

(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 I

C O 7 C 335/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/245 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

C O 7 C 335/26 C S P

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/245

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 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) 国際出願番号 PCT/US2003/036809  
 (87) 国際公開番号 W02004/046095  
 (87) 国際公開日 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 0651-6624 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 チェン、 ダウエイ  
 アメリカ合衆国 コネティカット 064  
 57, ミドルタウン、タウン プレイ  
 ス 4132

最終頁に続く

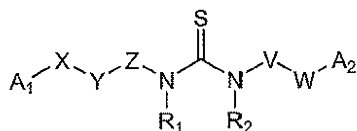
(54) 【発明の名称】 置換されたアリールチオウレアおよび関連化合物；ウイルス複製のインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物：

【化 1】



式 1

またはその薬学的に受容可能な塩であって、

ここで A<sub>1</sub> 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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ、

(b) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキ

10

20

ルおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルコキシカルボニル、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) カルボキサミドおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) カルボキサミド、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) スルホンアミドおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) スルホンアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、アリール (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) チオ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、ならびに C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、ならびに

(c) - GR<sub>a</sub> であって、ここで

G は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - 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<sub>a</sub> は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 単環式ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> 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、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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；

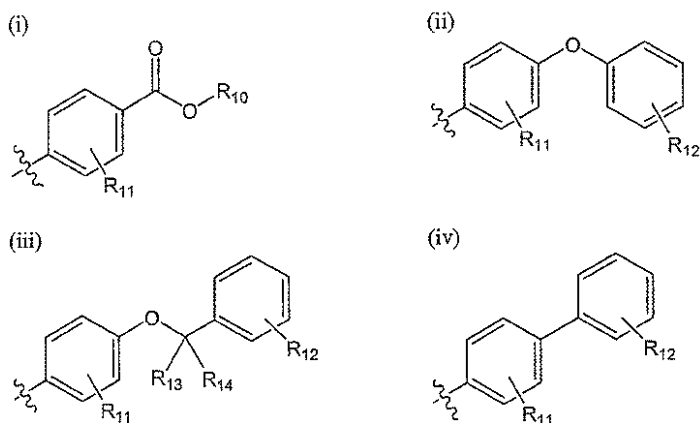
該ヘテロアリールは、N、O、および S から選択された 1 ~ 3 個の非炭素原子を含みかつ残りの環原子が炭素である安定な 5 ~ 7 員の単環式芳香族環、または少なくとも 1 つの該 5 ~ 7 員の芳香族環を含む安定な二環式または三環式系を含み；

該 C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 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 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> 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

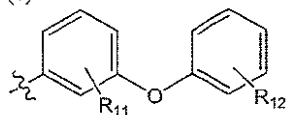
A<sub>2</sub> は、以下：

## 【化 2】

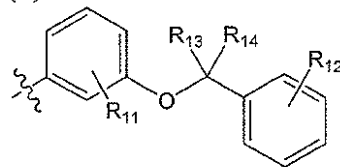


## 【化 3】

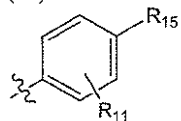
(v)



(vi)

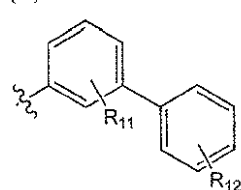


(vii)

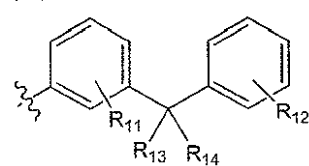


10

(xi)

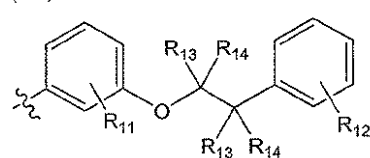


(xii)

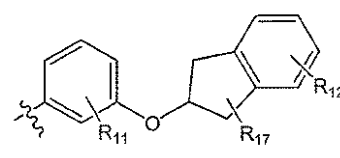


20

(xiii)



(xiv)



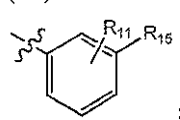
## 【化 4】

(xv)



または

(xvi)



30

であり；

t は 0 または 1 であり；

X は 0 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；

Y は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、水素であるか、あるいは

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> 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、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノおよびジ - (

40

50

C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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<sub>10</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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

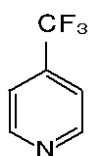
R<sub>13</sub> および R<sub>14</sub> は、各存在が、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>15</sub> は、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシまたは C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；そして

R<sub>17</sub> 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<sub>1</sub> は、

【化 A】



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 -CH<sub>2</sub>- 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 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、水素、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、もしくは C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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。

【請求項 6】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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。

【請求項 9】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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

10

20

30

40

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<sub>1</sub> 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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ、および

(b) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルコキシカルボニル、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) カルボキサミドおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) カルボキサミド、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) スルホンアミドおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) スルホンアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、アリール (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) チオ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、ならびに C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、ならびに

(c) -GR<sub>a</sub> であって、ここで

G は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - 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<sub>a</sub> は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 単環式ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> 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、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノおよびジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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 C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 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 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> 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<sub>1</sub> 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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ、ならびに

(b) C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、モノ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノおよびジ -

( $C_1 \sim C_6$  アルキル) アミノ、モノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_2 \sim C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミド、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アリーール( $C_0 \sim C_4$  アルキル) チオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および  $C_1 \sim C_6$  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、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub> -、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub> O ( $CH_2$ )<sub>m</sub> -、および - ( $CH_2$ )<sub>n</sub> N ( $CH_2$ )<sub>m</sub> - 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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、アリーール、およびヘテロアリーールから選択され；

該 (b) および (c) の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 5 個の置換基で置換されており、

ここで該アリーールは、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  $C_2 \sim C_7$  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  $C_5 \sim C_{10}$  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 10 に記載の化合物または塩。

#### 【請求項 12】

$A_1$  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、- CONH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SH、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、ならびに

(b)  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、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、モノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_2 \sim C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミド、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アリーール( $C_0 \sim C_4$  アルキル) チオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および  $C_1 \sim C_6$  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、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub> -、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、- ( $CH$

10

20

30

40

50

$2) n O (CH_2)_m -$ 、および  $-(CH_2)_n N (CH_2)_m -$  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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_2$  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、0～5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  $C_2 \sim C_7$  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  $C_5 \sim C_{10}$  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13】

$A_1$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、ならびに

(b)  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、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、ならびにモノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル；ならびに

(c) -  $GR_a$  であって、ここで

$G$  は、 $-(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n O (CH_2)_m -$ 、および  $-(CH_2)_n N (CH_2)_m -$  から選択され；そして

$R_a$  は、 $C_3 \sim C_8$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、モノ - ( $C_1 \sim C_2$  アルキル) アミノおよびジ - ( $C_1 \sim C_2$  アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、ならびに  $C_1 \sim C_2$  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14】

$A_1$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、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、ならびにモノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  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15】

式3：

10

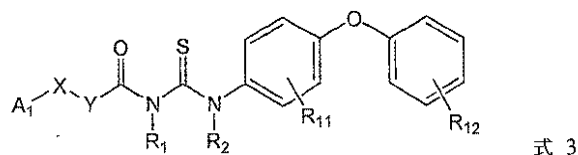
20

30

40

50

## 【化 6】



の請求項 1 に記載の化合物または塩であって、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、水素またはメチルであり；そして

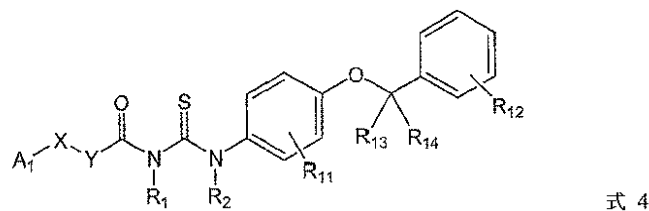
$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、モノ - およびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基を表す、

化合物または塩。

## 【請求項 1 6】

式 4：

## 【化 7】



の請求項 1 に記載の化合物または塩であって、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；

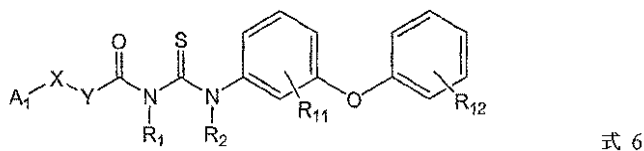
$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、モノ - およびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基を表し；そして

$R_{13}$  および  $R_{14}$  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 1 7】

式 6：

## 【化 9】



の請求項 1 に記載の化合物または塩であって、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；そして

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基を表す、

化合物または塩。

## 【請求項 1 8】

式 7：

10

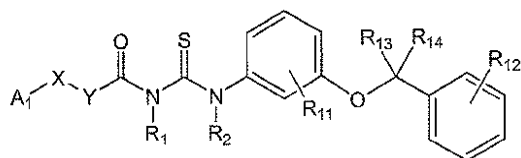
20

30

40



## 【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

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；そして

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、ならびに  $C_1 \sim C_2$  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；そして

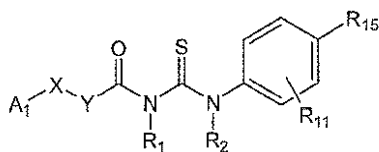
10

$R_{13}$  および  $R_{14}$  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

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；そして

$R_{11}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、ならびに  $C_1 \sim C_2$  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；そして

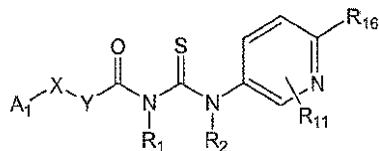
$R_{15}$  は、 $C_4 \sim C_6$  アルコキシまたは  $C_4 \sim C_6$  アルキルを表す、  
化合物または塩。

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

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；そして

40

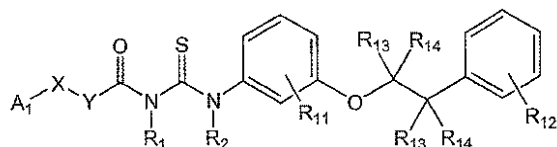
$R_{11}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、モノ - およびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個を表し；そして

$R_{16}$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルコキシまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキルである、  
化合物または塩。

## 【請求項 21】

式 15：

## 【化 18】



式 15

の請求項 1 に記載の化合物または塩であって、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基を表し；そして

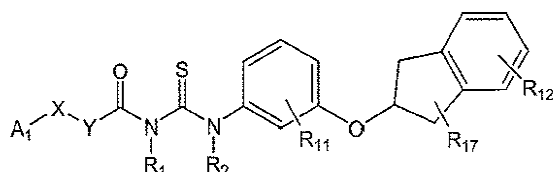
10

$R_{13}$  および  $R_{14}$  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】



式 16

20

の請求項 1 に記載の化合物または塩であって、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルであり；

$R_{11}$  および  $R_{12}$  は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、ならびに  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基を表し；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 個の置換基を表す、

30

化合物または塩。

## 【請求項 23】

X は O であり、Y は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  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】

$A_1$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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。

40

## 【請求項 25】

X は酸素であり、Y は  $-CH_2-$  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

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 - (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 - (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EC<sub>50</sub>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EC<sub>50</sub>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、アリア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ア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以上のアリア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、アリア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型肝炎によっても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ッシングされて、3つの主要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（RDRP）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除；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) ウイ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、ポリエチレング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。

30

40

【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。重要なことには、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

## 【 0 0 1 2 】

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 】

## 【 0 0 1 3 】

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 】

## 【 0 0 1 4 】

（ 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。

## 【 0 0 1 5 】

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。

## 【 0 0 1 6 】

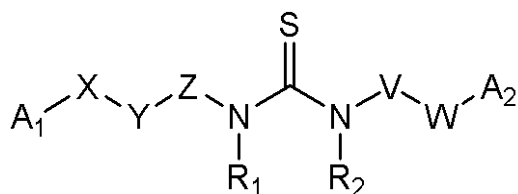
処置方法は、式 I の化合物を、単一の活性薬剤として投与する工程、または式 I の化合物を、1以上の他の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

## 【 0 0 1 7 】

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：

## 【 0 0 1 8 】

## 【 化 3 7 】



式 I

A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> は、独立して、必要に応じて置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル、必要に応じて置換されたモノ - もしくはジ - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル) アミノ、必要に応じて置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub> アルケニル、必要に応じて置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 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、A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> 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。

## 【 0 0 1 9 】

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 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは必要に応じて置換されたアリール (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) である。

## 【 0 0 2 0 】

Vは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであるかまたは存在せず；そしてYは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_7$  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 $C_1 \sim C_6$  アルキルイミノである。

【0021】

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して水素であるか、または  $R_1$  および  $R_2$  は、独立して  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、または  $C_2 \sim C_6$  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か、または  $R_1$  および  $R_2$  は、一緒になって、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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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。

【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 $EC_{50}$ 、またはより好ましくは約1マイクロモル濃度以下の $EC_{50}$ ；またはさらにより好ましくは約500ナノモル濃度以下の $EC_{50}$ 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 ( s u b f o r m u l a e ) 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、ステレオジェン中心、ステレオジェン軸など（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包含さ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

。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ウテリウムが挙げられ、そして炭素の同位体としては、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。

#### 【0028】

変数（例えば、V、W、X、Y、Z、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $R_1$ 、および $R_2$ ）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、置換されていないとしても、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ず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；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アルカノイル（例えば、 $C_2 \sim C_6$ 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；アリーロキシ（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、ピフェニル、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（ベンジロキシが、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、 $-(CH_2)C_3-C_8$ シクロアルキルは、メチレン( $CH_2$ )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:

#### 【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」と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つの共有単結合を介して結合される。

#### 【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 $C_1 \sim C_6$ 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。 $C_0 \sim C_n$ のアルキルが別の基(例えば、アリール $C_0 \sim C_4$ 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、共有単結合( $C_0$ )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、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基および $C_1 \sim C_4$ アルキル基))である。

#### 【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、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、および $C_2 \sim C_4$ 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、プロベニル基、およびブテニル基が挙げられる。

#### 【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、

10

20

30

40

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、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル基、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル基および  $C_2 \sim C_4$  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、プロプ-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、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（ $C_1 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル部分中の炭素原子を介してコ

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、 $C_2$  アルカノイル基は、式  $CH_3(C=O)-$  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  $CH_3(CH_2)(C=O)-O-$  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<sub>1</sub>）-NH-（C=O）- および（アルキル<sub>1</sub>）（アルキル<sub>2</sub>）-N-（C=O）- の基であって、アルキル<sub>1</sub> 基およびアルキル<sub>2</sub> 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<sub>1</sub>）-NH-（SO<sub>2</sub>）- および（アルキル<sub>1</sub>）（アルキル<sub>2</sub>）-N-（SO<sub>2</sub>）- の基であって、このアルキル<sub>1</sub> 基およびアルキル<sub>2</sub> 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

<sub>2</sub>) - 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。

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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<sub>3</sub> アルコキシカルボニル基は、例えば、式 C H<sub>3</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - O - ( C = O ) - または ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ( C H ) - O - ( C = O ) - の基を示す。

【 0 0 5 1 】

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 ( - N H<sub>2</sub> ) 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。

【 0 0 5 2 】

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。

【 0 0 5 3 】

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、またはペンダントの環および 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。

【 0 0 5 4 】

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 (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)」は、単一の共有結合 (アリール (C<sub>0</sub> 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。

【 0 0 5 5 】

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

10

20

30

40

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ダ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（caged）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ダントであり得るか、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、シクロヘキシルメチル、およびシクロヘキシルメチルを含むが、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、およびペンタ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、プロモ、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、チオフエニル、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、ベンゾチオフエニル、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。

【 0 0 6 3 】

用語「ヘテロアリアルアルキル」において、ヘテロアリア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、チオフエニルメチル、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

【 0 0 6 4 】

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、炭素である飽和単環式基、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。単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、C<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>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、C<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>単環式ヘテロシクロアルキル基およびC<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>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

【 0 0 6 5 】

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ダ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、チオフエニル、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 ]チオフエニル、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

40

【 0 0 6 6 】

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 - プテリジニル、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、ベンズイソオキソリル、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、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオ

50

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、クマリニル、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エニル、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、ジヒ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、ヘキサヒドロアゼピニル、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、イミダゾチオフエニル、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、プリニル、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、ピラゾロチオフエニル、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ダジニル、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、トリアゾロチオフエニル、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。

#### 【 0 0 6 7 】

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。

#### 【 0 0 6 8 】

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。

#### 【 0 0 6 9 】

「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、メシル酸、エシル酸 (e s y l i c)、ベシル酸 (b e s y l i c)、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 (例えば、ヒドロキシド、カーボネート、ピ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、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985) に見出され得る。

10

#### 【0070】

用語「プロドラッグ」は、例えば、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。

20

#### 【0071】

本発明の化合物の用語「治療的有效量」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もよい。従って、治療的有效量の化合物はまた、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、 $p < 0.05$ )。

30

#### 【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。

40

#### 【0074】

(ウイルスインヒビター)

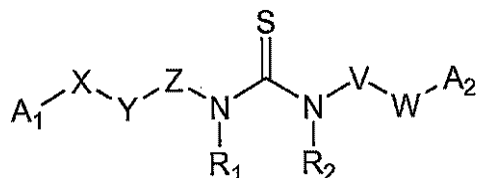
上に開示されるように、本発明は、上に規定される式 I の化合物および塩を提供する。

#### 【0075】

さらに、本発明は、式 I の化合物および塩を包含し：

#### 【0076】

## 【化 3 8】



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、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_8$  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、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選択され、

(b) は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、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、モノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_2 \sim C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミド、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アリール ( $C_0 \sim C_4$  アルキル) チオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニルから選択され、そして

(c) は、 $-\text{GR}_a$  であり、ここで、 $G$  は、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、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  $m$  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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_2 \sim C_4$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$  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 ～ 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、 $C_1 \sim C_6$  アルキルもしくはアリール ( $C_0 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキ

10

20

30

40

50



シ、およびモノ（ $C_1 \sim C_6$  アルキル）アミノおよびジ（ $C_1 \sim C_6$  アルキル）アミノから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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであるかまたは存在せず；Y は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルで置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_7$  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】

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して水素であるか；または  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、または  $C_2 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_4$  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るか、あるいは、 $R_1$  および  $R_2$  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、 $C_1 \sim C_4$  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る。

【0083】

このような化合物は、式 I A の化合物を参照する。

【0084】

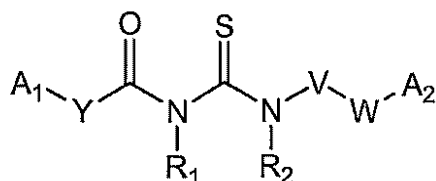
本発明はまた、式 I および式 I A の化合物および塩を含み、ここで、X は、存在せず、Y もまた存在しない。

【0085】

本発明は、式 I B の化合物および薬学的に受容可能な塩を提供し：

【0086】

【化 39】



式 I B

ここで、 $A_1$  は、ジ - （ $C_1 \sim C_8$  アルキル）アミノ、N - （ $C_1 \sim C_6$  アルキル） - N - フェニル - アミノ基、N - （ $C_1 \sim C_6$  アルキル） - N - ピリジルアミノ基、窒素原子を介して式 I B の結合点に共有結合された 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクロアルキル基、窒素原子を介して式 I B の結合点に共有結合された 5 ～ 7 員単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 I B 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 I B 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】

$A_2$  は、 $C_3 \sim C_8$  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  $A_1$  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、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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、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、モノ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_2 \sim C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミド、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) カルボキサミド、モノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミドおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アリール ( $C_0 \sim C_4$  アルキル) チオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および  $C_1 \sim C_6$  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、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_2 \sim C_4$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 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、 $C_1 \sim C_6$  アルキルもしくはアリール ( $C_0 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ならびにモノ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) アミノおよびジ - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) アミノから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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_3 \sim C_7$  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  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルで置換されている  $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、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るか、あるいは Y は存在しない。

#### 【0092】

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim C_6$  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るか、あるいは  $R_1$  および  $R_2$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_1$

～ $C_2$ 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る。

【0093】

本発明は、式I B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I B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 $-CH_2-$ であるか、またはYは、 $C_3 \sim C_6$ 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 $-CH_2-$ である。

【0095】

本発明はまた、式I Bの化合物および塩を提供し、ここで、 $R_1$ および $R_2$ は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、式I Bの他の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、独立して水素またはメチルである。

【0096】

本発明は、式I Bの化合物および塩を提供し、ここで、 $A_2$ は、 $C_5 \sim C_7$ 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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され、

(b)は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、および $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニルから選択され、

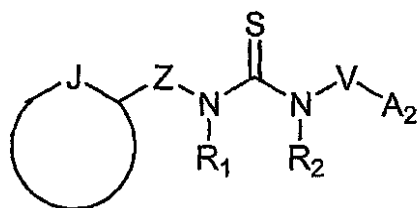
(c)は、 $-GR_a$ であり、ここでGは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ から選択され、nおよびmは、独立して0、1、2、3、または4であり； $R_a$ は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、およびベンゾフラニルから選択される。(b)および(c)の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ 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、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$ 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0～5個の置換基で置換される。

【0098】

本発明はまた、式I I

【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I Iにおいて、変数 $A_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、J、V、およびZは、以下の定義を有する：

$A_2$ は、 $C_3 \sim C_8$ 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

10

20

30

40

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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、および

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

(c)  $-GR_a$  (ここで、 $G$  は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_2 \sim C_4$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 5 個の置換基で置換される) である。

【0101】

$V$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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】

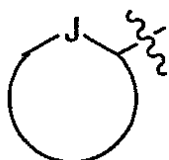
$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、または  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されるか、あるいは  $R_1$  および  $R_2$  は結合して、 $N$ 、 $S$ 、および  $O$  から選択されるさらなる 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、 $C_1 \sim C_4$  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る。

【0104】

基：

【0105】

【化41】



10

20

30

40

50

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  $\text{NR}_3$  である。

【0106】

$\text{R}_3$  は、以下である：

(d) 水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  ハロアルキル、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  ハロアルコキシ；

(e)  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、またはアミノ ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) アルキル、

(f)  $-\text{LR}_b$  (L は、 $-(\text{CH}_2)_r-$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_s-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{CH}_2)_s-$  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； $\text{R}_b$  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；この (e) および (f) 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、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 I I 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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルである。

【0109】

本発明は、式 I I の化合物および塩を包含し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  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 I I の化合物および塩を提供し、 $\text{A}_2$  は、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$  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 I I 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 I I の化合物および塩を提供し、 $\text{A}_2$  は、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$  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、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルコキシカルボニルから選択され、(c) は、 $-\text{GR}_a$  であり、G は、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2)_m-$  から選択され、n および m は、独立して 0、1、2、3、または 4 であり； $\text{R}_a$  は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  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

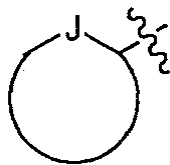
ルキル)アミノ、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、およびフェニルから独立して選択される0～5個の置換基で置換される。

【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。

20

【0114】

Jは、S、O、または $NR_3$ である。

【0115】

$R_3$ は、

(d)水素、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ；

(e) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)、またはアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、あるいは

(f)- $LR_b$ (Lは、 $-(CH_2)_r-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $-(CH_2)_rO(CH_2)_s-$ 、および $-(CH_2)_rN(CH_2)_s-$ 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、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$ 単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 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；(e)および(f)の各々は、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、 $C_1 \sim C_2$ 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0～5個の置換基で置換される)である。

30

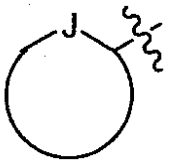
【0116】

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、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、ならびに(b) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシカルボニル、ならびに(c) $-\text{GR}_a$ 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、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、および $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2)_m-$ から選択され、*n*および*m*は、独立して、0、1、2、3、または4であり； $\text{R}_a$ は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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、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 $\text{NR}_3$ である。

【0119】

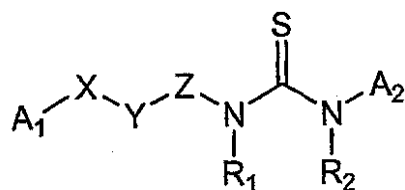
$\text{R}_3$ は、(d)水素、(e) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または(f) $-\text{LR}_b$ であり、Lは、 $-(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_s-$ 、および $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{CH}_2)_s-$ から選択され、*r*および*s*は、独立して、0、1、2、3、または4であり； $\text{R}_b$ は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ピペリジニル、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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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、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】



式III

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 $\text{A}_1$ 、X、Y、Z、 $\text{R}_1$ 、および $\text{R}_2$ 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、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、両方とも水素である。

【0123】

本発明は、式IV

10

20

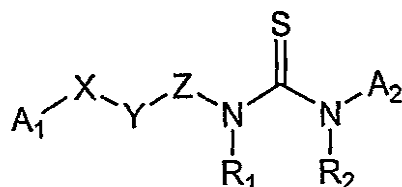
30

40

50

【 0 1 2 4 】

【 化 4 5 】



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。

【 0 1 2 5 】

10

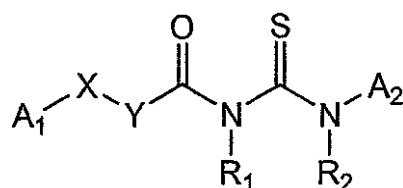
式 I V 中の変数  $A_1$ 、X、Y、Z、 $R_1$ 、および  $R_2$  は、式 I または式 I A において示される定義を有する。式 I V の特定の化合物および塩において、 $R_1$  および  $R_2$  は、両方とも水素である。

【 0 1 2 6 】

本発明はまた、式 V

【 0 1 2 7 】

【 化 4 6 】



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。

【 0 1 2 8 】

式 V 中の変数  $A_1$ 、X、Y、 $R_1$ 、および  $R_2$  は、式 I または式 I A 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、 $R_1$  および  $R_2$  は、両方とも水素である。

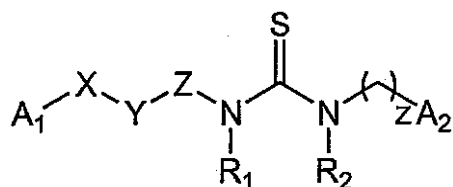
【 0 1 2 9 】

本発明は、式 V I

30

【 0 1 3 0 】

【 化 4 7 】



Z = 1 または 2 式 VI

の化合物および塩を包含し、Vは、 $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、Wは存在しない。

40

【 0 1 3 1 】

式 1 ~ 4 中の変数  $A_1$ 、X、Y、Z、 $R_1$ 、および  $R_2$  は、式 I または式 I A において示される定義を有する。式 V I の特定の化合物および塩において、 $R_1$  および  $R_2$  は、両方とも水素である。

【 0 1 3 2 】

本発明はまた、式 V I 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 V I の化合物および塩を包含し、Xは酸素であり、Yは  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、Zはカルボニルである。

【 0 1 3 3 】

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、 $R_1$  および  $R_2$  は、独立し

50



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、または $C_2 \sim C_4$ 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る。上記の式の特定の化合物および塩において、 $R_1$ および $R_2$ は、独立して、水素、メチル、またはエチルである。本発明はまた、上記の式の化合物および塩を包含し、 $R_1$ および $R_2$ 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、 $R_1$ および $R_2$ 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、 $C_1 \sim C_4$ 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る。

【0135】

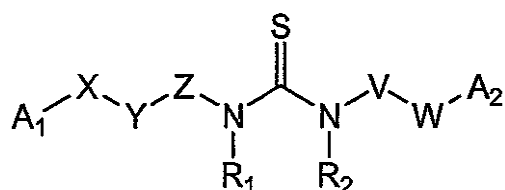
本発明はまた、上記の式のいずれかの化合物および塩を包含し、 $R_1$ および $R_2$ は、さらなるヘテロ原子を含まない5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環を形成するように結合し、この5員～7員の飽和環またはモノ不飽和環は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、および $C_1 \sim C_2$ アルコキシから独立して選択される0～3個の置換基で置換される。

【0136】

例えば、本発明は、式VII

【0137】

【化48】



式 VII

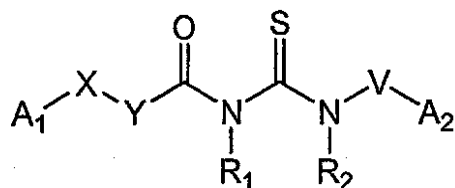
の化合物および塩を包含し、 $R_4$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、モノ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノおよびジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～2個の置換基を示す。変数 $A_1$ 、 $A_2$ 、V、W、X、Y、およびZは、式Iまたは式IAにおいて示される定義を有する。式VIIの特定の化合物において、Zはカルボニルである。

【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、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。変数 $A_1$ 、 $A_2$ 、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、 $R_1$ および $R_2$ は水素であることが好ましい。

【0140】

本発明は、式 I、I A、I I I、I V、V I、および V I I 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、I A、I I I、I V、V I、および V I I の化合物および塩を包含し、Z はイミノまたは  $C_1 \sim C_6$  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、I A、I I I、I V、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、I A、I I I、I V、V I、および V I I 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  $-CH_2-$  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、 $A_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  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、 $A_2$  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】

$A_1$  および  $A_2$  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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、および

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

30

(c)  $-GR_a$  (ここで、G は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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；

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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_2 \sim C_4$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 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、 $A_1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキ

50

ル、 $C_3 \sim C_8$  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、 $A_2$  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】

$A_2$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、および

10

(ii)  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、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、モノ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ $C_1 \sim C_4$  アルキルおよびジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、

(iii) -GR<sub>a</sub> (ここで、Gは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-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<sub>a</sub>は、 $C_3 \sim C_8$  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、 $C_1 \sim C_4$  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、 $C_1 \sim C_2$  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。

20

#### 【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、 $A_1$  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。

30

#### 【0150】

$A_1$  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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、および $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、

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

40

(c) -GR<sub>a</sub> (ここで、Gは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-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<sub>a</sub>は、C

50

$C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_7$  単環式ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  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、これらの (b) および (c) の各々は、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、 $C_2 \sim C_4$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 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  $A_1$  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 4 H - クロメニルであり、 $A_1$  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。

#### 【0152】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシ、

(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) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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

(c)  $-GR_a$ 、ここで G は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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 (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、 $C_1 - C_4$  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、 $C_1 - C_2$  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  $A_1$  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】

この実施形態において、 $A_1$  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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1-C_2$  ハロアルキル、および $C_1-C_2$  ハロアルコキシ、

(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) スルホンアミド、 $C_1-C_6$  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

(c)  $-GR_a$ 、ここでGは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2-C_4$  アルケニル、 $C_2-C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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 (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、 $C_1-C_4$  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、 $C_1-C_2$  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。

#### 【0156】

あるいは、 $A_1$  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】

(a) 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、および $C_1-C_2$  ハロアルコキシ、ならびに

(b)  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_4$  アルコキシ ( $C_1-C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、モノ-およびジ- ( $C_1-C_4$  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；そして  
(c)  $-GR_a$ 、ここでGは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$  および $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  からであり、ならびに $R_a$  は、 $C_3-C_8$  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

10

20

30

40

50

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 - ( $C_1 - C_2$  アルキル) アミノ、および  $C_1 - C_2$  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

$A_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_2 - C_7$  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、 $A_1$  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。

【0160】

(a) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシ、

(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) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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、ならびに

(c)  $-GR_a$ 、ここで  $G$  は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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。

【0161】

本発明はさらに、 $A_1$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  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】

$A_1$  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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシ；

(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) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  アルキ

10

20

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、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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。

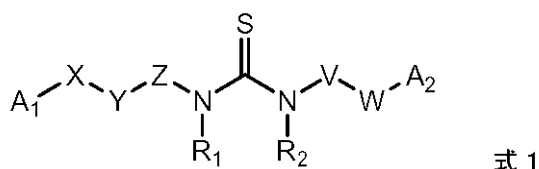
【0164】

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50】

10



式 1 において、変数  $A_1$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、および  $R_2$  は、以下のように規定される。

【0166】

$A_1$  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】

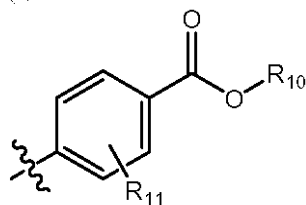
$A_2$  は、

【0168】

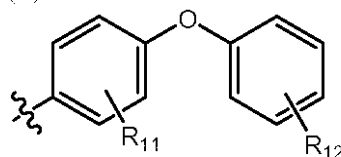
【化51】

30

(i)



(ii)

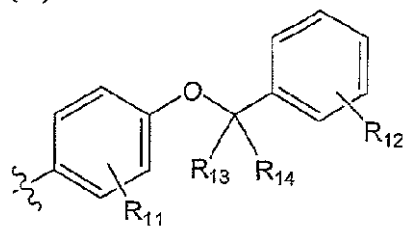


40

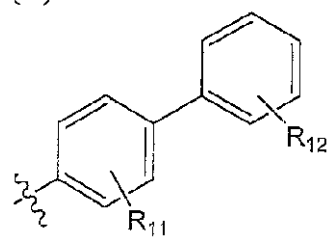
【0169】

## 【化 5 2】

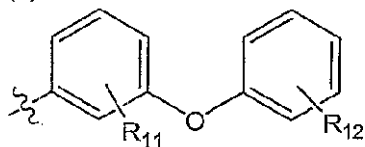
(iii)



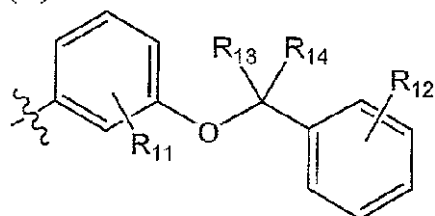
(iv)



(v)

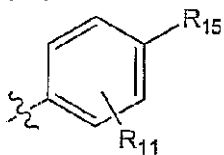


(vi)

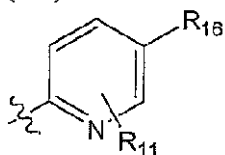


10

(vii)

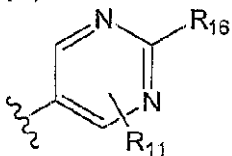


(viii)

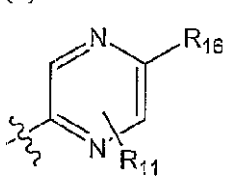


20

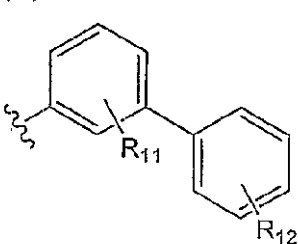
(ix)



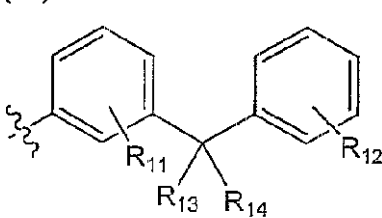
(x)



(xi)

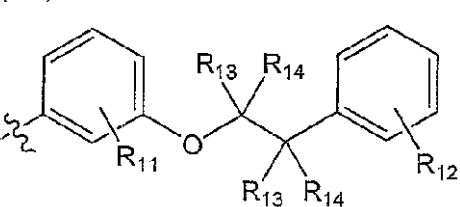


(xii)

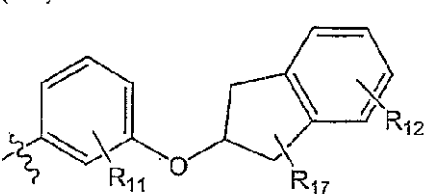


30

(xiii)



(xiv)



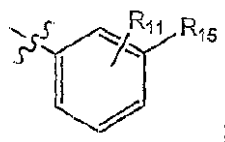
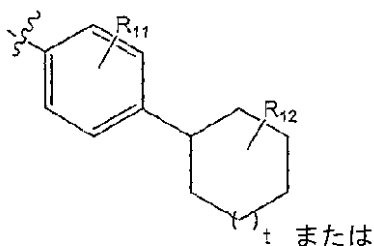
40

(xv)

(xvi)



## 【化 5 3】



である。

## 【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 $C_1 - C_6$ アルキル、または必要に応じて置換されたアリール( $C_0 - C_4$ アルキル)である。

## 【0172】

Vは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルであるか、または存在しない。

## 【0173】

Yは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 - C_6$ 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。

## 【0174】

Zは、カルボニル、チオカルボニル、イミノ、または $C_1 - C_6$ アルキルイミノである。

## 【0175】

変数tは、0または1であり；

$R_1$ および $R_2$ は、独立に水素であるか、または $R_1$ および $R_2$ は独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ 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、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立に選択された0～3個の置換基で置換されるか、または $R_1$ および $R_2$ 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、 $C_1 - C_4$ 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に選択される0～3個の置換基で置換される。

## 【0176】

$R_{10}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

## 【0177】

$R_{11}$ および $R_{12}$ の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、 $C_2 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_2$ 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0～3個の置換基を示す。

## 【0178】

$R_{13}$ および $R_{14}$ は、それぞれ生じた点で、水素および $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択される。

## 【0179】

$R_{15}$ は、 $C_4 - C_6$ アルコキシまたは $C_4 - C_6$ アルキルである。

## 【0180】

$R_{16}$ は、 $C_2 - C_6$ アルコキシまたは $C_2 - C_6$ アルキルである。

## 【 0 1 8 1 】

$R_{17}$  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。

## 【 0 1 8 2 】

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  $R_{10} \sim R_{17}$  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。

## 【 0 1 8 3 】

$A_1$  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。

## 【 0 1 8 4 】

( a ) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、- COOH、- CONH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- 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、

( 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 ) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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

( c ) - GR<sub>a</sub>、ここで G は、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> -、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - 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<sub>a</sub> 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、 $C_5 - C_1$  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。

## 【 0 1 8 5 】

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。

## 【 0 1 8 6 】

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

であるか、または存在しない。

【0187】

Yは、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルで置換された  $C_1 - C_6$  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】

$R_1$  および  $R_2$  は、独立に水素であるか、または  $R_1$  および  $R_2$  は、独立に  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、もしくは  $C_2 - C_6$  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、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシから独立に選択される0～3置換基で置換されるか、または  $R_1$  および  $R_2$  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、 $C_1 - C_4$  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に選択される0～3個の置換基で置換される。

【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  $C_1 - C_6$  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。

【0191】

本発明は、Xは、酸素であり、そしてYは、 $-CH_2-$  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、 $-CH_2CH_2-$  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、 $C_1 - C_2$  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。

【0193】

本発明は、 $R_1$  および  $R_2$  は、独立に水素、または  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルケニル、または  $C_2 - C_4$  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、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_2$  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  $R_1$  および  $R_2$  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、 $R_1$  および  $R_2$  は共に水素である。

【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、

$R_1$  および  $R_2$  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、 $C_1 - C_4$  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、 $R_1$  および  $R_2$  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、 $C_1 - C_2$  アルキル、および  $C_1 - C_2$  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。

【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、

A<sub>1</sub>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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロアルコキシであり、そして

(b)は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルボキサミド、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホンアミド、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、アリール(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)チオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルであり、そして

(c)は、-GR<sub>a</sub>であり、ここでGは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-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<sub>a</sub>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>単環式ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>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A<sub>1</sub>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、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、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロアルコキシであり、

(b)は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルボキサミド、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホンアミド、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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る。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、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、 $C_1 - C_2$  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 1 A の化合物および塩を含み、ここで  $A_1$  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  $A_1$  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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシ、ならびに

(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) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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、ならびに

40

(c)  $-GR_a$ 、ここで G は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_5 - C_1$

50

0 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、 $C_1 - C_4$ 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、 $C_1 - C_2$ 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、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシであり、

(b)は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ( $C_1 - C_4$ アルキル)、アミノ( $C_1 - C_4$ )アルキル、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ $C_1 - C_4$ アルキルであり；そして

(c)は、 $-GR_a$ であり、ここでGは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ からであり、そして $R_a$ は、 $C_3 - C_8$ 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、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_2$ アルキル)アミノ、ならびに $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ 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。

#### 【0203】

あるいは、式1または式1Aにおける $A_1$ 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、 $C_1 - C_4$ アルコキシ( $C_1 - C_4$ アルキル)、アミノ( $C_1 - C_4$ )アルキル、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、ならびにモノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択される0~3個の置換基で置換される。

#### 【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、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシであり、

(b)は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ( $C_1 - C_4$ アルキル)、アミノ( $C_1 - C_4$ )アルキル、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ $C_1 - C_4$ アルキルであり；そして

(c)は、 $-GR_a$ であり、ここでGは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ に由来し、そして $R_a$ は、 $C_3 - C_8$ 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、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ-およびジ- ( $C_1 - C_2$ アルキル)アミノ、ならびに $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ 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 1 A における  $A_1$  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、 $C_1 - C_4$  アルコキシ ( $C_1 - C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、モノ - およびジ - ( $C_1 - C_4$  アルキル) アミノ、ならびにモノ - 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、 $A_1$  が  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_2 - C_7$  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 1 A 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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシであり、

(b) は、 $C_1 - C_6$  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) スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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であり、そして

20

(c) は、 $G$  が  $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_3 - C_8$  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、 $C_1 - C_4$  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、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 1 A の化合物および塩を提供する：

$A_1$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_7$  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、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_2$  ハロアルキル、および  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシであり、

(b) は、 $C_1 - C_6$  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

50

イル、 $C_2 - C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$  アルコシカルボニル、-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)スルホンアミド、 $C_1 - C_6$  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であり、そして

(c) は、G が、 $-(CH_2)_n-$ 、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、および  $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$  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、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、およびフェニルから選択される、 $-GR_a$  である。

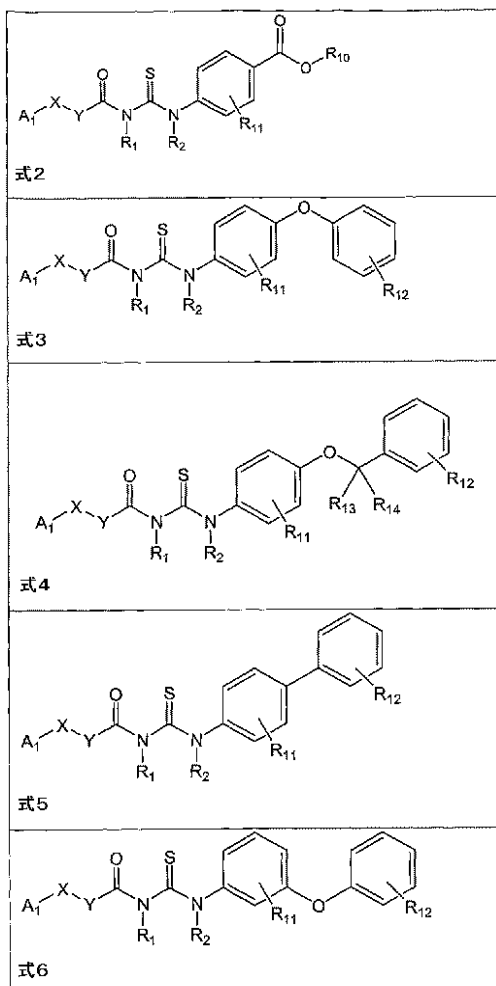
10

# 【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

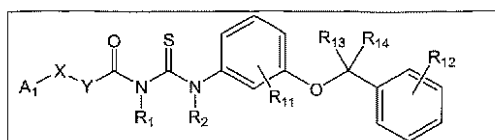
30

40

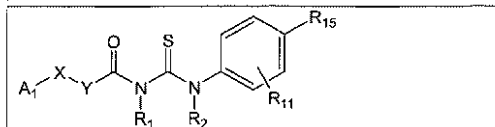
# 【0212】



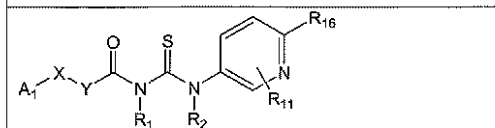
【化 5 5】



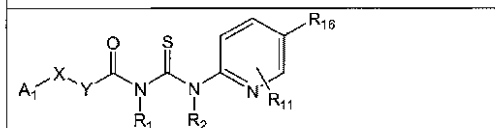
式 7



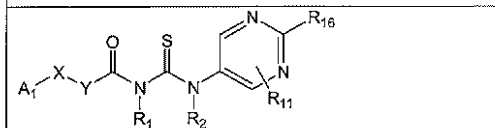
式 8



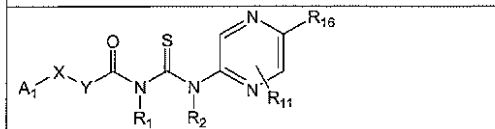
式 9



式 10



式 11



式 12

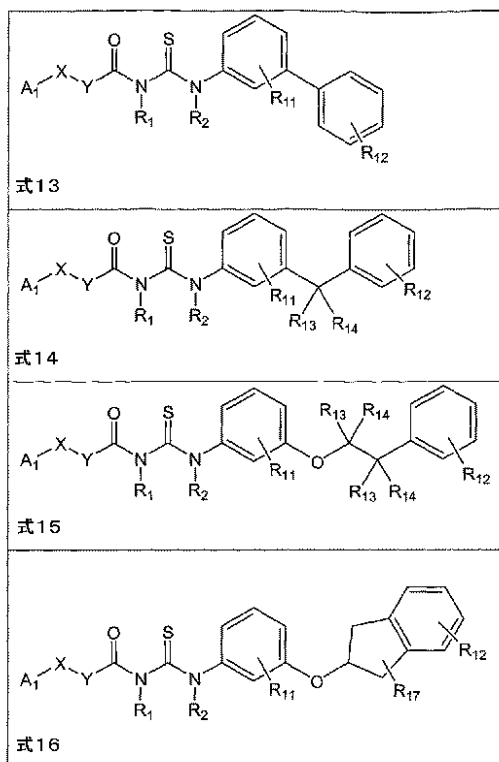
【 0 2 1 3 】

10

20

30

## 【化 5 6】



10

20

式 2 ~ 1 6 における変数  $A_1$ 、 $X$ 、および  $Y$  は、式 I、式 I A、または式 1 に記載される定義を有する。

## 【 0 2 1 4 】

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルである。

## 【 0 2 1 5 】

$R_{10}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。

## 【 0 2 1 6 】

$R_{11}$  および  $R_{12}$  の各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$  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 ~ 3 個の置換基を表す。

30

## 【 0 2 1 7 】

$R_{13}$  および  $R_{14}$  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。

## 【 0 2 1 8 】

$R_{15}$  は、 $C_4 - C_6$  アルコキシまたは  $C_4 - C_6$  アルキルを表す。

## 【 0 2 1 9 】

$R_{16}$  は、 $C_2 - C_6$  アルコキシまたは  $C_2 - C_6$  アルキルである。

40

## 【 0 2 2 0 】

$R_{17}$  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 個の置換基を表す。

## 【 0 2 2 1 】

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、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  である、式 2 ~ 1 6 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  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であるか ; あるいは  $X$  および  $Y$  が存在しない、式 2 ~ 1 6 の化合物および塩を提供する。

## 【 0 2 2 2 】

50

( $A_1$  変数)

本発明は、 $A_1$  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、 $C_1 - C_4$  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 ~ 3 個の置換基で置換される。

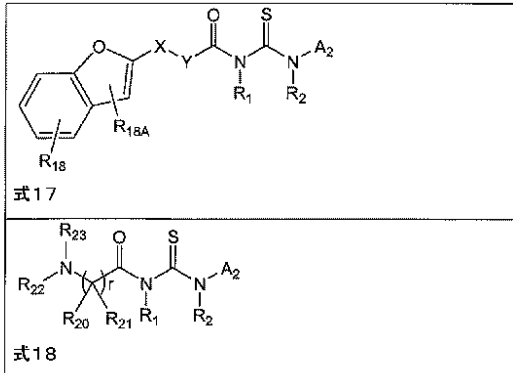
【 0 2 2 3 】

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。

【 0 2 2 4 】

【 化 5 7 】

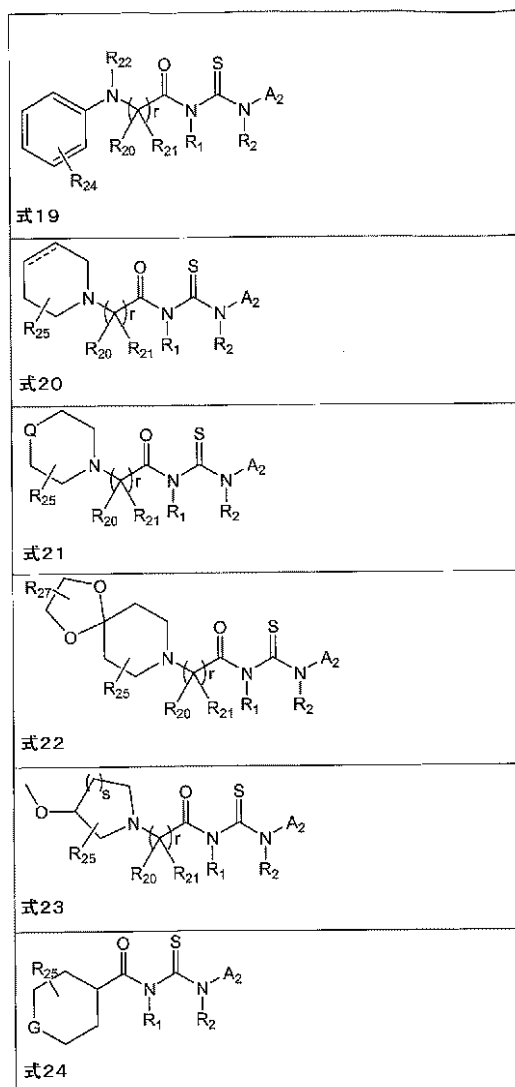
10



20

【 0 2 2 5 】

## 【化 5 8】



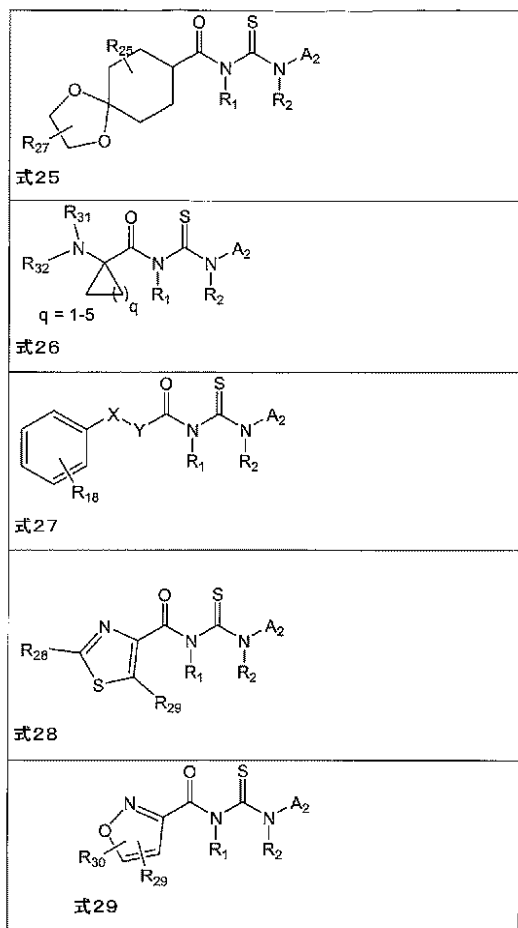
10

20

30

## 【 0 2 2 6 】

## 【化 5 9】



10

20

式 1 7 ~ 2 9 における変数  $A_1$ 、 $R_1$ 、および  $R_2$  は、式 I および I A 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  $A_1$ 、 $R_1$ 、および  $R_2$  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 1 7 ~ 2 9 の化合物について以下に記載される定義を有する。

30

## 【 0 2 2 7 】

従って、式 1 7 ~ 2 9 において、変数  $r$ 、 $s$ 、 $Q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{18A}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、および  $R_{30}$  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。

## 【 0 2 2 8 】

$s$  は、1、2、または 3 である；

$X$  および  $Y$  は存在しない；そして  $R_1$  および  $R_2$  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  $-CH_2-$  である。

40

## 【 0 2 2 9 】

$R_{18A}$  は、水素、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、または  $C_1 - C_2$  ハロアルコキシである。

## 【 0 2 3 0 】

$R_{18}$  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、 $C_1 - C_2$  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 個の置換基を表す。

## 【 0 2 3 1 】

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、 $-COOH$ 、 $-CONH$   
2、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノおよびジ ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) アミノ、モノおよびジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_2 \sim C_8$  アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシカルボニル、 $-$ モノおよびジ ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) カルボキサミド、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) カルボキサミド、モノおよびジ ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) スルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アリール ( $C_0 \sim C_4$  アルキル) チオ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィニル、および  $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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、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 ( $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、モノおよびジ ( $C_1 \sim C_6$  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 ~ 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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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、 $C_1 \sim C_2$  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 ~ 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、 $C_1 \sim C_6$  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、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、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、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る。

## 【0239】

Gは、O、S、SO<sub>2</sub>、またはNR<sub>26</sub>であり；ここで、R<sub>26</sub>は、水素であるか、またはR<sub>26</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、モノおよびジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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<sub>26</sub>であり；ここで、R<sub>26</sub>は、水素であるか、またはR<sub>26</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、モノおよびジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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。

## 【0241】

本発明は、A<sub>2</sub>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A<sub>2</sub>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A<sub>2</sub>は、式2～16には現れない。なぜなら、これらの構造の各々が、A<sub>2</sub>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、A<sub>2</sub>の位置に有する。従って、本発明は、A<sub>2</sub>が、式2～16におけるA<sub>2</sub>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。

## 【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：

A<sub>1</sub>は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、モノおよびジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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、-CH<sub>2</sub>-であり得るか、またはXおよびYは、非存在であり得る。

## 【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：

A<sub>1</sub>は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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、-CH<sub>2</sub>-であり得るか、またはXおよびYは、非存在であり得る。

## 【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：

A<sub>1</sub>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<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキ

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、 $-CH_2-$  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  $R_1$  および  $R_2$  は、両方とも、水素である：

$A_1$  が 4 - クロロフェニルである場合、 $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

10

$A_1$  が 3, 4, 5 - トリメトキシフェニルである場合、 $A_2$  は、4 - クロロフェニルではない；

$A_1$  が 3 - メチルフェニルである場合、 $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

$A_1$  が 4 - メトキシフェニルである場合； $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

$A_1$  が 2, 4 - ジクロロフェニルである場合； $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

$A_1$  が 2 - ニトロフェニルである場合； $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

20

$A_1$  がシクロプロピルである場合； $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

$A_1$  が 4 - tert - ブチル - フェニルである場合； $A_2$  は、4 - フェニルオキシフェニルではない；

$A_1$  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； $A_2$  は、4 - (4 - クロロフェニルオキシ) フェニルではない；

$A_1$  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； $A_2$  は、4 - (4 - クロロフェニルオキシ) フェニルではない；

$A_1$  がナフチルまたはチエニルである場合； $A_2$  は、4 - (4 - クロロフェニルオキシ) フェニルではない；

30

$A_1$  がフェニルである場合； $A_2$  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；

$A_1$  が 1, 5 - ジメチル - 2 - クロロ - ピロール - 3 - イルである場合、 $A_2$  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

$A_1$  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； $A_2$  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  $EC_{50}$ 、またはより好ましくは、約 1 マイクロモル濃度以下の  $EC_{50}$ ；または約 500 ナノモル濃度以下の  $EC_{50}$  を示す。

40

#### 【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

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、頬投与を介してか、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。

【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。

【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チ）；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、プロピレングリコール、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グリコール）；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。

【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、プロピレングリコール、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。

【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、Ｔｗ

10

20

30

40

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。

【0256】

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で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。

【0257】

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%～99%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25%～約50%、または5%～75%の本発明の化合物を含有する。

【0258】

（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エート、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。

【0259】

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。

【0260】

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。

【0261】

（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80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。

## 【 0 2 6 2 】

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

## 【 0 2 6 3 】

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）、または鉱油（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、蜜蝋、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

## 【 0 2 6 4 】

（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）または鉱油（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

## 【 0 2 6 5 】

（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。

## 【 0 2 6 6 】

（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

## 【 0 2 6 7 】

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。

10

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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。

40

#### 【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

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チ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、ミリスチン酸イソプロピル、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、ミリスチン酸ブチル、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、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、およびミリスチン酸ミリスチル）；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、トリアルキルアリア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、一種以上の可溶性増量剤物質（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）

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感染と関連する悪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(Albupheron)、インターフェロン-1a、IL-10、インターフェロン-1b、AMANTAD

50

INEまたはZADAXIM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。

【0288】

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、VALCYTE (バルガンシクロビル)、ペンシクロビル、ファムシクロビル、BVDU、プロアビル、FIAC、FIAU、(S)-HPMPA、(S)-HPMPC、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、AZT(ジドブジン), ddI (ジダンソシン), ddC (ザルシタビン), d4T (スタブジン), 3TC (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。

10

【0289】

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。

【0290】

20

処置の方法はまた、インビトロでHCV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、HCV感染した患者内で、インビボでHCV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。

【0291】

一日あたり体重1kgあたり約0.1mg~約140mg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0.5mg~約7g)。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1mg~約500mgの活性成分を含有する。

30

【0292】

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。

【0293】

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。

40

【0294】

(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産生するために、さらなる工程が使用され得ることを、理解する。

【実施例】

【0295】

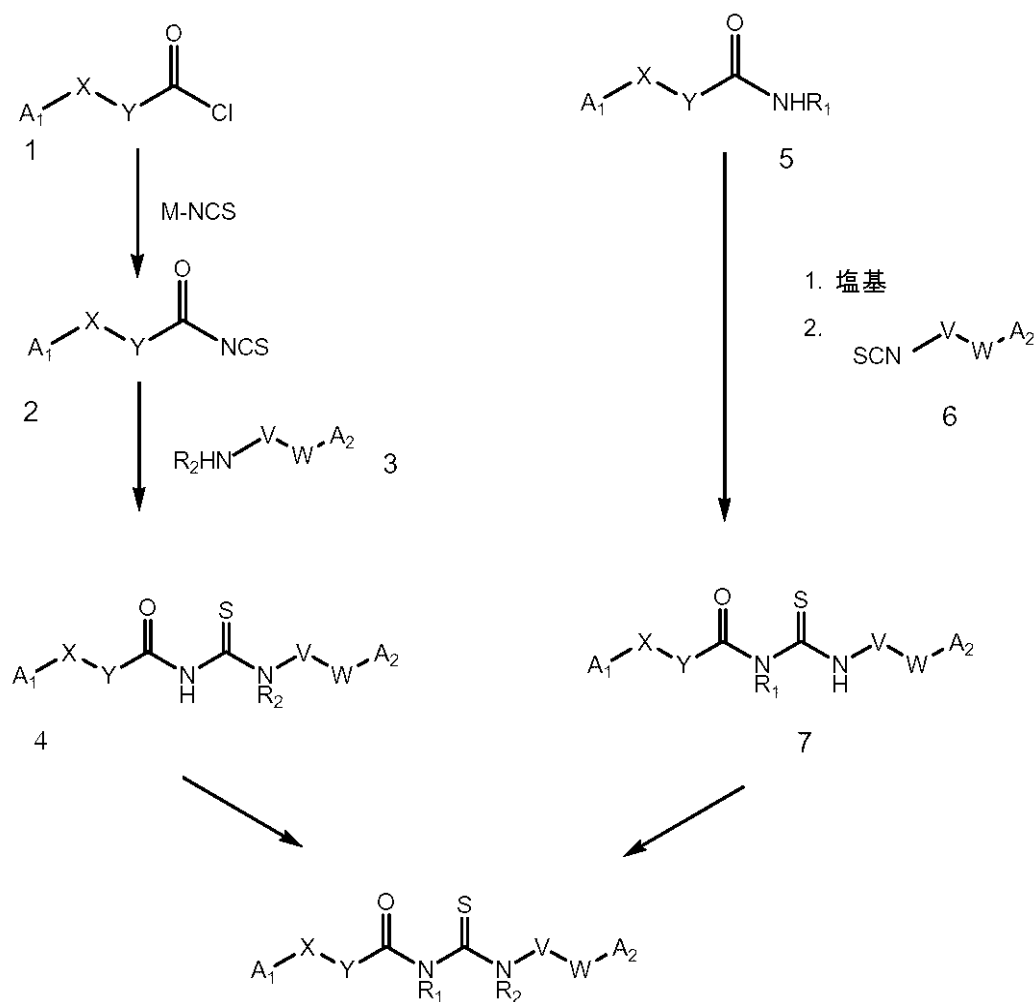
(スキーム)

(スキームI)

50

【 0 2 9 6 】

【 化 6 0 】



一般式 I、ここで、Z はカルボニルである

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 ( $R_2 = H$ ) 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 ( $R_1 = H$ ) 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。

【 0 2 9 7 】

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ン、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、ニ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。



## 【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に行なう。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にし得る。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。

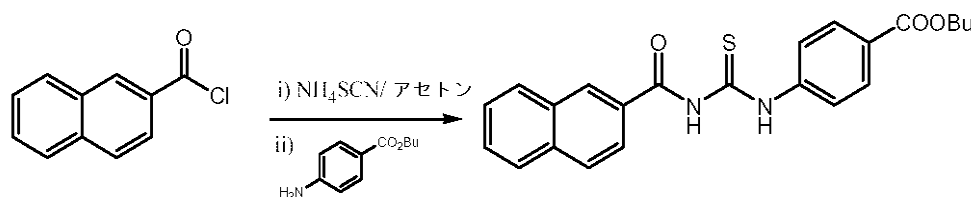
10

## 【0300】

(実施例1.4-[3-(ナフタレン-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(190mg、1mmol)をアンモニウムチオシアネート(200mg、約3mmol)のアセトン溶液(5ml)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(180mg、0.93mmol)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(2×5ml)で洗浄し、その後、アセトン/ヘキサン(3:1)(2×10ml)で洗浄し、乾燥させる。

## 【0302】

この生成物(140mg)を、NMR(Bruker、300MHz)およびMSにより特徴付ける。NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): 0.99(t, J=7.5Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.49(m, J=7.5Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.77(m, J=7.5Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.34(t, J=7.5Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.65(m, 2H, ナフチル), 7.92(m, 4H, ナフチル), 7.99(d, 2H, J=8.4Hz, 1H, ナフチル), 8.10(d, 2H, J=8.4Hz), 8.43(d, 1H, J=1.2Hz), 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

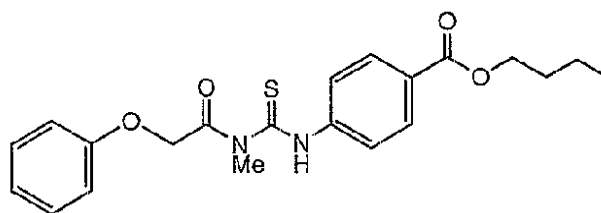
## 【0303】

(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(0.55mLの1.0N溶液)を、THF(5mL)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 ( acyl thiourea ) が、黄色の油 ( 20 mg ) として得られる。

【 0305 】

NMR (  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub> ) : 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 )。

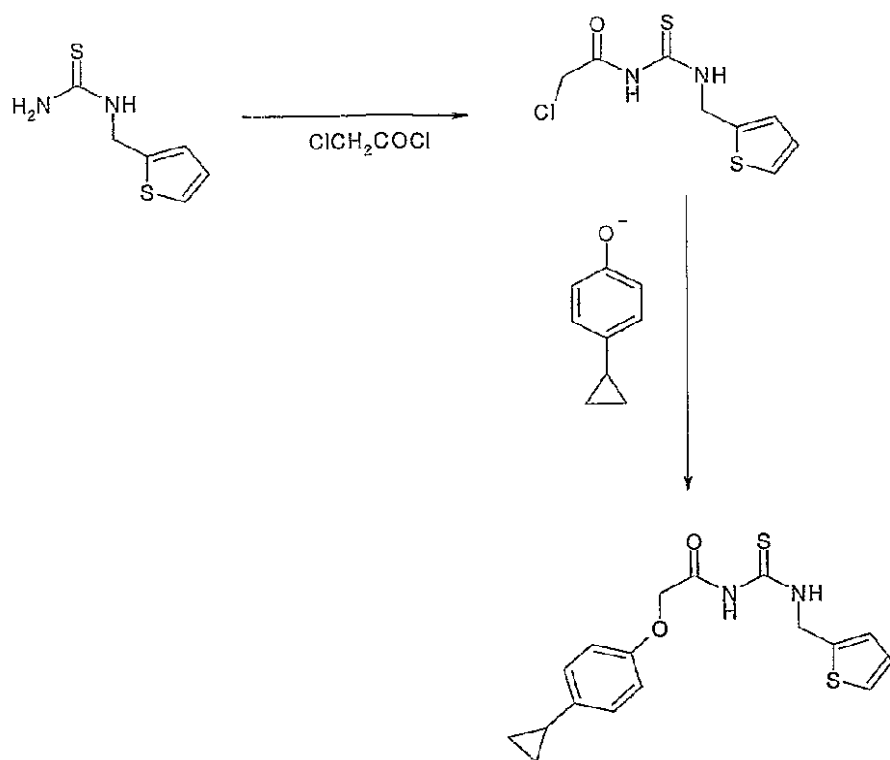
10

【 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 】



20

30

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 - トルエンシルホネート ( トシレート ) および p - ブロモベンゼンシ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*-CF<sub>3</sub>、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】

表 I

化合物 番号	構造	名称
4		4-[3-メチル-3-(2-ortho-tert-ブチルオキシ-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-m-tert-ブチルオキシ-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-p-tert-ブチルオキシ-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-アセチル)-チオ尿素

【0312】

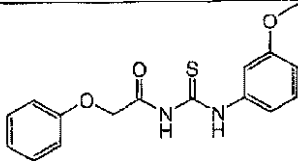
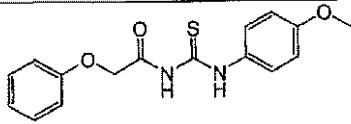
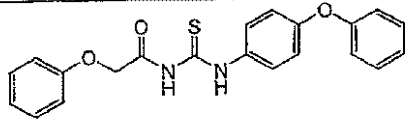
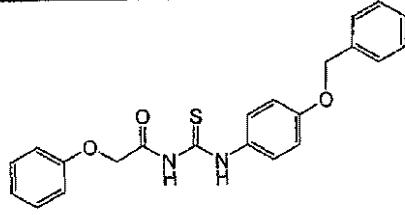
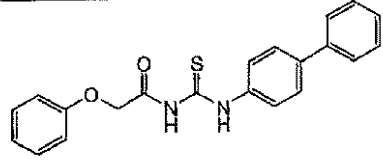
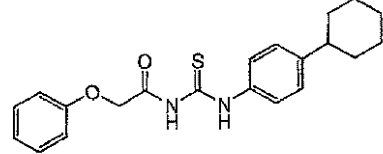
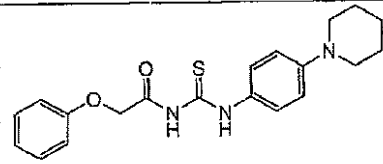
10

20

30

40

## 【化 6 5】

化合物 番号	構造	名称
10		1-(3-メトキシーフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
11		1-(4-メトキシーフェニル)-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-シクロヘキシルフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
16		1-[(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

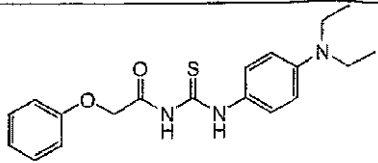
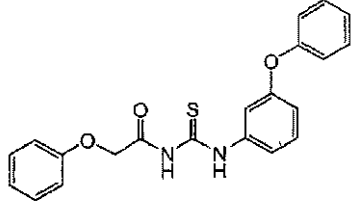
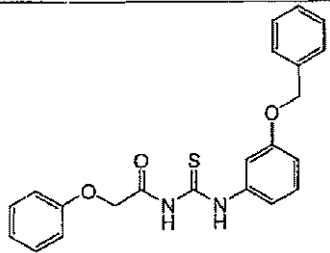
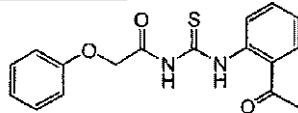
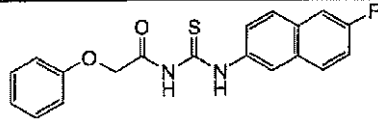
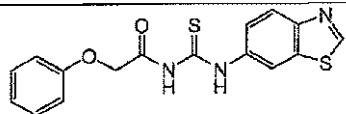
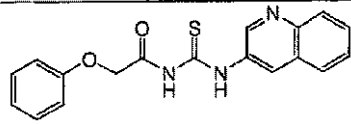
10

20

30

## 【 0 3 1 3 】

## 【化 6 6】

化合物 番号	構造	名称
17		1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
18		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(3-フェノキシーフェニル)-チオ尿素
19		1-(3-ベンジルオキシーフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)-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-フェノキシアセチル)-チオ尿素
23		1-(2-フェノキシアセチル)-3-キノリン-3-イル-チオ尿素

10

20

30

## 【0 3 1 4】

## 【化 6 7】

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-シアノフェニル)チオ尿素
25		1-(2-ヒドロキシーベンゾイル)-3-(3-フェノキシーフェニル)-チオ尿素
26		1-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-3-(3-フェノキシーフェニル)-チオ尿素
27		1-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-3-(3-ベンジロキシーフェニル)-チオ尿素
28		1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-3-(3-ベンジロキシーフェニル)-チオ尿素
29		1-(3-ベンジロキシーフェニル)-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-フェノキシーフェニル)-チオ尿素
31		1-(5-フルオロベンゾフラン-2-カルボチロイル)-3-(4-フェノキシーフェニル)-チオ尿素

10

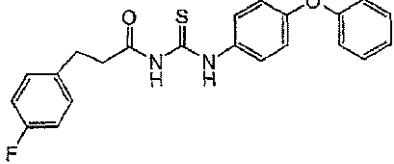
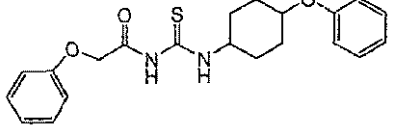
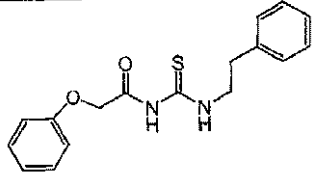
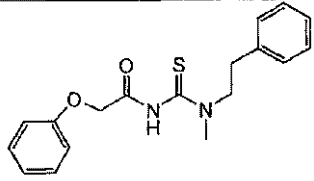
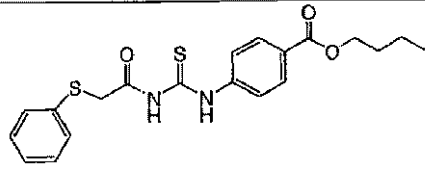
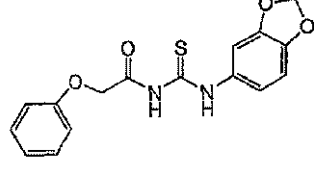
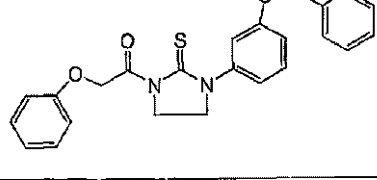
20

30

40

## 【 0 3 1 5 】

## 【化 6 8】

化合物 番号	構造	名称
32		1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(4-フェノキシフェニル)-チオ尿素
33		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-フェノキシシクロヘキシル)-チオ尿素
34		1-フェネチル-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
35		1-メチル-1-フェネチル-3-(2-フェノキシアセチル)-チオ尿素
36		4-[3-(2-(フェニルスルファニル)-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]ジオキサオール-5-イル-3-(2-フェノキシアセチル)-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-フェノキシアセトン

## 【 0 3 1 6 】

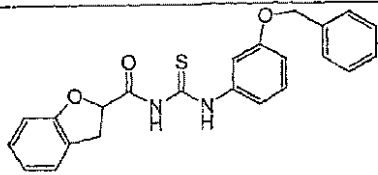
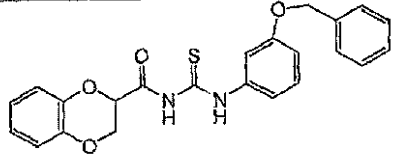
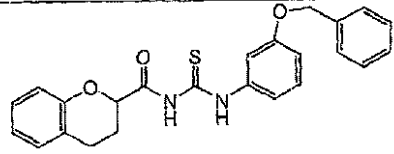
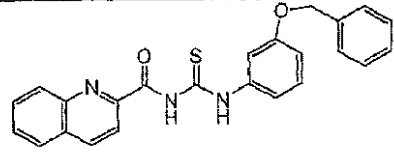
10

20

30

40

## 【化 6 9】

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-ジヒドロベンゾ[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

本発明のさらなる化合物を表 I I に開示する。表 I I は、多くの化合物についての分析データを含む。保持時間 (t<sub>R</sub>) 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 2.5 ml / 分で使用した。全ての HPLC / MS 分析データを、波長 220 nm 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。

30

【 0 3 1 7 】

( 表 2 )

【 0 3 1 8 】



## 【化 70】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
43		1-(フラン-2-カルボニル)-3-(4-ベンゾ[d]チアゾール-2-イル-フェニル)-チオ尿素	
44		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-[5-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2-メチル]フェニルチオ尿素	
45		1-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)フェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	
46		1-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニル)-3-プロピオニルチオ尿素	

10

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-(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)-チオ尿素	
48		1-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]-カルボニル]-3-(4-イソプロピルフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.47 分 MS (APCI) $m/z$ 414.1 [M+H] <sup>+</sup>
49		4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (IR) = 2.37 分 MS (APCI) $m/z$ 387.1 [M+H] <sup>+</sup>
50		4-(3-アセチルチオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (IR) = 1.90 分 MS (APCI) $m/z$ 295.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (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). +

30

40

50

【 0 3 2 0 】

【 化 7 2 】

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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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

【 0 3 2 1 】

【 化 7 3 】

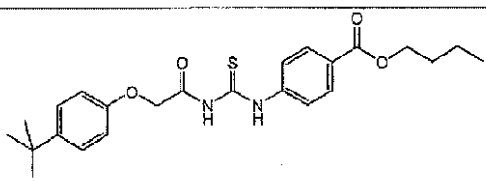
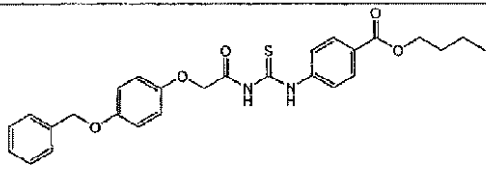
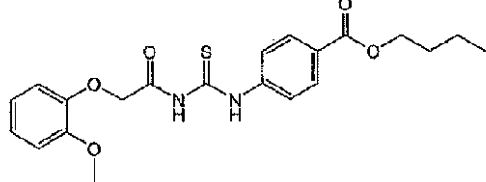
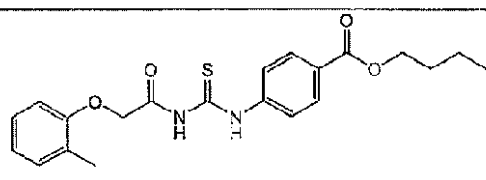
化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
55		エチル2-(4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオウレイド)フェニル)アセテート	
56		4-(3-(2-フェノキシアセチル)チオウレイド)安息香酸 エチル	
57		4-(3-(2-メトキシアセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.08 分 MS (APCI) m/z 325.1 [M+H] <sup>+</sup>
58		4-(3-(2-(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.83 分 MS (APCI) m/z 455.1 [M+H] <sup>+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

30

40

【 0 3 2 2 】

## 【化 7 4】

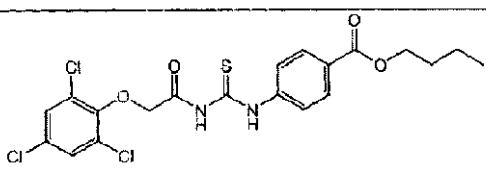
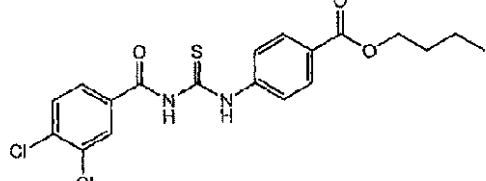
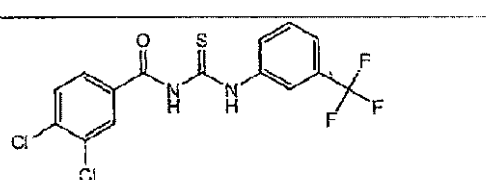
化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
59		4-(3-(2-(4-tert-ブチルフェノキシ)アセチルチオウレイド)安息香酸ブチル	
60		4-(3-(2-(ベンジルオキシ)フェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.73 分 MS (APCI) m/z 493.2 [M+H] <sup>+</sup>
61		4-(3-(2-(2-メトキシフェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.48 分 MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] <sup>+</sup>
62		4-(3-(2-(o-トリフルオロアセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.63 分 MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

## 【 0 3 2 3 】

## 【化 7 5】

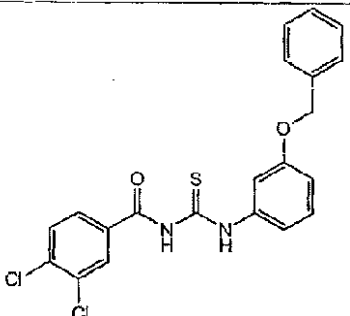
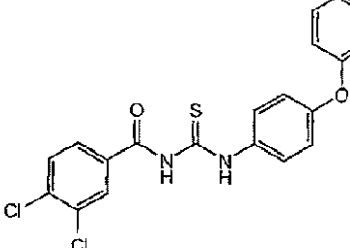
化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
63		4-(3-(2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) m/z 491.0 [M+H] <sup>+</sup>
64		4-(3-(3,4-ジクロロフェニル)カルボニル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.86 分 MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] <sup>+</sup>
65		1-(3,4-ジクロロフェニル)カルボニル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.51 分 MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] <sup>+</sup>

30

40

## 【 0 3 2 4 】

## 【化 7 6】

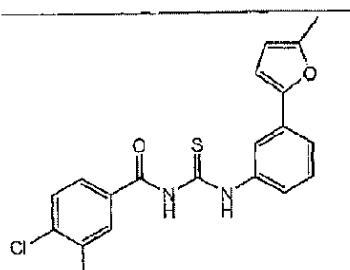
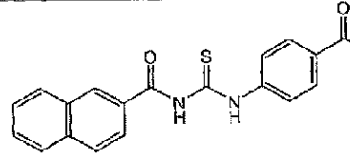
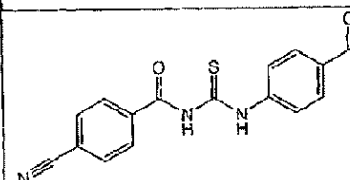
化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
66		1-(3,4-ジクロロフェニル)カルボニル)-3-(3-ベンゾキシフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.77 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup>
67		1-(3,4-ジクロロフェニル)カルボニル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.78 分 MS (APCI) m/z 419.0 [M+H] <sup>+</sup>

10

## 【 0 3 2 5 】

## 【化 7 7】

20

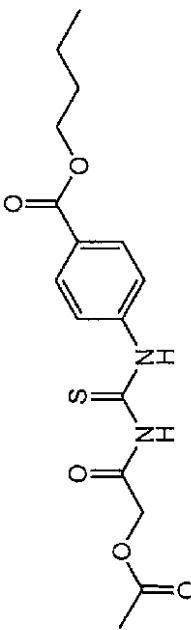
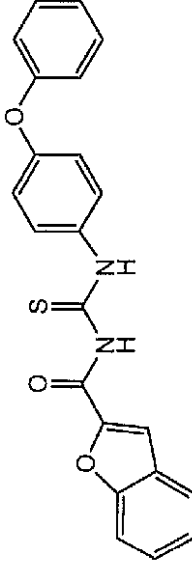
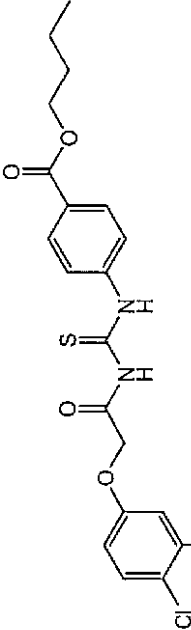
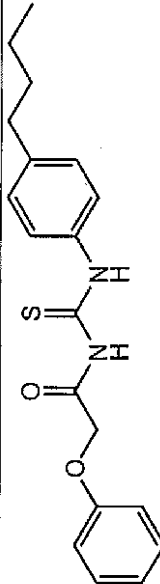
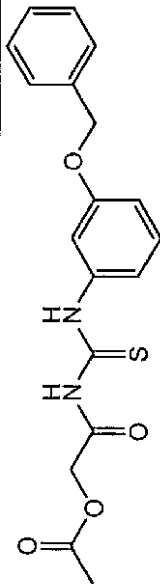
化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
68		1-(3,4-ジフルオロフェニル)カルボニル)-3-(3-(5-メチルフuran-2-イル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.30 分 MS (APCI) m/z 413.1 [M+H] <sup>+</sup>
69		4-(3-(ナフト-2-イル)カルボニル)チオウレイド)安息香酸ブチル	HPLC (tR) = 2.80 分 MS (APCI) m/z 407.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 0.99 (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] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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

## 【 0 3 2 6 】

【化 7 8】

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-(メチルアセテート)カルボニル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 1.91 分 MS (APCI) m/z 353.1 [M+H] <sup>+</sup>
72		1-((ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(フェノキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.58 分 MS (APCI) m/z 388.9 [M+H] <sup>+</sup>
73		ブチル4-(3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] <sup>+</sup>
74		1-(4-ブチルフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.54 分 MS (APCI) m/z 343.1 [M+H] <sup>+</sup>
75		(アミノ-3-(ベンジロキシ)フェニル)メタンチオカルバミル)メチルアセテート	HPLC (tR) = 1.85 分 MS (APCI) m/z 359.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 2 7 】

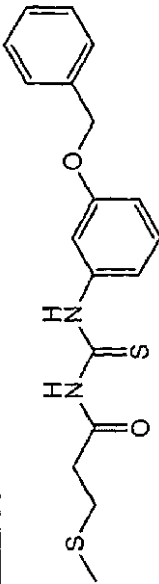
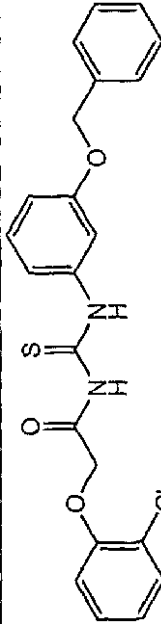
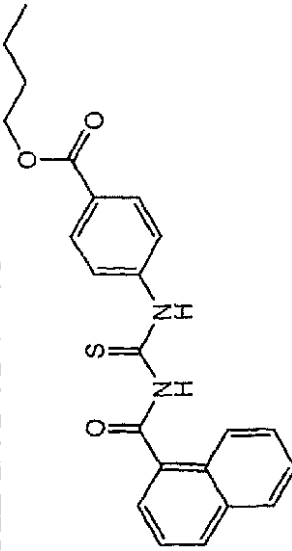
10

20

30

40

【化 7 9】

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-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.09 分 MS (APCI) m/z 361.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)アセチル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.41 分 MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.65 分 MS (APCI) m/z 407.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 2 8 】

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-(4-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-N-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)acetamide	HPLC (tR) = 2.05 分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] <sup>+</sup>
80		4-(4-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-N-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)acetamide	HPLC (tR) = 2.13 分 MS (APCI) m/z 369.2 [M+H] <sup>+</sup>
81		(S)-1-(4-(4-cyclohexylphenyl)phenyl)-N-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)acetamide	HPLC (tR) = 2.66 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 2 9】

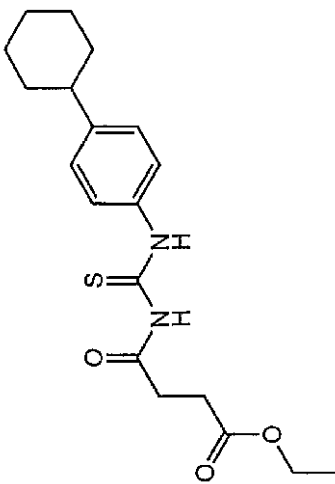
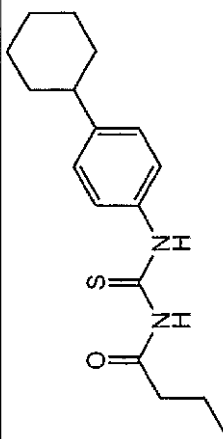
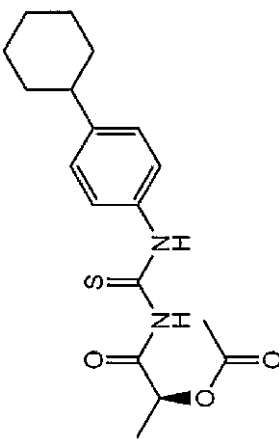
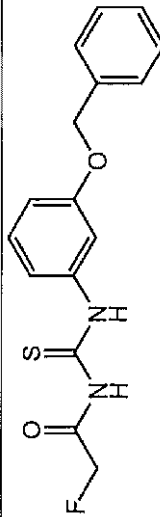
10

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-シクロヘキシルフェニル)メタンチオカルバモイル)プロパノエート	HPLC (tR) = 2.45分 MS (APCI) m/z 363.2 [M+H] <sup>+</sup>
83		1-プロチリル-3-(4-シクロヘキシルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.67分 MS (APCI) m/z 305.2 [M+H] <sup>+</sup>
84		(S)-1-(アミノN-(4-シクロヘキシルフェニル)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] <sup>+</sup>
85		1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.68分 MS (APCI) m/z 317.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 0 】

10

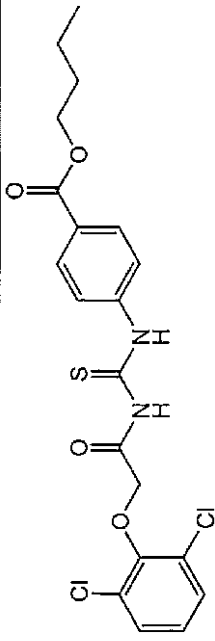
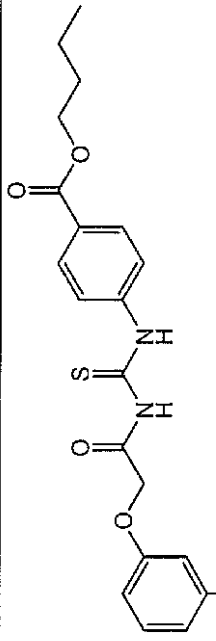
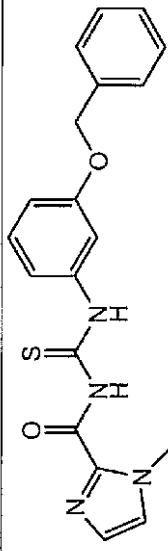
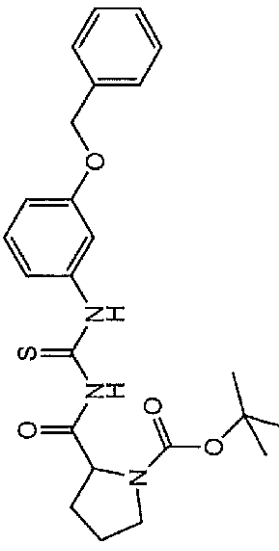
20

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-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセチル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.86 分 MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] <sup>+</sup>
87		ブチル4-(3-(2-(2-(3-メトキシフェノキシ)アセチル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.37 分 MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] <sup>+</sup>
88		1-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)カルボニル]-3-(3-ベンゾキシ-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.16 分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] <sup>+</sup>
89		tert-ブチル2-(アミノ-N-(3-(ベンゾキシ)フェニル)メタンチオカルバモイル)ピロリドン-1-カルボキシレート	HPLC (tR) = 2.27 分 MS (APCI) m/z 456.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 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 (tR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] <sup>+</sup>
91		ブチル4-(3-(1-(ピロリジン-1- -イル)カルボニル)チオウレイ ド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 1.05 分 MS (APCI) m/z 350.2 [M+H] <sup>+</sup>
92			HPLC (tR) = 2.33 分 MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] <sup>+</sup>
93		ブチル4-(3-(1-(1-メチル- ベンゾフラン-2-イル)カルボ ニル)チオウレイド)ベンゾエ ート	HPLC (tR) = 3.23 分 MS (APCI) m/z 411.0 [M+H] <sup>+</sup>
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 (tR) = 3.02 min MS (APCI) m/z 371.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 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-(ペンチルオキシ)フェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.56 分 MS (APCI) m/z 373.2 [M+H] <sup>+</sup>
96		1-((ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.91 分 MS (APCI) m/z 383.2 [M+H] <sup>+</sup>
97		1-(4-ペンチルフェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.79 分 MS (APCI) m/z 357.2 [M+H] <sup>+</sup>
98		1-((ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.17 分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] <sup>+</sup>
99		1-((ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.71 分 MS (APCI) m/z 369.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 3 】

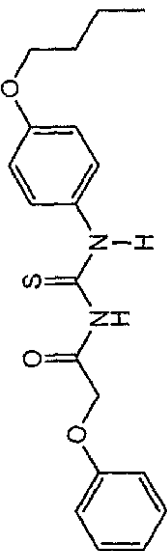
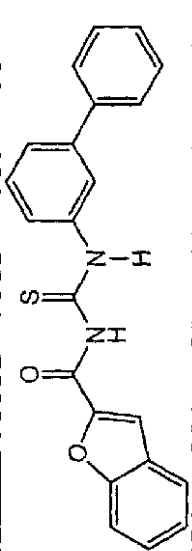
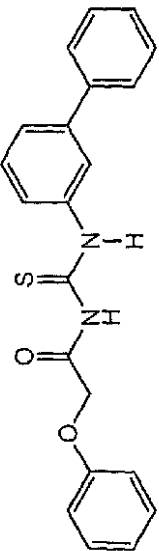
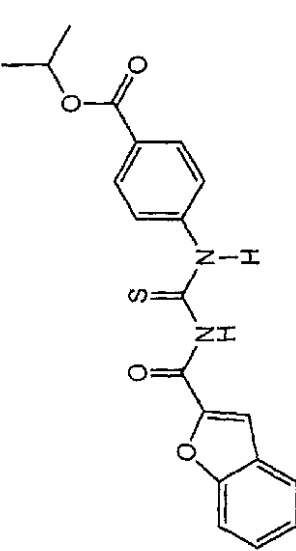
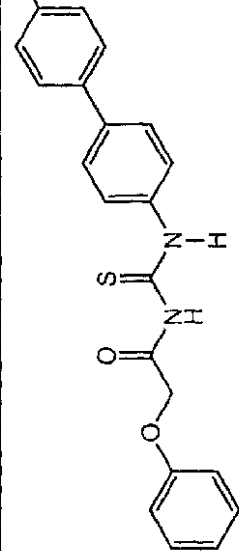
10

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-ブトキシフェニル)-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.37分 MS (APCI) m/z 359.2 [M+H] <sup>+</sup>
101		1-((4-ブトキシフェニル)-2-フェニル-3-(2-フェノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.63分 MS (APCI) m/z 373.1 [M+H] <sup>+</sup>
102		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-フェニル)-3-(4-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.31分 MS (APCI) m/z 363.1 [M+H] <sup>+</sup>
103		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-フェニル)-3-(4-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.55分 MS (APCI) m/z 383.1 [M+H] <sup>+</sup>
104		1-(2-フェノキシアセチル)-3-(4-フェニル)-3-(4-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.35分 MS (APCI) m/z 381.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 4 】

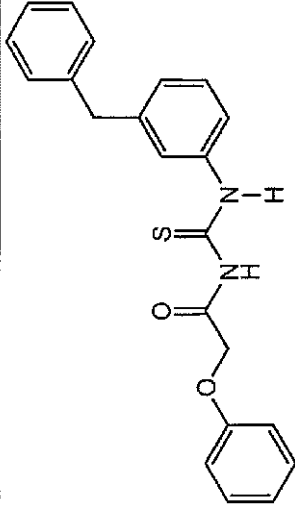
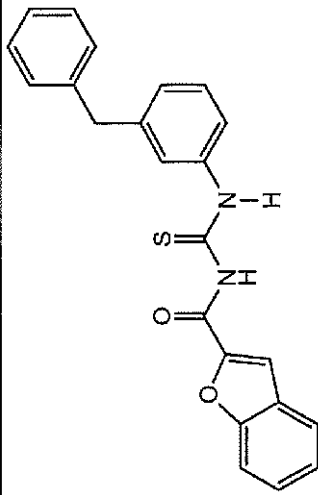
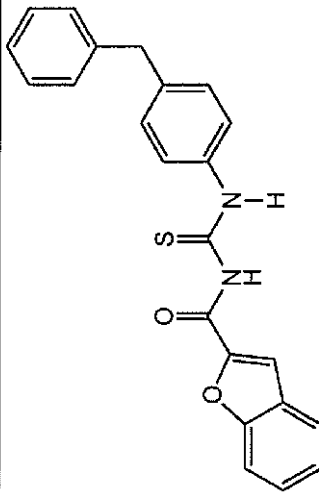
10

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-(ベンジルフェニル)- 3-(2-フェノキシアセチル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z 377.2 [M+H] <sup>+</sup>
106		1-((ベンゾフラン-2-イル -カルボニル)-3-(3-ベン ジル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z 387.0 [M+H] <sup>+</sup>
107		1-((ベンゾフラン-2-イル -カルボニル)-3-(4-ベ ンジル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.67 分 MS (APCI) m/z 387.0 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 5 】

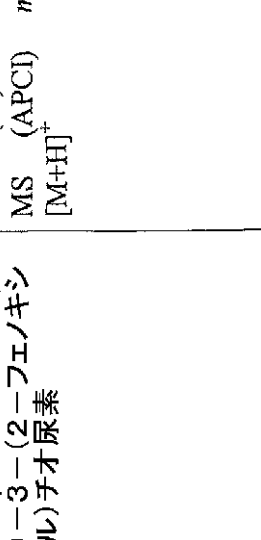
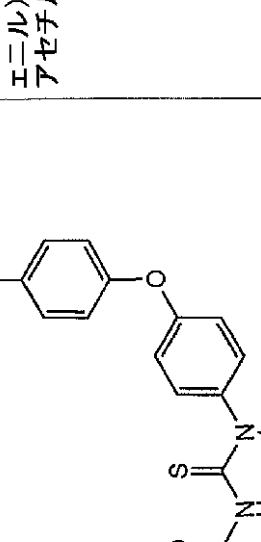
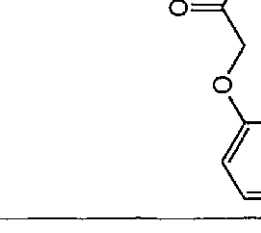
10

20

30

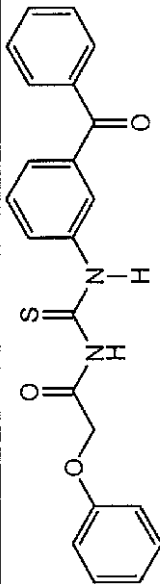
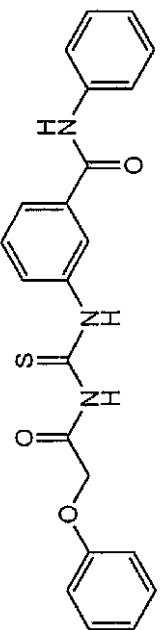
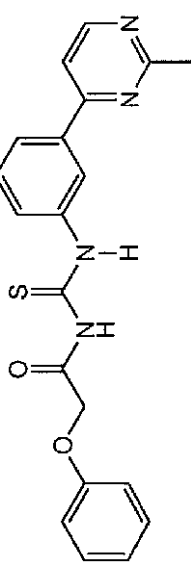
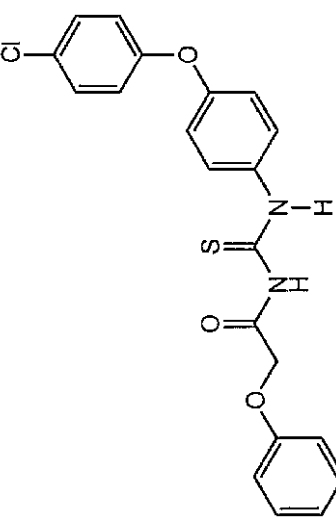
40

【 0 3 3 6 】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
108		1-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルエチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.46 分 MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup> 393.1
109		イソブチル4-(3-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)チオウレイドベンゾエート	HPLC (tR) = 2.79 分 MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup> 397.2
110		イソブチル4-(3-(2-フェニルエチル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup> 387.1

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-(フェニルメタン)フェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.09分 MS (APCI) m/z 391.1 [M+H] <sup>+</sup>
112		1-(3-(フェニルカルバモイル)フェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.91分 MS (APCI) m/z 406.1 [M+H] <sup>+</sup>
113		1-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.53分 MS (APCI) m/z 379.1 [M+H] <sup>+</sup>
114		1-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(2-フェノキシセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.51分 MS (APCI) m/z 413.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 7 】

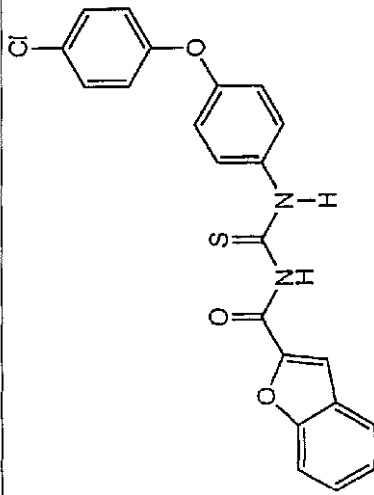
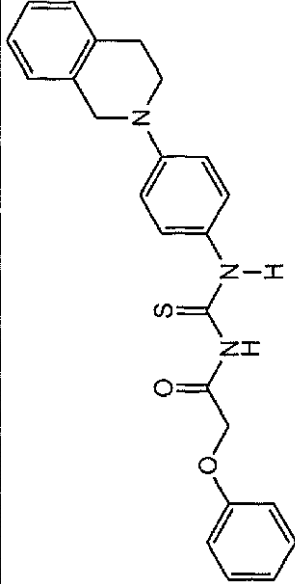
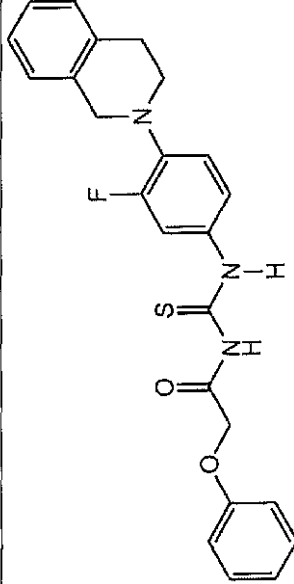
10

20

30

40

【化 8 9】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
115		1-((ベンゾフラン-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/z 423.1 [M+H] <sup>+</sup>
116		1-(4-(3, 4-ジヒドロイソ キノリン-2(1H)-イル)フェ ニル)-3-(2-フェノキシア セチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.07分 MS (APCI) m/z 418.1 [M+H] <sup>+</sup>
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 ノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.49分 MS (APCI) m/z 436.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 8 】

10

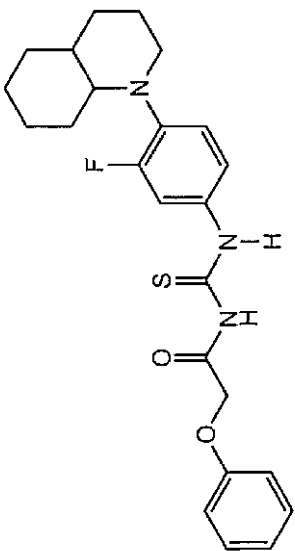
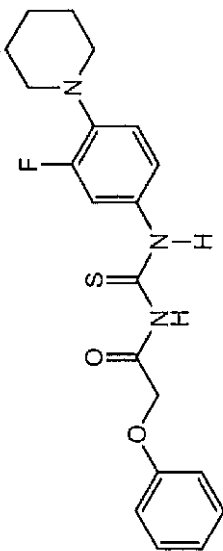
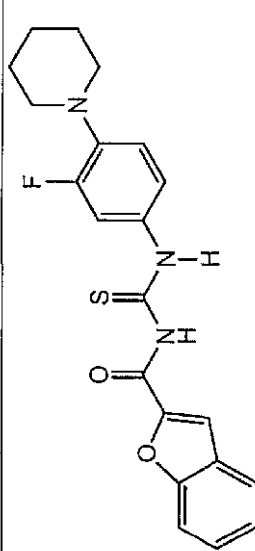
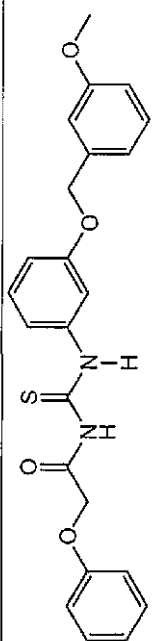
20

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-4-(オクタ ヒドロキノリン-1(2H)- フェニル)-3-(2-フェノキシ アセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.72 分 MS (APCI) m/z 442.2 [M+H] <sup>+</sup>
119		1-(3-フルオロ-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	HPLC (tR) = 1.79 分 MS (APCI) m/z 389.0 [M+H] <sup>+</sup>
120		1-((ベンゾフラン-2-イル -カルボニル)-3-(3-フル オロ-4-(ピペリジン-1-イ ル)フェニル)-フェニル)チオ 尿素	HPLC (tR) = 2.05 分 MS (APCI) m/z 398.1 [M+H] <sup>+</sup>
121		1-(3-(3-メトキシベンジル オキシ)フェニル)-3-(2-フ エノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.27 分 MS (APCI) m/z 423.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 3 9 】

10

20

30

40

【化 9 1】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
122		1-((ベンゾフラン-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) = 2.54 分 MS (APCI) m/z 433.2 [M+H] <sup>+</sup>
123		1-(3-(2-メトキシベンジル オキシ)フェニル)-3-(2-フ エノキシアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.30 分 MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] <sup>+</sup>
124		1-((ベンゾフラン-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) = 2.60 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup>
125		1-(3-(4-メトキシベンジ ルオキシ)-3-(2-フェノキ シアセチル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.25 分 MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] <sup>+</sup>
126		1-((ベンゾフラン-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	

【 0 3 4 0 】

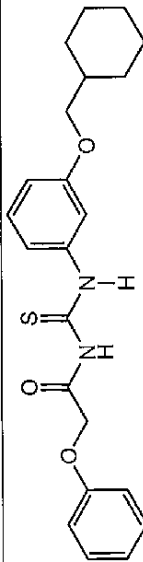
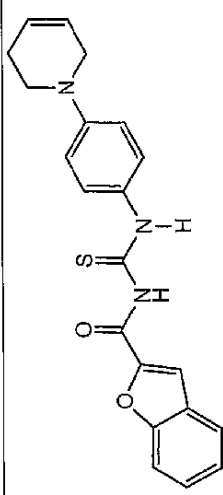
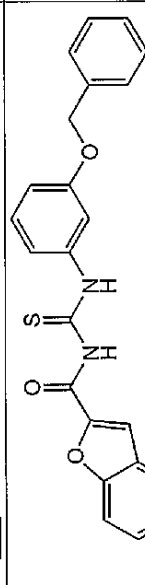
10

20

30

40

【化 9 2】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
127		1-(3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)-3-(2-フェノキシエチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.92 分 MS (APCI) $m/z$ 399.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm): 12.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 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-(3-(4-(5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル))フェニル)-チオ尿素	HPLC (IR) = 1.53 分 MS (APCI) $m/z$ 378.2 [M+H] <sup>+</sup>
129		1-(5-メトキシ-2-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-(3-(3-ベンジルオキシフェニル)-チオ尿素	HPLC (IR) = 2.6 分 MS (APCI) $m/z$ 433.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 1 】

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)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 3.06 分 MS (APCI) m/z 431.1 [M+H] <sup>+</sup>
131		1-(7-メトキシ-ベンゾフラン-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)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.56 分 MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup>
132		1-(2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2- イル-カルボニル)-3-(3-(3- メトキシベンジルオキシ)フェニル)- フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.60 分 MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 477.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )

【 0 3 4 2】

10

20

30

40

【化 9 4】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
			$\delta$ (ppm): 4.43 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.87-7.27 (m, 9H), 7.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.91 (s, 1H).
134		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)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.23 分 MS (APCI) $m/z$ 378.2 [M+H] <sup>+</sup>
135		1-(4-オキソ-4H-クロメン-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) = 1.94 分 MS (APCI) $m/z$ 430.5 [M+H] <sup>+</sup>
136		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)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.58 分 MS (APCI) $m/z$ 378.2 [M+H] <sup>+</sup>
137		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)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.28 分 MS (APCI) $m/z$ 363.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 3 】

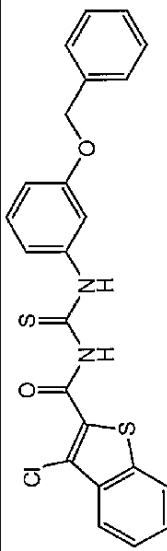
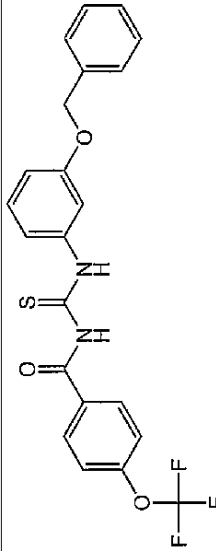
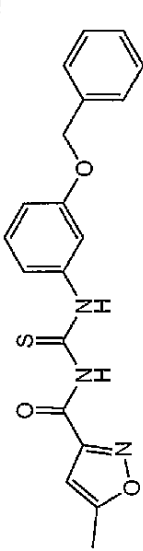
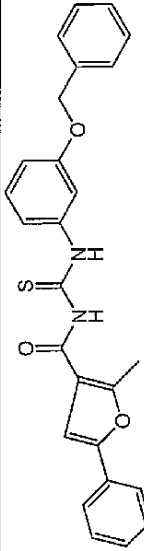
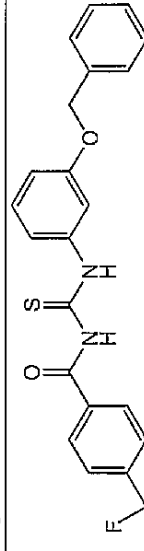
10

20

30

40

【化 9 5】

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-ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-イル-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.21 分 MS (APCI) $m/z$ 453.0 [M+H] <sup>+</sup>
139		1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル-カルボニル)-3-(3-エ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) $m/z$ 447.1 [M+H] <sup>+</sup>
140		1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.25 分 MS (APCI) $m/z$ 368.1 [M+H] <sup>+</sup>
141		1-(2-メチル-5-フェニル-フラン-3-イル-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.12 分 MS (APCI) $m/z$ 443.1 [M+H] <sup>+</sup>
142		1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル-カルボニル)-3-(3-エトキシベンジルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.46 分 MS (APCI) $m/z$ 431.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 4 】

10

20

30

40

【化 9 6】

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 - ベンゾ [b]チオフェン-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 (tR) = 3.11 分 MS (APCI) m/z 439.1 [M+H] <sup>+</sup>
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/z 433.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)
145		1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-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	HPLC (tR) = 2.11 分 MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] <sup>+</sup>
146		1-(5-メチルイソキサゾール-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) = 2.23 分 MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] <sup>+</sup>
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/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 5 】

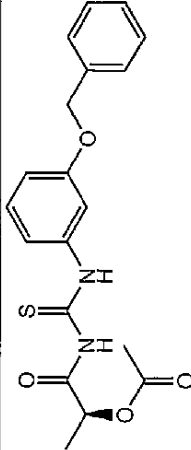
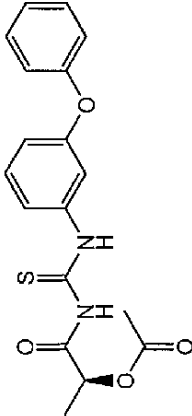
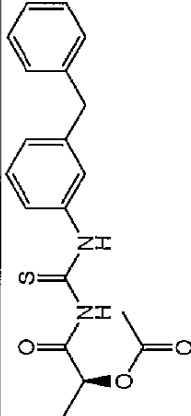
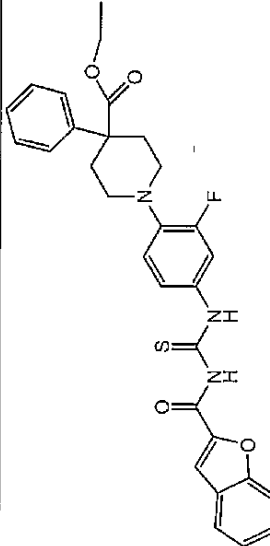
10

20

30

40

【化 9 7】

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-(ベンジルオキシ)フェニル)メタンチオカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (IR) = 1.97 分 MS (APCI) $m/z$ 373.2 [M+H] <sup>+</sup>
149		(S)-1-(アミノ-N-(3-フェノキシフェニル)メタンチオカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (IR) = 1.97 分 MS (APCI) $m/z$ 359.1 [M+H] <sup>+</sup>
150		(S)-1-(アミノ-N-(3-ベンジルフェニル)メタンチオカルバモイル)エチルアセテート	HPLC (IR) = 1.97 分 MS (APCI) $m/z$ 357.2 [M+H] <sup>+</sup>
151		エチル 1-(2-フルオロ-4-(3-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)チオウレイド)フェニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボキシレート	HPLC (IR) = 2.88 分 MS (APCI) $m/z$ 546.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 6 】

10

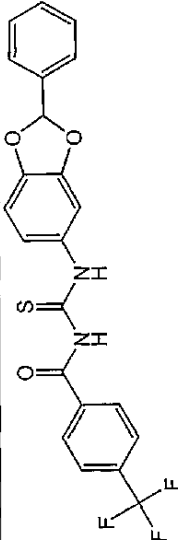
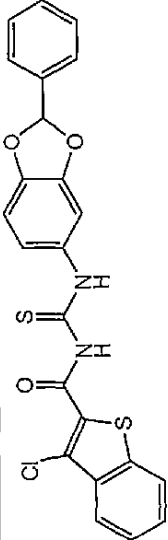
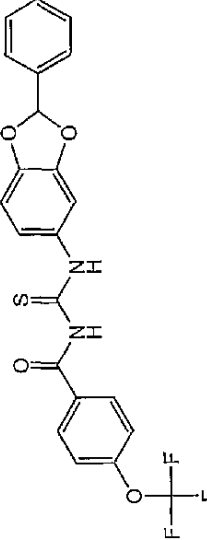
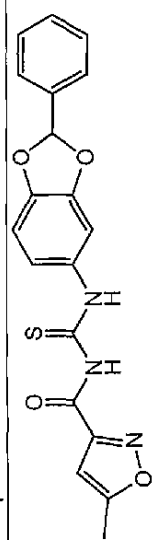
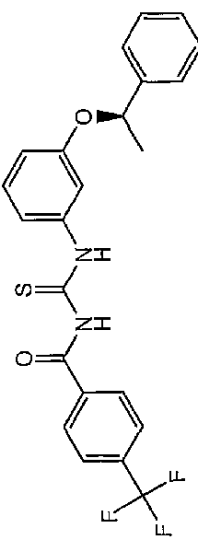
20

30

40



【化 9 8】

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)- カルボニル)-3-(2- フェニルベンゾ[d][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] <sup>+</sup>
153		1-(3-クロロ- メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル- カルボニル)-3-(2- フェニルベンゾ[d][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] <sup>+</sup>
154		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル- カルボニル)-3-(2- フェニルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6- イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.45 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] <sup>+</sup>
155		1-(5-メチルインキキサゾール-3-イル- カルボニル)-3-(2- フェニルベンゾ[d][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] <sup>+</sup>
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- カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.50 分 MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 7 】

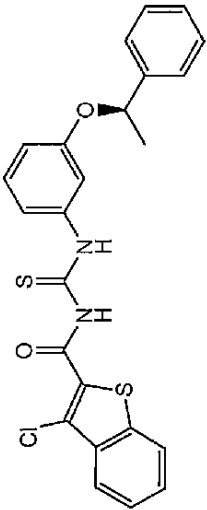
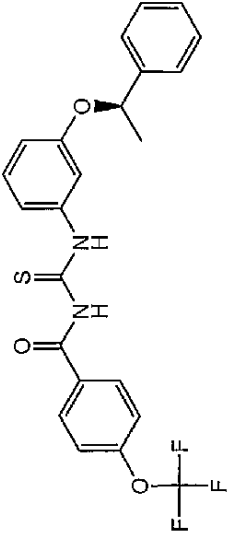
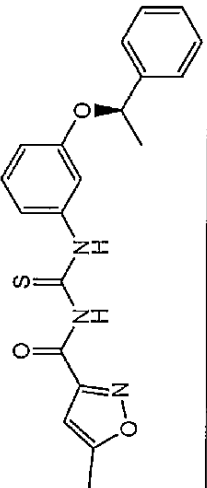
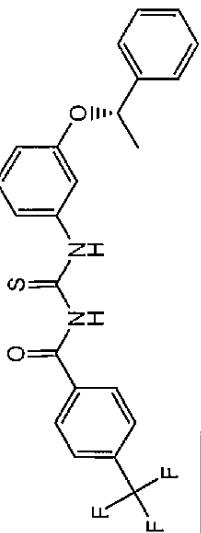
10

20

30

40

【化 9 9】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
157		1-(3-((R)-1- フェニルエトキシ)フェニル)-3-(3- クロロ - メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル - カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.18 分 MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] <sup>+</sup>
158		1-(3-((R)-1- フェニルエトキシ)フェニル)-3-(4- トリフルオロメトキシ-フェニル - カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] <sup>+</sup>
159		1-(3-((R)-1- フェニルエトキシ)フェニル)-3-(5- メチル-1-oxo-1H-imidazol-2-イル - カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.31 分 MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] <sup>+</sup>
160		1-(3-((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 フェニル - カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.55 分 MS (APCI) m/z 445.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 8 】

10

20

30

40

【化 1 0 0】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
161		1-(3-((S)-1- フェニルエトキシ)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 (IR) = 2.64 分 MS (APCI) $m/z$ 461.1 [M+H] <sup>+</sup>
162		1-(3-((S)-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-カルボニル)- チオ尿素	HPLC (IR) = 2.31 分 MS (APCI) $m/z$ 382.2 [M+H] <sup>+</sup>
163		1-(3-(フェネチルオキシ)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 (IR) = 2.63 分 MS (APCI) $m/z$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup>
164		1-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)-3- (3-クロロ - メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル - カルボニル) - チオ尿素	HPLC (IR) = 3.30 分 MS (APCI) $m/z$ 467.1 [M+H] <sup>+</sup>
165		1-(3-(フェネチルオキシ)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 (IR) = 2.70 分 MS (APCI) $m/z$ 461.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 4 9 】

10

20

30

40

【化 1 0 1】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
166		1-(3-(フェネチルオキシ)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] <sup>+</sup>
167		1-(3-(フェネチルオキシ)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] <sup>+</sup>
168		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-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] <sup>+</sup>
169		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-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) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 473.1 [M+H] <sup>+</sup>
170		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-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] <sup>+</sup>

【 0 3 5 0】

10

20

30

40

【化 1 0 2】

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-メチルイソオキサゾール-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] <sup>+</sup>
172		1-(2-フェニルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup>
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] <sup>+</sup>

【 0 3 5 1】

10

20

30

40

【化 1 0 3】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
176		1-(3-((R)-1-フェニルエトキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル-カルボニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.58 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>
177		1-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.11 分 MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] <sup>+</sup>
178		1-(1-メチル-2-フェニル-2-フェニルプロパン-3-イル-カルボニル)-3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.25 分 MS (APCI) m/z 366.1 [M+H] <sup>+</sup>
179		1-(3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.16 分 MS (APCI) m/z 446.2 [M+H] <sup>+</sup>
180		1-(3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)-3-(3-フェニルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.35 分 MS (APCI) m/z 409.2 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 5 2】

10

20

30

40

【化 1 0 4】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
181		1-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-カルボニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.28 分 MS (APCI) m/z 424.1 [M+H] <sup>+</sup>
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-ジメチルピラゾロ[1,5-d]ピリミジン-6-イル)-カルボニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.20 分 MS (APCI) m/z 458.1 [M+H] <sup>+</sup>
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-ピラゾール-5-イル)-カルボニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z 421.2 [M+H] <sup>+</sup>
184		1-(4-メチル-1,2,3-チアゾリアゾール-5-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) = 2.06 分 MS (APCI) m/z 371.1 [M+H] <sup>+</sup>
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 (tR) = 2.92 分 MS (APCI) m/z 406.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).

【 0 3 5 3】

10

20

30

40

【化 1 0 5】

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) = 2.07 分 MS (APCI) $m/z$ 385.1 [M+H] <sup>+</sup>
187		1-(ベンゾ [d] チアゾール-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 (IR) = 2.90 分 MS (APCI) $m/z$ 420.1 [M+H] <sup>+</sup>
188		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-フルオロ-5-ペンントキシフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.81 分 MS (APCI) $m/z$ 401.2 [M+H] <sup>+</sup>
189		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 (IR) = 2.17 分 MS (APCI) $m/z$ 429.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 5 4】

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-5-イル)-3-((3-フェニルオキシ)フェニル)-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 2.17分 MS (APCI) $m/z$ 415.1 [M+H] <sup>+</sup>
192		1-(2-フェニルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-3-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-カルボニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.09分 MS (APCI) $m/z$ 443.1 [M+H] <sup>+</sup>
193		1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((4-エトキシ)フェニル)-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 2.43分 MS (APCI) $m/z$ 409.2 [M+H] <sup>+</sup>
194		1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((3-フェニルオキシ)フェニル)-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 2.75分 MS (APCI) $m/z$ 405.1 [M+H] <sup>+</sup>
195		1-(メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-カルボニル)-3-((4-エトキシ)フェニル)-フェニルチオ尿素	HPLC (IR) = 3.12分 MS (APCI) $m/z$ 399.1 [M+H] <sup>+</sup>

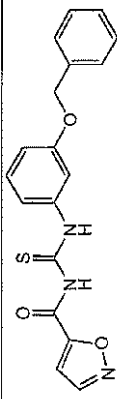
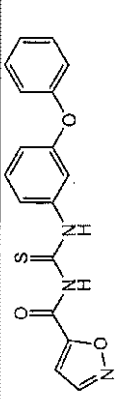
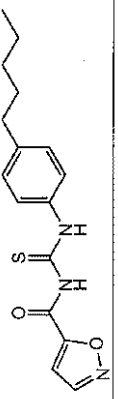
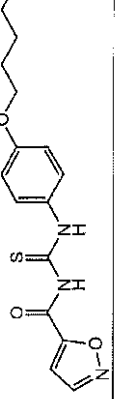
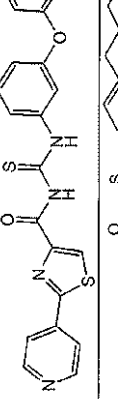
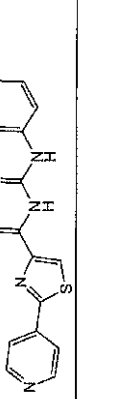
【 0 3 5 5】

10

20

30

【化 1 0 7】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
196		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.96 分 MS (APCI) $m/z$ 354.1 [M+H] <sup>+</sup>
197		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.96 分 MS (APCI) $m/z$ 340.1 [M+H] <sup>+</sup>
198		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.38 分 MS (APCI) $m/z$ 318.1 [M+H] <sup>+</sup>
199		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.20 分 MS (APCI) $m/z$ 319.2 [M+H] <sup>+</sup>
200		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.56 分 MS (APCI) $m/z$ 433.1 [M+H] <sup>+</sup>
201		1-(1-((4-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン)チオ尿素	

【 0 3 5 6】

10

20

30

【化 1 0 8】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
202	 A benzofuran core where the 2-position is substituted with a -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> group via an oxygen atom, and the 3-position is substituted with a -CO-NH-C(=O)-C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F group.	1-(3- (トリフルオロメチル)フェニル)フラン- 2-イルカルボニル)-3-(3- (ベンジロキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.93 分 MS (APCI) m/z 497.1 [M+H] <sup>+</sup>
203	 A benzofuran core where the 2-position is substituted with a -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> group via an oxygen atom, and the 3-position is substituted with a -CO-NH-C(=O)-C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F group.	1-(3- (トリフルオロメチル)フェニル)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 (tR) = 2.96 分 MS (APCI) m/z 483.1 [M+H] <sup>+</sup>
204	 A benzofuran core where the 2-position is substituted with a -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> group via an oxygen atom, and the 3-position is substituted with a -CO-NH-C(=O)-C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br group.	1-(5-プロモベンゾフラン-2-イ ルカルボニル)-3-(3-(ベンジ ロキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.91 分 MS (APCI) m/z 381.0 [M+H] <sup>+</sup>
205	 A benzofuran core where the 2-position is substituted with a -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> group via an oxygen atom, and the 3-position is substituted with a -CO-NH-C(=O)-C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br group.	1-(5-プロモベンゾフラン-2-イ ルカルボニル)-3-(3-(フェノキシ) フェニル)チオ尿素	IPLC (tR) = 2.94 分 MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 5 7 】

【化 1 0 9】

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)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.44 分 MS (APCI) $m/z$ 448.1 [M+H] <sup>+</sup>
207		1-(5-ニトロ-ベンゾフラン-2-イル カルボニル)-3-(3-(4-フェニル チオ)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.44 分 MS (APCI) $m/z$ 434.0 [M+H] <sup>+</sup>
208		1-(5-プロモ-ベンゾフラン-2-イル カルボニル)-3-(4-(4-ベンチル フェニル)チオ)フェニル	HPLC (IR) = 3.02 分 MS (APCI) $m/z$ 412.1 [M+H] <sup>+</sup>
209		1-(5-プロモ-ベンゾフラン-2-イル カルボニル)-3-(4-(4-ベンチル フェニル)チオ)フェニル	HPLC (IR) = 2.81 分 MS (APCI) $m/z$ 428.1 [M+H] <sup>+</sup>

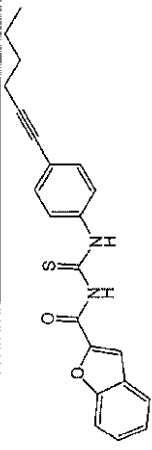
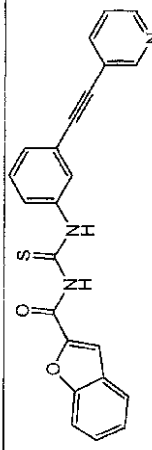
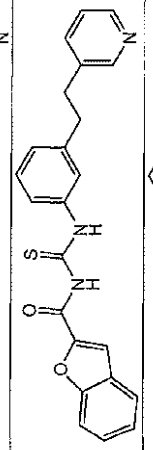
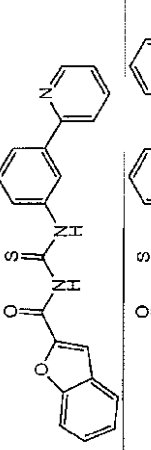
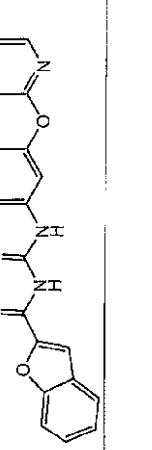
【 0 3 5 8】

10

20

30

【化 1 1 0】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
210		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニ ル)-3-(4-ヘキサ-1-イニル)フェ ニル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.17 分 MS (APCI) $m/z$ 377.1 [M+H] <sup>+</sup>
211		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニ ル)-3-(2-(2-(ピリジン-3-イル) エチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 1.74 分 MS (APCI) $m/z$ 398.1 [M+H] <sup>+</sup>
212		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニ ル)-3-(3-(2-(ピリジン-3-イル) エチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 1.11 分 MS (APCI) $m/z$ 402.1 [M+H] <sup>+</sup>
213		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニ ル)-3-(3-(2-(ピリジン-2-イル)フェ ニル)チオ尿素	HPLC (R) = 1.37 分 MS (APCI) $m/z$ 374 [M+H] <sup>+</sup>
214		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニ ル)-3-(3-(2-(ピリジン-2-イル)オキ シ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.11 分 MS (APCI) $m/z$ 390.0 [M+H] <sup>+</sup>

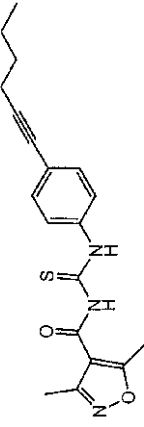
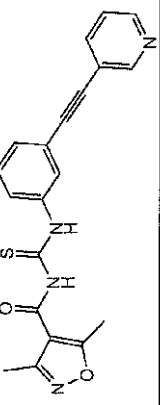
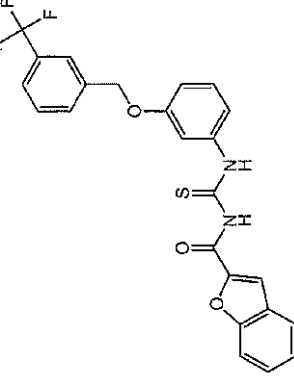
10

20

30

【 0 3 5 9 】

【化 1 1 1】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
215		1-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-カルボニル-3-(4-(ヘキサ-1-イニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (RR) = 2.51分 MS (APCI) <i>m/z</i> 356.1 [M+H] <sup>+</sup>
216		1-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-カルボニル-3-(3-(2-(ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)チオ尿素	HPLC (RR) = 1.34分 MS (APCI) <i>m/z</i> 377.1 [M+H] <sup>+</sup>
217		1-(ベンゾフラン-2-イル)-カルボニル-3-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)オキシ)-フェニル)チオ尿素	

10

20

30

【 0 3 6 0 】

【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-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 1.14分 MS (APCI) $m/z$ 442.1 [M+H] <sup>+</sup>
219		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-((1-トリフルオロメチル)-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.24分 MS (APCI) $m/z$ 448.1 [M+H] <sup>+</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-((4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.28分 MS (APCI) $m/z$ 423.1 [M+H] <sup>+</sup>

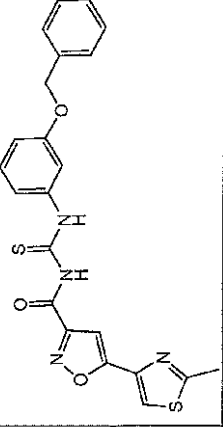
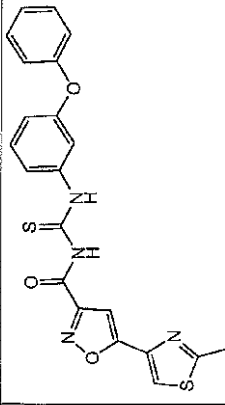
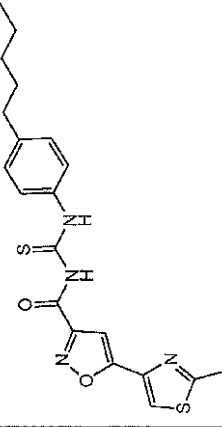
【 0 3 6 1】

10

20

30

【化 1 1 3】

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)オキサゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジロキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.41 分 MS (APCI) $m/z$ 451.0 [M+H] <sup>+</sup>
222		1-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)オキサゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-(4-フェノキシフェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.42 分 MS (APCI) $m/z$ 437.0 [M+H] <sup>+</sup>
223		1-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)オキサゾール-3-イル-カルボニル)-3-(4-(4-オキシブチル)フェニル)チオ尿素	

10

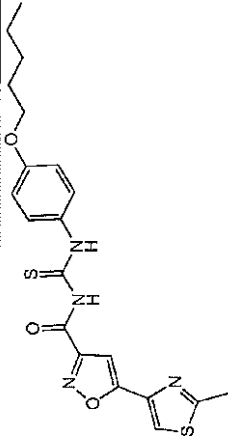
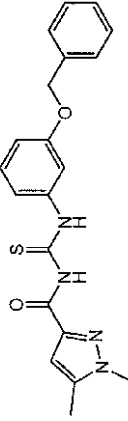
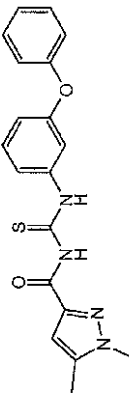
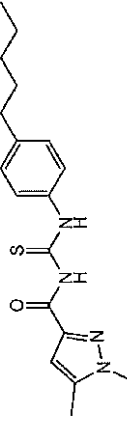
20

30

【 0 3 6 2 】



【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-メチルチアゾール-4-イル)-3-イル-4-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチキチン)チオ尿素	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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), 7.54 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.88 (s, 1H). MS (APCI) m/z 431 [M+H] <sup>+</sup>
225		1-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジロキシ)フェニル)チオ尿素	HP LC (IR) = 2.33 分 MS (APCI) m/z 381.1 [M+H] <sup>+</sup>
226		1-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル-カルボニル)-3-(3-(フェノキシ)フェニル)チオ尿素	HP LC (IR) = 2.35 分 MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] <sup>+</sup>
227		1-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチキチン)チオ尿素	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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] <sup>+</sup>

10

20

30

【 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-1H-ベンゾトリアゾル-3-イル)-カルボニル-3-(4-ベンゾキシン-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.64分 MS (APCI) $m/z$ 361.1 [M+H] <sup>+</sup>
229		1-(1-メチル-3-tert-ブチル-1H-ベンゾトリアゾル-3-イル)-カルボニル-3-(3-(3-(4-oxo-1H-benzotriazol-3-yl)phenyl)propyl)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.65分 MS (APCI) $m/z$ 423.2 [M+H] <sup>+</sup>
230		1-(1-メチル-3-tert-ブチル-1H-ベンゾトリアゾル-3-イル)-カルボニル-3-(3-(3-(4-oxo-1H-benzotriazol-3-yl)phenyl)propyl)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.67分 MS (APCI) $m/z$ 409.1 [M+H] <sup>+</sup>
231		1-(1-メチル-3-tert-ブチル-1H-ベンゾトリアゾル-3-イル)-カルボニル-3-(3-(3-(4-oxo-1H-benzotriazol-3-yl)phenyl)propyl)チオ尿素	HPLC (IR) = 3.33分 MS (APCI) $m/z$ 487.2 [M+H] <sup>+</sup>
232		1-(2-トリフルオロメチル-5-メチル-1H-ベンゾトリアゾル-3-イル)-カルボニル-3-(3-(3-(4-oxo-1H-benzotriazol-3-yl)phenyl)propyl)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.41分 MS (APCI) $m/z$ 435.0 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

【 0 3 6 4 】

【化 1 1 6】

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-5-メチル-フラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルキシン)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.43 分 MS (APCI) $m/z$ 421.1 [M+H] <sup>+</sup>
234		1-(2-トリフルオロメチル-5-メチル-フラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ベンチル-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.96 分 MS (APCI) $m/z$ 399.1 [M+H] <sup>+</sup>
235		1-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジロキシン)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.27 分 MS (APCI) $m/z$ 405.1 [M+H] <sup>+</sup>
236		1-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(フェノキシン)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.28 分 MS (APCI) $m/z$ 391.1 [M+H] <sup>+</sup>
237		1-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(4-ベンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.78 分 MS (APCI) $m/z$ 369.1 [M+H] <sup>+</sup>
238		1-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-カルボニル)-3-(4-(ペンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.55 分 MS (APCI) $m/z$ 385.2 [M+H] <sup>+</sup>

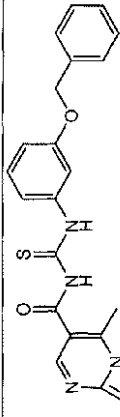
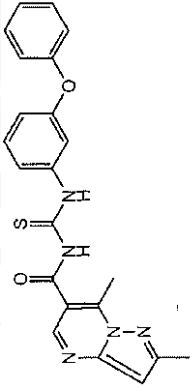
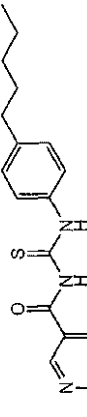
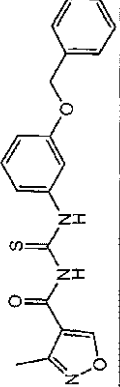
10

20

30

【 0 3 6 5 】

【化 1 1 7】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
239		1-(2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-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) = 2.04 分 MS (APCI) $m/z$ 432.2 [M+H] <sup>+</sup>
240		1-(2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル-カルボニル)-3-(3-(フェノキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.05 分 MS (APCI) $m/z$ 418.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.97-7.50 (m, 9H), 8.60 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).
241		1-(2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンチル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.52 分 MS (APCI) $m/z$ 396.2 [M+H] <sup>+</sup>
242		1-(3-メチルイソキサゾール-4-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) = 2.11 分 MS (APCI) $m/z$ 368.2 [M+H] <sup>+</sup>

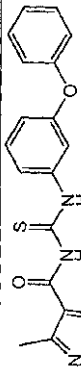
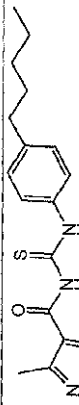
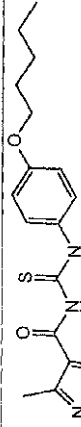
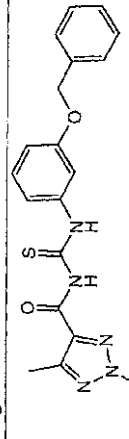
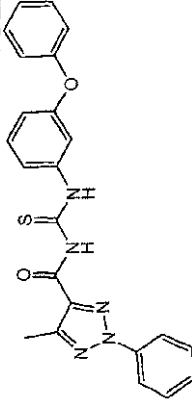
10

20

30

【 0 3 6 6 】

【化 1 1 8】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
243		1-(3-メチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルチオ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.10 分 MS (APCI) $m/z$ 354.1 [M+H] <sup>+</sup>
244		1-(3-メチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ペンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.56 分 MS (APCI) $m/z$ 332.1 [M+H] <sup>+</sup>
245		1-(3-メチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ペンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 2.37 分 MS (APCI) $m/z$ 348.1 [M+H] <sup>+</sup>
246		1-(5-メチル-2-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(ベンジルチオ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.14 分 MS (APCI) $m/z$ 444.2 [M+H] <sup>+</sup>
247		1-(5-メチル-2-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルチオ)フェニル)チオ尿素	HPLC (R) = 3.17 分 MS (APCI) $m/z$ 430.1 [M+H] <sup>+</sup>

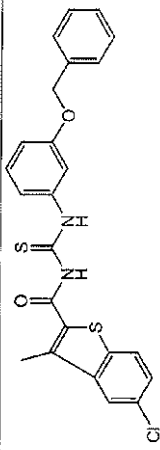
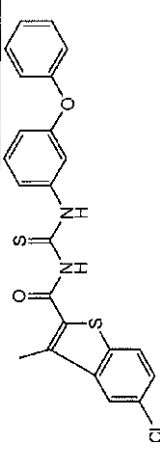
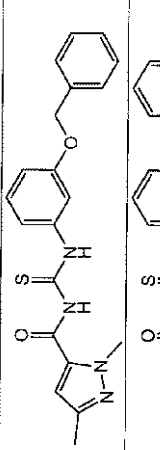
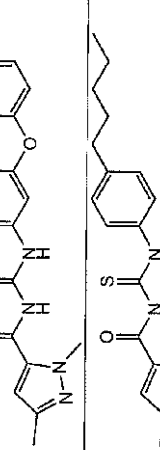
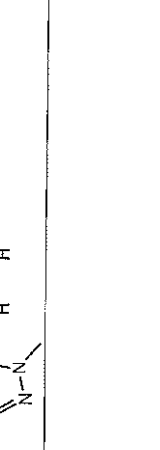
10

20

30

【 0 3 6 7 】

【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-3-メチルベンゾ[b] チオフェン-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 (IR) = 3.08 分 MS (APCI) $m/z$ 467.0 [M+H] <sup>+</sup>
249		1-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b] チオフェン-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) = 3.07 分 MS (APCI) $m/z$ 453.0 [M+H] <sup>+</sup>
250		1-(1,3-ジメチル-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 (IR) = 2.08 分 MS (APCI) $m/z$ 382.2 [M+H] <sup>+</sup>
251		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール -5-イル-カルボニル)-3-(3-( フェノキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.08 分 MS (APCI) $m/z$ 367.1 [M+H] <sup>+</sup>
252		1-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール -5-イル-カルボニル)-3-(4-( ペンチル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.53 分 MS (APCI) $m/z$ 345.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 6 8 】

10

20

30

【化 1 2 0】

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-(ペントキシ-ル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.33 分 MS (APCI) $m/z$ 361.2 [M+H] <sup>+</sup>
254		1-(2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(ペンジルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.94 分 MS (APCI) $m/z$ 447.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ (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-(ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(3-(フェニルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.94 分 MS (APCI) $m/z$ 433.1 [M+H] <sup>+</sup>
256		1-(2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ペンチル)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.33 分 MS (APCI) $m/z$ 452.1 [M+H] <sup>+</sup>
257		1-(2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-(ペントキシ-ル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.16 分 MS (APCI) $m/z$ 468.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 6 9 】

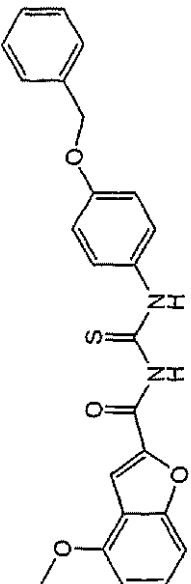
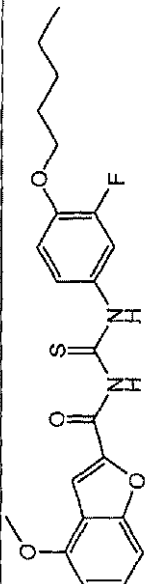
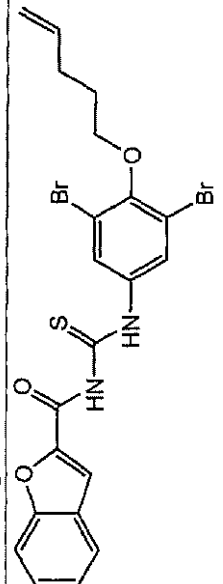
10

20

30

40

【化 1 2 1】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
258		1-(4-(メトキシベンゾフラン-2-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 (tR) = 2.66 分 MS (APCI) $m/z$ 433.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ (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 <sup>+</sup> )
259		1-(4-(メトキシベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-ペンチン-1-イル)チオ尿素	
260		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3,5-ジプロポキシ-4-(ペンチン-1-イル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.50 分 MS (APCI) $m/z$ 538.9 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ (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).

【 0 3 7 0 】

10

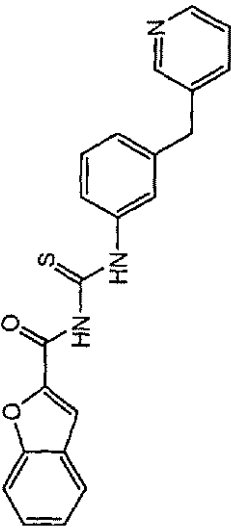
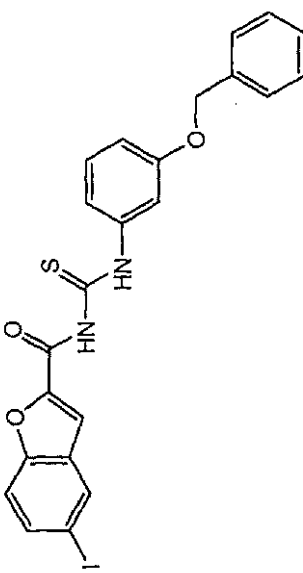
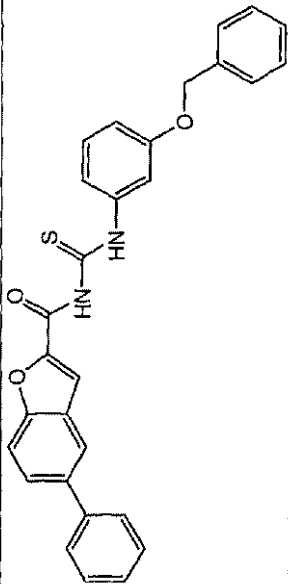
20

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-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-((ピリジン-3-イル)メチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.05 分 MS (APCI) $m/z$ 388.1 [M+H] <sup>+</sup>
262		1-(5-エーロード-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)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.03 分 MS (APCI) $m/z$ 529.0 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm): 12.28 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.47-7.19 (m, 8H), 6.91 (dd, 1H), 5.09 (s, 2H).
263		1-(5-フェニル-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)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.20 分 MS (APCI) $m/z$ 479.2 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 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)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)チオ尿素	HPLC (tR) = 1.73 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 480.2 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48-7.21 (m, 9H), 6.91 (d, 1H), 5.10 (s, 2H).
265		1-(3-(プロポキシシ-ピリジン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンチル)フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.96 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 386.1 [M+H] <sup>+</sup>
266		1-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル-カルボニル)-3-(4-(ベントキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.06 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 417.0 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 7 2 】

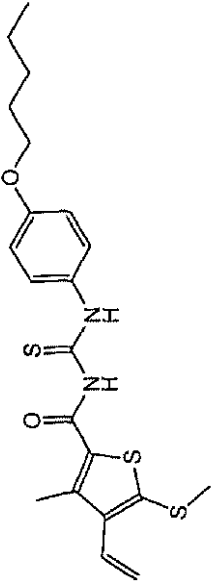
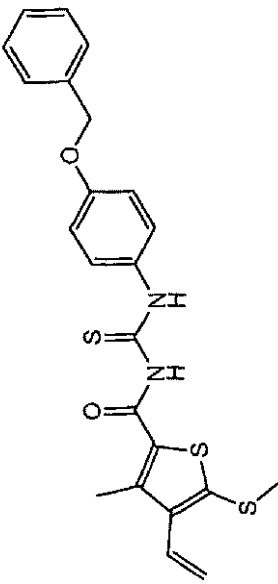
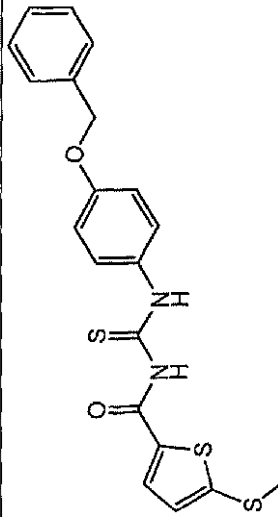
10

20

30

40

【化 1 2 4】

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-ピニルチオフェン -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) = 3.30 分 MS (APCI) $m/z$ 435.0 [M+H] <sup>+</sup>
268		1-(3-メチル-5-(メチルチ オ)-4-ピニルチオフェン -2-イル-カルボニル )-3-(4-(ベンジルオキシ)- フェニル)チオ尿素	
269		1-(5-(メチルチオ)-チオ フェン-2-イル-カルボニル )-3-(4-(ベンジルオキシ )-フェニル)チオ尿素	

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

【化 1 2 5】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
270		1-(5,7-ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-2-イル -カルボニル)-3-(4-(ベン ジロキシル)-フェニル)チ オ尿素	HPLC (tR) = 2.37 分 MS (APCI) $m/z$ 432.1 [M+H] <sup>+</sup>
271		1-(2,5-ジクロロチオフェ ン-3-イル-カルボニル ) -3-(4-(フェノキシ)-フ エニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.75 分 MS (APCI) $m/z$ 424.0 [M+H] <sup>+</sup>
272		1-(3-メチル-5-(メチルチ オ)-4-ピニルチオフェン -2-イル-カルボニル ) -3-(4-(フェノキシ)-フ エニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) $m/z$ 441.0 [M+H] <sup>+</sup>
273		1-(5-(メチルチオ)-チオ フェン-2-イル-カルボニ ル)-3-(4-(フェノキシ)- フェニル) チオ尿素	HPLC (tR) = 2.51 分 MS (APCI) $m/z$ 401.0 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 7 4 】

10

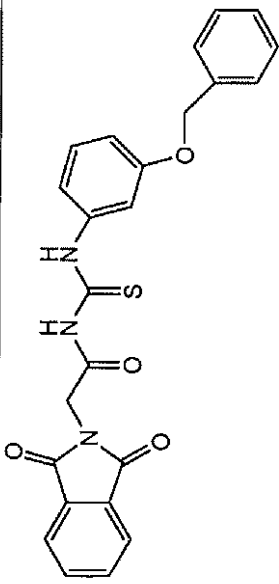
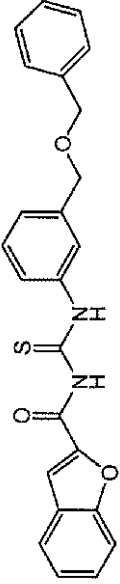
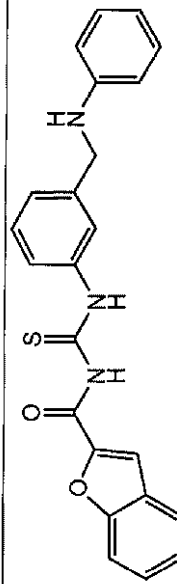
20

30

40



【化 1 2 7】

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 インドリン-2-イル)アセ チル)-3-(3-ベンジルオ 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 ジルフェニル)メチル-フェ ニル)チオ尿素	<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, d <sub>6</sub> - 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 <sup>+</sup> )
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	

【 0 3 7 6 】

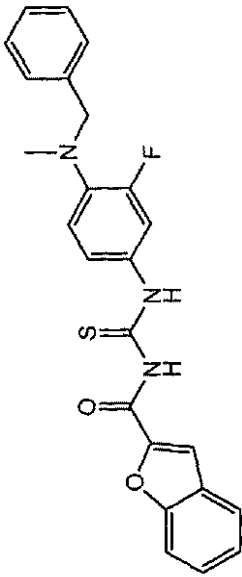
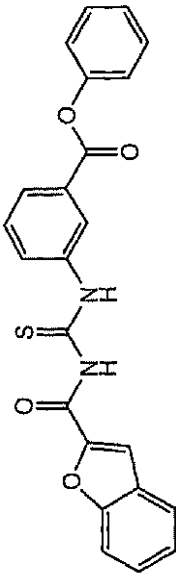
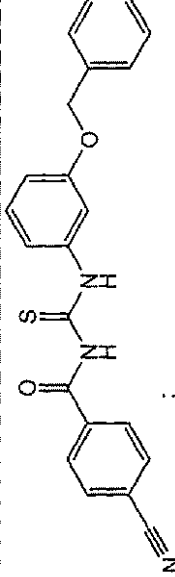
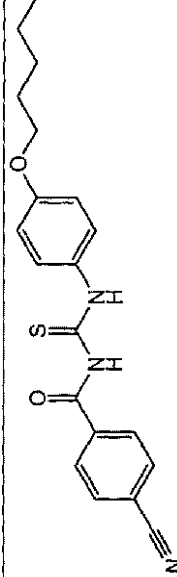
10

20

30

40

【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-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-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 (tR) = 2.62 分 MS (APCI) m/z 434.1 [M+H] <sup>+</sup>
281		フェニル3-(3-((ベンゾフラン-2-イル)-カルボニル)チオウレイド)ベンゾエート	HPLC (tR) = 2.36 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>
282		1-(4-シアノフェニル)-3-(3-(ベンゾカルボニル)-3-(3-(ベンジルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.14 分 MS (APCI) m/z 388.0 [M+H] <sup>+</sup>
283		1-(4-シアノフェニル)-3-(3-(ベンゾカルボニル)-3-(4-(ベンジルオキシ)-フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.39 分 MS (APCI) m/z 368.2 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 0 3 7 7 】

【化 1 2 9】

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-フェニルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.15 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 374.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-(キノキサリン-2-イル-カルボニル)-3-(3-フェニルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.54 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 401.1 [M+H] <sup>+</sup>
286		1-(キノキサリン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.87 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 395.1 [M+H] <sup>+</sup>
287		1-(キノキサリン-2-イル-カルボニル)-3-(4-ペンチルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.14 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 379.2 [M+H] <sup>+</sup>
288		1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(3-フェニルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 3.03 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 411.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 7 8 】

10

20

30

40



【化 1 3 0】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
289		1-(4-トリフルオロオロメチルフェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチキシフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.82 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 427.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> HNMR (300 Mz, CDCl <sub>3</sub> ) 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-トリフルオロオロメチルフェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチキシフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.75 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 411.1 [M+H] <sup>+</sup>
291		1-(4-トリフルオロオロメチルフェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチキシフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.97 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 395.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 7 9 】

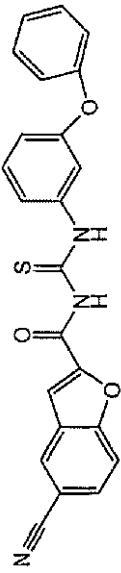
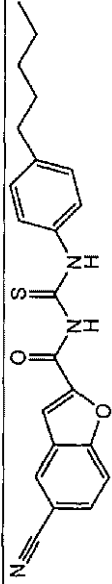
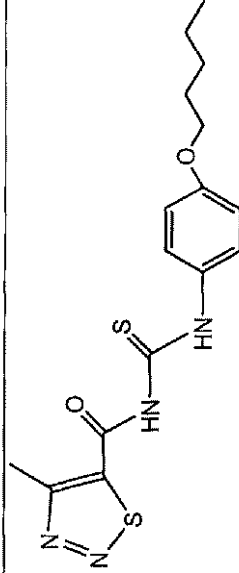
10

20

30

40

【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-シアノ-2-イソベンゾフラン-3-イル)-2-フェニルチオ尿素	HPLC (tR) = 2.29 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 414.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) 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-シアノ-2-イソベンゾフラン-3-イル)-2-(4-ペンチルフェニル)チオ尿素	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) 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), 1.58 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. MS (APCI) <i>m/z</i> 392 (MH <sup>+</sup> )
294		1-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-2-カルボニル-3-(4-ペンチルフェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.28 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 365.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) 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 】

10

20

30

40

【化 1 3 2】

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-1,2,3-チアゾ ル)-3-(4-ペンチルフェ ニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.45 分 MS (APCI) $m/z$ 349.1 [M+H] <sup>+</sup>
296		ブチル4-(3-(4-メチル -1,2,3-チアゾール -5-イル-)カルボニル)チ オウレイド)ペンゾエート	HPLC (tR) = 2.12 分 MS (APCI) $m/z$ 379.1 [M+H] <sup>+</sup>
297		1-(ピラジン-2-イル-カル ボニル)-3-(3-フェノキシ フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.11 分 MS (APCI) $m/z$ 351.1 [M+H] <sup>+</sup>
298		1-(ピラジン-2-イル-カル ボニル)-3-(4-ペンチル フェニル)チオ尿素	HPLC (tR) = 2.59 分 MS (APCI) $m/z$ 329.1 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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)

【 0 3 8 1】

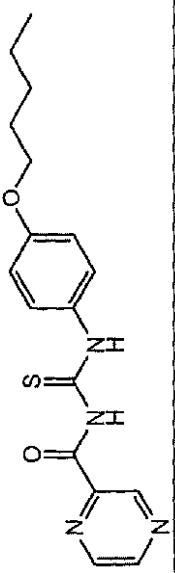
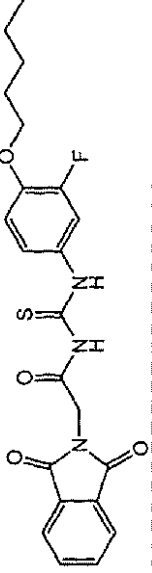
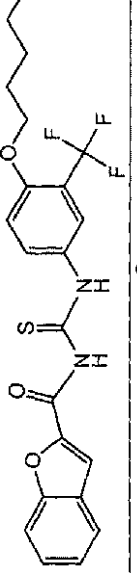
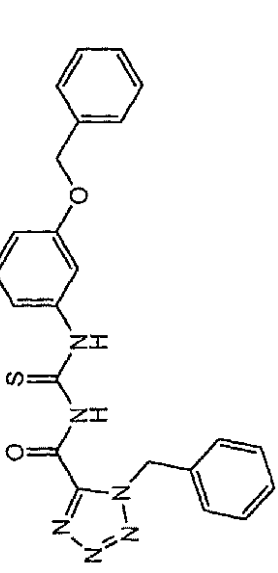
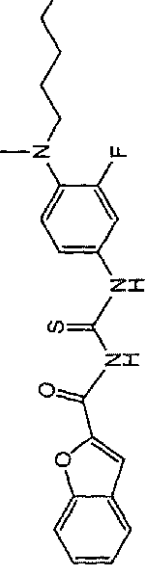
10

20

30

40

【化 1 3 3】

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] <sup>+</sup>
300		1-(3-フルオロ-4-(ペンチルオキシ)フェニル)-3-(2-(1,3-ジオキシイン-2-イル)インドリン-2-イル)アセチル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.22 分 MS (APCI) $m/z$ 444.1 [M+H] <sup>+</sup>
301		1-(ペンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(3-トリフルオロメチル-4-ペンチルオキシフェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.97 分 MS (APCI) $m/z$ 451.1 [M+H] <sup>+</sup>
302		1-(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル-カルボニル)-3-(3-(ペンチルオキシ)フェニル)チオ尿素	HPLC (IR) = 2.29 分 MS (APCI) $m/z$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup>
303		1-(ペンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)-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] <sup>+</sup>

【 0 3 8 2】

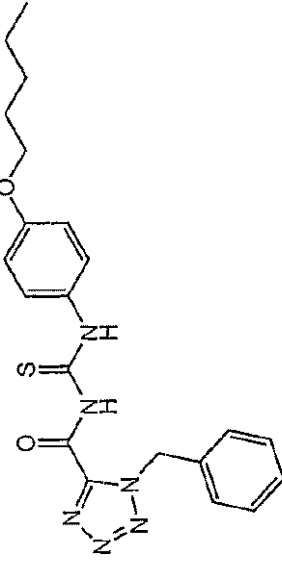
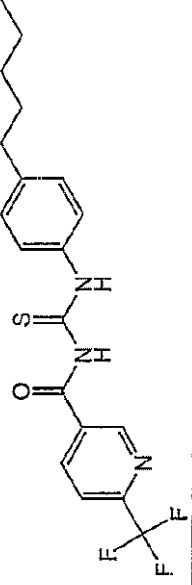
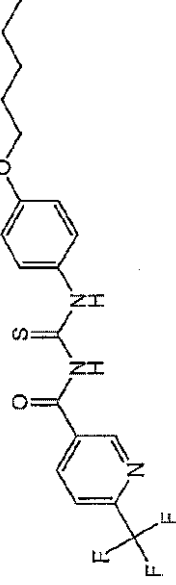
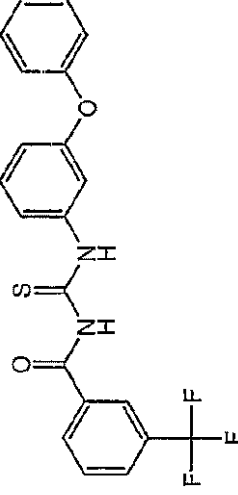
10

20

30

40

【化 1 3 4】

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-1H- テトラゾール-5-イル- カルボニル)-3-(3- ベンジルオキシ)- フェニルチオウレア	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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). MS (APCI) m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>
305		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	HPLC (IR) = 2.64 分 MS (APCI) m/z 396.1 [M+H] <sup>+</sup>
306		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	HPLC (IR) = 2.46 分 MS (APCI) m/z 412.1 [M+H] <sup>+</sup>
307		1-(3-トリフルオロメチル-フェニル- カルボニル)-3-(3-フェノキシ- フェニル)チオウレア	HPLC (IR) = 2.47 分 MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 8 3 】

10

20

30

40

【 0 3 8 4 】

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-フェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチル-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.99 分 MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] <sup>+</sup>
309		1-(3-トリフルオロメチル-フェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチル-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] <sup>+</sup>
310		1-(3-トリフルオロメチル-フェニル-カルボニル)-3-(4-ペンチル-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 3.07 分 MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] <sup>+</sup>

40

【化 1 3 6】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
311		1-(3-トリフルオロメチル- フェニル-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] <sup>+</sup>
312		1-(2-クロロ-5- トリフルオロメチル-フェニル- カルボニル)-3-(4-ペンチル- フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.95 分 MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] <sup>+</sup>
313		1-(3-ジフルオロメチル-フェニル- カルボニル)-3-(3-フェノキシ- フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.32 分 MS (APCI) m/z 415.1 [M+H] <sup>+</sup>
314		1-(3-ジフルオロメチル-フェニル- カルボニル)-3-(3-フェノキシ- フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.76 分 MS (APCI) m/z 393.3 [M+H] <sup>+</sup>
315		1-(5-(トリフルオロメチル)-2- フェノキシフェニル)-3-(4-イル- カルボニル)-3-(3- (ペンチルオキシ)-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.97 分 MS (APCI) m/z 498.1 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

【化 1 3 7】

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)-2- フェニルオキサゾール-4-イル- カルボニル)-3-(3-(7- フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.98 分 MS (APCI) m/z 484.0 [M+H] <sup>+</sup>
317		1-(5-(2-クロロ-5- トリフルオロメチルフェニル)-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] <sup>+</sup>
318		1-(3-(トリフルオロメチル)-4- メトキシ-フェニル-カルボニル)-3-( (3-フェノキシ-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.48 分 MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] <sup>+</sup>
319		1-(3-(トリフルオロメチル)-4-クロロ- フェニル-カルボニル)-3-(4- ペンチル-フェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 3.20 分 MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 0 3 8 6 】



【化 1 3 8】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
320		1-(3-トリフルオロメチル-4-クロロ-フェニル-カルボニル)-3-(4-エトキシフェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.95 分 MS (APCI) $m/z$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup>
321		1-(3-トリフルオロメチル-4-メチル-フェニル-カルボニル)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.63 分 MS (APCI) $m/z$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup>
322		1-(3-トリフルオロメチル-4-メチル-フェニル-カルボニル)-3-(3-フェニルオキシフェニル)チオウレア	HPLC (tR) = 2.65 分 MS (APCI) $m/z$ 431.0 [M+H] <sup>+</sup>
323		1-(3-トリフルオロメチル-4-メチル-フェニル-カルボニル)-3-(4-プロピルフェニル)チオウレア	

【 0 3 8 7】

10

20

30

40

【化 1 3 9】

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)チオウレア	HPLC (tR) = 2.03 分 MS (APCI) <i>m/z</i> 446.1 [M+H] <sup>+</sup>
325		1-アセチル-3-(3- フェノキシフェニル)チオウレア	
326		1-アセチル-3-(4- ベンチルオキシ)フェニル)チオウレア	
327		1-アセチル-3-(4- ベンチルフェニル)チオウレア	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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) <i>m/z</i> 265 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 8 8 】

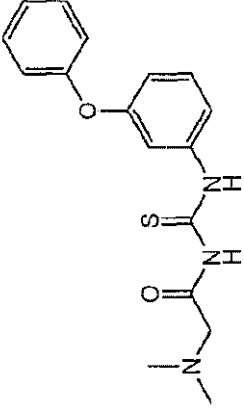
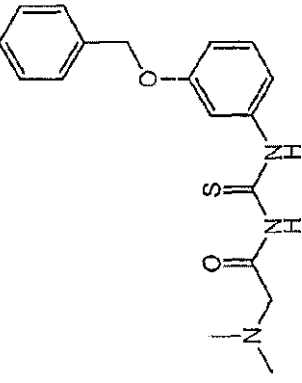
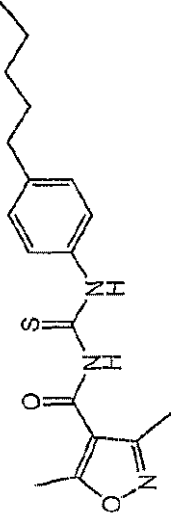
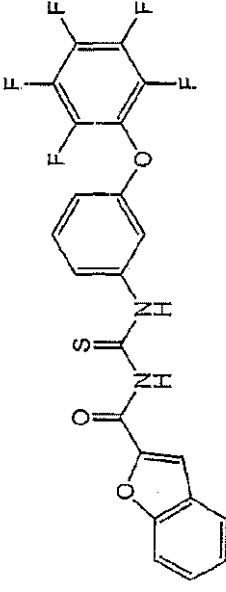
10

20

30

40

【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-(ジメチルアミノ-アセチル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオウレア	
329		1-(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-ジメチルイソキサゾール-4-イル-カルボニル)-3-(4-ベンジル-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-ペンタフルオロフェノキシ-フェニル)チオウレア	

【 0 3 8 9 】

10

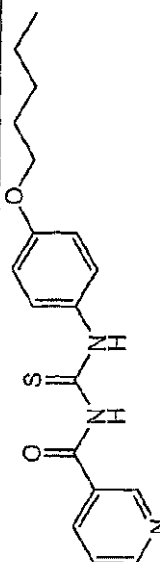
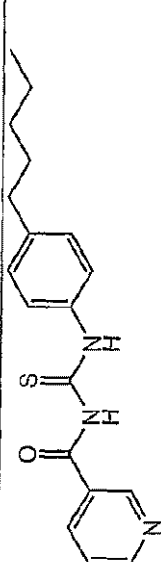
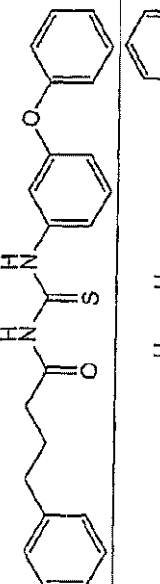
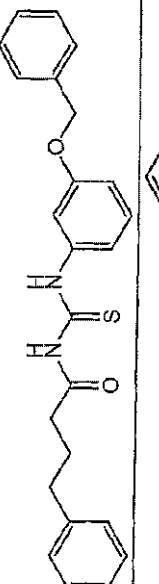
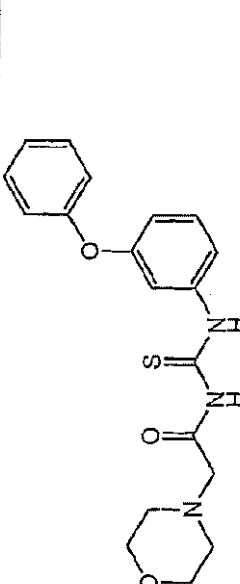
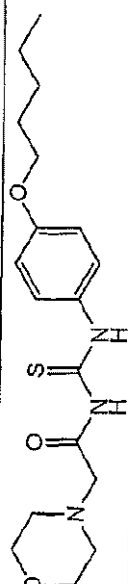
20

30

40



【化 1 4 2】

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-3-イル- カルボニル)-3-(4-ペンチル- フェニル)チオウレア	
337		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	
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-(2-モルホリノアセチル)-3- (3-フェノキシフェニル)チオウレア	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$
341		1-(2-モルホリノアセチル)-3- (4-(ベンチルチオ)フェニル)チオウレア	

【0 3 9 1】

10

20

30

40

【化 1 4 3】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
342		1-(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	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$
343		1-(4-(ベンチルオキシ)フェニル)-3-(2-(ベンチルオキシ)フェニル)チオウレア	
344		1-(N-メチル-N-(2-(3-(ベンジルトキシフェニル)チオウレア	

【 0 3 9 2 】

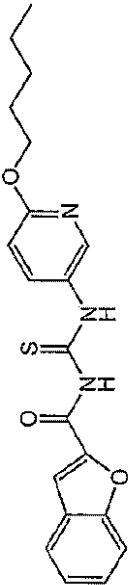
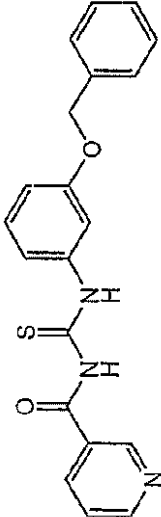
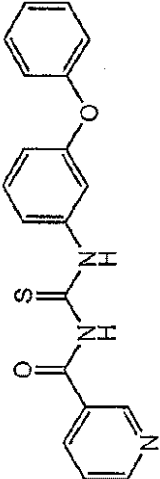
10

20

30

40

【化 1 4 4】

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-ペントキシ- ピリド-3-イル)チオウレア	<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, d <sub>6</sub> - DMSO) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.9Hz, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 384 (MH <sup>+</sup> )
346	 HCl	1-(3-ピリド-3-イル- カルボニル)-3-(3- ベンジロキシ-フェニル)チオウレア ハイドロクロライド	
347	 HCl	1-(3-ピリド-3-イル- カルボニル)-3-(3- フェニル)チオウレア ハイドロクロライド	

【 0 3 9 3 】

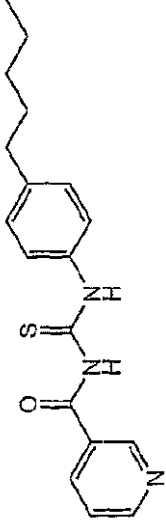
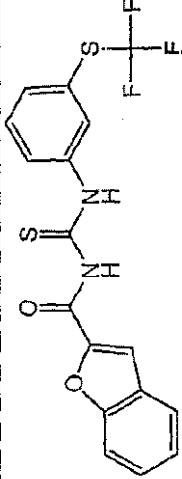
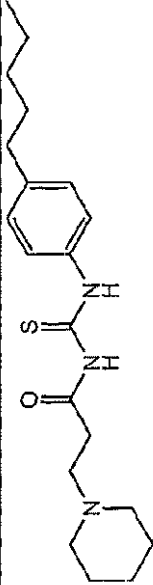
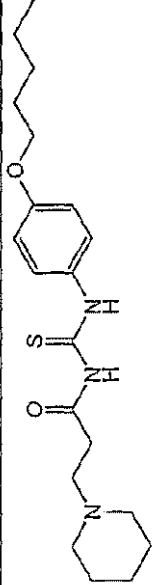
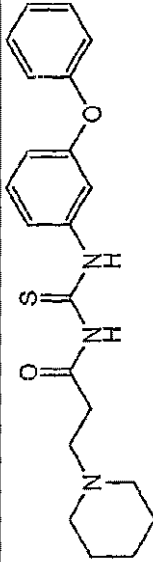
10

20

30

40

【化 1 4 5】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
348	 <p>HCl</p>	1-(3-ピリド-3-イル-カルボニル)-3-(4-ベンチル-フェニル)チオウレア ハイドロクロライド	
349		1-(ベンゾフラン-2-イル-カルボニル)-3-(トリフルオロメチルチオ-フェニル)チオウレア	
350		1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパノイル)-3-(4-ベンチルフェニル)チオウレア	
351		1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパノイル)-3-(4-(ベンチルオキシ)フェニル)チオウレア	
352		1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパノイル)-3-(3-フェノキシフェニル)チオウレア	

【 0 3 9 4 】

10

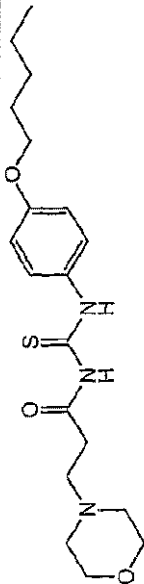
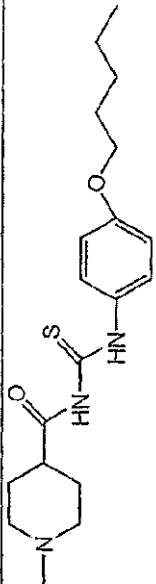
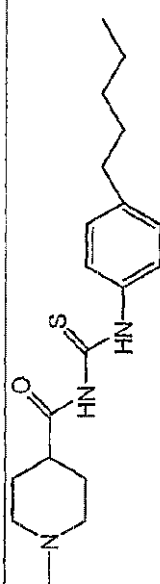
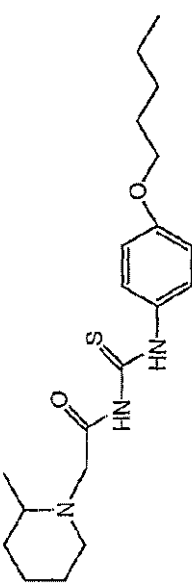
20

30

40



【化 1 4 6】

化合物 番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
353		1-(3-モルホリノプロピロニル)-3-(4-(ベンチルオキシ)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-(ベンチルオキシ)フェニル)チオウレア	$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$
355		1-(1-メチルピペリジン-3-イル-カルボニル)-3-(4-(ベンチルオキシ)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-(ベンチルオキシ)フェニル)チオウレア	$^1\text{H NMR}$ (300 Hz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 9 5】

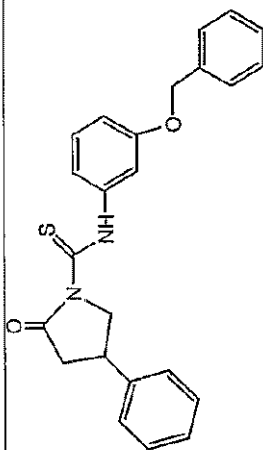
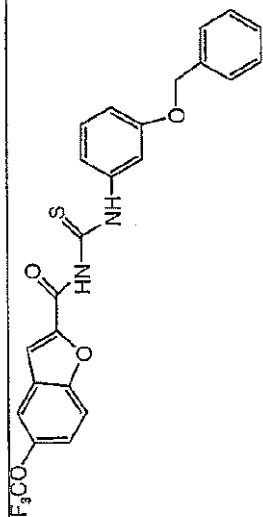
10

20

30

40

## 【化 1 4 7】

化合物番号	構造	化合物名	スペクトルデータ
357		1-(2-オキシソ-4-フェニル- ピロリジン-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	<sup>1</sup> H NMR (300 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) 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] <sup>+</sup> .
358		1-(5-ト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	<sup>1</sup> H NMR (300 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) 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] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

## (実施例 5 . H C V 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、H C V 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。H C V 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 H C V 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。

## 【 0 3 9 6】

このアッセイでは、H C V 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

50

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フェラーゼ（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】

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。

#### 【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フェラーゼ（neo）遺伝子、脳筋炎ウイルスの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、エレクトロポレーションのような標準的方法を用いて、Huh-7細胞にトランスフェクトされる。

#### 【0401】

（5B．細胞の維持）

機器および材料としては、Huh-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のゲンチシン（Gentamicin）G418を補充されたDMEM（ダルベッコ改変イーグル培地）、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NPT II）、二次抗体：Eu-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。

#### 【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スは、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、CO<sub>2</sub>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

10

20

30

40

50

ンキュベート後、10 ml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、15 mlのチューブに入れ、1200 rpmで4分間遠心する。トリプシン/培地溶液を除去する。培地(5 ml)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/100  $\mu$ l/ウェル(6~7.5  $\times$  10<sup>5</sup>細胞/10 ml/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%CO<sub>2</sub>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レプリコン含有細胞の処理)

HCVレプリコン含有細胞を、PBSで一回リンスし; 2 mlのトリプシンを添加する。細胞を、5%CO<sub>2</sub>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。10 ml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、15 mlのチューブに入れ、1200 rpm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(500 ml DMEM(高グルコース)) 5 ml; 50 ml 10%FBS、5%ゲンチシンG 418(50 mg/ml、BRL 10131-035)、5 ml MEM非必須アミノ酸(100  $\times$  BRL #11140-050)および5 ml 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(500 ml DMEM(BRL #21063-029)、50 ml FBS(BRL #10082-147)、および5 ml MEM非必須アミノ酸(BRL #11140-050))で、6000~7500細胞/100  $\mu$ l/96ウェルプレートの1ウェル(6~7.5  $\times$  10<sup>5</sup>細胞/10 ml/プレート)で、平板培養する。プレートを、37℃の5%CO<sub>2</sub>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、10  $\mu$ M~0.03  $\mu$ Mの範囲が適用される。100  $\mu$ lの試験化合物希釈物は、HCVレプリコン細胞を含む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%CO<sub>2</sub>環境で、3日間、37℃でインキュベートする。

#### 【0408】

4日目、NTPII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200  $\mu$ l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、100  $\mu$ l/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30 rpm）。95  $\mu$ l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 <sub>50</sub> (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（helioxanthin）（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、マウスモノ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。

## 【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(cover t)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-K90)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(STER

10

20

30

40

50

OTEX)を添加する。全体を十分混合し、錠剤へと圧縮し、1000個の錠剤を得る。各々は、10mgの活性成分を含有する。

【0422】

コーティング：15mlのジクロロメタン中のエチルセルロース(0.5g、ETHOCCEL 22 CPS)を、7.5mlの変性エタノール中1.0gのメチルセルロース(Methocel 60 HG RTM.)の溶液に添加する。次いで、7.5mlのジクロロメタンおよび0.25ml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(1.0g)を融解し、7.5ml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(.25g)、0.5gポリビニルピロリドン、および3.0mlの濃縮色素懸濁液(OPASPRAY K-1-2109)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。

10

【0423】

(実施例7D.注射用溶液)

(i) 1.8gのメチル4-ヒドロキシベンゾエートおよび0.2gのプロピル4-ヒドロキシベンゾエートを、約0.5Lの沸騰水に溶解する。約50℃に冷却した後、4gの乳酸、0.05gのプロピレングリコール、および4g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、4mg/ml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。

【0424】

20

(ii) 本発明のV.I.の酸性塩100.0gを、沸騰水に溶解する。約50℃に冷却した後、37.5gの乳酸(90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1Lにする。この溶液を濾過滅菌し、滅菌容器に充填する。

【0425】

(iii) 本発明のV.I.の酸性塩5.00gを、沸騰水に溶解する。約50℃に冷却した後、2.20gの乳酸(90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100mlにする。

【0426】

(実施例7E.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。

30

【0427】

室温で、ベンジルアルコール中にA.M(0.2g~5.0g)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.100g)の混合物を、この懸濁液に、攪拌しながら添加する。

【0428】

(実施例7F.クリーム)

I相は、ソルビタンモノステアレート(2.0g)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート(1.5g)、合成鯨蠟(3.0g)セチルステアリルアルコール(10.0g)、および2-オクチルドデカノール(13.5g)を含む。I相の混合物を75℃に加熱し、攪拌し、混合する。

40

【0429】

II相は、V.I.(1.0g)を含む。II相を、I相に加え、攪拌し、懸濁する。

【0430】

III相は、ベンジルアルコール(1.0g)および脱塩水(q.s.100g)を含む。III相を75℃に加熱し、II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。

【0431】

(実施例7G.スプレー)

実施例6D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

50

工され得る。この目的のためには、例えば、60%～90%の活性化化合物溶液を、20%～40%の通常の噴霧剤（例えば、 $N_2$ 、 $N_2O$ 、 $CO_2$ 、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ト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産生されたアルブミンの検出。

【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。

10

【図1】

HCVレプリコンを用いた、HCVに対する化合物の活性の評価のためのアッセイ

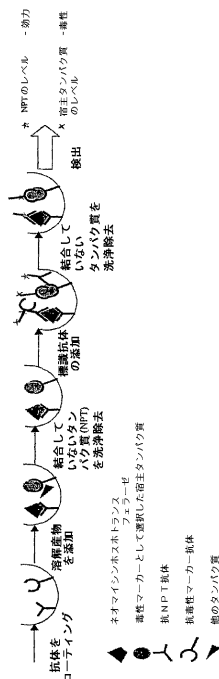


FIGURE 1

【図2】

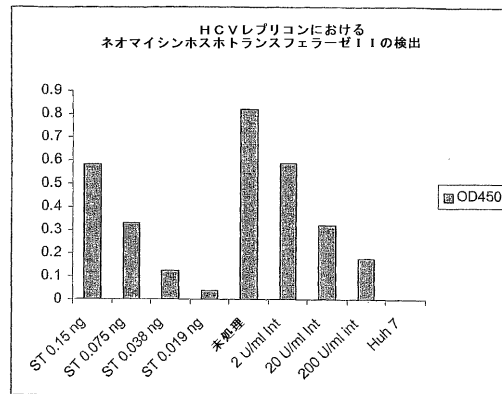


FIGURE 2



【図 3】

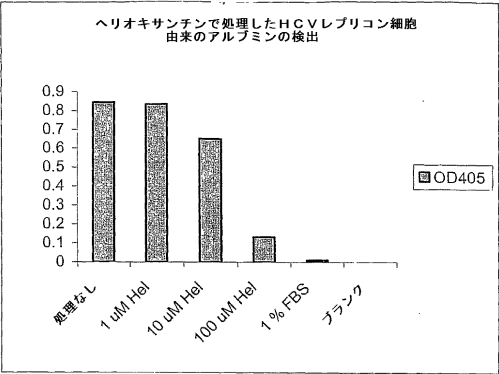


FIGURE 3

【図 4】

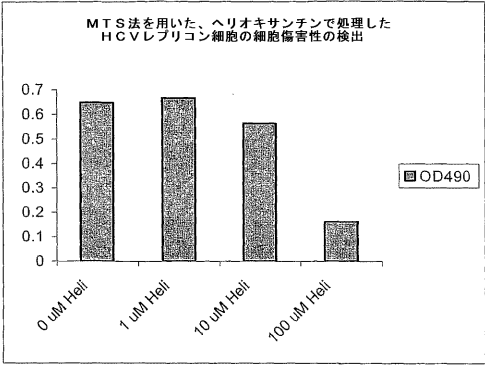


FIGURE 4

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

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

F I

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

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

- (72)発明者 デシュバンデ, ミリンド  
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partment ナンバー 2 2 4
- (72)発明者 シェン, 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, クィシアン  
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partment ナンバー 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)  
西独国特許出願公開第 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 0 3 8 0 3 2 2 7 ( U S , A )

特表 2 0 0 5 - 5 3 7 2 3 0 ( J P , A )

特開 2 0 0 3 - 3 1 3 1 6 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 0 - 5 1 0 8 3 3 ( J P , A )

特開昭 5 2 - 1 1 8 4 7 1 ( J P , A )

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 0 1 年 , 11(17) , p.2225-2228

Indian Journal of Chemistry, Section B , 1 9 9 5 年 , 34B(3) , p.201-208

Chinese Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 2 年 , 12(4) , p.200-204

Spectrochimica Acta, Part A , 2 0 0 2 年 , 58A(10) , p.2281-2290

Chinese Journal of Applied Chemistry , 1 9 9 2 年 , 9(4) , p.35-40

Chemical & Pharmaceutical Bulletin , 1 9 9 2 年 , 40(1) , p.240-244

Synthesis , 1 9 8 8 年 , (6) , p.456-459

Journal of the Pharmaceutical Society of Korea , 1 9 7 3 年 , 17(4) , p.223-234

Chimica Therapeutica , 1 9 6 6 年 , (7) , p.421-424

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 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)