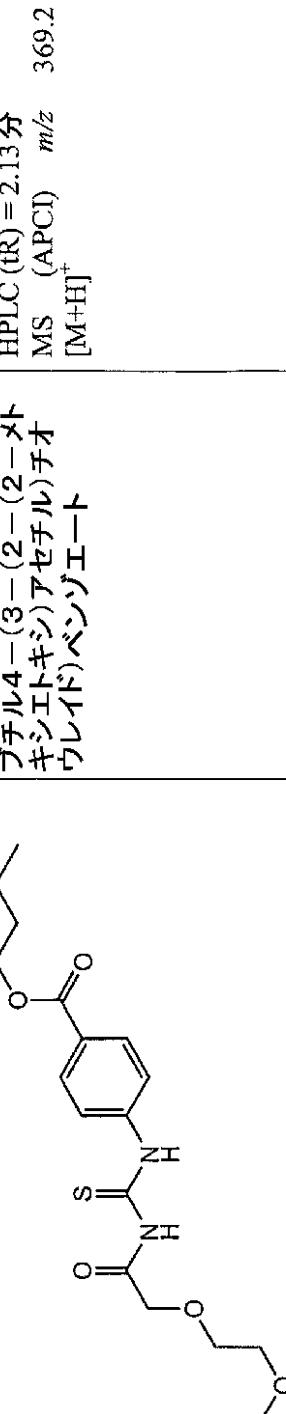
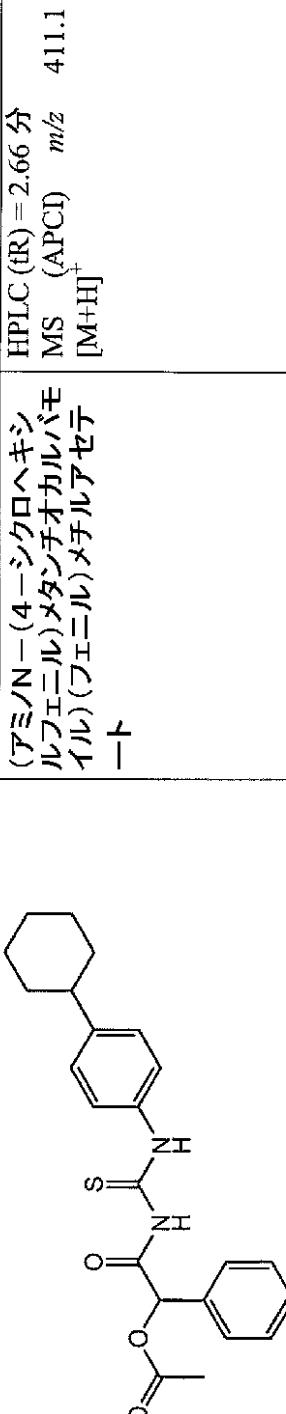
10

20

30

40

【化 8 0】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
79		(S)-1-(アミノ-N-p-カルバモイルエチルアルアセトート	HPLC (tR) = 2.05 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 367.1
80		ブチル4-(3-(2-(2-メチルキシエトキシ)アセチル)チオウレイドベンゾエート	HPLC (tR) = 2.13 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 369.2
81		(アミノ-N-(4-(2-(2-メチル(フェニル)(フェニル)メチルアルアセトート	HPLC (tR) = 2.66 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 411.1

【0 3 2 9】

10

20

30

40

【化 8 1】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
82		エチル3-(アミノN-(4-シクロヘキシリルフェニル)メタンチオカルバモイル)ブロモエーテル	HPLC (tR) = 2.45 分 MS (APCI) m/z 363.2 [M+H] ⁺
83		1-ブチリル-3-(4-シクロヘキシリルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z 305.2 [M+H] ⁺
84		(S)-1-(アミノN-(4-シクロヘキシリル)メタンチオカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (tR) = 2.36 分 MS (APCI) m/z 349.2 [M+H] ⁺
85		1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-ヒドロキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.68 分 MS (APCI) m/z 317.1 [M+H] ⁺

【0 3 3 0】

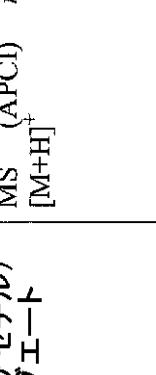
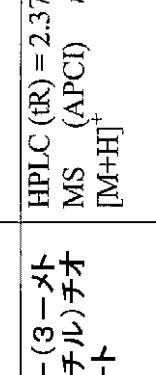
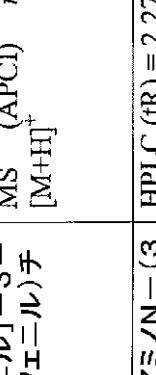
10

20

30

40

【化 8 2】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
86		ブチル4-((3-(2-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)アセチル)アミノ)フェニル)ベニゾ酢酸エーテル MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 457.1	HPLC (tR) = 2.86 分 MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 457.1
87		ブチル4-((3-(2-(3-(3-((2-メチルプロピル)オキシ)プロピル)アセチル)アミノ)フェニル)ベニゾ酢酸エーテル MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 417.2	HPLC (tR) = 2.37 分 MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 417.2
88		1-[(1-(1-メチルエチル)imidazol-2-yl)-3-(3-ベニゾ(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル]メチル 才尿素 MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 367.1	HPLC (tR) = 2.16 分 MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 367.1
89		tert-ブチル2-((アミノ)フェニル)-3-(ベンジルオキシ)プロピルメタンチオカルバモイルビロリド-1-カルボキシレート MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 456.2	HPLC (tR) = 2.27 分 MS _{[M+H]⁺} (APCI) m/z 456.2

【 0 3 3 1 】

10

20

30

40

【化 8 3】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
90			HPLC (IR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 421.1
91		ブチル4-(3-(ピロリジン-1-イル)カルボニル)チオウレイドペニシルエート	HPLC (IR) = 1.05 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 350.2
92			HPLC (IR) = 2.33 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 421.1
93		ブチル4-(3-(1-メチル-2-イル)カルボニル)チオウレイドペニシルエート	HPLC (IR) = 3.23 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 411.0
94		1-(4-ヘキシルフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.02 min MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 371.2

【 0 3 3 2 】

10

20

30

40

【化 8 4】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
95		1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-フェノキシ)チオ尿素	HPLC (R) = 2.56 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 373.2
96		1-((ベンジルボニル)-3-(4-(4-ペニルオキシ)チオ尿素	HPLC (R) = 2.91 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 383.2
97		1-(4-(ベンジルチオ尿素)-3-(2-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素)	HPLC (R) = 2.79 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 357.2
98		1-((ベンジルボニル)-3-(4-(4-ペニルチオ尿素)-2-イル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.17 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 367.1
99		1-((ベンジルボニル)-3-(4-(4-ペニルチオ尿素)-2-イル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.71 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 369.2

【0 3 3 3】

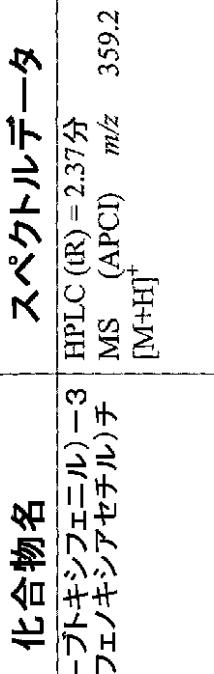
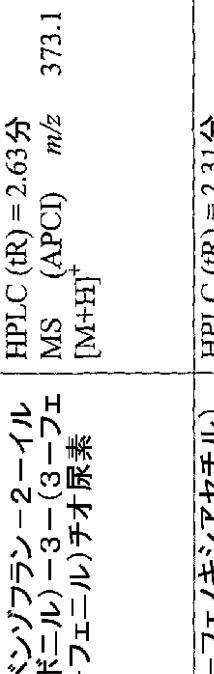
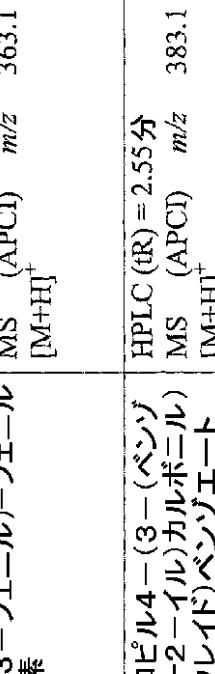
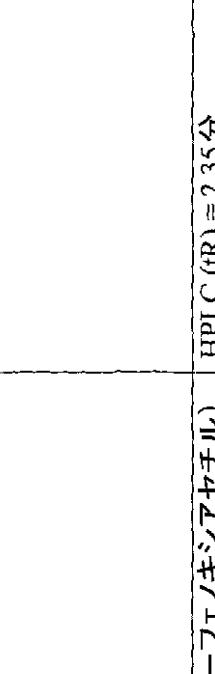
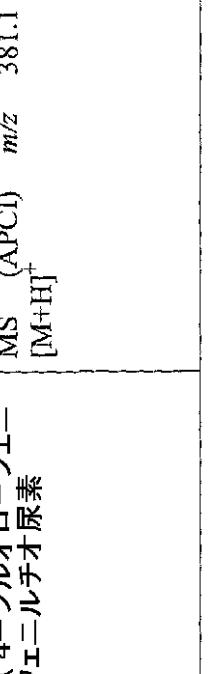
10

20

30

40

【化 8 5】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
100		1-(4-ブロモ-2-(2-メチルプロピル)-3-(2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)チオ尿素 [M+H] ⁺	HPLC (tR) = 2.37分 MS (APCI) m/z 359.2
101		1-((ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-(3-フェニル-2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)-3-(2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)チオ尿素 [M+H] ⁺	HPLC (tR) = 2.63分 MS (APCI) m/z 373.1
102		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(3-(2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)-2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニルチオ尿素 [M+H] ⁺	HPLC (tR) = 2.31分 MS (APCI) m/z 363.1
103		イソプロピル4-(3-(2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)-2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)チオウレア [M+H] ⁺	HPLC (tR) = 2.55分 MS (APCI) m/z 383.1
104		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-(2-フルオロ-2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)-2-(4-(2-メチルプロピル)オキシ)フェニル)チオ尿素 [M+H] ⁺	HPLC (tR) = 2.35分 MS (APCI) m/z 381.1

【0 3 3 4】

10

20

30

40

【化 8 6】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
105		1-(3-(3-(2-フェノキシアセチル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 377.2
106		1-((ベンジル)チオ)プロパン-2-イル-3-(3-(3-(2-フェノキシアセチル)チオ)チオ)ベンジルカルボニル	HPLC (tR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 387.0
107		1-((ベンジル)チオ)プロパン-2-イル-3-(4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオ)チオ)ベンジルカルボニル	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 387.0

【 0 3 3 5 】

10

20

30

40

【化 8 7】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
108		1-(4-(p-トリエチルアミノ)フェニル)-3-(2-フェノキシメチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.46 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 393.1
109		イソブチル4-(3-(2-イソブチル)カルボニル)ベニゾエート	HPLC (tR) = 2.79 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 397.2
110		イソブチル4-(3-(2-(2-フuryル)キシアセチル)チオウレオエート	HPLC (tR) = 2.39 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 387.1

【 0 3 3 6 】

10

20

30

40

【化 8 8】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
111		1-(2-(フェニルメタノン)ジセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.09分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 391.1
112		1-(3-(フェニル)-2-(2-フェニルキシアセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.91分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 406.1
113		1-(3-(2-メチルフェニル)-2-(2-フェニルキシアセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.53分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 379.1
114		1-(4-(4-クロロフェノキシ)アセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.51分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 413.1

【0 3 3 7】

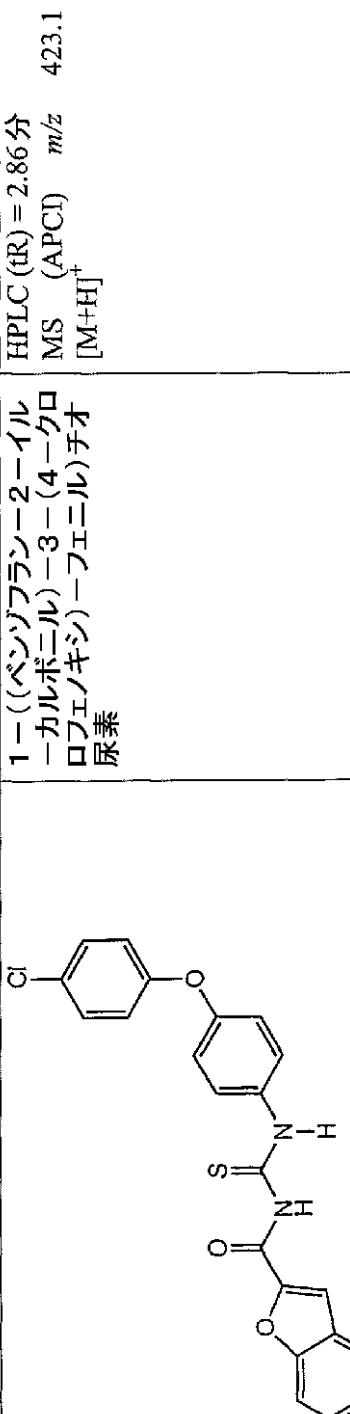
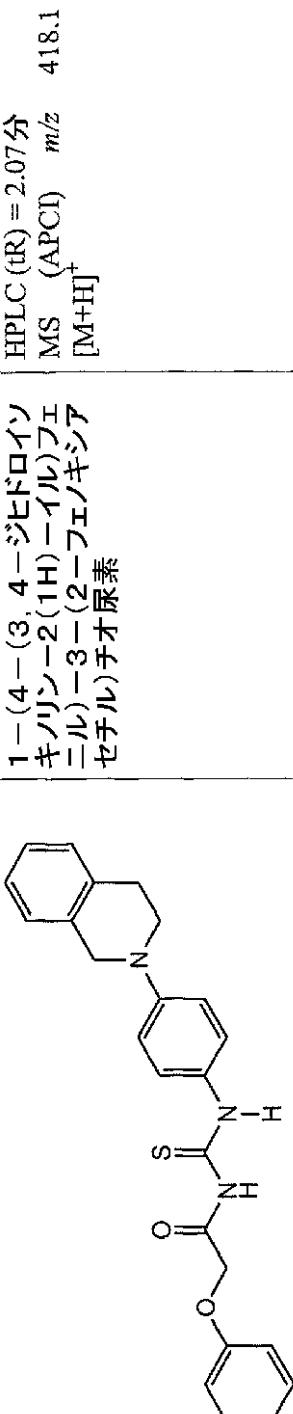
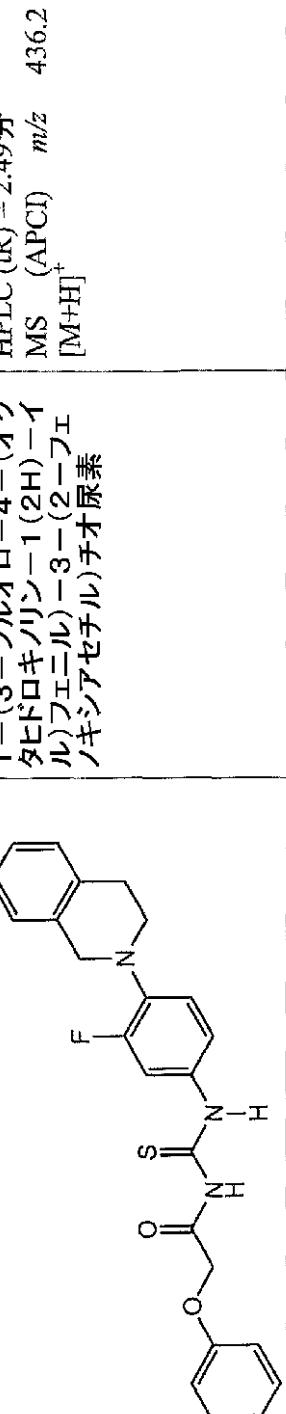
10

20

30

40

【化89】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
115		1-((ペンソフラン-2-イル)-カルボニル)-3-(4-クロロフェノキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.86 分 MS (APCI) ⁺ [M+H] ⁺ m/z 423.1
116		1-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(2-フェノキシシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.07 分 MS (APCI) ⁺ [M+H] ⁺ m/z 418.1
117		1-(3-フルオロ-4-(オクタヒドロキノリン-1(2H)-イル)フェニル)-3-(2-フェノキシシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.49 分 MS (APCI) ⁺ [M+H] ⁺ m/z 436.2

【0338】

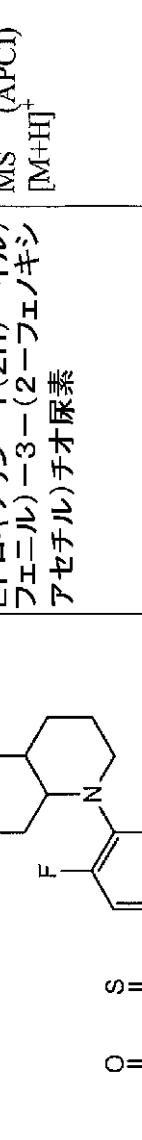
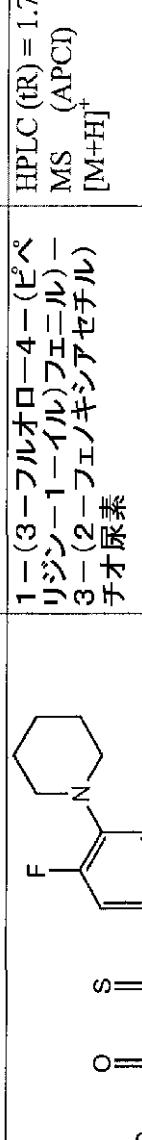
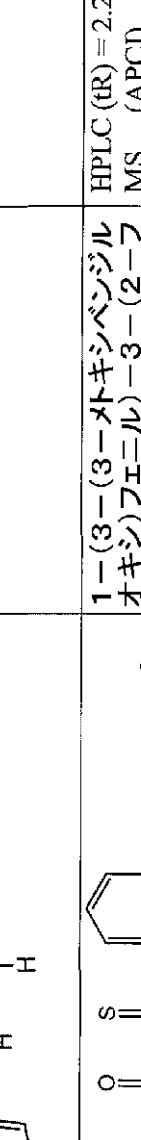
10

20

30

40

【化 9 0】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
118		1-(3-フルオロ-1-(2H-1,2-ジヒドロ-1,2-ジオキサン-2-イル)エチル)-3-(2-フuryl)-1H-ピラゾール アセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.72 分 MS (APCI) m/z 442.2 [M+H] ⁺
119		1-(3-フルオロ-4-(ビペリジン-1-イル)フェニル)-3-(2-フuryl)-1H-ピラゾール チオ尿素	HPLC (tR) = 1.79 分 MS (APCI) m/z 389.0 [M+H] ⁺
120		1-((ベンゾジフラン-2-イル)-カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-(ビペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール チオ尿素	HPLC (tR) = 2.05 分 MS (APCI) m/z 398.1 [M+H] ⁺
121		1-(3-(3-(3-メトキシベンジル)-3-(2-フuryl)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシベンゼン	HPLC (tR) = 2.27 分 MS (APCI) m/z 423.2 [M+H] ⁺

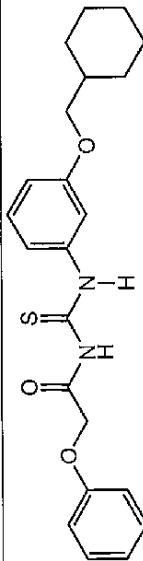
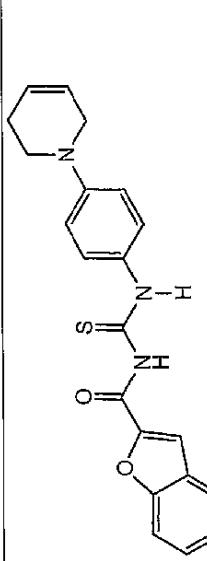
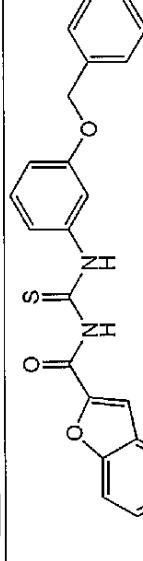
【 0 3 3 9 】

【化91】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
122		1-((ベンゾジフラン-2-イルボニル)-3-(3-メトキシルオキシ)プロピオニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.54 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
123		1-(3-(2-メトキシフェニル)-3-(2-フェニルプロピル)チオセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.30 分 MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺
124		1-((ベンゾジフラン-2-イルボニル)-3-(3-(2-フェニルプロピルチオ)フェニル)-1チオ尿素	HPLC (tR) = 2.60 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
125		1-(3-(4-メトキシフェニル)-3-(2-フェニルプロピルチオ)セチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.25 分 MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺
126		1-((ベンゾジフラン-2-イルボニル)-3-(3-(シクロヘキシルメチルチオ)フェニル)-1チオ尿素	

【0340】

【化92】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
127		1-(3-(シクロヘキサソルメトキシ)-2-フェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.92 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 399.2 ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, 2 H), 6.83 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 1.76 (m, 5H), 1.27 (m, 4H) 1.09 (d, 2H). MS (APCI) m/z
128		1-((ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(5,6-ジヒドロビリジン-1(2H)-イル))フェニル)-チオ尿素	HPLC (IR) = 1.53 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 378.2
129		1-((5-メトキシ-2-ベンゾフラン-3-イル-カルボニル)-3-(3-ベンジルオキシ-2-フェニル)-2-メチル-2-ヒドロ-2H-チオ尿素	HPLC (IR) = 2.6 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 433.1

【0341】

10

20

30

40

【化 9 3】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
130		ブチル 4-(3-(5-クロロ -ベンゾ[フラン-2-イル)カルボニル)チオウエイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 3.06 分 MS (APCI) m/z [M+H] ₊ 431.1
131		1-(7-メトキシ-2-イソブチル)-3-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.56 分 MS (APCI) m/z [M+H] ₊ 433.1
132		1-(2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-(3-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.60 分 MS (APCI) m/z [M+H] ₊ 417.2 ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.05 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.76-2.93 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 5H), 7.04-7.24 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).
133		1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アセチル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.45 分 MS (APCI) m/z [M+H] ₊ 477.1 ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)

【化94】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
134		1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(ビリジン-3-イルオキシ)アセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.23 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 378.2
135		1-(4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)カルボニル)-3-(3-(メトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.94 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 430.5
136		1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(ビリジン-2-イルオキシ)アセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.58 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 378.2
137		1-(ビリジン-2-イル-カルボニル)-3-(3-(メトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.28 分 MS (APCI) m/z [M+H] ⁺ 363.1

【0343】

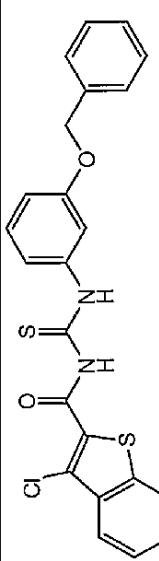
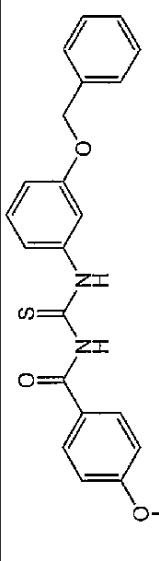
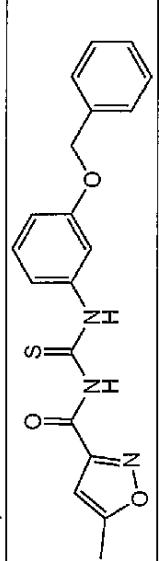
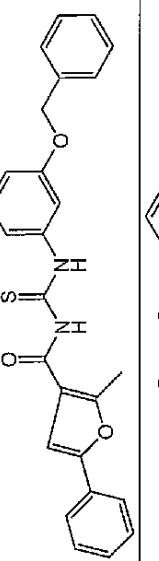
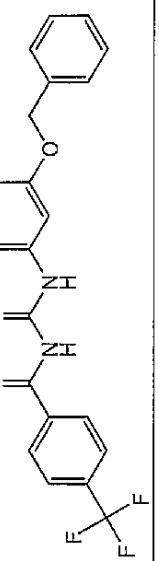
10

20

30

40

【化95】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
138		1-(3-クロロ-2-エチル-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素	HPLC (tR)=3.21 分 MS (APCI) m/z 453.0 [M+H] ⁺
139		1-(4-トリフルオロメトキシ-3-(3-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素)-4-(4-フエニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.60 分 MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺
140		1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.25 分 MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] ⁺
141		1-(2-メチル-5-フエニル-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素)-3-(3-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素)	HPLC (tR)=3.12 分 MS (APCI) m/z 443.1 [M+H] ⁺
142		1-(4-トリフルオロメトキシ-3-(3-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ-4-(4-フエニル)チオ尿素)-4-(4-フエニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.46 分 MS (APCI) m/z 431.1 [M+H] ⁺

【0344】

10

20

30

40

【化96】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
143		1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR)=3.11 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 439.1
144		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.60 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 433.1
145		1-(3,5-ジメチルソキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-フェニル)チオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.15 (m, 3H), 6.81 (d, 1H)
146		1-(5-メチルソキサゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.11 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 368.1[M+H] ⁺
147		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR)=2.54 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 417.1

【0 3 4 5】

【化97】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
148		(S)-1-(アミノ-N-(3-(3-フェニルプロピル)メタノカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (tR) = 1.97 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 373.2
149		(S)-1-(アミノ-N-(3-フェニルエニル)メタノカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (tR) = 1.97 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 359.1
150		(S)-1-(アミノ-N-(3-ベンジル-フェニル)メタノカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (tR) = 1.97 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 357.2
151		エチル 1-(2-フルオロ-4-(3-(ベンジラント-2-イルカルボニル)テオウレイド)フェニル)-4-フニルビペリジン-4-カルボキシレート	HPLC (tR) = 2.88 分 MS (APCI) [M+H] ⁺ m/z 546.2

【0346】

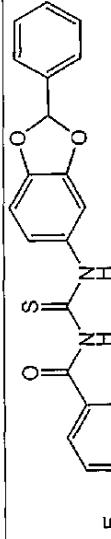
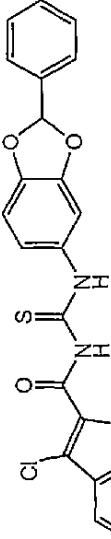
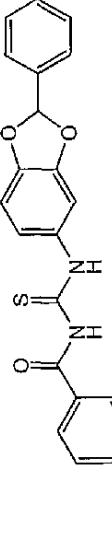
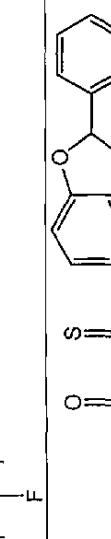
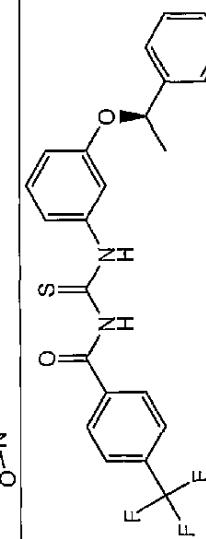
10

20

30

40

【化98】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
152		1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(2-カルボニル)-3-(2-(2-フェニルベンゾ[<i>d</i>][1,3]ジオキソール-6-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.40 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
153		1-(3-クロロ-2-メチルベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル-カルボニル)-3-(2-(2-フェニルベンゾ[<i>d</i>][1,3]ジオキソール-6-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.95 分 MS (APCI) m/z 468.9 [M+H] ⁺
154		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2-カルボニル)-3-(2-(2-フェニルベンゾ[<i>d</i>][1,3]ジオキソール-6-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.45 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
155		1-(5-メチリソキサゾール-3-イル)-3-(2-(2-フェニルベンゾ[<i>d</i>][1,3]ジオキソール-6-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.16 分 MS (APCI) m/z 382.1 [M+H] ⁺
156		1-(3-((R)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-6-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.50 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺

【0347】

【化99】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
157		1-((R)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチルペニンゾ[b]チオ尿素	HPLC (tR) = 3.18 分 MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] ⁺
158		1-((R)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(4-トリフルオロメキシ-2-エニル-2-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
159		1-((R)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル-2-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.31 分 MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
160		1-((S)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-2-エニル-2-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.55 分 MS (APCI) m/z 445.2 [M+H] ⁺

【0348】

10

20

30

40

【化100】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
161		1-(3-((S)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.64 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
162		1-(3-((S)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(5-(メチルイソキサゾール-3-イル)カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.31 分 MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
163		1-(3-(フェニチルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチルフェニル)カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.63 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
164		1-(3-(フェニチルオキシ)フェニル)-3-(3-クロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-イルカルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 3.30 分 MS (APCI) m/z 467.1 [M+H] ⁺
165		1-(3-(フェニチルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル-カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.70 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺

【0349】

【化101】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
166		1-(3-(フェニキルオキシ)フェニル)-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.22 分 MS (APCI) m/z 396.2 [M+H] ⁺
167		1-(3-(フェニキルオキシ)フェニル)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル-カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.36 分 MS (APCI) m/z 382.1 [M+H] ⁺
168		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-イソテン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル-カルボニル)-チオ尿素	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] ⁺
169		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-イソテン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル-カルボニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 473.1 [M+H] ⁺
170		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-イソテン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.24 分 MS (APCI) m/z 408.2 [M+H] ⁺

【0350】

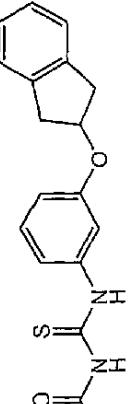
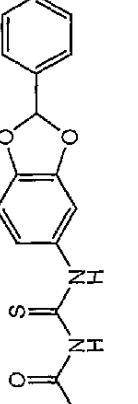
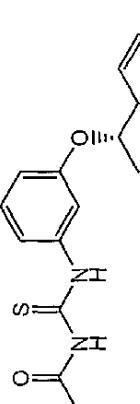
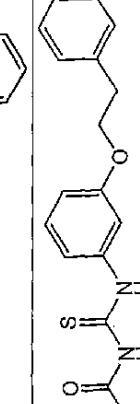
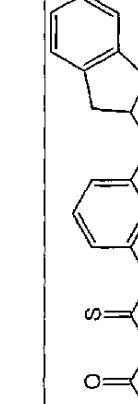
10

20

30

40

【化102】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
171		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(5-メチルソキサゾール-3-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.40 分 MS (APCI) m/z 394.1 [M+H] ⁺
172		1-(2-フェニルベンゾ[d][1,3]ショキソール-6-イル)-3-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.43 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
173		1-(3-((S)-1-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.59 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
174		1-(3-(フェニルエトキシ)フェニル)-3-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.63 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
175		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.68 分 MS (APCI) m/z 429.2 [M+H] ⁺

【0351】

【化103】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
176		1-(3-((R)-1-(2,4-ジメチルエトキシ)フェニル)-3-(2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.58 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
177		1-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-3-(2-フェニルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.11 分 MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] ⁺
178		1-(1-メチルピロール)-3-(3-(2-フェニルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.25 分 MS (APCI) m/z 366.1 [M+H] ⁺
179		1-(3-(2,7-ジメチルビラゾロ[1,5-a]ヒドロキシ-6-イル)-カルボニル)-3-(2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.16 分 MS (APCI) m/z 446.2 [M+H] ⁺
180		1-(3-(2,7-ジメチルビラゾロ[1,5-a]ヒドロキシ-6-イル)-カルボニル)-3-(2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.35 分 MS (APCI) m/z 409.2 [M+H] ⁺

【0352】

【化104】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
181		1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(2,4-ジメチルアツーリ-5-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.28 分 MS (APCI) m/z 424.1 [M+H] ⁺
182		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-((2,7-ジメチルビラソロ[1,5-a]ビリミジン-6-イル)-カルボニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.20 分 MS (APCI) m/z 458.1 [M+H] ⁺
183		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ビラゾール-5-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z 421.2 [M+H] ⁺
184		1-(4-メチル-1,2,3-チアシアゾ-4-イル-カルボニル)-3-(3-フェニルオキシ)フェニル-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 2.06 分 MS (APCI) m/z 371.1 [M+H] ⁺
185		1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル-カルボニル)-3-(3-フェニルオキシ)フェニル-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 2.92 分 MS (APCI) m/z 406.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 6.92-7.17 (m, 4H), 7.34-7.67 (m, 7H), 8.01-8.21 (m, 2H), 10.29 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

【0353】

【化105】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
186		1-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.07 分 MS (APCI) m/z 385.1 [M+H] ⁺
187		1-(ベンジル)[d]チアソール-2-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.90 分 MS (APCI) m/z 420.1 [M+H] ⁺
188		1-(ベンソフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-フルオロ-5-ペントキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.81 分 MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺
189		1-(2-メチル-3-リジン-3-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	
190		1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.17 分 MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺

【0354】

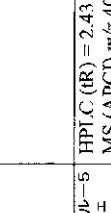
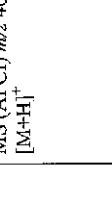
10

20

30

40

【化 1 0 6】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
191		1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-(2フェニルオキシ)ジメチルアミノ)ウレア	HPLC (tR) = 2.17 分 MS (APCI) m/z 415.1 [M+H] ⁺
192		1-(2-(フェニルペニル)-3-(1-(フェニルペニル)-1メチルプロピル)カルボニル)アミノウレア	HPLC (tR) = 2.09 分 MS (APCI) m/z 443.1 [M+H] ⁺
193		1-(1-フェニル-3-(4-フェニルブチル)キシーブエ-2-イル)-フェニルアミノウレア	HPLC (tR) = 2.43 分 MS (APCI) m/z 409.2 [M+H] ⁺
194		1-(1-フェニル-3-(3-(2フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-1メチルアミノ)カルボニル)アミノウレア	HPLC (tR) = 2.75 分 MS (APCI) m/z 405.1 [M+H] ⁺
195		1-(2-(メチルペニル)-3-(4-フェニルブチル)カルボニル)アミノウレア	HPLC (tR) = 3.12 分 MS (APCI) m/z 399.1 [M+H] ⁺

【 0 3 5 5 】

【化107】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
196		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.96 分 MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] ⁺
197		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(3-(フェノキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.96 分 MS (APCI) m/z 340.1 [M+H] ⁺
198		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(4-(ベンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.38 分 MS (APCI) m/z 318.1 [M+H] ⁺
199		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(4-(ベンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.20 分 MS (APCI) m/z 319.2 [M+H] ⁺
200		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(3-(フェノキシメチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.56 分 MS (APCI) m/z 453.1 [M+H] ⁺
201		1-(イソオキサゾール-5-イル-カロボニル)-3-(3-(フェノキシメチル)フェニル)チオ尿素	

【0356】

【化108】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
202		1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル)-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)フェニルチオ尿素	HPLC (R) = 2.93 分 MS (APCI) m/z 497.1 [M+H] ⁺
203		1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル)-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.96 分 MS (APCI) m/z 483.1 [M+H] ⁺
204		1-((6-(ブロモベンジル)-3-(3-(ベニジルオキシ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.91 分 MS (APCI) m/z 381.0 [M+H] ⁺
205		1-((5-(ブロモベンジル)-3-(フェノキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.94 分 MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] ⁺

10

20

30

【0357】

【化109】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
206		1-(5-ニトロベンジル)-3-(3-(2-フェニル-2-フェニルプロピル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.44 分 MS (APCI) m/z 448.1 [M+H] ⁺
207		1-(5-ニトロベンジル)-3-(3-(2-(2-フェニル-2-フェニルプロピル)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.44 分 MS (APCI) m/z 434.0 [M+H] ⁺
208		1-(5-ブロモベンジル)-3-(4-フェニル-2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.02 分 MS (APCI) m/z 412.1 [M+H] ⁺
209		1-(5-ブロモベンジル)-3-(4-フェニル-2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.81 分 MS (APCI) m/z 428.1 [M+H] ⁺

10

20

30

【0358】

【化 1 1 0】

【 0 3 5 9 】

【化111】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
215		1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-(4-(1-フェニル-1 <i>H</i> -ピラゾル-5-イル)ブチル)-1 <i>H</i> -ピラゾル-1-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール #-1-(1-フェニル-1 <i>H</i> -ピラゾル-5-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.51分 MS (APCI) m/z 356.1 [M+H] ⁺
216		1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-(2-(3-(1-フェニル-1 <i>H</i> -ピラゾル-5-イル)エチニル)フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾル チオ尿素	HPLC (tR) = 1.34分 MS (APCI) m/z 377.1 [M+H] ⁺
217		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルバモイル)-3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1 <i>H</i> -ピラゾル チオ尿素	

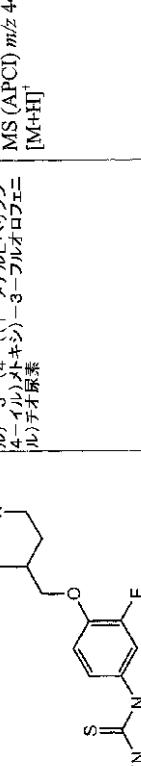
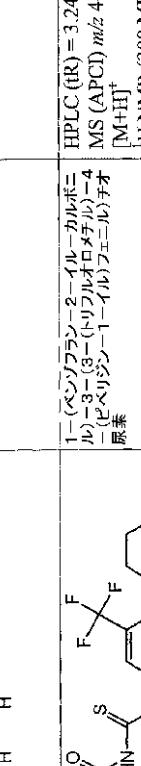
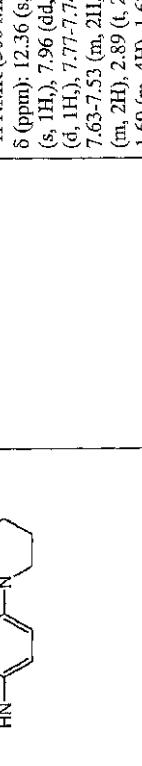
10

20

30

【0360】

【化 1 1 2】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
218		1-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-(4-(1-(4-(ジメチルアミノ)カルボニル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)アゼチジン 素	HPLC (tR) = 1.14分 MS (APCI) m/z 442.1 [M+H] ⁺
219		1-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-(3-(4-(ジメチルアミノ)カルボニル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)アゼチジン 素	HPLC (tR) = 3.24分 MS (APCI) m/z 448.1 [M+H] ⁺ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 12.36 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, 7.92 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H).
220		1-(1,3-ジメチル-1H-チリノ[2,1-l]フェニル)-3-(3-(4-(4-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエニル)フェニル)アゼチジン 素	HPLC (tR) = 2.28分 MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺

【 0 3 6 1 】

【化113】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
221		1-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-(3-(ベンジルカルバモイル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.41 分 MS (APCI) m/z 451.0 [M+H] ⁺
222		1-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-(フェノカルバモイル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.42 分 MS (APCI) m/z 437.0 [M+H] ⁺
223		1-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-(4-ペニチルカルバモイル)フェニル)チオ尿素	

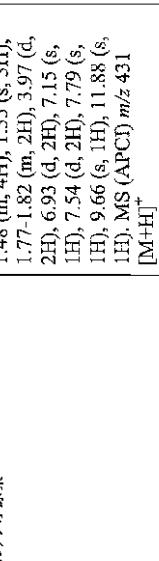
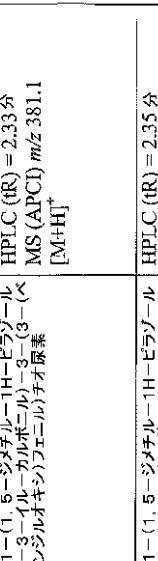
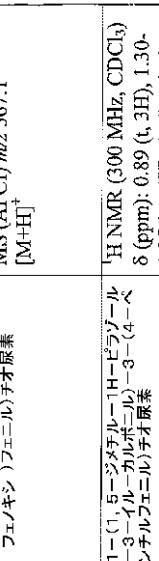
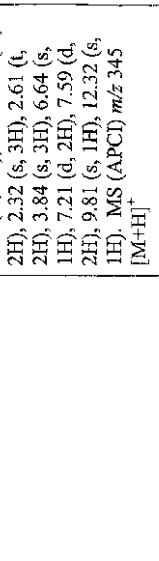
【0362】

10

20

30

【化 1 1 4】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
224		1-(5-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イ ル)-3-(4-メチルプロピル)-3-(4-ベンゼンキシ-ブチ ル)チオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.94 (t, 3H), 1.38- 1.48 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.77-1.82 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.88 (s, 1H). MS (APCI) m/z 431 [M+H] ⁺
225		1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イ ル)-3-(2-メチルプロピル)フェニルチオ尿素	HPLC (R) = 2.33 分 MS (APCI) m/z 381.1 [M+H] ⁺
226		1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イ ル)-3-(4-メチルフェニル)フェニルチオ尿素	HPLC (R) = 2.35 分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
227		1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イ ル)-3-(2-メチルプロピル)フェニルチオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.89 (t, 3H), 1.30- 1.35 (m, 4H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.81 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). MS (APCI) m/z 345 [M+H] ⁺

【0 3 6 3】

【化 1 1 5】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
228		1-(1,5-ジメチル-3-エチルカルボニル)-3-(4-ピリジルメチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.64 分 MS (APCI) m/z 361.1 [M+H] ⁺
229		1-(1-ジメチル-3-イル-1H-ピラゾール-3-ヨウ素)-3-(3-(ベンジルカルボキシプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.65 分 MS (APCI) m/z 423.2 [M+H] ⁺
230		1-(1-ジメチル-3-イル-1H-ピラゾール-3-ヨウ素)-3-(3-(2-フェニルプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z 409.1 [M+H] ⁺
231		1-(1-ジメチル-3-イル-1H-ピラゾール-3-ヨウ素)-3-(4-ベンチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-メチルチオ)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.33 分 MS (APCI) m/z 487.2 [M+H] ⁺
232		1-(2-トリフルオロオロメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-ヨウ素)-3-(ベンジルカルボキシプロピル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.41 分 MS (APCI) m/z 435.0 [M+H] ⁺

【 0 3 6 4 】

【化116】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
233		1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3-(3-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルアミノ)プロピナコイル)イミダゾリジン-2-オーン	HPLC (R) = 2.43 分 MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] ⁺
234		1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3-(3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルアミノ)ブチナコイル)イミダゾリジン-2-オーン	HPLC (R) = 2.96 分 MS (APCI) m/z 399.1 [M+H] ⁺
235		1-(2-(ベンジル[6][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カーボニル)-3-(3-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.27 分 MS (APCI) m/z 405.1 [M+H] ⁺
236		1-(2-(ベンジル[6][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カーボニル)-3-(3-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.28 分 MS (APCI) m/z 391.1 [M+H] ⁺
237		1-(2-(ベンジル[6][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カーボニル)-3-(3-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.78 分 MS (APCI) m/z 399.1 [M+H] ⁺
238		1-(2-(ベンジル[6][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カーボニル)-3-(3-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.55 分 MS (APCI) m/z 385.2 [M+H] ⁺

【0365】

【化117】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
239		1-(2,7-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(3-(benzylsulfonyl)phenyl)propan-1-one	HPLC (R) = 2.04 分 MS (APCI) m/z 432.2 [M+H] ⁺
240		1-(2,7-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(phenylsulfonylphenyl)propan-1-one	HPLC (R) = 2.05 分 MS (APCI) m/z 418.2 [M+H] ⁺
241		1-(2,7-dimethylbiphenyl-3-yl)-3-(4-(phenylsulfonyl)butyl)propan-1-one	HPLC (R) = 2.52 分 MS (APCI) m/z 396.2 [M+H] ⁺
242		1-(3-methylisopropyl)-3-(3-(phenylsulfonyl)phenyl)propan-1-one	HPLC (R) = 2.11 分 MS (APCI) m/z 368.2 [M+H] ⁺

10

20

30

【0366】

【化118】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
243		1-(3-メチルイソプロピル)-3-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-2,5-二酮 MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] ⁺	HPLC (R) = 2.10 分 MS (APCI) m/z 354.1
244		1-(3-メチルイソプロピル)-3-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)イミダゾリジン-2,5-二酮 MS (APCI) m/z 332.1 [M+H] ⁺	HPLC (R) = 2.56 分 MS (APCI) m/z 332.1
245		1-(3-メチルイソプロピル)-3-(4-(4-フェニルブチル)フェニル)イミダゾリジン-2,5-二酮 MS (APCI) m/z 348.1 [M+H] ⁺	HPLC (R) = 2.37 分 MS (APCI) m/z 348.1
246		1-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-4-イルメチル)-3-(4-(ベンジルスルホニル)フェニル)イミダゾリジン-2,5-二酮 MS (APCI) m/z 444.2 [M+H] ⁺	HPLC (R) = 3.14 分 MS (APCI) m/z 444.2
247		1-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-4-イルメチル)-3-(4-(ベンジルスルホニル)フェニル)イミダゾリジン-2,5-二酮 MS (APCI) m/z 430.1 [M+H] ⁺	HPLC (R) = 3.17 分 MS (APCI) m/z 430.1

10

20

30

【0367】

【化 1 1 9】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
248		1-(5-クロロ-2-(3-メチルベンジル)-3-(3-(3-(5-クロロフェニル)フェニル)エトキシ-3-(フェニルオキシ)-2-(イミドカルボニル)チオペニル)ベンジルイミド	HPLC (tR) = 3.08分 MS (APCI) m/z 467.0 [M+H] ⁺
249		1-(5-クロロ-2-(3-メチルカルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)-2-(フェニル)-3-(フェニル)チオペニル)ベンジルイミド	HPLC (tR) = 3.07分 MS (APCI) m/z 453.0 [M+H] ⁺
250		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)-2-(フェニル)チオペニル)	HPLC (tR) = 2.08分 MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
251		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)-2-(フェニル)チオペニル)	HPLC (tR) = 2.08分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
252		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニル)チオペニル)	HPLC (tR) = 2.53分 MS (APCI) m/z 345.1 [M+H] ⁺

【 0 3 6 8 】

【化120】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
253		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンゾ四置換フェニル)-1-メチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.33 分 MS (APCI) m/z 361.2 [M+H] ⁺
254		1-(2-(ビリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルボキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.94 分 MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.54-7.32 (m, 7H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 5.12 (s, 2H).
255		1-(2-(ビリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルボキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.94 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
256		1-(2-(ビリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.33 分 MS (APCI) m/z 452.1 [M+H] ⁺
257		1-(2-(ビリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンゾ四置換フェニル)-1-メチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.16 分 MS (APCI) m/z 468.1 [M+H] ⁺

【0369】

【化121】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
258		1-(4-(メトキシ-ベンジンゾーフラ ン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジルオキシ)-ブ チニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.66 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆): δ (ppm): 12.55 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.42 (m, 9H), 7.45 (1H), 7.16 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 433 (MH ⁺)
259		1-(4-(メトキシ-ベンジンゾーフラ ン-2-イル-カルボニル)-3-(3-(フ ルオロ-4-ペントキ シ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.50 分 MS (APCI) m/z 538.9 [M+H] ⁺
260		1-(ベンジンゾーブラン-2-イル-カ ルボニル)-3-(3,5-ジブロモ -4-(ペント-4-エニルオキシ)-フェニル)チオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆): δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H).

【0370】

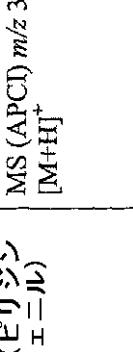
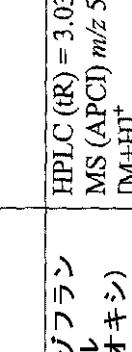
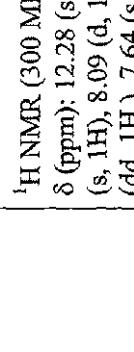
10

20

30

40

【化 1 2 2】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
261		1-(ベンゾドキソール-2-イルメチル)-3-((3-(3-(1-メチルプロピル)チオ尿素)フェニル)プロピル)チオ尿素	HPLC (R) = 1.05 分 MS (APCI) m/z 388.1 [M+H] ⁺
262		1-(5-ヨード-2-ベンジルボーニル)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.03 分 MS (APCI) m/z 529.0 [M+H] ⁺
263		1-(5-(フェニル-1-フェニルエトキシ)-2-フェニル-2-オキシンドリル-3-イル)-3-(4-フェニルbutyl)チオ尿素	HPLC (R) = 3.20 分 MS (APCI) m/z 479.2 [M+H] ⁺

【 0 3 7 1 】

【化 1 2 3】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
264		1-(5-(2-ピリジル)-2-ベンゾイル-2-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 1.73 分 MS (APCI) m/z 480.2 [M+H] ⁺
265		1-(3-(プロポキシ-ビリジン-2-イル-カルボニル)-4-(ベンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.96 分 MS (APCI) m/z 386.1 [M+H] ⁺
266		1-(2,5-ジクロロチオフェノン-3-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.06 MS (APCI) m/z 417.0 [M+H] ⁺

【 0 3 7 2 】

【化124】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
267		1-(3-メチル-5-(メチルチオ)-4-ピリジン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジルチオ)キシ)-2-エニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.30 分 MS (APCI) m/z 435.0 [M+H] ⁺
268		1-(3-メチル-5-(メチルチオ)-4-ピリジン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジルチオ)キシ)-2-フェニル)チオ尿素	
269		1-(5-(メチルチオ)-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンジルチオ)キシ)-2-エニル)チオ尿素	

10

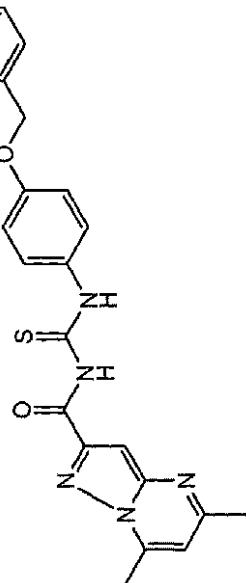
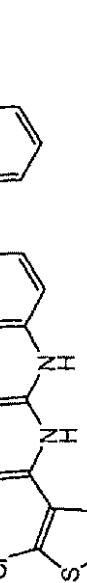
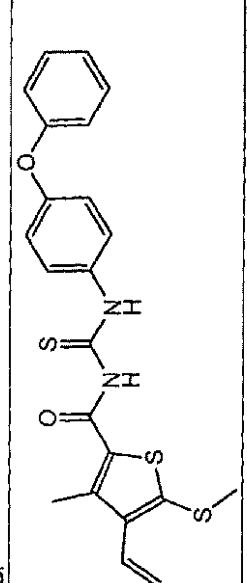
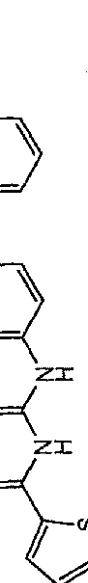
20

30

40

【0373】

【化125】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
270		1-(5,7-ジメチルピラゾン-2-イル)-3-(4-(ベンジルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.37 分 MS (APCI) m/z 432.1 [M+H] ⁺
271		1-(2,5-ジクロロチオフェニル)-3-(4-(フuran-2-スルヒドリル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.75 分 MS (APCI) m/z 424.0 [M+H] ⁺
272		1-(3-メチル-5-(メチルチオ)-2-イソチカルボニル)-3-(4-(フuran-2-スルヒドリル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) m/z 441.0 [M+H] ⁺
273		1-(5-(メチルチオ)-チオ-2-イソカルボニル)-3-(4-(フuran-2-スルヒドリル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.51 分 MS (APCI) m/z 401.0 [M+H] ⁺

【0374】

10

20

30

40

【化 1 2 6】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
274		1-(7-フルオロ-ベンゾイル)-3-(4-(ベンジルアミノ)ブチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.94 分 MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.09 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).
275		1-(7-フルオロ-ベンゾイル)-3-(3-(ベンジルカルボニル)エニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.56 分 421.1 [M+H] ⁺
276		1-(2-(1,3-ジオキソイソシアネート)-3-(3-フェニルチオ)エニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.05 分 MS (APCI) m/z 432.0 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ (ppm): 12.01 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.40 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.57

【 0 3 7 5 】

【化127】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
277		1-(2-(1,3-ジオキソイソソイソ-1-イソドリノン-2-イル)-3-(3-ベンジルジルオキシフェニル)チオ尿素	(s, 2H) ppm.
278		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)メチル-フェニル)チオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ (ppm): 12.20 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 8H), 4.57 (s, 4H) ppm. MS (APCI) m/z 417 (MH ⁺)
279		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルアミノ)メチル-フェニル)チオ尿素	

10

20

30

40

【0376】

【化 1 2 8】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
280		1-(ベンジルフラン-2-イル)-3-(4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-3-フルオロフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z 434.1 [M+H] ⁺
281		フェニル-3-(3-((ベンジルフラン-2-イル)-カルボニル)チオウレイド)フェニルエト	HPLC (IR) = 2.36 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
282		1-(4-シアノフルボニル)-3-(3-(ベンジルカルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.14 分 MS (APCI) m/z 388.0 [M+H] ⁺
283		1-(4-シアノフルボニル)-3-(4-(ベンジルカルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z 368.2 [M+H] ⁺

【 0 3 7 7 】

【化129】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
284		1-(4-シアノフェニル)-3-(3-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.15 分 MS (APCI) m/z 374.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.38 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.17-6.93 (m, 4H).
285		1-(キノキサリソ-2-イルカルボニル)-3-(3-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.54 分 MS (APCI) m/z 401.1 [M+H] ⁺
286		1-(キノキサリソ-2-イルカルボニル)-3-(4-ベニントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.87 分 MS (APCI) m/z 395.1 [M+H] ⁺
287		1-(キノキサリソ-2-イルカルボニル)-3-(4-ペニンチル-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.14 分 MS (APCI) m/z 379.2 [M+H] ⁺
288		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(4-ペニンチル-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.03 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺

【0378】

【化130】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
289		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.82 分 MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.25 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.94 (t, 3H)
290		1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.75 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
291		1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.97 分 MS (APCI) m/z 395.1 [M+H] ⁺

【0379】

【化 1 3 1】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
292		1-(5-シアルノ-ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-フェノキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.29 分 MS (APCI) m/z 414.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.18 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.92 (m, 1H) ppm.
293		1-(5-シアルノ-ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチル)チオ尿素	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 392 (MH ⁺)
294		1-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(4-ペニトキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.28 分 MS (APCI) m/z 365.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 11.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 0.94 (t, 3H)

【 0 3 8 0 】

【化132】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
295		1-(4-メチル-2-ペントキシカルボニル)-3-(4-アミノブチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.45 分 MS (APCI) m/z 349.1 [M+H] ⁺
296		1-(4-(3-(3-(4-メチル-2-ペントキシカルボニル)アザリド)ブチル)-3-(4-アミノブチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.12 分 MS (APCI) m/z 379.1 [M+H] ⁺
297		1-(ピラジン-2-イル)-3-(3-(4-フェノキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.11 分 MS (APCI) m/z 351.1 [M+H] ⁺
298		1-(ピラジン-2-イル)-3-(4-ベンチル-2-ピリジル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.59 分 MS (APCI) m/z 329.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.92(t, 3H), 1.35(m, 4H), 1.6134 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.68 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.49 (d, 1H), 10.59 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)

【0381】

【化133】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
299		1-(ピラジン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.38 分 MS (APCI) m/z 345.1 [M+H] ⁺
300		1-(3-フルオロ-4-(ベンチル)-オキシ-フェニル)-3-(2-(1,3-ジオキソイソイソドリノン-2-イル)-アセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.22 分 MS (APCI) m/z 444.1 [M+H] ⁺
301		1-(ベンゾフラン-2-イルボニル)-3-(3-トリフルオロメチル-4-ペントキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.97 分 MS (APCI) m/z 451.1 [M+H] ⁺
302		1-(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.29 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
303		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(N-メチル-N-ベンチルアミノ)-3-フルオロフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.30 分 MS (APCI) m/z 414.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【化134】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
304		1-(1-ベンジル-5-イレカルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)-フェニル)チオウレア	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.87 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46-7.38 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 0.93 (t, 3H). $\text{MS} (\text{APCI}) m/z 425 [\text{M}+\text{H}]^+$
305		1-(6-トリフルオロメチル-3-イル-カカルボニル)チオウレア-(4-ベンチル-フェニル)	HPLC (tR) = 2.64 分 $\text{MS} (\text{APCI}) m/z 396.1 [\text{M}+\text{H}]^+$
306		1-(6-トリフルオロメチル-3-イル-カカルボニル)-(4-ペントキシ-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.46 分 $\text{MS} (\text{APCI}) m/z 412.1 [\text{M}+\text{H}]^+$
307		1-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-フェニル)-3-(3-フェノキシ)-フェニルチオウレア	HPLC (tR) = 2.47 分 $\text{MS} (\text{APCI}) m/z 417.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

10

20

30

40

【0383】

【化135】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
308		1-(3-トリフルオロメチル-4-フェニルカルボニル)-3-(4-ベンチル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.99 分 MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] ⁺
309		1-(3-トリフルオロメチル-4-フェニルカルボニル)-3-(4-(2-メトキセチル)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
310		1-(3-トリフルオロメチル-4-フェニルカルボニル)-3-(4-(2-メトキセチル)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 3.07 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【0384】

【化136】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
311		1-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)カルボニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.84 分 MS (APCI) m/z 427.0 [M+H] ⁺
312		1-(2-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル-カルボニル)-3-(4-ベンツル-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.95 分 MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺
313		1-(3-(ジフルオロメチル-フェニル)-カルボニル)-3-(3-(フロロキシ)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z 415.1 [M+H] ⁺
314		1-(3-(ジフルオロメチル-フェニル)-カルボニル)-3-(3-(フロロキシ)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 393.3 [M+H] ⁺
315		1-(5-(トリフルオロメチル)-2-(カルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)-フェニル)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)チオウレア	HPLC (tR) = 2.97 分 MS (APCI) m/z 498.1 [M+H] ⁺

【0385】

【化137】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
316		1-(5-(トリフルオロメチル)-4-フェニル-2-チエニルオキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェノキシ)-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) m/z 484.0 [M+H] ⁺
317		1-(5-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチルフェニル)-2-フラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ペントキシ)-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 3.39 分 MS (APCI) m/z 511.1 [M+H] ⁺
318		1-(3-(トリフルオロメチル)-4-(3-(フェニルカルボニル)チオウレア)-3-(2-(メトキシフェニル)チオウレア)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオウレア)-3-(2-(メトキシエチル)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.48 分 MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺
319		1-(3-(トリフルオロメチル)-4-(3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオウレア)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオウレア)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)チオウレア)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 3.20 分 MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺

【0386】

10

20

30

40

【化138】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
320		1-(3-trifluoromethyl-4-(4-pentylphenyl)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)thiourea	HPLC (IR) = 2.95 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
321		1-(3-trifluoromethyl-4-(4-phenylphenyl)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)thiourea	HPLC (IR) = 2.63 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
322		1-(3-trifluoromethyl-4-(4-phenylphenyl)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)thiourea	HPLC (IR) = 2.65 分 MS (APCI) m/z 431.0 [M+H] ⁺
323		1-(3-trifluoromethyl-4-(4-phenylphenyl)-3-(3,5-difluorophenyl)propyl)thiourea	

10

20

30

40

【0387】

【化139】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
324		1-((5'-アセトアミドベンジフラン-2-イル)カルボニル)-3-(3-(フェノキシブチニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.03 分 MS (APCI) m/z 446.1 [M+H] ⁺
325		1-アセチル-3-(3-(フェノキシブチニル)チオウレア	
326		1-アセチル-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)チオウレア	
327		1-アセチル-3-(4-(ベンチルフエニル)チオウレア	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, 3H). MS (APCI) m/z 265 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【0388】

【化 1 4 0】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
328		1-(3-フェニルアミノ-アセチル)チオウレア	
329		1-(3-ジメチルアミノ-アセチル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオウレア	
330		1-(3,5-ジメチルイソオキサリール)-4-(イル-カカルボニル)-3-(4-ベニチル)-フェニルチオウレア	
331		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-((2,3,4,5,6-ペンタフルオロエニキシ)-フェニル)チオウレア	

【 0 3 8 9 】

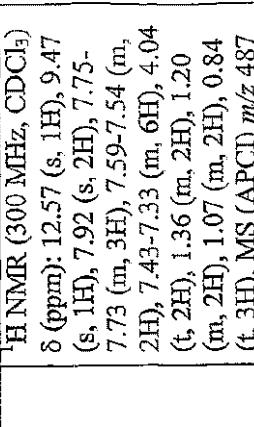
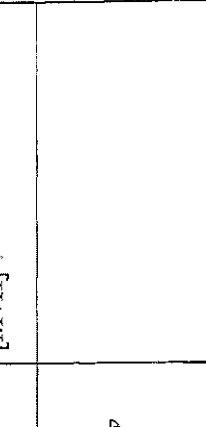
10

20

30

40

【化141】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
332		1-(ベンゾフラン-2-イル)-カルボニル-3-(9-メチル-9H-フルオレニル)チオウレア	
333		ペンチル 2-フェニル-4-(3-(ベンゾフラン-2-イル)チオカーボイド)ベンゾエート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.57 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 6H), 4.04 (t, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.84 (t, 3H). MS (APCI) m/z 487 [M+H] ⁺ .
334		1-(3-ピリド-3-イル)-カルボニル-3-(3-ベンジルオキシ-フェニル)チオウレア	
335		1-(3-ピリド-3-イル)-カルボニル-3-(3-フェノキシ-フェニル)チオウレア	

10

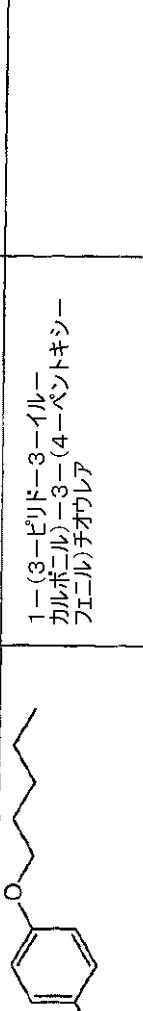
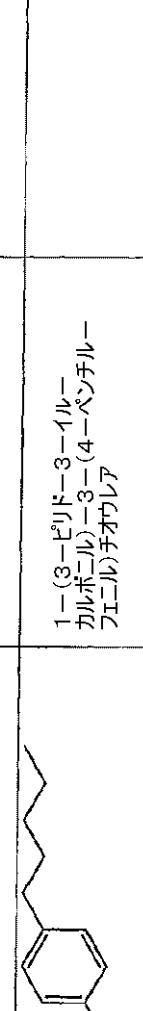
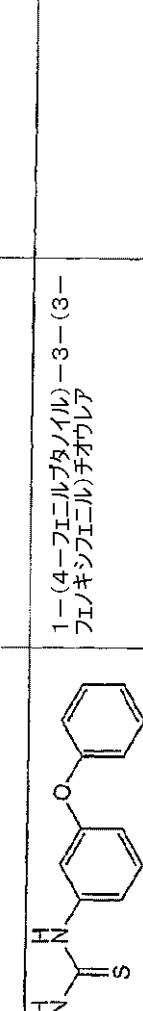
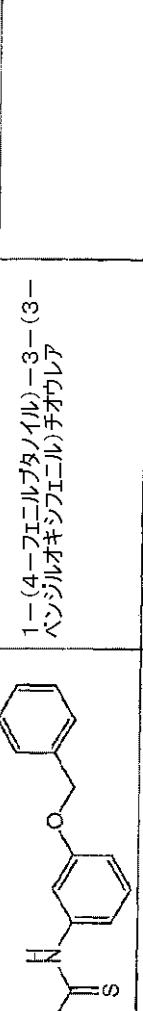
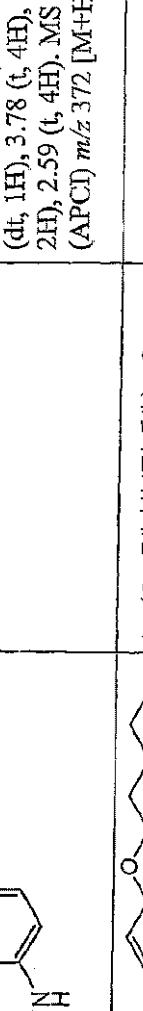
20

30

40

【0390】

【化142】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
336		1-(3-ピリドー-3-イル-カルボニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオウレア	
337		1-(3-ピリドー-3-イル-カルボニル)-3-(4-ペントキシ-フェニル)チオウレア	
338		1-(4-フェニルブタノイル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオウレア	
339		1-(4-フェニルブタノイル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオウレア	
340		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.91 (dt, 1H), 3.78 (t, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.59 (t, 4H). MS (APCI) m/z 372 [M+H] ⁺ .	10 20 30 40
341		1-(2-モルホリノアセチル)-3-(4-(ペニルオキシ)フェニル)チオウレア	

【0391】

【化143】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
342		1-(2-(2-モルホリノアセチル)-3-(4-(ペンチル)フェニル)チオウレア	
343		1-(4-(4-(ペニルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-ペニジン-1-イル)アセチル)チオウレア	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.56-2.53 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 6H), 0.95 (t, 3H). MS (APCI) m/z 364 [M+H] ⁺ .
344		1-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-3-(3-(ベンジルオキシフェニル)チオウレア	

10

20

30

40

【0392】

【化144】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
345		1-(ベンゾフラン-2-イル)-カルボニル)-3-(6-エチル-2-(ピリド-3-イル)チオウレア	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ -DMSO) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 384 (M ⁺)
346		1-(3-ブロモ-3-イル)-2-(3-(3-ベンジルオキシ-2-フェニル)プロパン酸)ベンゼン	
347		1-(3-ブロモ-3-イル)-2-(3-(3-フェニル)オキシ-3-イル)ベンゼン	

10

20

30

40

【0393】

【化 1 4 5】

【 0 3 9 4 】

10

20

30

40

【化146】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
353		1-(3-モルホリプロピノイル)-3-(4-(ペントチルオキシ)フェニル)チオウレア	
354		1-(1-メチルピペリジン-3-イル)-カルボニル-3-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)チオウレア	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.24 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.85 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.94 (t, 3H). MS (APCI) m/z 348 [M+H] ⁺ .
355		1-(1-メチルピペリジン-3-イル)-カルボニル-3-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)チオウレア	
356		1-(2-(2-メチルピペリジン-1-イル)アセチル)-3-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)チオウレア	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.03 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.39 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.75 (m, 6H), 1.40 (m, 6H), 1.12 (d, 3H), 0.94 (t, 3H). MS (APCI) m/z 378 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

【0395】

【化147】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
357		1-(2-(2'-オキソ-4-フェニル-ピロジン-1-イルカルボニル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオウレア	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 7.45 (m, 12H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.78 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H). MS (APCI) m/z 402 [M] ⁺ .
358		1-(5-ドリフルオロメトキシ-ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオウレア	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 12.30 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.61 (3H, m), 7.40 (7H, m), 7.22 (1H, m), 6.92 (1H, m), 5.10 (2H, s). MS (APCI) m/z 486 [M] ⁺ .

(実施例5. HCV複製を阻害する化合物を同定するためのアッセイ)

本明細書中で特許請求された化合物を、HCVレプリコン構築物を組み込まれた培養細胞中における、C型肝炎レプリコンのウイルス複製を阻害する能力に関して試験した。HCVレプリコン系は、Bartenschlagerら(Science, 285, pp. 110-113 (1999))によって記載された。レプリコン系は、インビボでの抗HCV活性を予測する;ヒトにおいて一様に活性な化合物は、レプリコンアッセイにおいて活性を証明する。

【0396】

このアッセイでは、HCVレプリコンを含む細胞を、異なる濃度の試験化合物で処理し

て、試験化合物のHCVレプリコンの複製を抑制する能力を確認する。ポジティブコントロールとして、HCVレプリコン含有細胞を、種々の濃度のインターフェロン（HCV複製の既知のインヒビター）によって処理する。レプリコンアッセイ系は、宿主細胞におけるレプリコン遺伝子産物の転写を検出するため、レプリコン自身の成分としてネオマイシンホスホトランスクエラーゼ（NPT）を含む。HCVレプリコンが活発に複製している細胞は、高レベルのNPTを有する；NPTのレベルは、HCV複製に比例する。HCVレプリコンが複製していない細胞はまた、低レベルのNPTを有し、そしてネオマイシンによって処理される場合生存しない。各サンプルのNPTレベルを、捕捉ELISAを用いて測定する。このアッセイの模式図は、図1に提供される。

【0397】

10

レプリコン構築物が組み込まれたC型肝炎レプリコン培養細胞のウイルス複製を阻害する能力に関して、化合物を試験するためのプロトコールは、以下である。

【0398】

（5A．HCVレプリコンおよびレプリコンの発現）

HCVゲノムは、3000アミノ酸ポリタンパク質をコードする単一のORFからなる。ORFは、内部リボソーム導入部位（IRES）として働く非翻訳領域によって、5'側に隣接され、そしてウイルス複製のために必要な高度保存配列（3'-NTR）によって3'側に隣接される。構造タンパク質（ウイルス感染に必要である）は、ORFの5'末端近くに配置される。NS2～NS5Bで表される非構造タンパク質は、ORFの残りを含む。

20

【0399】

HCVレプリコンは、5' - 3'、HCV-IRES、ネオマイシンホスホトランスクエラーゼ（neo）遺伝子、脳心筋炎ウイルスのIRES（HCV配列NS3～NS5Bの翻訳を導く）、および3' - NTRを含む。HCVレプリコンの配列は、GenBankに寄託されている（受託番号AJ242652）。

【0400】

レプリコンは、エレクロトポレーションのような標準的方法を用いて、Hu h - 7細胞にトランスクエクトされる。

【0401】

（5B．細胞の維持）

30

機器および材料としては、Hu h - 7 HCVレプリコン含有細胞、維持培地（10%FBS、L-グルタミン、非必須アミノ酸、ペニシリン（100単位/ml）、およびストレプトマイシン（100μg/ml）、および500μg/mlのゲネチシン（Geneticin）G418を補充されたDMEM（ダルベッコ変形イーグル培地）、スクリーニング培地（10%FBS、L-グルタミン、非必須アミノ酸、ペニシリン（100単位/ml）、ストレプトマイシン（100μg/ml）を補充されたDMEM）、96ウェル組織培養プレート（平底）、96ウェルプレート（U底、薬物の希釈のため）、インターフェロン（ポジティブコントロールとして）、固定試薬（例えば、メタノール：アセトン）、一次抗体（ウサギ抗NPTII）、二次抗体：Euu-N11、および増強溶液（enhancement solution）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0402】

HCVレプリコン含有細胞は、その濃度が適切である場合、高レベルのウイルスRNAレプリコン複製を補助する。過剰なコンフルエンサーは、ウイルスRNA複製を減少させる。したがって、細胞を、500μg/mlのG418の存在下で、対数期で増殖させ続けなければならない。一般的に、細胞を、1週間に2回、1:4～6希釈に通すべきである。細胞の維持は、以下のように実施される：

HCVレプリコン含有細胞を、顕微鏡下で検査し、細胞が十分増殖していることを確認する。細胞をPBSで一回リンスして、2mlのトリプシンを添加する。細胞/トリプシン混合物を、CO₂インキュベーター中で3～5分間、37℃でインキュベートする。イ

50

ンキュベート後、10mlの完全培地を添加し、トリプシン処理反応を停止する。細胞に穏やかに流し、15mlのチューブに入れ、1200rpmで4分間遠心する。トリプシン／培地溶液を除去する。培地(5ml)を添加し、細胞を慎重に混合する。この細胞を計数する。

【0403】

次いで、この細胞を、6000～7500細胞／100μl／ウェル(6～7.5×10⁵細胞／10ml／プレート)の密度で、96ウェルプレート上に播種する。次いで、このプレートを、5%CO₂インキュベーター中で、37でインキュベートする。

【0404】

細胞を、播種の約24時間後および薬物を添加する前に、顕微鏡下で検査する。計数および希釈が正確に行われた場合、細胞は、60%～70%コンフルエントであり、ほとんど全ての細胞は、ウェル中に均一に付着し、かつ広がっているはずである。

【0405】

(5C. 試験化合物によるHCVレブリコン含有細胞の処理)
HCVレブリコン含有細胞を、PBSで一回リンスし；2mlのトリプシンを添加する。細胞を、5%CO₂インキュベーター中で3～5分間、37でインキュベートする。10mlの完全培地を添加し、反応を停止する。細胞を穏やかに流し、15mlのチューブに入れ、1200rpmで4分間遠心する。トリプシン／培地溶液を除去し、BRLカタログ番号12430-054からの培地(500ml DMEM(高グルコース))5ml；50ml 10%FBS、5%ゲネチシンG418(50mg/ml、BRL 10131-035)、5ml MEM非必須アミノ酸(100xBRL #11140-050)および5ml pen-strep(BRL #15140-148)を添加する。細胞および培地を慎重に混合する。

【0406】

細胞を、スクリーニング培地(500ml DMEM(BRL #21063-029)、50ml FBS(BRL #10082-147)、および5ml MEM非必須アミノ酸(BRL #11140-050))で、6000～7500細胞／100μl／96ウェルプレートの1ウェル(6～7.5×10⁵細胞／10ml／プレート)で、平板培養する。プレートを、37の5%CO₂インキュベーター中に一晩置く。

【0407】

(5D. アッセイ)
翌朝、薬物(試験化合物もしくはインターフェロン)を、96ウェルU底プレート中で、スクリーニングのために選択される最終濃度に依存して、培地もしくはDMSO／培地で希釈する。一般的に、各試験化合物の6種類の濃度に関しては、10μM～0.03μMの範囲が適用される。100μlの試験化合物希釈物は、HCVレブリコン細胞を含む96ウェルプレートのウェル中に置かれる。薬物を含まない培地を、ネガティブコントロールとしていくつかのウェルに添加する。DMSOは、細胞増殖に影響を与えることが公知である。したがって、DMSO中に希釈された薬物を用いる場合、ネガティブコントロールウェル(培地のみ)およびポジティブコントロールウェル(インターフェロン)を含めて、全てのウェルは、単一用量のスクリーニングのためには、同じ濃度のDMSOを含まなければならない。このプレートを、加湿した5%CO₂環境で、3日間、37でインキュベートする。

【0408】

4日目、NTPPIアッセイを定量する。培地をプレートから流し、プレートを200μlのPBSで一回洗浄する。次いで、PBSをデカントし、プレートをペーパータオル上でタッピングして、残ったPBSを完全に除去する。細胞を、100μl／ウェルの予め冷却した(-20)メタノール：アセトン(1:1)によって、インサイチュで固定し、このプレートを、-20で30分間置く。

【0409】

固定溶液をプレートから流し、このプレートを完全に風乾させる(約1時間)。乾燥し

10

20

30

40

50

た細胞層の外観を記録し、有毒なウェルの細胞密度を裸眼で採点する。あるいは、以下に記載されるMTSアッセイを用いて、細胞の生存率を評価し得る。

【0410】

ウェルを、 $200\mu l$ のブロッキング溶液(10%FBS; 3%NGS、PBS中)を用いて、室温で30分間ブロックする。ブロッキング溶液を除去し、各ウェルに、ブロッキング溶液で1:1000に希釈されたウサギ抗-NPTIIを $100\mu l$ 添加する。次いで、プレートを、45~60分間室温でインキュベートする。インキュベーション後、ウェルを、PBS-0.05%Tween-20溶液で6回洗浄する。ブロッキング緩衝液中で1:15,000希釈されたユーロピウム(EU)-結合ヤギ抗ウサギを $100\mu l$ 、各ウェルに添加し、室温で30~45分インキュベートする。このプレートを再度洗浄し、 $100\mu l$ の増強溶液(Perkin Elmer #4001-0010)を各ウェルに添加する。各プレートを、プレート振盪機で3分間振とうする(約30rpm)。95μlを、各ウェルからブラックプレートに移す; Perkin-Elmer VICTORプレートリーダー(EU-Lance)で、EUのシグナルを定量化する。

【0411】

(試験結果)

化合物1~42を上記のアッセイで試験し、30マイクロモル未満のEC₅₀値でHCVレプリコンの複製を阻害することを見出した。式Iの選択された化合物の生物学的活性を、表IIIに示す。表Iの化合物をこのアッセイで試験し、6マイクロモル未満のEC₅₀値を示すことを見出した。

【0412】

【表3】

表 III	
化合物番号	Huh9-13細胞におけるウイルスRNA レプリコン複製の阻害についてのEC ₅₀ (マイクロモル)
4	4.3
7	3.4
24	12.1
36	2.3

(実施例6.細胞毒性アッセイ)

レプリコン複製の減少が、非特異的な毒性よりもHCVレプリコンに対する化合物の活性に起因することを保証するため、アッセイが、化合物の細胞毒性を定量化するために使用される。

【0413】

(実施例6A.細胞毒性に関する細胞タンパク質アルブミンアッセイ)

細胞タンパク質アルブミンの測定は、細胞毒性の一つのマーカーを提供する。細胞アルブミンアッセイから得られるタンパク質レベルもまた、化合物の抗ウイルス活性についての正規化基準を提供するために使用され得る。(この記載の意味を確認すること)。タンパク質アルブミンアッセイにおいては、HCVレプリコン含有細胞を、異なる濃度のヘリオキサンチン(heliocanthin)(高濃度で細胞毒性であることが公知の化合物)で3日間処理する。細胞を溶解し、この細胞溶解物を、プレートに結合したヤギ抗アルブミン抗体と結合させる(室温(25~28)で3時間)ために用いる。次いで、プレートを、1×PBSで6回洗浄する。未結合のタンパク質を洗い流した後、マウスマクローナル抗体抗ヒト血清アルブミンを適用し、プレート上のアルブミンと結合させる。次いで、この複合体を、二次抗体としてホスファターゼ標識した抗マウスIgGを用いて検出する。

10

20

30

40

50

【0414】

ヘリオキサンチン濃度を増加させることによるHCVレプリコン含有細胞の処置の結果を、図3に提供する。1%ウシ胎仔血清(FBS)をコントロールとして使用し、抗ヒトアルブミン抗体が、HCVレプリコン含有細胞のための培地の成分であるFBSと、確実に有意な交差反応を有さないようにした。基質pNPPを使用した。この反応を、OD405nmで読み取った。

【0415】

(実施例6B.細胞毒性に関するMTSアッセイ)

細胞生存率をまた、CELLTITER 96 AQUEOUS ONE Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI)によって決定し得る。このアッセイは、生存細胞数を決定するための比色定量アッセイである。この方法においては、細胞を固定する前に、10~20μlのMTS試薬を製造者の指示に従って各ウェルに添加し、プレートを、37℃でインキュベートして、OD490nmで読み取る。インキュベーション期間の間、生細胞は、MTS試薬をホルマザン生成物(490nmを吸収する)に変換(covert)する。したがって、490nmの吸光度は、培養物中の生細胞の数に直接的に比例する。

【0416】

図4は、MTS法を用いて定量された結果として、3日間にわたるヘリオキサンチンによるHCVレプリコン含有細胞の処置の結果を示す。

【0417】

細胞毒性を決定するための細胞アルブミン法とMTS法との直接的な比較は、以下のように行われ得る：細胞を種々の濃度の試験化合物もしくはヘリオキサンチンで3日間処理する。上記のような、アルブミンを検出するための溶解の前に、製造者の指示に従って、MTS試薬を各ウェルに添加し、37℃でインキュベートして、OD490nmで読み取る。次いで、上記のように、細胞アルブミン定量化を行う。

【0418】

(実施例7.薬学的処方物)

実施例7A~7Gは、式Iの化合物を含む薬学的組成物の例である。略語「V.I.」は、本発明の式Iのウイルスインヒビター化合物を示す。

【0419】

(実施例7A.経口ドロップ)

5gのV.I.を、5mlの2-ヒドロキシプロパン酸および15mlポリエチレングリコールに約60~約80℃で溶解させる。約30~40℃に冷却した後、350mlのポリエチレングリコールを添加し、この混合物を十分攪拌した。次いで、25mlの精製水中17.5gのサッカリンナトリウムの溶液を添加する。香料およびポリエチレングリコールを500mlの量までのq.s.(十分な量)で、攪拌しながら添加し、10mg/mlのV.I.を含有する経口ドロップ溶液を得る。

【0420】

(実施例7B.カプセル)

20gのV.I.、6gのラウリル硫酸ナトリウム、56gのデンプン、56gのラクトース、0.8gのコロイド状シリコンジオキシド、および1.2gのステアリン酸マグネシウムと一緒に激しく攪拌する。得られた混合物を、1000個の適切な硬化ゼラチンカプセル中に、実質的に充填する。これらは各々、20mgの活性成分を含有する。

【0421】

(実施例7C.フィルムコート錠)

錠剤の核の調製：10gのV.I.、57gのラクトース、および20gのデンプンの混合物を十分混合し、その後0.5gのドデシル硫酸ナトリウムおよび約20mlの水中の1.0gのポリビニルピロリドン(KOLLIDON-K 90)の溶液で加湿する。この湿った粉末混合物をふるいにかけ、乾燥させ、そして再度ふるいにかける。次いで、100gの微結晶性セルロース(AVICEL)および15gの水素化植物油(STEVE

10

20

30

40

50

O T E X) を添加する。全体を十分混合し、錠剤へと圧縮し、1 0 0 0 個の錠剤を得る。各々は、1 0 m g の活性成分を含有する。

【 0 4 2 2 】

コーティング：1 5 m l のジクロロメタン中のエチルセルロース（0 . 5 g、E T H O C E L 2 2 C P S ）を、7 . 5 m l の変性エタノール中1 . 0 g のメチルセルロース（M e t h o c e l 6 0 H G . R T M . ）の溶液に添加する。次いで、7 . 5 m l のジクロロメタンおよび0 . 2 5 m l の1 , 2 , 3 - プロパントリオールを添加する。ポリエチレングリコール（1 . 0 g ）を融解し、7 . 5 m l のジクロロメタンに溶解して、セルロース含有溶液に添加する。オクタデカン酸マグネシウム（. 2 5 g ）、0 . 5 g ポリビニルピロリドン、および3 . 0 m l の濃縮色素懸濁液（O P A S P R A Y K - 1 - 2 1 0 9 ）を添加し、そして全混合液をホモジナイズする。錠剤の核を、コーティング装置において、この混合物でコーティングする。

【 0 4 2 3 】

（実施例 7 D . 注射用溶液）

(i) 1 . 8 g のメチル4 - ヒドロキシベンゾエートおよび0 . 2 g のプロピル4 - ヒドロキシベンゾエートを、約0 . 5 L の沸騰水に溶解する。約5 0 に冷却した後、4 g の乳酸、0 . 0 5 g のプロピレングリコール、および4 g のA . M を、攪拌しながら添加する。この溶液を室温に冷却し、注入用の水q . s . を補充し、4 m g / m l のV . I . を含有する溶液を得る。この溶液を濾過滅菌し、滅菌容器に充填する。

【 0 4 2 4 】

(i i) 本発明のV . I . の酸性塩1 0 0 . 0 g を、沸騰水に溶解する。約5 0 に冷却した後、3 7 . 5 g の乳酸（9 0 重量% ）を、攪拌しながら添加する。この溶液を室温に冷却し、水を加えて1 L にする。この溶液を濾過滅菌し、滅菌容器に充填する。

【 0 4 2 5 】

(i i i) 本発明のV . I . の酸性塩5 . 0 0 g を、沸騰水に溶解する。約5 0 に冷却した後、2 . 2 0 g の乳酸（9 0 重量% ）を、攪拌しながら添加する。この溶液を室温に冷却し、水を加えて1 0 0 m l にする。

【 0 4 2 6 】

（実施例 7 E . ゲル）

本発明の化合物もしくは塩を、局所適用のためのゲルとして形成する。

【 0 4 2 7 】

室温で、ベンジルアルコール中にA . M (0 . 2 g ~ 5 . 0 g) を懸濁することによって、ゲルを調製する。ヒドロキシプロピルセルロース（2 . 5 ）g および脱塩水（q . s . 1 0 0 g ）の混合物を、この懸濁液に、攪拌しながら添加する。

【 0 4 2 8 】

（実施例 7 F . クリーム）

I 相は、ソルビタンモノステアレート（2 . 0 g ）、ポリオキシエチレン（2 0 ）ソルビタンモノステアレート（1 . 5 g ）、合成鯨蠅（3 . 0 g ）セチルステアリルアルコール（1 0 . 0 g ）、および2 - オクチルドデカノール（1 3 . 5 g ）を含む。I 相の混合物を7 5 に加熱し、攪拌し、混合する。

【 0 4 2 9 】

I I 相は、V . I . (1 . 0 g) を含む。I I 相を、I 相に加え、攪拌し、懸濁する。

【 0 4 3 0 】

I I I 相は、ベンジルアルコール（1 . 0 g ）および脱塩水（q . s . 1 0 0 g ）を含む。I I I 相を7 5 に加熱し、I I 相に加える。このクリームを激しく混合し、さらに攪拌しながらゆっくりと室温に冷却する。室温に冷却した後、このクリームをホモジナイズする。

【 0 4 3 1 】

（実施例 7 G . スプレー）

実施例 6 D に従って調製された活性化合物の溶液もしくは懸濁液はまた、スプレーに加

10

20

30

40

50

工され得る。この目的のためには、例えば、60%～90%の活性化合物溶液を、20%～40%の通常の噴霧剤（例えば、N₂、N₂O、CO₂、プロパン、ブタン、ハロゲン化ヒドロカーボン（halogenohydrocarbons）など）と混合する。

【図面の簡単な説明】

【0432】

【図1】HCVレプリコン含有細胞におけるネオマイシントランスフェラーゼ（NPT）の検出を用いた、HCVに対する化合物活性の評価のためのアッセイの模式図。

【図2】HCVレプリコン含有細胞におけるネオマイシンホスホトランスフェラーゼIIの検出。

【図3】ヘリオキサンチン（helioxanthin）で処理されたHCVレプリコン含有細胞によって產生されたアルブミンの検出。 10

【図4】MTS法を用いたHCVレプリコン含有細胞に対するヘリオキサンチン細胞傷害性の検出。

【図1】

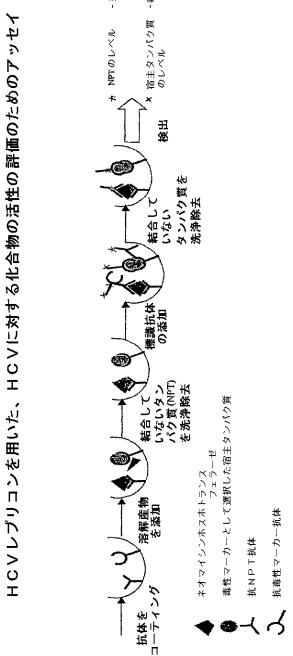


FIGURE 1

【図2】

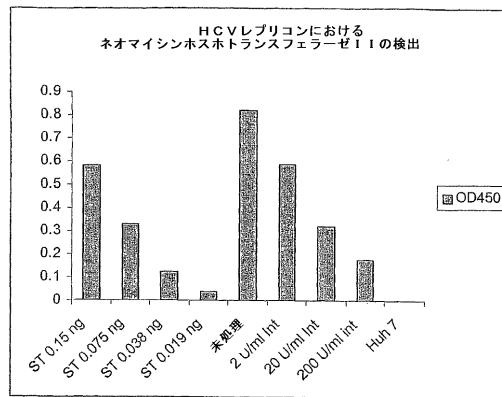
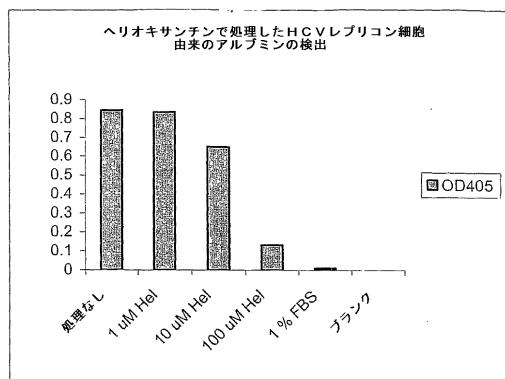


FIGURE 2

【図3】



【図4】

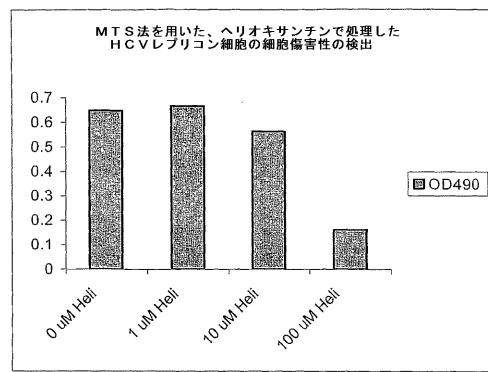


FIGURE 3

FIGURE 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	C 0 7 D 207/16
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C 0 7 D 209/42
C 0 7 D 211/10 (2006.01)	C 0 7 D 211/10
C 0 7 D 211/62 (2006.01)	C 0 7 D 211/62
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	C 0 7 D 213/65
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 215/38 (2006.01)	C 0 7 D 215/38
C 0 7 D 233/42 (2006.01)	C 0 7 D 233/42
C 0 7 D 241/24 (2006.01)	C 0 7 D 241/24
C 0 7 D 249/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/04 5 0 6
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04 P
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18
C 0 7 D 271/12 (2006.01)	C 0 7 D 271/12
C 0 7 D 277/62 (2006.01)	C 0 7 D 277/62
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 285/06
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	C 0 7 D 295/12 Z
C 0 7 D 295/14 (2006.01)	C 0 7 D 295/14 Z
C 0 7 D 307/85 (2006.01)	C 0 7 D 307/85
C 0 7 D 311/58 (2006.01)	C 0 7 D 311/58
C 0 7 D 317/66 (2006.01)	C 0 7 D 317/66
C 0 7 D 319/20 (2006.01)	C 0 7 D 319/20
C 0 7 D 333/20 (2006.01)	C 0 7 D 333/20
C 0 7 D 333/62 (2006.01)	C 0 7 D 333/62
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12

<i>C 0 7 D 413/12</i>	(2006.01)	<i>C 0 7 D 413/12</i>
<i>C 0 7 D 417/04</i>	(2006.01)	<i>C 0 7 D 417/04</i>
<i>C 0 7 D 417/12</i>	(2006.01)	<i>C 0 7 D 417/12</i>
<i>C 0 7 D 487/04</i>	(2006.01)	<i>C 0 7 D 487/04</i> 1 4 2
<i>C 0 7 D 495/04</i>	(2006.01)	<i>C 0 7 D 495/04</i> 1 0 3

- (72)発明者 デシュパンデ, ミィリンド
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 4 3 , マディソン, フィールド ブルック ロード
4 4
- (72)発明者 ターカウフ, アンドリュー
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 8 7 7 , リッジフィールド, キーラー ドライブ 1
6 3
- (72)発明者 パードゥケ, アヴィナッシュ
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 0 5 , ブランフォード, モントヤ ドライブ 6 2
- (72)発明者 ワン, シアングズ
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 0 5 , ブランフォード, ブラッシー プレイン ロ
ード 4 , アパートメント ナンバー 2 2 4
- (72)発明者 シエン, ユイピン
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 0 5 , ブランフォード, ヴィレッジ レイン 9 2
- (72)発明者 リウ, クイシャン
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 0 5 , ブランフォード, ストーンリッジ レイン
4
- (72)発明者 クイン, ジェセ
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 0 9 5 , ウィンザー, アレン ロード 5 5
- (72)発明者 オーカンダ, ジュンコ
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 5 1 1 , ニュー ハーベン, ウィスニー アベニュー
5 7 2 アパートメント ナンバー 1 - 1
- (72)発明者 リ, シャウミン
アメリカ合衆国 コネティカット 0 6 4 1 0 , チェシア, ブルックフィールド コート 6

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 9 7 7 8 6 (WO , A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 3 7 2 9 8 (JP , A)
国際公開第 0 0 / 0 2 5 7 8 0 (WO , A 1)
特表 2 0 0 1 - 5 2 6 2 5 5 (JP , A)
特開平 0 7 - 2 8 5 9 5 2 (JP , A)
特表平 0 9 - 5 0 4 2 7 8 (JP , A)
特開平 0 6 - 1 8 4 1 6 2 (JP , A)
特表平 0 5 - 5 0 7 6 8 6 (JP , A)
特開平 0 2 - 2 2 9 1 4 8 (JP , A)
特開平 0 2 - 2 5 6 6 6 1 (JP , A)
特開平 0 1 - 1 6 8 6 6 1 (JP , A)
特開平 0 1 - 1 6 8 6 5 8 (JP , A)
米国特許第 0 4 6 1 7 3 1 6 (US , A)
特開昭 6 1 - 2 1 8 5 6 9 (JP , A)
西獨国特許出願公開第 0 3 5 0 4 0 1 6 (DE , A)
特開昭 5 9 - 1 7 6 2 4 4 (JP , A)
特開昭 5 5 - 1 6 7 2 8 2 (JP , A)
特開昭 5 5 - 1 3 6 2 6 6 (JP , A)

米国特許第03803227(US, A)
特表2005-537230(JP, A)
特開2003-313162(JP, A)
特表2000-510833(JP, A)
特開昭52-118471(JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001年, 11(17), p.2225-2228
Indian Journal of Chemistry, Section B, 1995年, 34B(3), p.201-208
Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2002年, 12(4), p.200-204
Spectrochimica Acta, Part A, 2002年, 58A(10), p.2281-2290
Chinese Journal of Applied Chemistry, 1992年, 9(4), p.35-40
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1992年, 40(1), p.240-244
Synthesis, 1988年, (6), p.456-459
Journal of the Pharmaceutical Society of Korea, 1973年, 17(4), p.223-234
Chimica Therapeutica, 1966年, (7), p.421-424

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 335/00
A61K 31/00
C07D 207/00
C07D 209/00
C07D 211/00
C07D 213/00
C07D 215/00
C07D 233/00
C07D 241/00
C07D 249/00
C07D 257/00
C07D 261/00
C07D 271/00
C07D 277/00
C07D 285/00
C07D 295/00
C07D 307/00
C07D 311/00
C07D 317/00
C07D 319/00
C07D 333/00
C07D 405/00
C07D 413/00
C07D 417/00
C07D 487/00
C07D 495/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)