(19) 日本国特許庁(JP)　(12) 特 許 公 報(B2)　(11) 特許番号 特許第6409001号 (P6409001)
(45) 発行日 平成30年10月17日(2018.10.17)　(24) 登録日 平成30年9月28日(2018.9.28)

(51) Int.Cl.		F I		
C07C 233/66	(2006.01)	C07C	233/66	CSP
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12	
A61P 1/16	(2006.01)	A61P	1/16	
A61K 31/18	(2006.01)	A61K	31/18	

請求項の数 28　(全 286 頁)　最終頁に続く

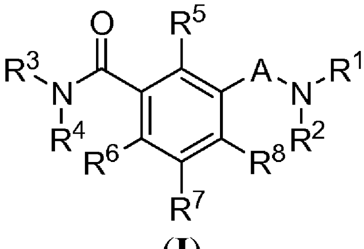
(21) 出願番号　特願2015-550788 (P2015-550788)
(86) (22) 出願日　平成25年12月27日 (2013.12.27)
(65) 公表番号　特表2016-509591 (P2016-509591A)
(43) 公表日　平成28年3月31日 (2016.3.31)
(86) 国際出願番号　PCT/US2013/077940
(87) 国際公開番号　WO2014/106019
(87) 国際公開日　平成26年7月3日 (2014.7.3)
審査請求日　平成28年5月31日 (2016.5.31)
(31) 優先権主張番号　61/746,552
(32) 優先日　平成24年12月27日 (2012.12.27)
(33) 優先権主張国　米国 (US)

(73) 特許権者　515015252
ドレクセル　ユニバーシティ
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　フィラデルフィア　チェスナット　ストリート　３１４１
(73) 特許権者　515152960
バルーク　エス．ブランバーグ　インスティチュート
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　ドイルスタウン　オールド　イーストン　ロード　３８０５　ザ　ペンシルベニア　バイオテクノロジー　センター

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ＨＢＶ感染に対する新規抗ウイルス剤

(57) 【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の構造で表される化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：



(I)

（式中：
Ａが、ＳＯ$_2$およびＣＯから成る群から選択され；
Ｒ^{1}が、置換されていてもよいアリール、アリールで置換された置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖または分岐鎖アルキル、ヘテロ環で置換された置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖または分岐鎖アルキル、ヘテロアリールで置換された置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖または分岐鎖アルキル、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖または分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルケニル、および置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルキニルから成る群

から選択され；

R^2が、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択されるか、または

R^1およびR^2が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～５個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成し；

R^3が、ハロゲンおよびアルキルで置換されたフェニル、独立して選択される2個のハロゲンで置換されたフェニル、独立して選択される3個のハロゲンで置換されたフェニル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；

R^4が、水素および$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

R^5が、水素であり；

R^6が、水素およびハロゲンから成る群から選択され；

R^7が、水素であり；

R^8が、水素およびハロゲンから成る群から選択され；

ここで、前記「置換されていてもよい」各基は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{3\sim14}$シクロアルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-NR^{14}C(O)R^{14}$、$-SO_2R^{14}$、$-SO_2OR^{14}$、$-SO_2N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから成る群から選択される少なくとも１つの基で置換されており、

該R^{14}は、各存在において、独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、および$C_{3\sim6}$シクロアルキルから成る群から選択されるか、または２つのR^{14}単位が、それらが結合している原子と一緒になって、３～７個の環原子を有する炭素環基または複素環基を形成するが；

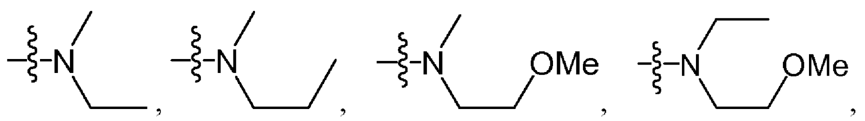
但し、式（Ｉ）の構造で表される化合物は、次の（ａ）～（b）に記載される化合物ではない：

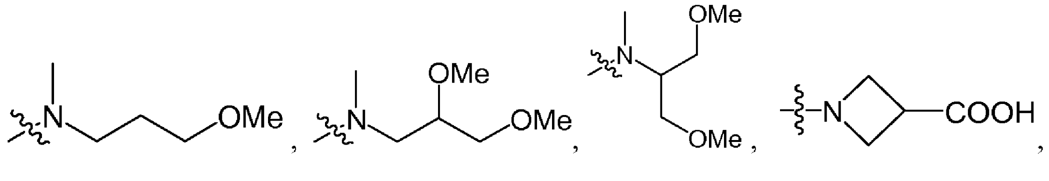
（ａ）ＡがSO_2であり、

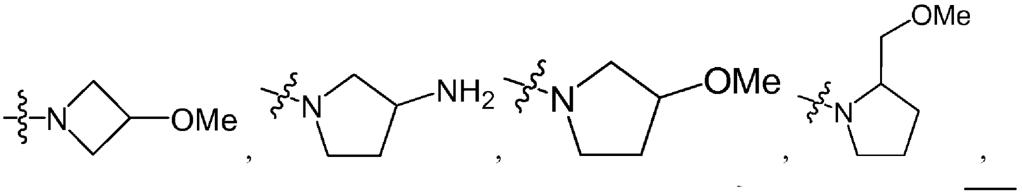
R^3が、ハロゲンおよびアルキルで置換されたフェニル、独立して選択される2個のハロゲンで置換されたフェニル、または独立して選択される3個のハロゲンで置換されたフェニルであり、かつ

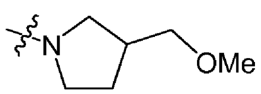
（ａ－１）R^1またはR^2が、個々にもしくは一緒になった時のいずれかで、ヒドロキシル基を含むか；または

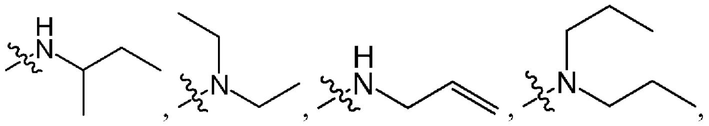
（ａ－２）$N(R^1)(R^2)$が、置換されていてもよいピペラジン、

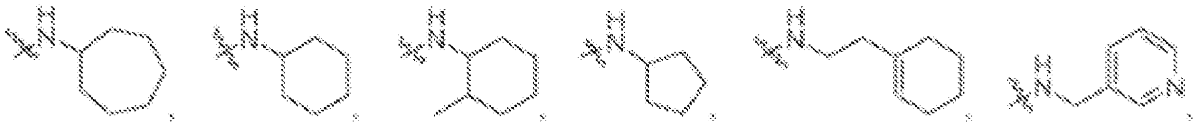


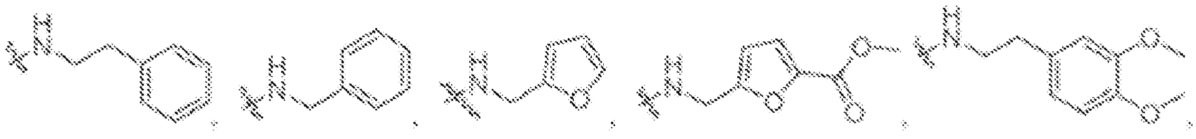


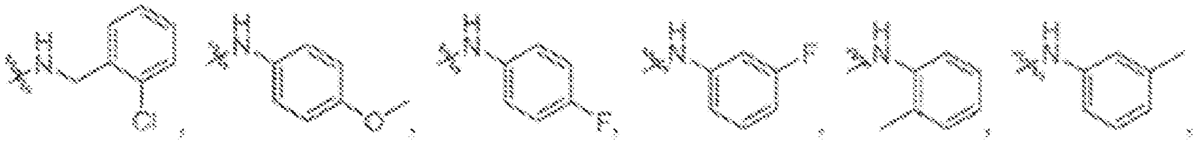


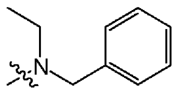










および 

から成る群から選択される化合物；または

（ｂ）

（３Ｓ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；

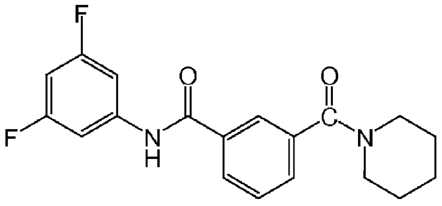
（３Ｒ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；

Ｎ－（５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；

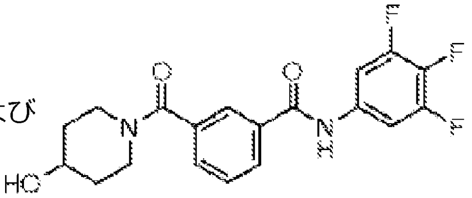
Ｎ－（３－メトキシ－５－フェニルピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；

Ｎ－（５－エチル－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；

Ｎ－（３－メトキシ－５－ビニルピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；



；および



から成る群から選択される化合物）。

【請求項２】

Ａが$\mathrm{SO_2}$である、請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項３】

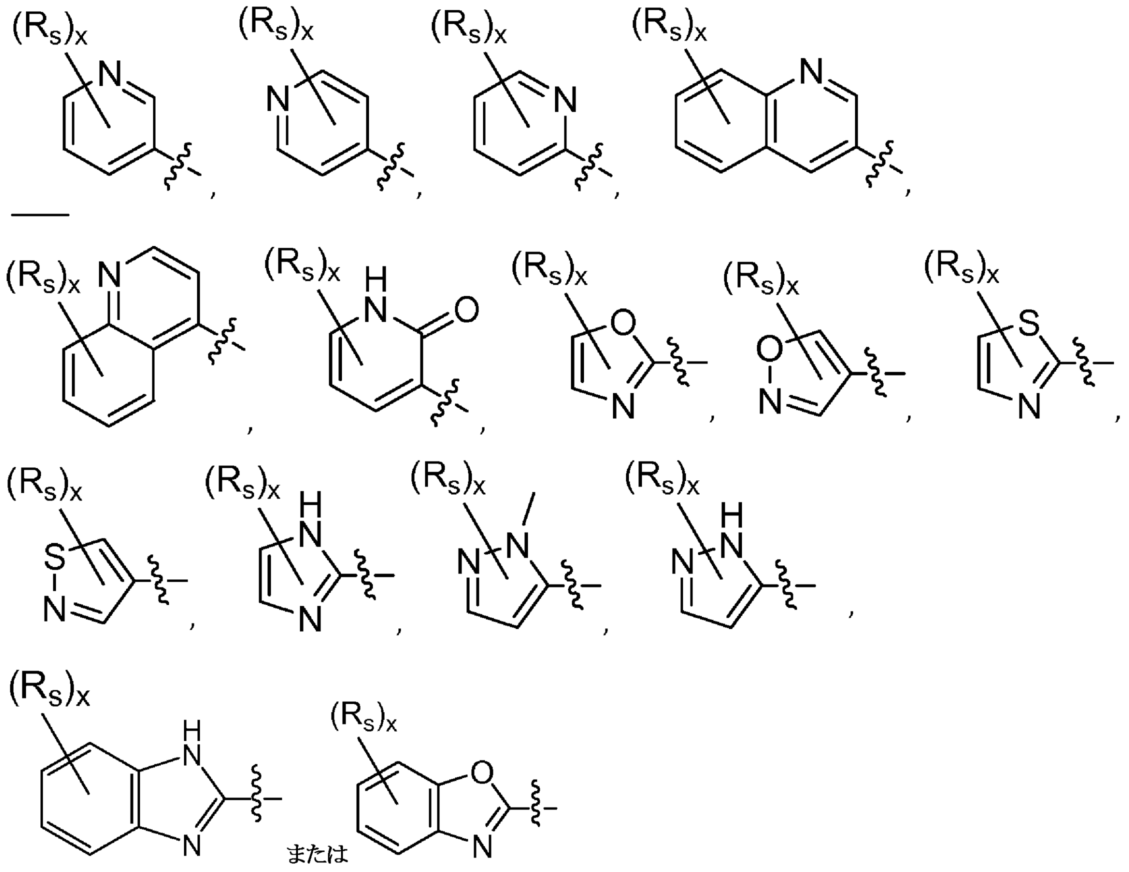
ＡがＣＯである、請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項４】

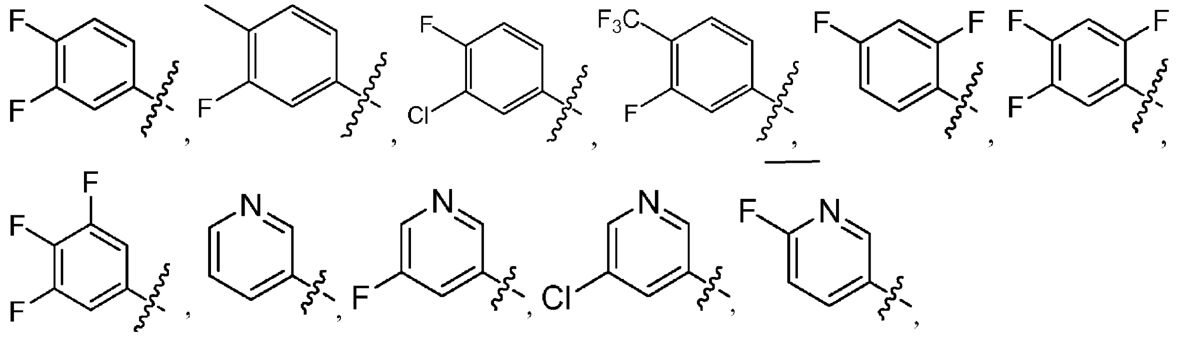
R^3が、ハロゲンおよびアルキルで置換されたフェニル、独立して選択される2個のハロゲンで置換されたフェニル、独立して選択される3個のハロゲンで置換されたフェニル、置換されていてもよいベンゾイソオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾオキサゾリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいインドイル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよいイソチアゾリル、置換されていてもよいオキサゾリル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジン－２－オン－イル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピロリル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいチアゾリル、および置換されていてもよいチエニルから成る群から選択される、
請求項１～３のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

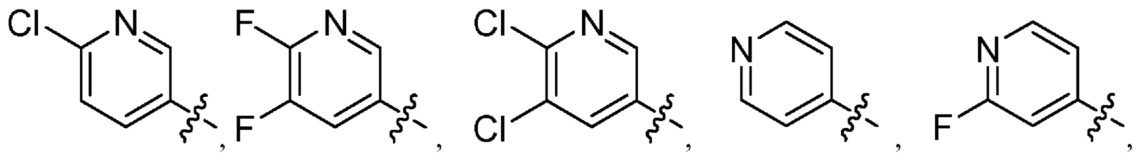
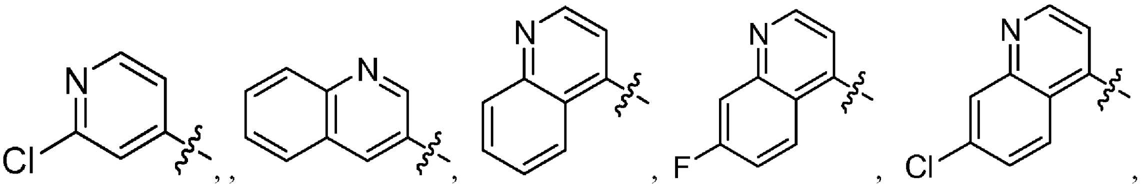
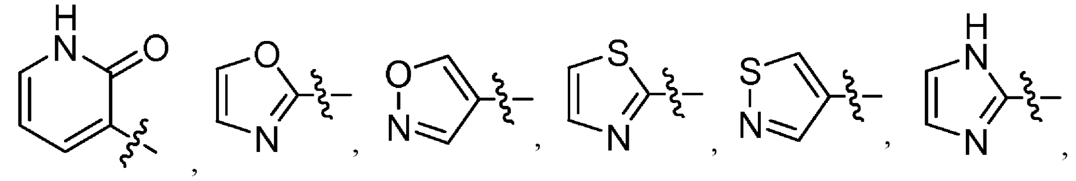
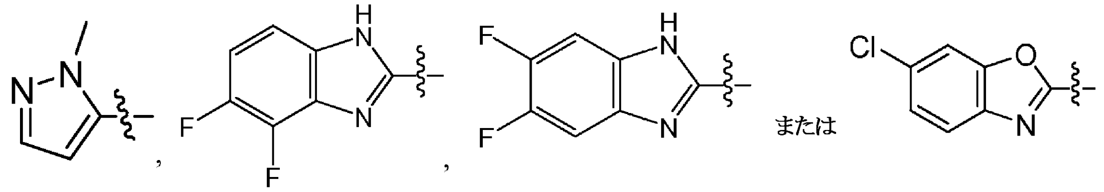
【請求項５】

R^3が、ハロゲンおよびアルキルで置換されたフェニル、独立して選択される2個のハロゲンで置換されたフェニル、独立して選択される3個のハロゲンで置換されたフェニル、



であり、
式中：
　Ｒ $_{s}$ が、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいＣ $_{1\sim6}$ アルキル、もしくは－Ｏ－（Ｃ $_{1\sim6}$ アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；
　ｘが、０、１、２、または３であり；かつ
　Ｒ ^{4} が、水素である、
請求項４記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【請求項６】
　Ｒ ^{3} の前記適宜の置換が、少なくとも１つのハロまたはＣ $_{1\sim6}$ アルキルを含む、
請求項５記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【請求項７】
　Ｒ ^{3} が、



である、
請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項８】

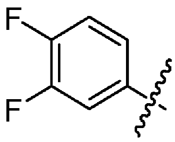
(1) R^{6} が、水素およびフルオロから成る群から選択され、かつ R^{8} が、フルオロであるか、もしくは

(2) R^{6} が、フルオロであり、かつ R^{8} が、水素およびフルオロから成る群から選択される、

請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項９】

R^{3} が、



であり；かつ

R^{4} が、水素である、

請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項１０】

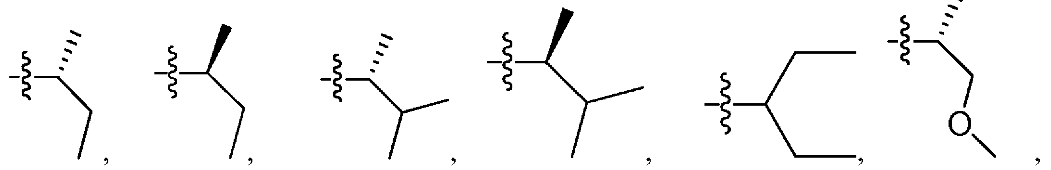
R^{5} 、R^{7} 、および R^{8} が、各々、Ｈであり；かつ

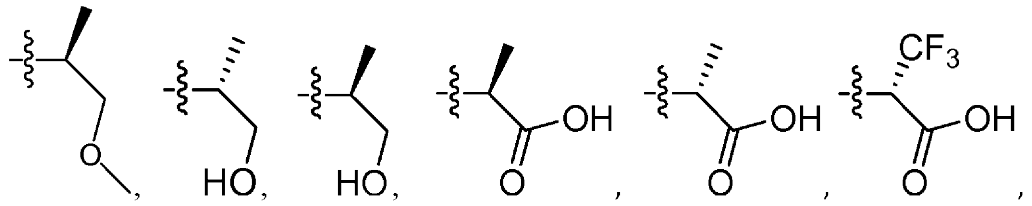
R^{6} が、水素、またはフルオロである、

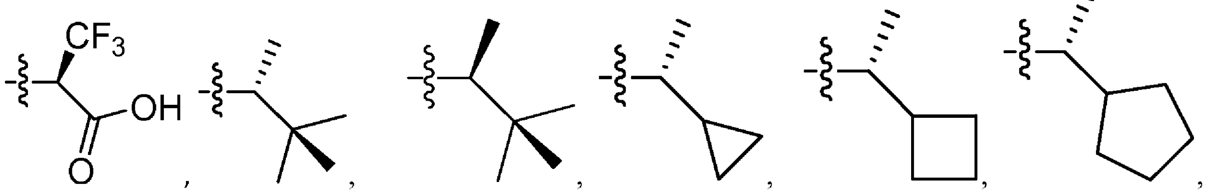
請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

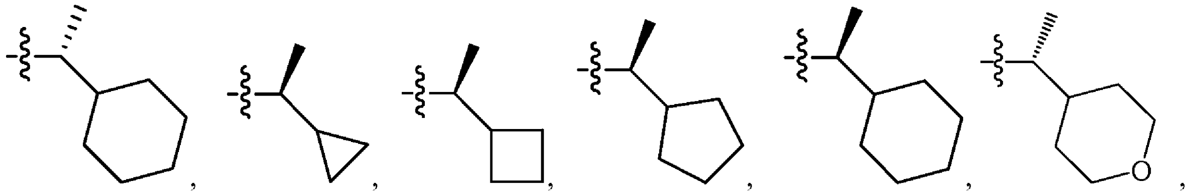
【請求項１１】

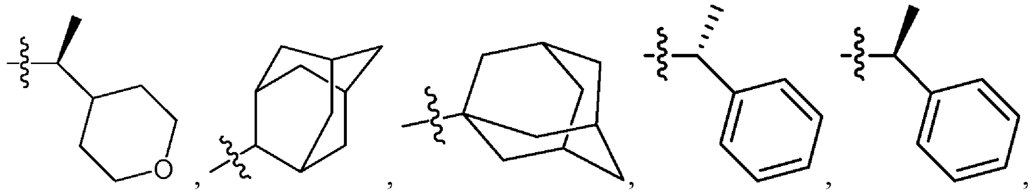
R^{1} が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいメチルピリジル、

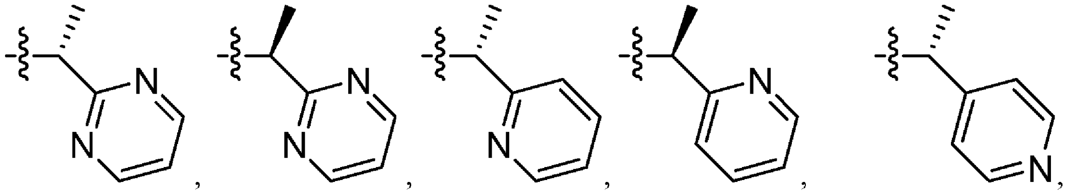


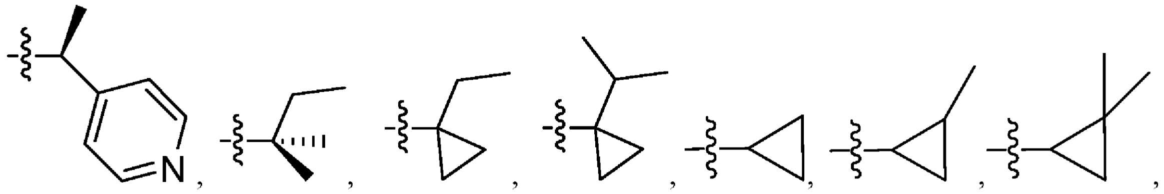


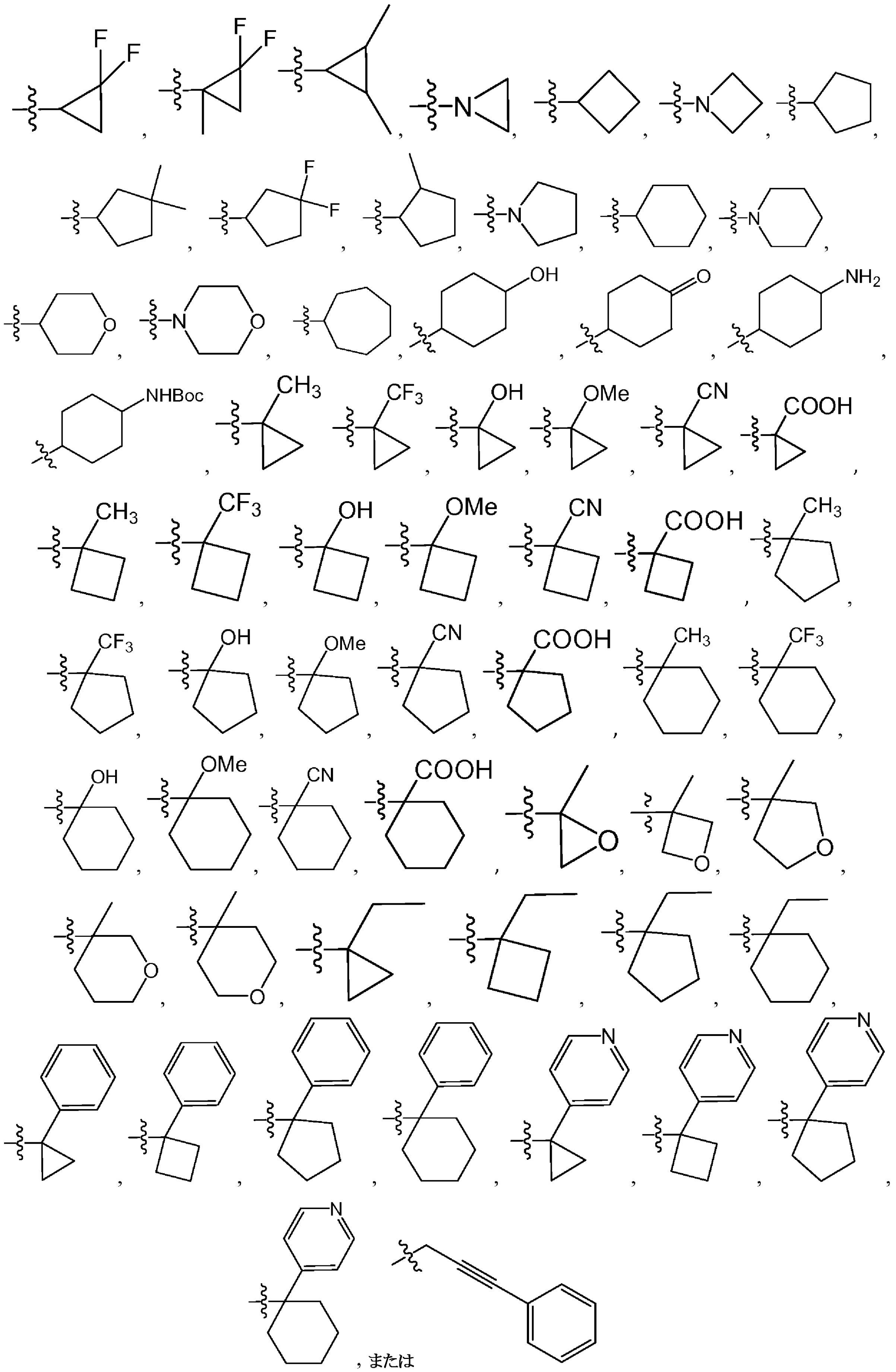












，または

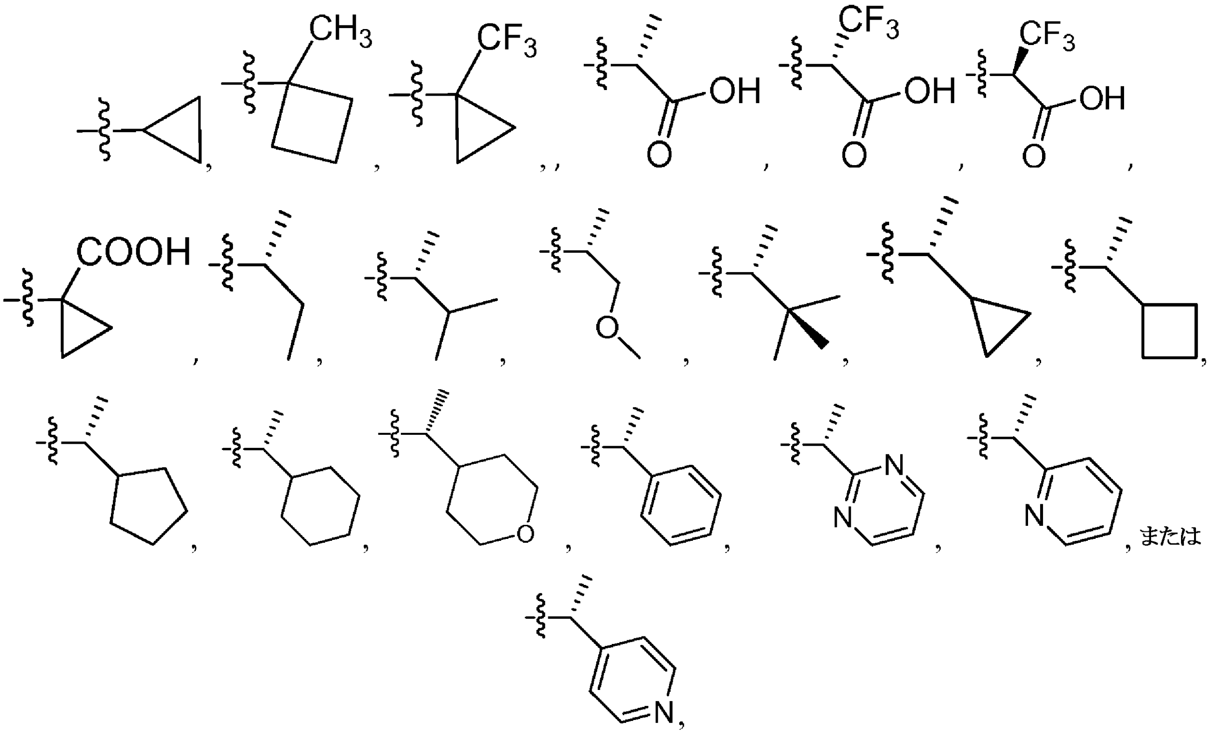
であり；かつ

R[2]がHである、

請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項１２】

Ｒ[1]が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



であり、かつ、

Ｒ[2]がＨである、

請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

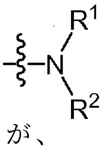
【請求項１３】

－Ｎ（Ｒ[1]）（Ｒ[2]）部分が、ヒドロキシルを含まない、請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

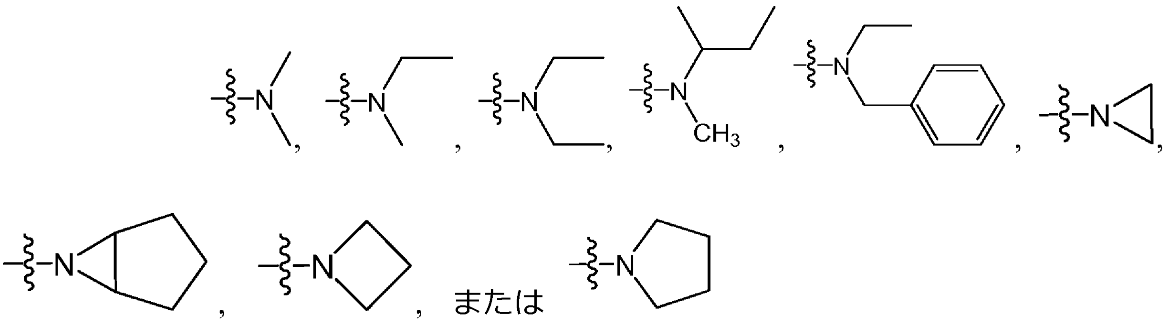
【請求項１４】

Ｒ[1]が、シクロペンタンではない、請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項１５】



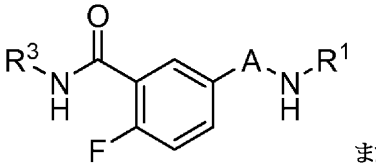
が、

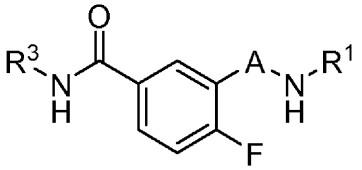


である、
請求項１～７のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

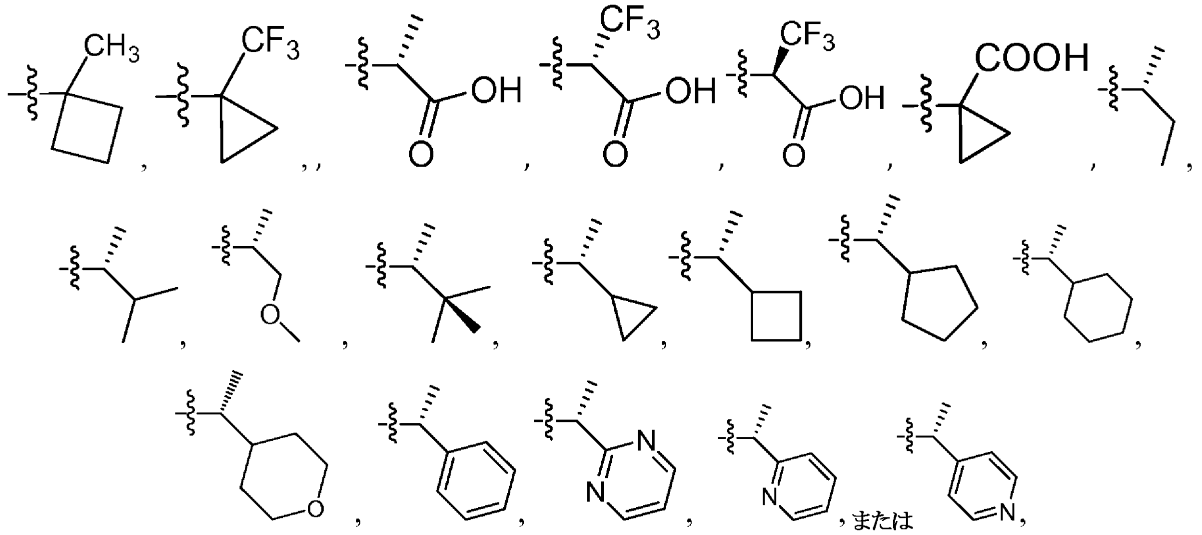
【請求項１６】

以下の構造：

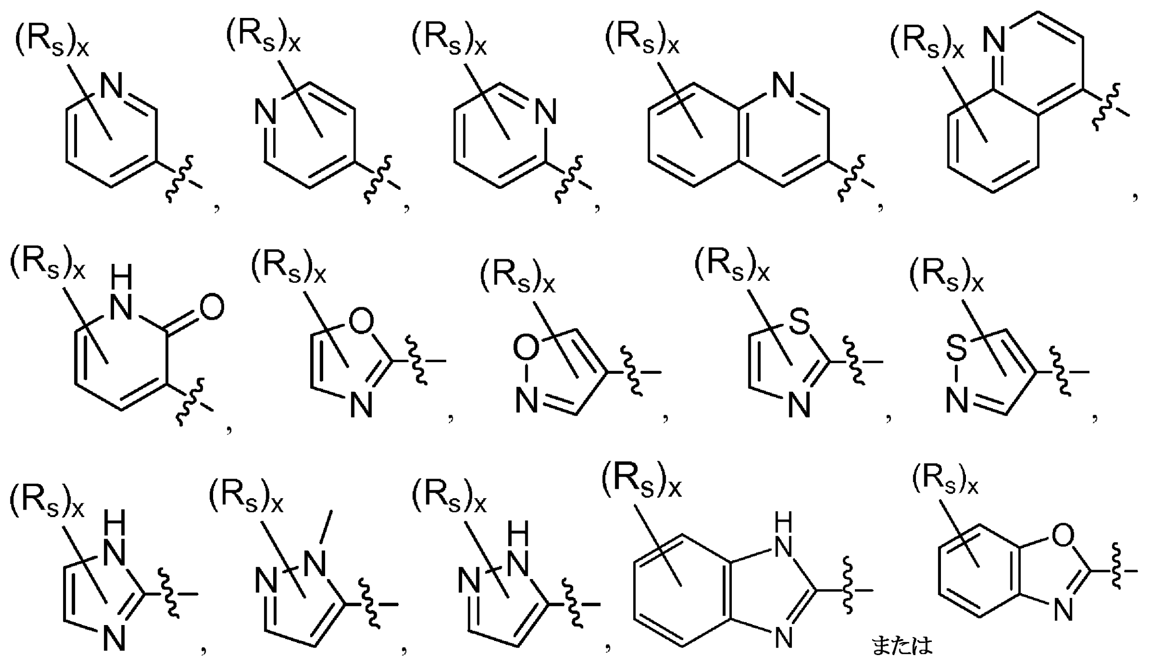


または


で表され、
式中：
Ｒ[1]が、



であり、
Ｒ[3]が、ハロゲンおよびアルキルで置換されたフェニル、独立して選択される2個のハロゲンで置換されたフェニル、独立して選択される3個のハロゲンで置換されたフェニル、



であり、

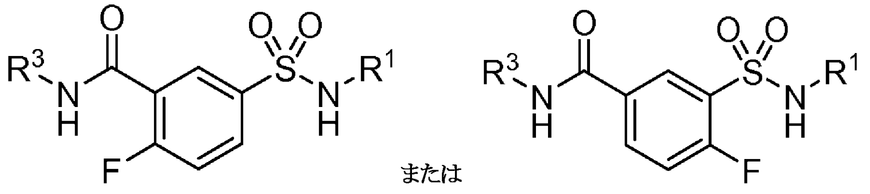
Ｒ $_{S}$が、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいＣ $_{1\sim6}$アルキル、もしくは－Ｏ－（Ｃ $_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；

ｘが、０、１、２、または３である、

請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

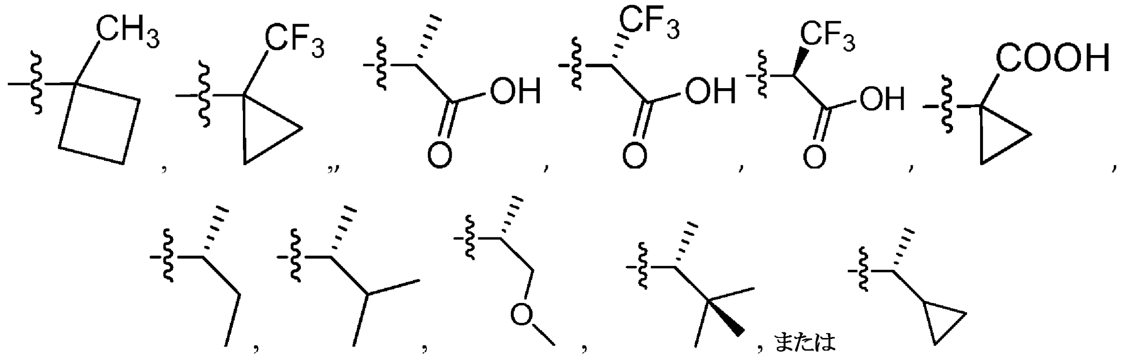
【請求項１７】

以下の構造：



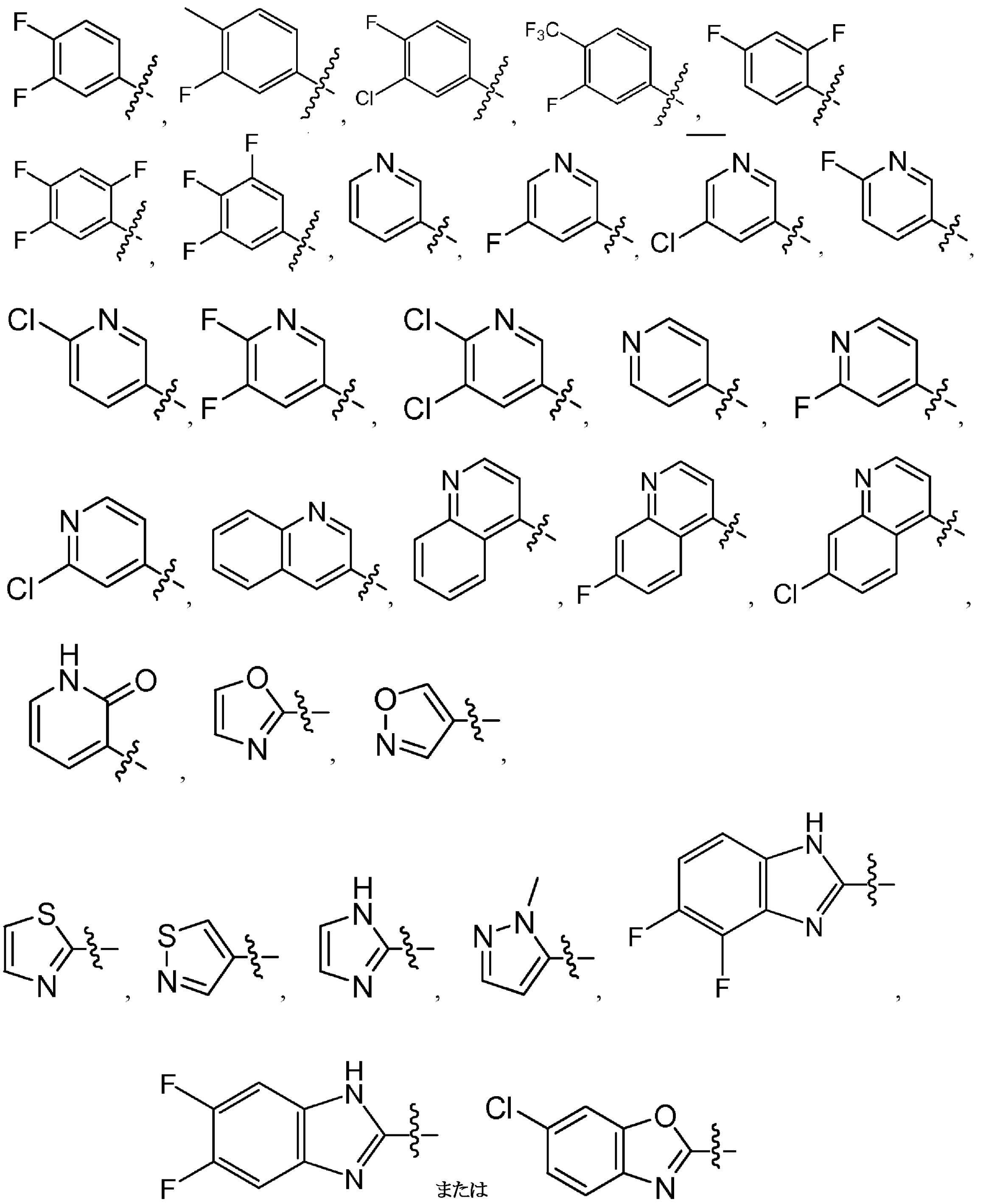
で表され、式中：

Ｒ ^{1}が、



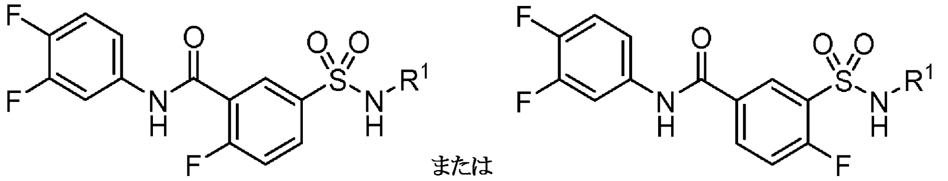
であり、

Ｒ ^{3}が、

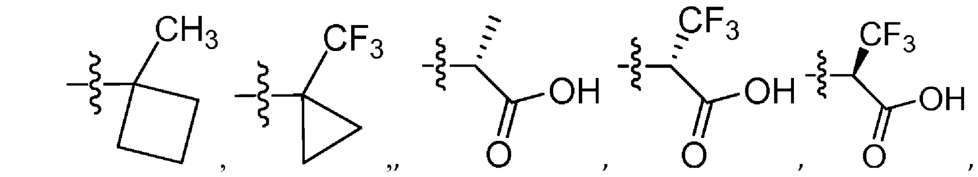


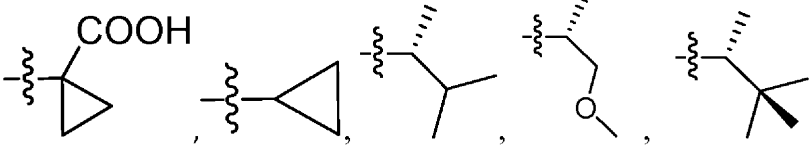
である、
請求項1記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項１８】
以下の構造：

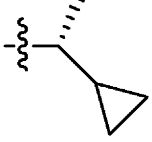


で表され、式中、Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



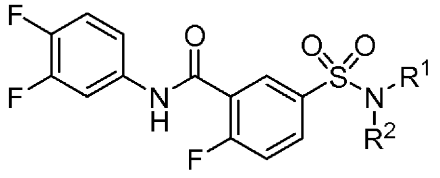


, または

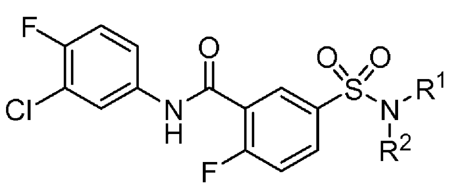


である、
請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

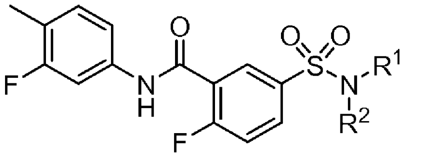
【請求項１９】
　以下：



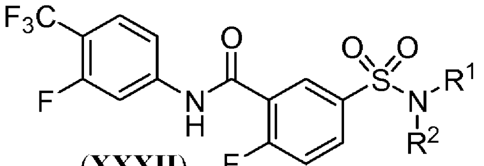
(XXIX) ,



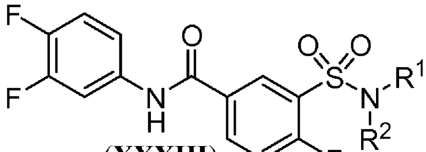
(XXX) ,



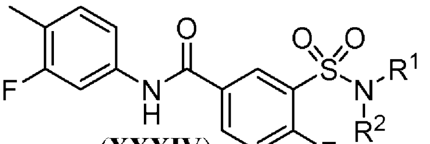
(XXXI) ,



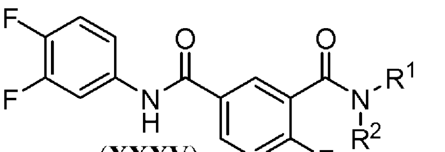
(XXXII) ,



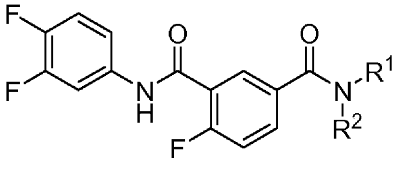
(XXXIII) ,



(XXXIV) ,

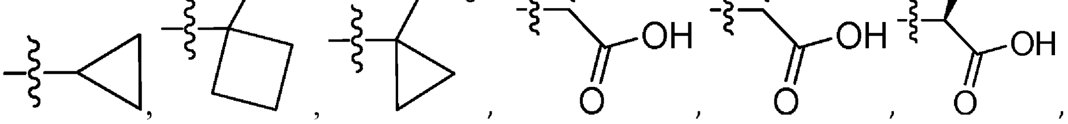


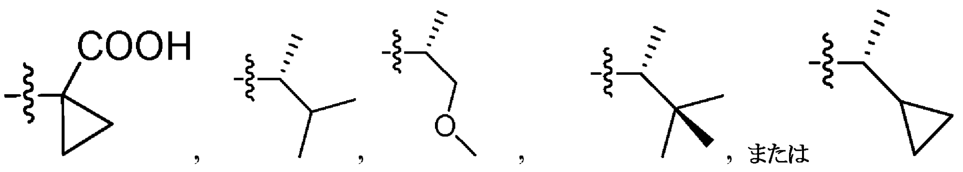
(XXXV) ,



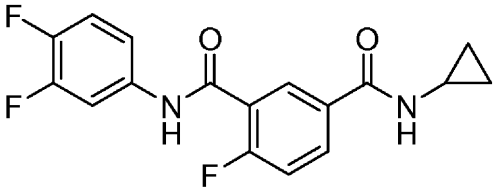
(XXXVI)

のいずれか１つの構造で表され、
式中：
　Ｒ１が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



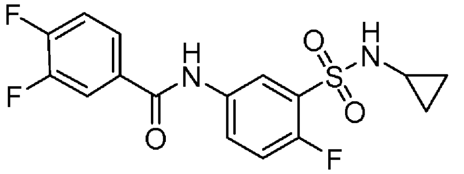


であり；かつ
　Ｒ^{2}が、Ｈである、
請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【請求項２０】
　式（ＸＸＩＩ）の構造：



(XXII)

で表される、
請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【請求項２１】
　式（ＸＸＩＶ）の構造：



(XXIV)

で表される、
請求項１記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【請求項２２】
　請求項１～２１のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項２３】
　プレゲノムＲＮＡカプシド形成を阻害するための医薬組成物であって、有効な量の請求項１～２１のいずれか一項記載の少なくとも１つの化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【請求項２４】
　前記プレゲノムＲＮＡが、Ｂ型肝炎ウイルス由来である、請求項２３記載の医薬組成物。
【請求項２５】
　Ｂ型肝炎ウイルス感染症を治療するための医薬組成物であって、有効な量の請求項１～２１のいずれか一項記載の少なくとも１つの化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【請求項２６】
　前記治療が、肝疾患に関連する病態を管理または改善する、請求項２５記載の医薬組成物。

【請求項２７】
　ウイルスの複製、形態形成、または複製と形態形成の両方を抑制するための医薬組成物であって、請求項１～２１のいずれか一項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【請求項２８】
　前記治療が、肝硬変または肝細胞がんを管理または改善する、請求項２７記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
　本願は、２０１２年１２月２７日に出願された米国特許出願第６１／７４６，５５２号の優先権を主張し、全ての目的のため、その全文を参照することにより本明細書中に組み入れられるものとする。
【０００２】
政府の権利
　本発明は、ＮＩＨ国立アレルギー・感染症研究所（ＮＩＡＩＤ）からの助成金第Ｒ４３ＡＩ０９８２００号、同第Ｒ４３ＡＩ１０４０６６号の下、政府支援を受けたものである。政府は、本発明の一定の権利を有する。
【０００３】
技術分野
　本発明は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療に有用なプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤として有用な化合物および方法を記載する。
【背景技術】
【０００４】
発明の背景
　Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染は、いまだ、公衆衛生上の大きな問題である。現在、世界的に、推定３億５千万人および米国で１４０万人の人々が、慢性的に、ＨＢＶに感染している（McMahon, 2005）。これらの個人の約３分の１が、もし、治療しないままであれば、肝硬変および肝細胞がんなどの重篤な肝疾患で死亡するだろう(Lee, 1997; Lok, 2004)。
【０００５】
　現在、７つの薬が、慢性Ｂ型肝炎の処置用に入手可能であり、αインターフェロン（標準およびペグ化）の２つの製剤とＨＢＶ　ＤＮＡポリメラーゼを阻害する５つのヌクレオシ（チ）ド類似体（ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テルビブジン、およびテノフォビル）とを含む（Keeffe et al., 2008）。現時点では、好ましい一次治療の選択は、エンテカビル、テノフォビルまたはペグインターフェロンα－２ａである。しかしながら、一次治療の選択肢でさえ、ペグインターフェロンα－２ａは、治療患者の３分の１のみしか、一定の血清学的マイルストーンに達成する効果がなく、しばしば、重篤な副作用を伴う（Janssen et al., 2005; Lau et al., 2005; Perrillo, 2009）。エンテカビルおよびテノフォビルは、極めて強力なＨＢＶ阻害剤であるが、長期治療または、もしかしたら生涯にわたる治療では、ＨＢＶ複製を持続的に抑制する必要があり、薬剤耐性ウイルスの出現が原因で、結局は失敗するかもしれない（Dienstag, 2009）。それ故、国立アレルギー・感染症研究所（ＮＩＡＩＤ）により、最優先関心領域としてリストされている慢性Ｂ型肝炎に対する、新規で、安全かつ効果的な治療法の導入が差し迫って必要である。
【０００６】
　ＨＢＶは、ヘパドナウイルス科ファミリーに属する非細胞変性肝臓指向性ＤＮＡウイルスである。プレゲノム（ｐｇ）ＲＮＡは、ＨＢＶ　ＤＮＡの逆転写複製の鋳型であり、ヌクレオカプシドへのそのカプシド形成は、ウイルスＤＮＡポリメラーゼと共に、引き続くウイルスＤＮＡ合成に必須である。プレゲノムＲＮＡ（ｐｇ）カプシド形成阻害は、ＨＢ

Ｖ複製を阻止し、ＨＢＶ治療への新規治療方法を提供するはずである。同様な方法は、他のウイルスに対する新規治療方法へも導くことになる。

【０００７】

臨床的に、プレゲノムＲＮＡ（ｐｇ）カプシド形成の阻害、または、より一般的には、ヌクレオカプシドアセンブリーの阻害は、次の治療上の利点を提供する：１番目に、プレゲノムＲＮＡ（ｐｇ）カプシド形成の阻害は、現在の薬物治療に耐えられない、または利益を受けない患者の部分母集団に、さらなる選択肢を提供することにより、現在の薬物治療を補完するだろう（Akbar et al., 2009；Liaw, 2009；Peters, 2009；Wiegand, van Bommel, and Berg）。２番目に、それらの異なる抗ウイルス機序に基づいて、プレゲノムＲＮＡ（ｐｇ）カプシド形成の阻害は、現在入手可能なＤＮＡポリメラーゼ阻害剤に耐性のあるＨＢＶ変異体に対して効果的であるだろう（Zoulim and Locarnini, 2009）。３番目に、ヒト免疫不全症ウイルス（ＨＩＶ）感染の高活性抗レトロウイルス療法（ＨＡＡＲＴ）（Este and Cihlar）のように、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤とのプレゲノムＲＮＡ（ｐｇ）カプシド形成阻害剤の併用療法は、相乗的に、ＨＢＶ複製を抑制し、薬剤耐性出現を防止し、従って、慢性Ｂ型肝炎感染のより安全で、より効果的な治療を提供する。

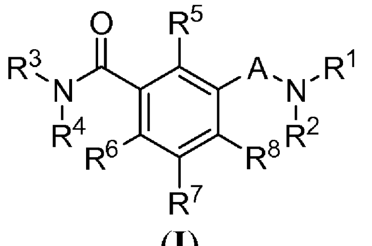
【０００８】

Ｂ型肝炎ウイルス、および他のウイルスに感染している患者の治療、または関連病態にかかるリスクのある患者のその発症予防において、疾患を修飾しかつ効果的であることを両立する新規抗ウイルス薬に関して長年の要望がある。薬剤耐性Ｂ型肝炎ウイルス、および他のウイルスに感染している患者の治療で、疾患を修飾しかつおよび効果的であることを両立する新規抗ウイルス薬の明白で眼前の要望もある。本発明は、Ｂ型肝炎ウイルス、および他のウイルスに感染している患者の治療で、疾患を修飾しかつ効果的であることを両立する新規抗ウイルス薬の要望に対処する。これらの治療薬の感染患者への投与は、単独療法または他の治療もしくは補助的治療との併用のいずれかで、有意に改善された予後、病気進行の減少、およびセロコンバージョン率の増加をもたらすだろう。

【発明の概要】

【０００９】

本発明は、新規化合物および、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ウイルスの治療のためのヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（Ｉ）の化合物：



(I)

の新規使用方法に関し、（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

Ａは、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；

R^1は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシド、－SO_2－Ｃ

${}_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{2}は、水素および置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；Ｒ^{2}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；かつ

Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキルも含み得；

Ｒ^{4}は、水素および置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；または

Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；または

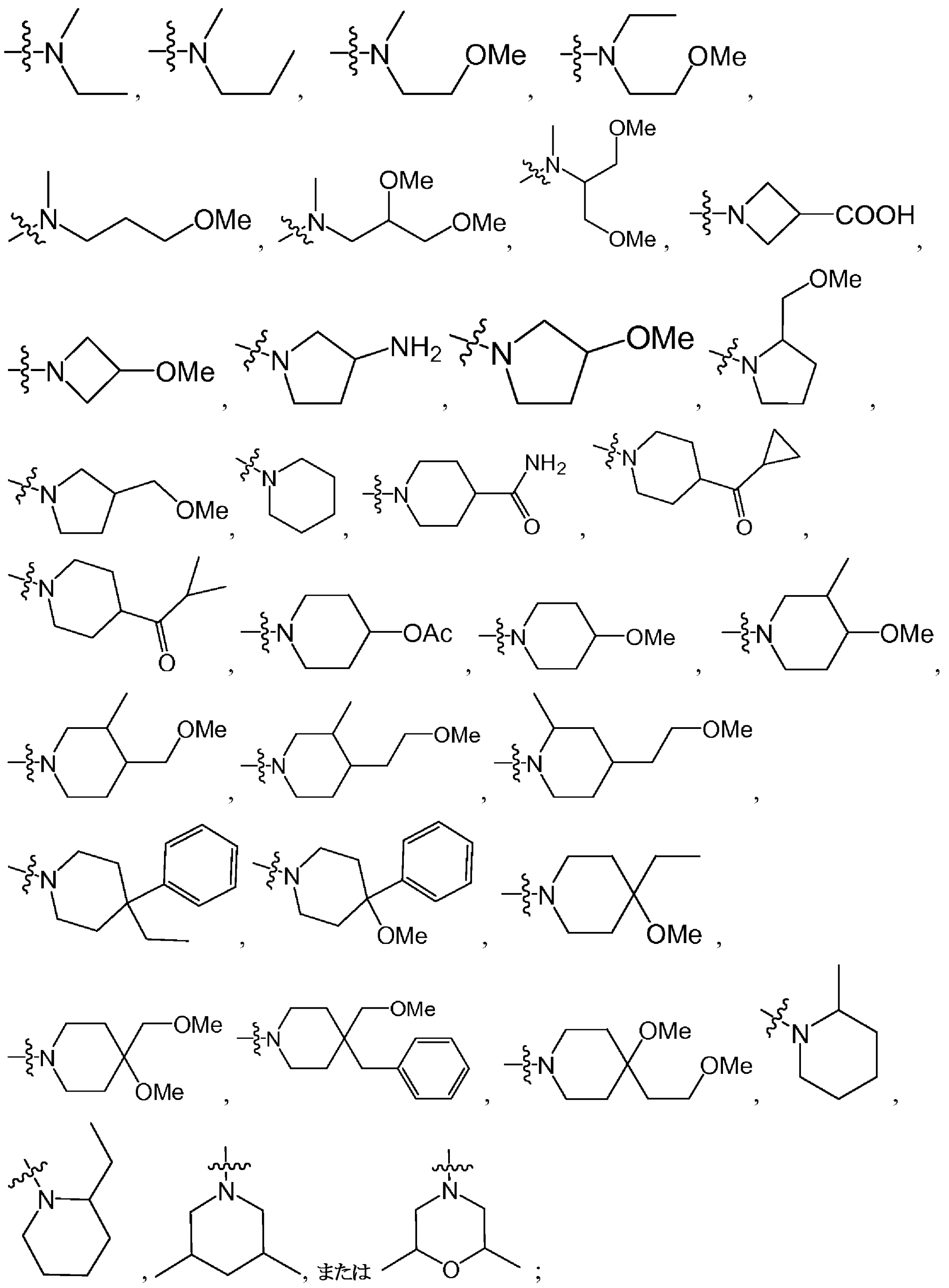
Ｒ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

Ｒ^{9}は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

但し、ＡがＳＯ$_2$であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、次の（ａ）～（ｄ）はどれも、適用されない：

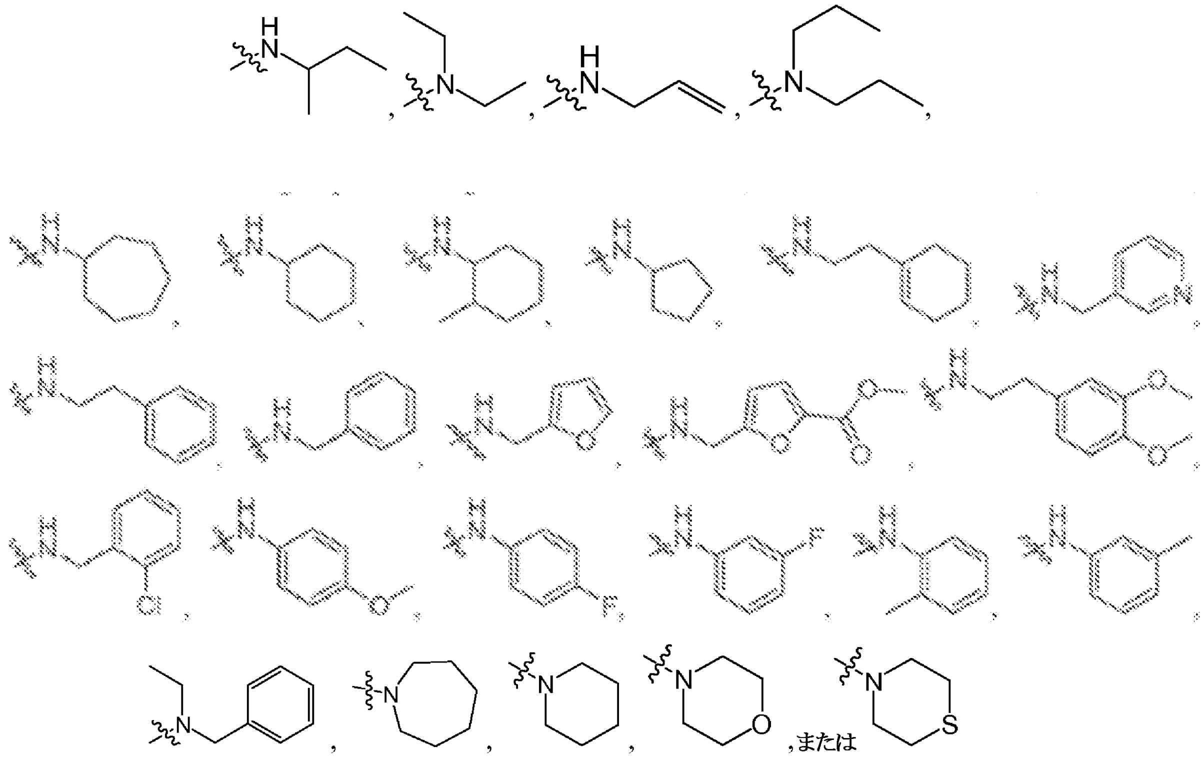
（ａ）Ｒ^{3}は、置換されていてもよいフェニルであり、かつＲ^{1}またはＲ^{2}は、個々にもしくは一緒になった時のいずれかで、ヒドロキシル基を含む、または

（ｂ）Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアルキルまたはフェニルであり、かつＮ（Ｒ^1）（Ｒ^2）は、置換されていてもよいピペラジンまたは



である；

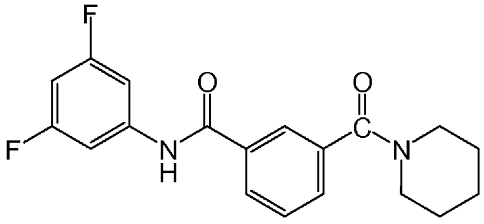
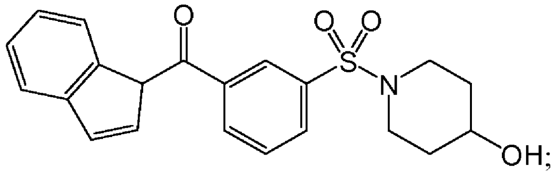
（ｃ）R^3は、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、かつＮ（R^1）（R^2）は、

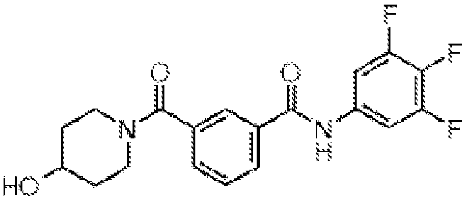


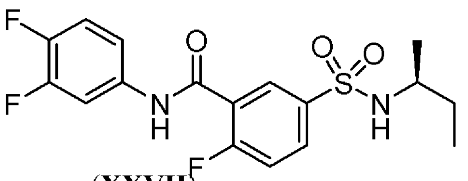
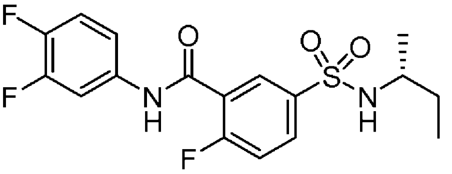
である；または

（ｄ）Ｒ^{3}またはＲ^{4}のいずれかが、非置換もしくは一置換アリール、または非置換もしくは一置換アラルキル、または非置換もしくは一置換ヘテロアリールであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、６～１２個の原子を有する、置換されていてもよい複素環式環構造を形成する；あるいは

但し、該化合物は、３－｛［（ジシクロプロピルメチル）アミノ］スルホニル｝－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－（｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝スルホニル）－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－［（シクロヘキシルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または３－（アニリノスルホニル）－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または５－｛［（３－｛［（４－メトキシフェニル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸；または３－［（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－メトキシフェニル）ベンズアミド；または（３Ｓ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または（３Ｒ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］ベンズアミド；またはＮ－（５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェニルピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェノキシピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－［３－メトキシ－５－（フェニルチオ）ピリジン－２－イル］－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（５－エチル－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－ビニルピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；または


;



;


(XXVII) ;または

(XXVIII)

ではない。

【００１０】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態は、ＡがＳＯ$_2$であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、Ｎ（Ｒ^1）（Ｒ^2）が、置換されていてもよいピペリジンである、それらの化合物も除外される。

【００１１】

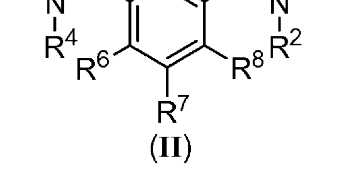
本発明の実施形態は、

ＡがＳＯ$_2$であり；

Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ

Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しない式（Ｉ）の化合物を含み；

それにより、式（ＩＩ）を有する化合物：


(II)

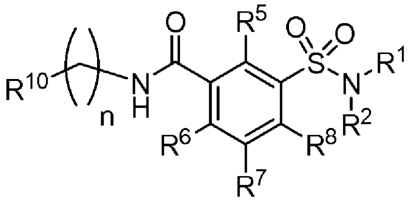
（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）を提供する。

【００１２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、以下に定義される通りである。

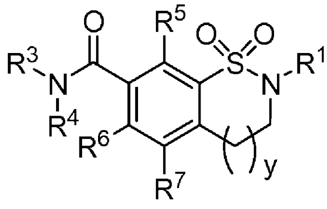
【００１３】

本発明の実施形態は、ＡがＳＯ$_2$である式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＩＩＩ）：



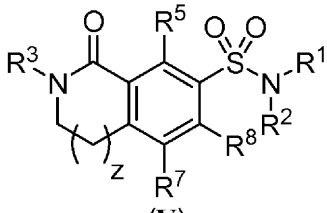
(III)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、
式中：
Ｒ^{10}は、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ
ｎは、０または１である。
【００１４】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。
【００１５】
本発明の実施形態は、具体的には、式（ＩＶ）：



(IV)

を有する、式（Ｉ）の化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｙは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｙは、２である。
【００１６】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{3}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{3}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。
【００１７】
本発明の実施形態は、ＡがＳＯ$_{2}$であり、具体的には、式（Ｖ）：



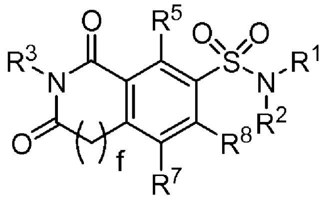
(V)

を有する式（Ｉ）の化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｚは、０または１である。
【００１８】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～

Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。

【００１９】

本発明の実施形態は、ＡがＳＯ$_{2}$であり、式（ＶＩ）：



(VI)

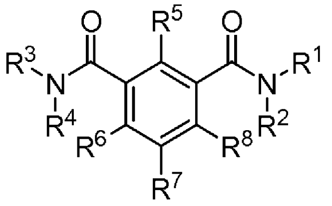
を有する式（Ｉ）の化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｆは、０または１である。

【００２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。

【００２１】

本発明の実施形態は、ＡがＣＯであり、式（ＶＩＩ）：



(VII)

を有する式（Ｉ）の化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【００２２】

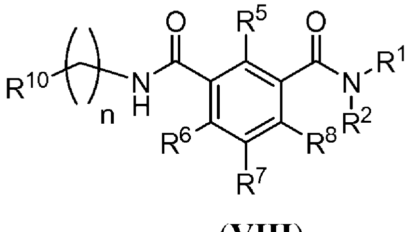
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【００２３】

式（ＶＩＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。

【００２４】

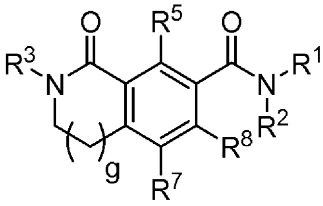
本発明の実施形態は、ＡがＣＯである式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＶＩＩＩ）：



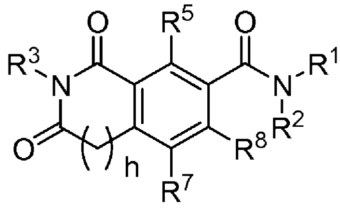
(VIII)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ

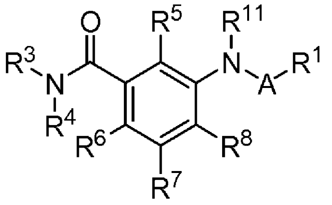
および複合体を含み）、
式中：
　R^{10}は、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ
　ｎは、０または１である。
【００２５】
　いくつかの実施形態では、R^1～R^2およびR^5～R^8は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、R^1～R^2およびR^5～R^8は、以下で定義する通りである。
【００２６】
　本発明の実施形態は、ＡがＣＯであり、式（ＩＸ）：


(IX)

を有する式（Ｉ）の化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｇは、０または１である。
【００２７】
　いくつかの実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、以下で定義する通りである。いくつかの実施形態では、R^2およびR^8は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成しない。
【００２８】
　本発明の実施形態は、ＡがＣＯであり、式（Ｘ）：


(X)

を有する式（Ｉ）の化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｈは、０または１である。
【００２９】
　いくつかの実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、以下で定義する通りである。
【００３０】
　本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ウイルス治療のためのヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＩ）：



(XI)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

Ａは、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；

R^1は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシド、－SO_2－$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

R^3は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；いくつかの実施形態では、R^3は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルも含み得；

R^4は、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^6は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；または

R^4およびR^6は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

R^7は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^8は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^8は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

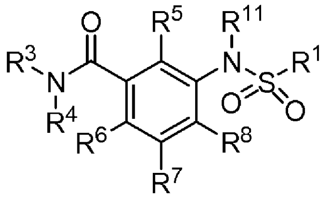
R^9は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択され；R^9は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジ

ル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；かつ

R^{11}は、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択される。

【００３１】

本発明の実施形態は、式（ＸＩＩ）：



(XII)

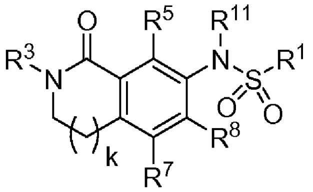
を有する化合物も含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【００３２】

いくつかの実施形態では、R^1、R^3～R^8およびR^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1、R^3～R^8およびR^{11}は、以下で定義する通りである。

【００３３】

本発明の実施形態は、式（ＸＩＩＩ）：



(XIII)

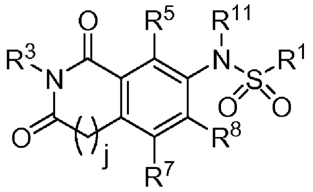
を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｋは、０または１である。

【００３４】

いくつかの実施形態では、R^1、R^3、R^5、R^7、R^8およびR^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、R^1、R^3、R^5、R^7、R^8およびR^{11}は、以下で定義する通りである。

【００３５】

本発明の実施形態は、式（ＸＩＶ）：



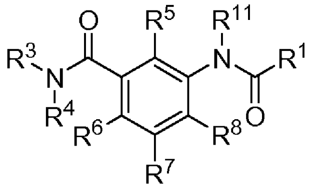
(XIV)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｊは、０または１である。

【００３６】

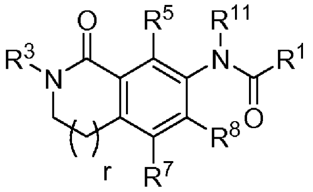
いくつかの実施形態では、R^1、R^3、R^5、R^7、R^8およびR^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1、R^3、R^5、R^7、R^8およびR^{11}は、以下で定義する通りである。

【００３７】
本発明の実施形態は、式（ＸＶ）：



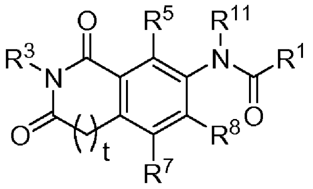
(XV)

を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。
【００３８】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。
【００３９】
本発明の実施形態は、式（ＸＶＩ）：



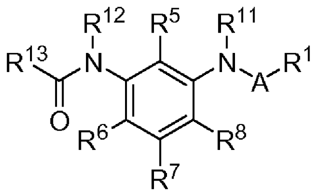
(XVI)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｒは、０または１である。
【００４０】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。
【００４１】
本発明の実施形態は、式（ＸＶＩＩ）：



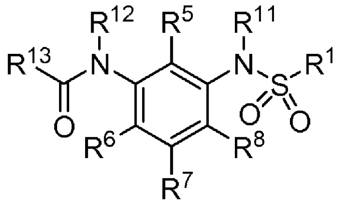
(XVII)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｔは、０または１である。
【００４２】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。
【００４３】
本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ウイルス治療のためのヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＶＩＩＩ）：



(XVIII)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、
式中：
Ａは、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；
R^1は、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1～6}$アルコキシド、－SO_2－$C_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；
R^5は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
R^6は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
R^7は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
R^8は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^8は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
R^9は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3～7}$から成る群から選択され；R^9は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；
R^{11}は、水素、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；
R^{12}は、水素、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ
R^{13}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される。
【００４４】
本発明の実施形態は、式（ＸＩＸ）：



(XIX)

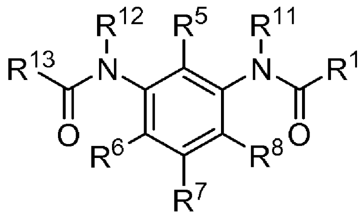
を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【００４５】

いくつかの実施形態では、R^1、R^5～R^8およびR^{11}～R^{13}は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1、R^5～R^8およびR^{11}～R^{13}は、以下で定義する通りである。

【００４６】

本発明の実施形態は、式（ＸＸ）：



(XX)

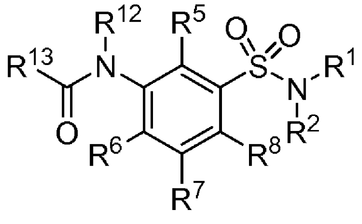
を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【００４７】

いくつかの実施形態では、R^1、R^5～R^8およびR^{11}～R^{13}は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1、R^5～R^8、およびR^{11}～R^{13}は、以下で定義する通りである。

【００４８】

本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ウイルス治療のためのヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＸＩ）：



(XXI)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

R^1は、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていても

よいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシー$C_{1\sim6}$アルコキシド、$-SO_2-C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

R^2は、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；R^2は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^6は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^7は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^8は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^8は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^9は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルから成る群から選択され；R^9は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

R^{12}は、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ

R^{13}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される。

【００４９】

本発明は、以下を含む組成物に、さらに関する：有効な量の本発明に記載の１つ以上の化合物、および賦形剤。

【００５０】

本発明は、特に、但し限定的ではないが、例えば、ＨＢＶ感染を含むプレゲノムＲＮＡカプシド形成を含む、ヌクレオカプシドアセンブリーが関与する疾病を治療または予防する方法にも関し、前述の方法は、有効な量の本発明に記載の化合物または組成物を、対象に投与する段階を含む。

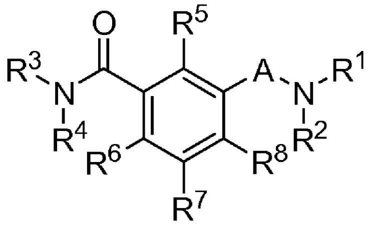
【００５１】

本発明は、特に、但し限定的ではないが、例えば、ＨＢＶ感染を含むプレゲノムＲＮＡカプシド形成を含む、ヌクレオカプシドアセンブリーが関与する疾病を治療または予防する方法にさらに関し、前述の方法は、有効な量の本発明に記載の１つ以上の化合物、および賦形剤を含む組成物を、対象に投与する段階を含む。

【００５２】

本発明は、特に、但し限定的ではないが、プレゲノムＲＮＡカプシド形成を含む、ＨＢＶ感染に関連する疾病または病態、およびヌクレオカプシドアセンブリーが関与する疾病を治療または予防する方法にも関する。前述の方法は、有効な量の本発明に記載の化合物または組成物を、対象に投与する段階を含む。

【００５３】
本発明は、特に、但し限定的ではないが、プレゲノムＲＮＡカプシド形成を含む、ＨＢＶ感染に関連する疾病または病態、およびヌクレオカプシドアセンブリーが関与する疾病を治療または予防する方法にさらに関し、前述の方法は、有効な量の本発明に記載の１つ以上の化合物、および賦形剤を含む組成物を、対象に投与する段階を含む。
【００５４】
[本発明1001]
式（Ｉ）の構造：



(I)

（式中：
Ａが、ＳＯ$_2$およびＣＯから成る群から選択され；
Ｒ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい3〜7員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルコキシド、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；
Ｒ^{2}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、および置換されていてもよい複素環から成る群から選択され；または
Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合している原子と一緒になって、3〜10個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成し；かつ
Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキルヘテロアリール、および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；
Ｒ^{4}が、水素および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；
Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノおよびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；
Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノおよびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；または
Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、5〜6個の原子を有する、1つのカルボニルを含んでもよく2つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ
Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、ＯＲ^9、シアノおよびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；
Ｒ^{8}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、ＯＲ^9、シアノおよびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され

；または

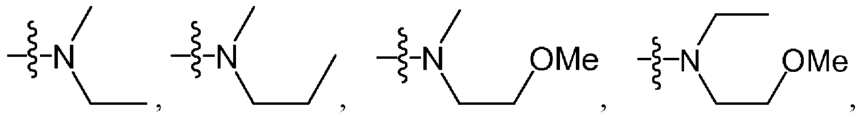
Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、5～6個の原子を有する、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

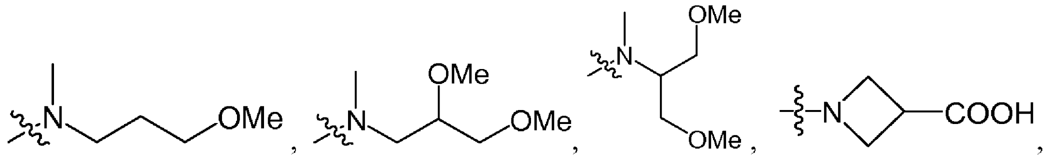
Ｒ^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；

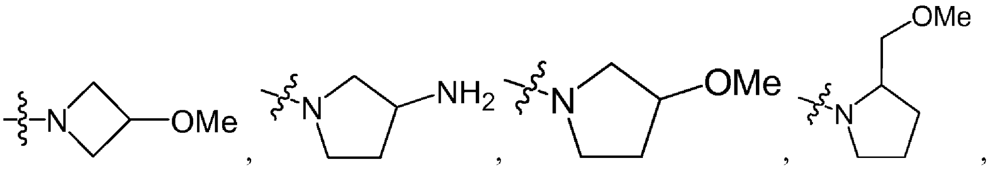
但し、ＡがＳＯ$_2$であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、次の（ａ）～（ｄ）は適用されず：

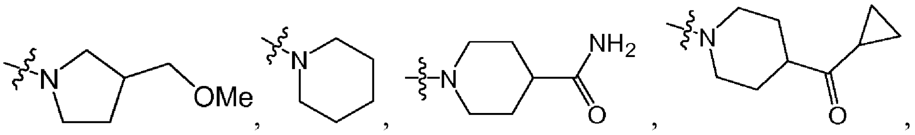
（ａ）Ｒ^{3}が、置換されていてもよいフェニルであり、かつＲ^{1}またはＲ^{2}が、個々にもしくは一緒になった時のいずれかで、ヒドロキシル基を含む；または

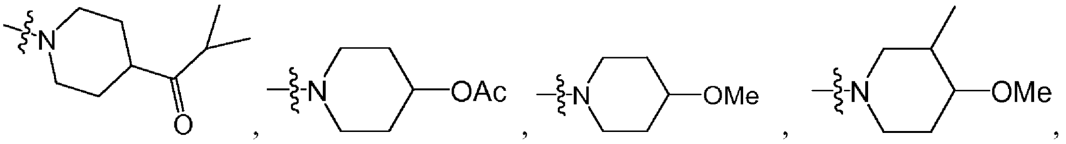
（ｂ）Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアルキルまたはフェニルであり、かつＮ（Ｒ^1）（Ｒ^2）が、置換されていてもよいピペラジンまたは

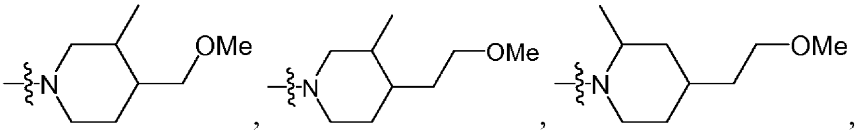


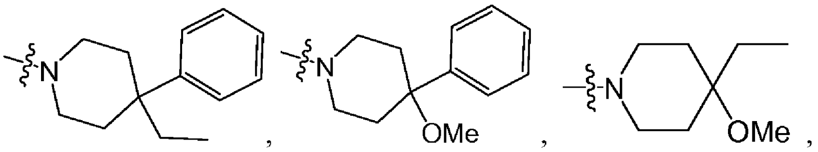


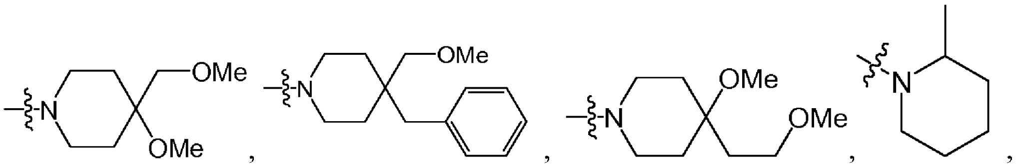


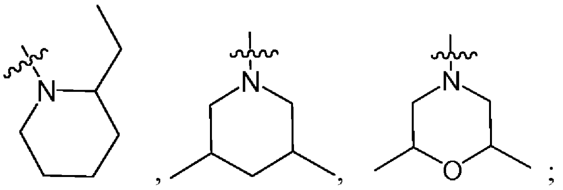






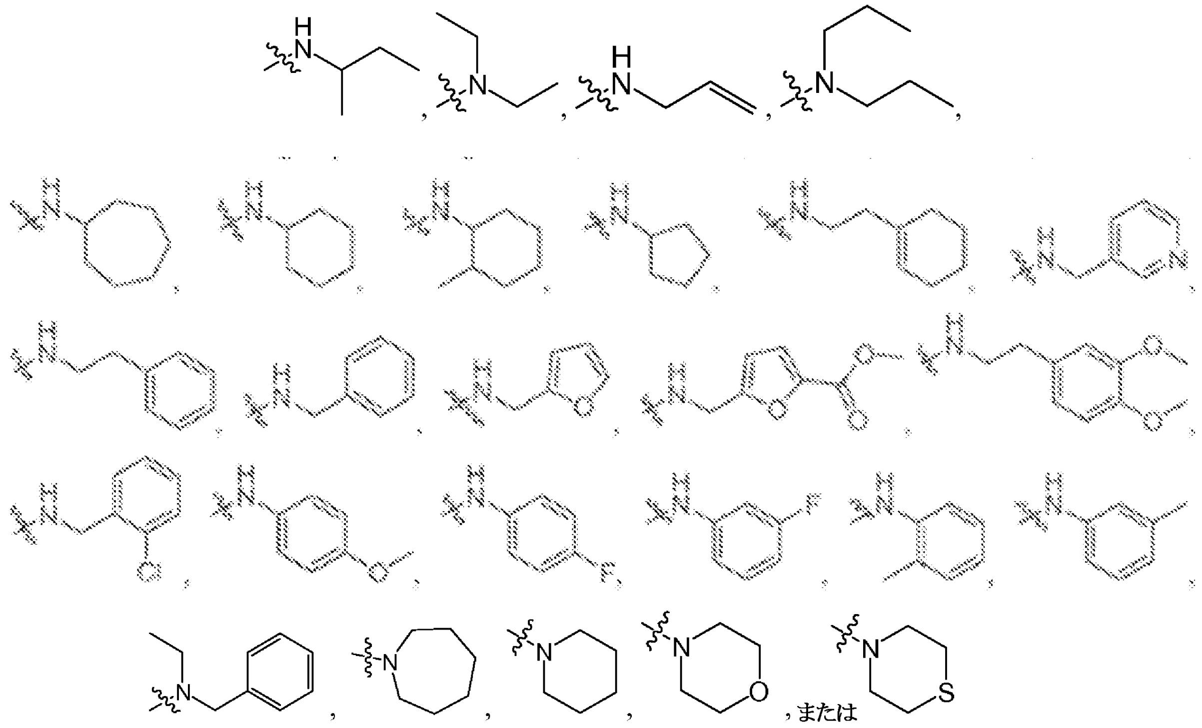






である；または

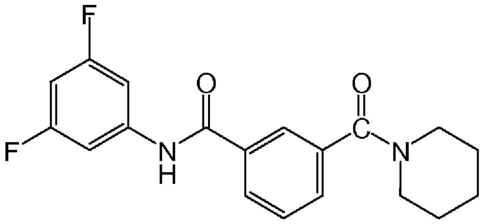
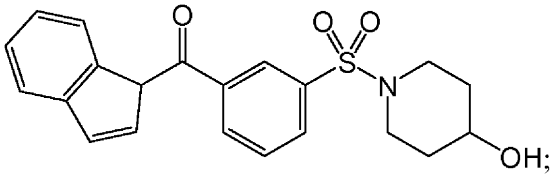
（ｃ）R^3が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、かつＮ（R^1）（R^2）が、

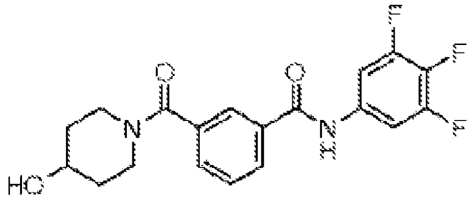
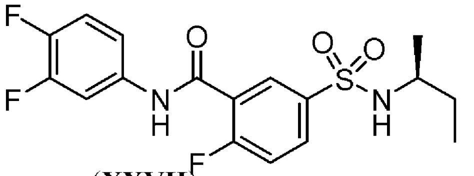


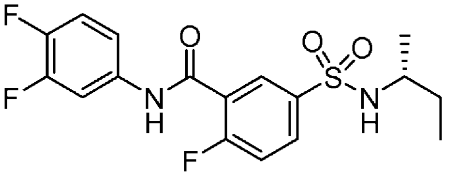
である；または

（ｄ）R^3またはR^4のいずれかが、非置換もしくは一置換アリール、または非置換もしくは一置換アラルキル、または非置換もしくは一置換ヘテロアリールであり、かつR^1およびR^2が、それらが結合している原子と一緒になって、6～12個の原子を有する、置換されていてもよい複素環式環構造を形成する；あるいは

但し、前記化合物が、3－｛［（ジシクロプロピルメチル）アミノ］スルホニル｝－Ｎ－（4－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または3－（｛［2－（1Ｈ－ベンズイミダゾール－2－イル）プロピル］アミノ｝スルホニル）－Ｎ－（4－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または3－［（シクロヘキシルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（4－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または3－（アニリノスルホニル）－Ｎ－（4－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または5－｛［（3－｛［（4－メトキシフェニル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸；または3－［（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（4－メトキシフェニル）ベンズアミド；または（3Ｓ）－1－［（3－｛［（5－イソプロポキシピリジン－2－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－3－カルボキサミド；または（3Ｒ）－1－［（3－｛［（5－イソプロポキシピリジン－2－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－3－カルボキサミド；または3－（ピペリジン－1－イルスルホニル）－Ｎ－［（1Ｓ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－1－イル］ベンズアミド；またはＮ－（5－ブロモ－3－メトキシピリジン－2－イル）－3－（ピペリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（3－メトキシ－5－フェニルピリジン－2－イル）－3－（ピロリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（3－メトキシ－5－フェノキシピリジン－2－イル）－3－（ピロリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－［3－メトキシ－5－（フェニルチオ）ピリジン－2－イル］－3－（ピロリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（5－エチル－3－メトキシピリジン－2－イル）－3－（ピペリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（3－メトキシ－5－ビニルピリジン－2－イル）－3－（ピペリジン－1－イルスルホニル）ベンズアミド；または


;



;

(XXVII)
;

または

(XXVIII)

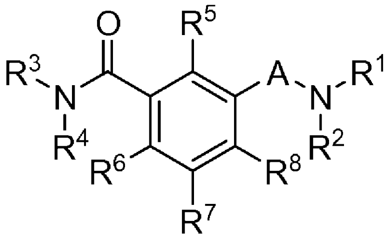
ではない）
を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

[本発明1002]

R^4およびR^6が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ

R^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；

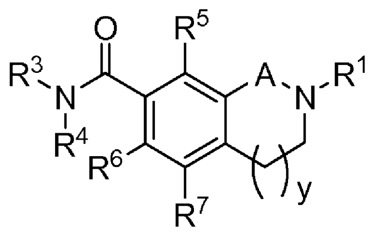
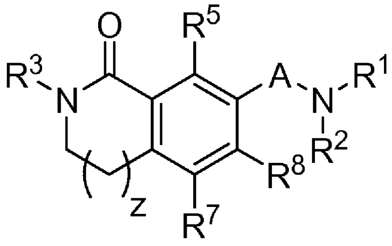
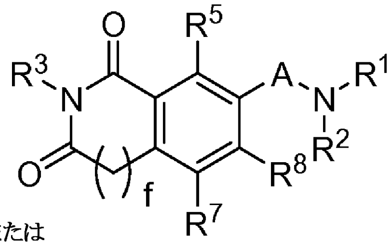
それにより、式：



を有する化合物を提供する、式（Ｉ）の化合物。

[本発明1003]

化合物が、次の構造：


,

, または


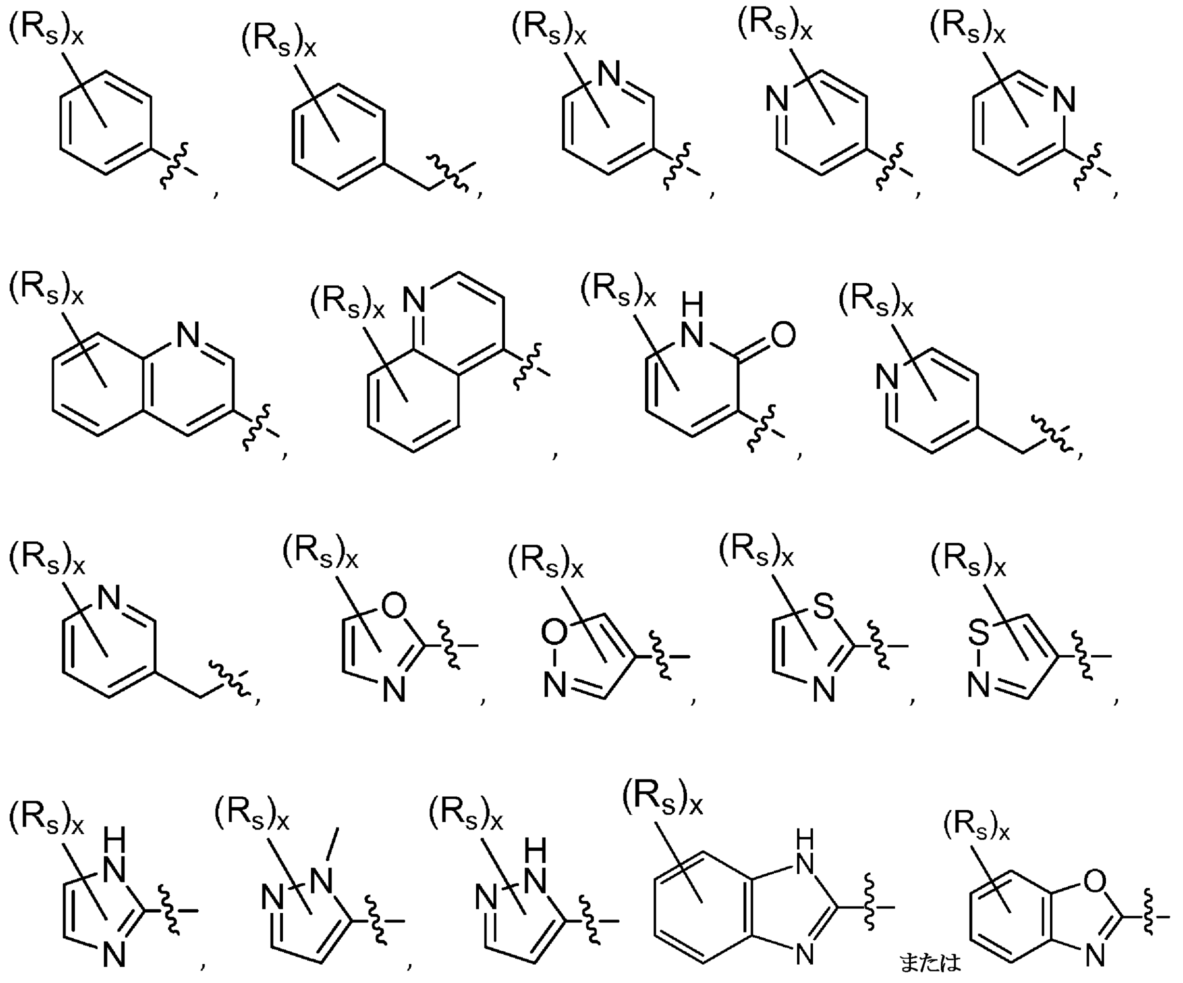
の1つを含み、

式中、必要に応じて：

R^4およびR^6が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ

R^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環

を形成せず；かつ
　ｚおよびｆが独立して、0または1であり、ｙが独立して、0、1、または2である、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1004]
　ＡがSO_2である、本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1005]
　ＡがＣＯである、本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1006]
　R^3が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；かつ
　存在する場合、R^4が、水素である、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1007]
　R^3が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいベンゾイソオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾオキサゾリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいインドイル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよいイソチアゾリル、置換されていてもよいオキサゾリル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジン－2－オン－イル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピロリル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいチアゾリル、置換されていてもよいチエニル、および置換されていてもよいメチルピリジルから成る群から選択される、
本発明1006の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1008]
　R^3が、



であり、

式中：

R_sが、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、2つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつｘが、0、1、2、または3であり、

ｘが、0、1、2、または3であり；かつ

存在する場合、R^4が、水素である、

本発明1007の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1009]

R^3の前記適宜の置換が、少なくとも1つのハロまたは$C_{1\sim6}$アルキルを含む、

本発明1007の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

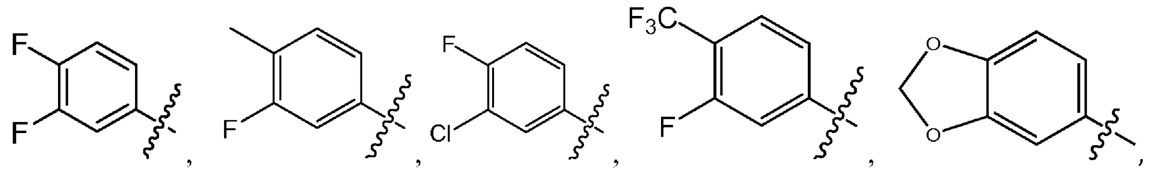
[本発明1010]

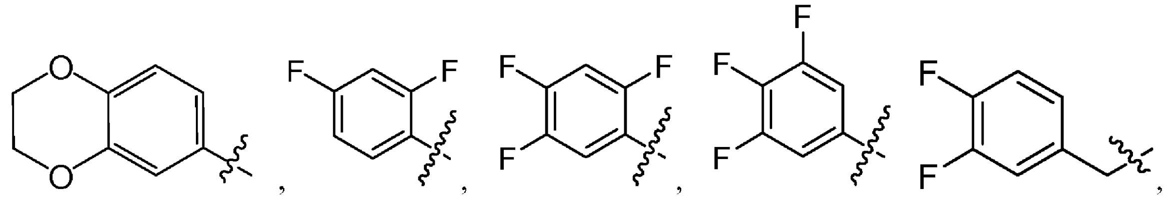
R^3の前記適宜の置換が、少なくとも1つのハロを含む、

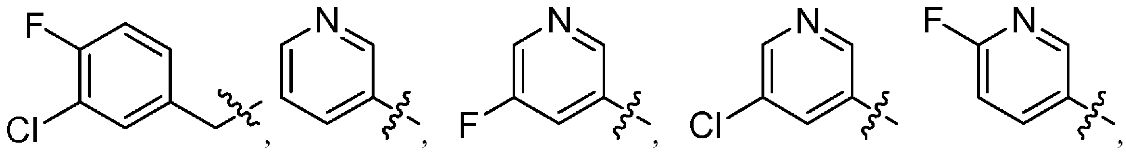
本発明1009の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

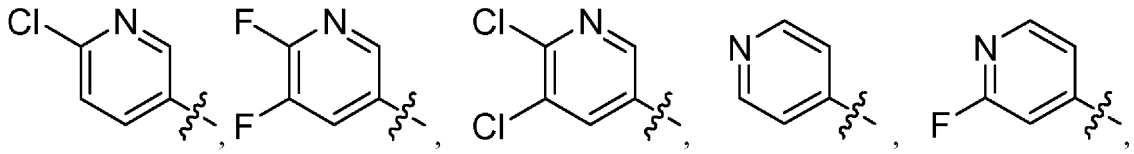
[本発明1011]

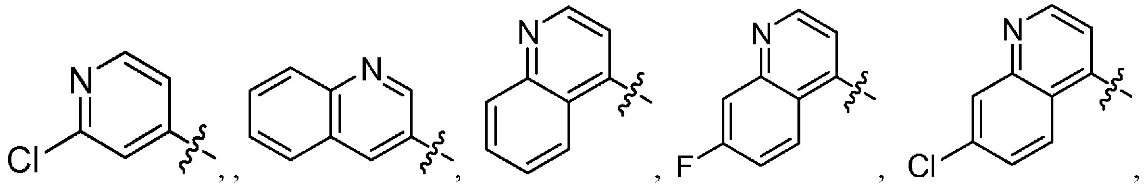
R^3が、

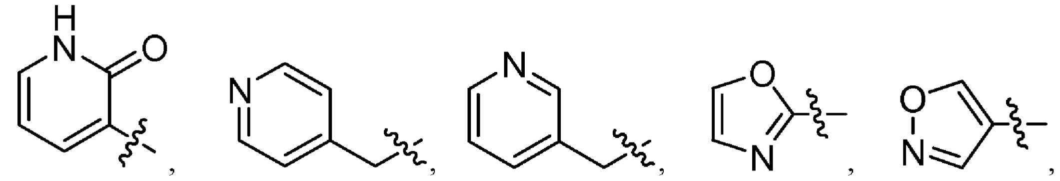


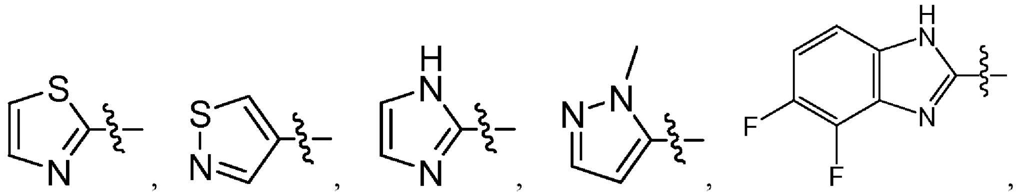


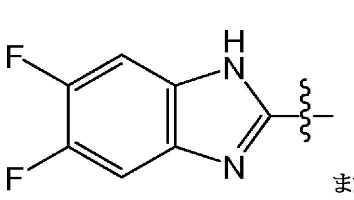
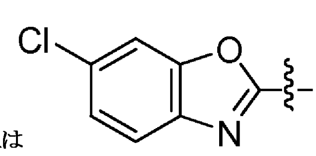






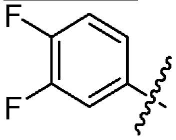




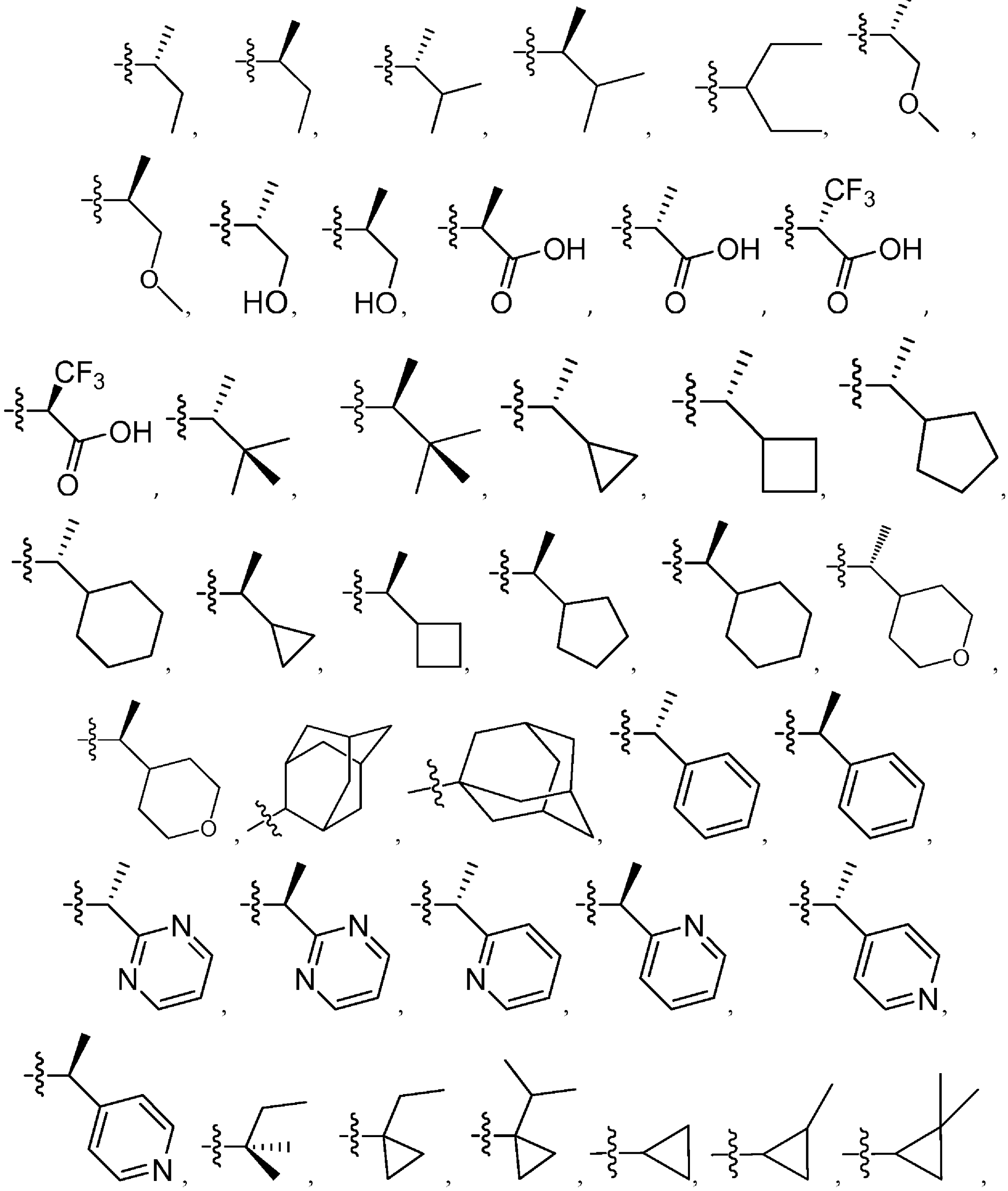

または


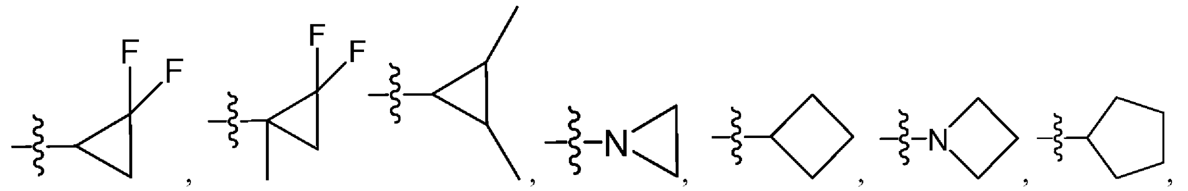
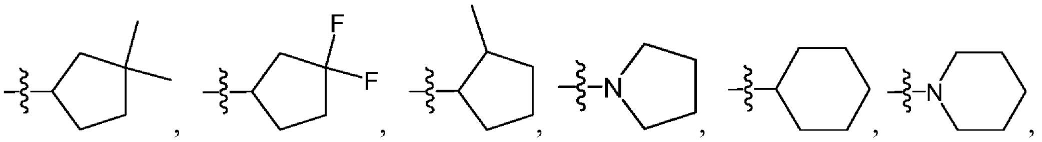
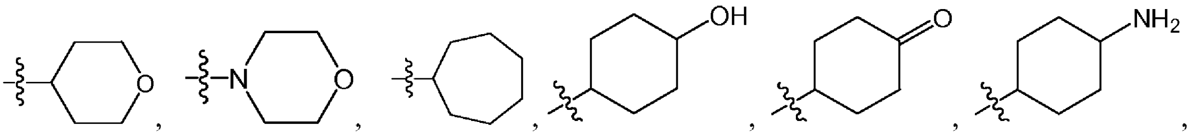
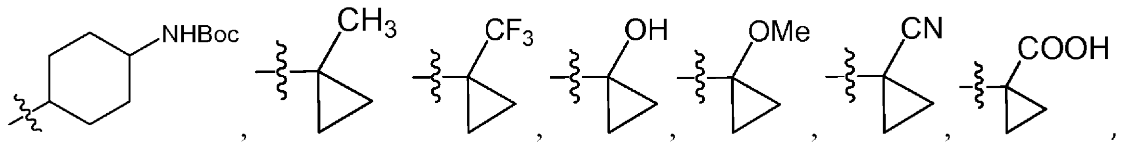
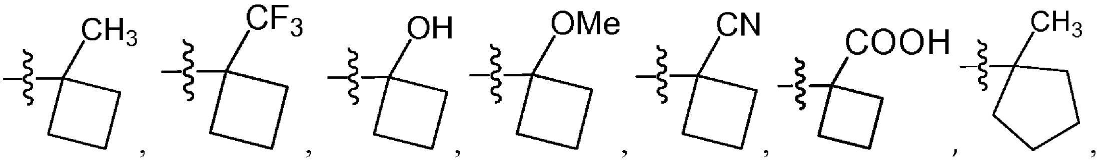
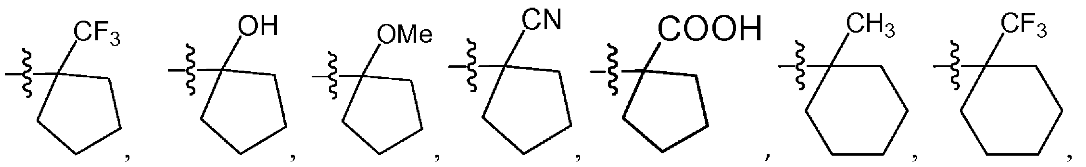
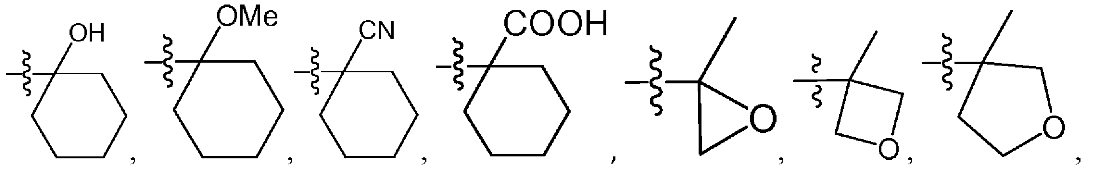
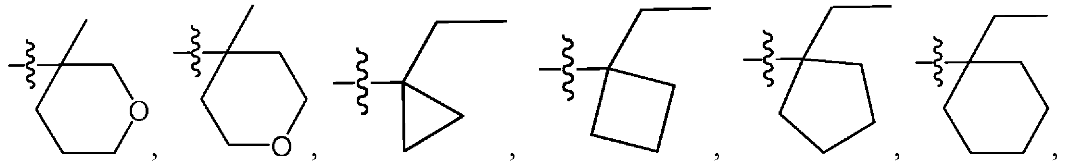
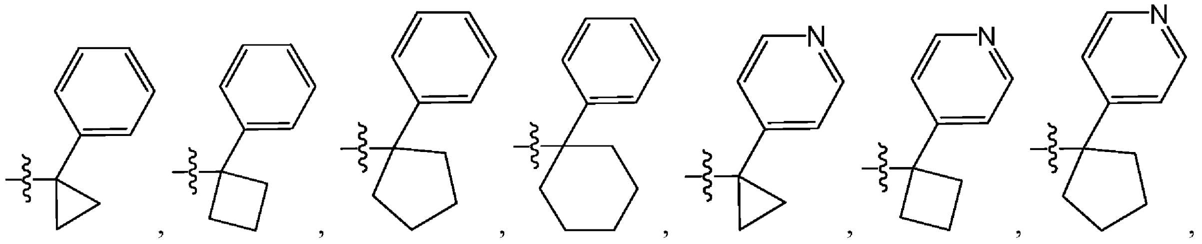
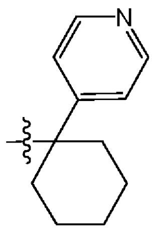
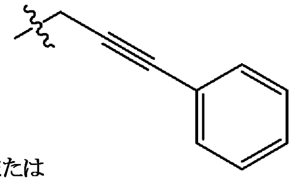
である、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1012]
　R^5およびR^7が、各存在において、各々独立して、HまたはFであり；かつ
　R^6およびR^8が、各存在において、各々独立して、水素、クロロ、フルオロ、またはC

$_{1\sim3}$アルキル、またはＣ$_{1\sim3}$アルコキシである、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1013]
　Ｒ^{3}が、



であり；かつ
　存在する場合、Ｒ^{4}が、水素である、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1014]
　Ｒ^5、Ｒ^7、およびＲ^{8}が、各々、Ｈであり；かつ
　Ｒ^{6}が、水素、クロロ、フルオロ、またはメトキシである、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1015]
　Ｒ^{1}が、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、ｎ－プロピル、ｎ－プロポキシ、イソプロピル、イソプロポキシ、ｎ－ブチル、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブチル、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブトキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいベンゾイソオキサゾリル，置換されていてもよいベンゾオキサゾリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいインドイル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよいイソチアゾリル、置換されていてもよいオキサゾリル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジン－2－オン－イル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピロリル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいチアゾリル、置換されていてもよいチエニル、および置換されていてもよいメチルピリジル、













, または


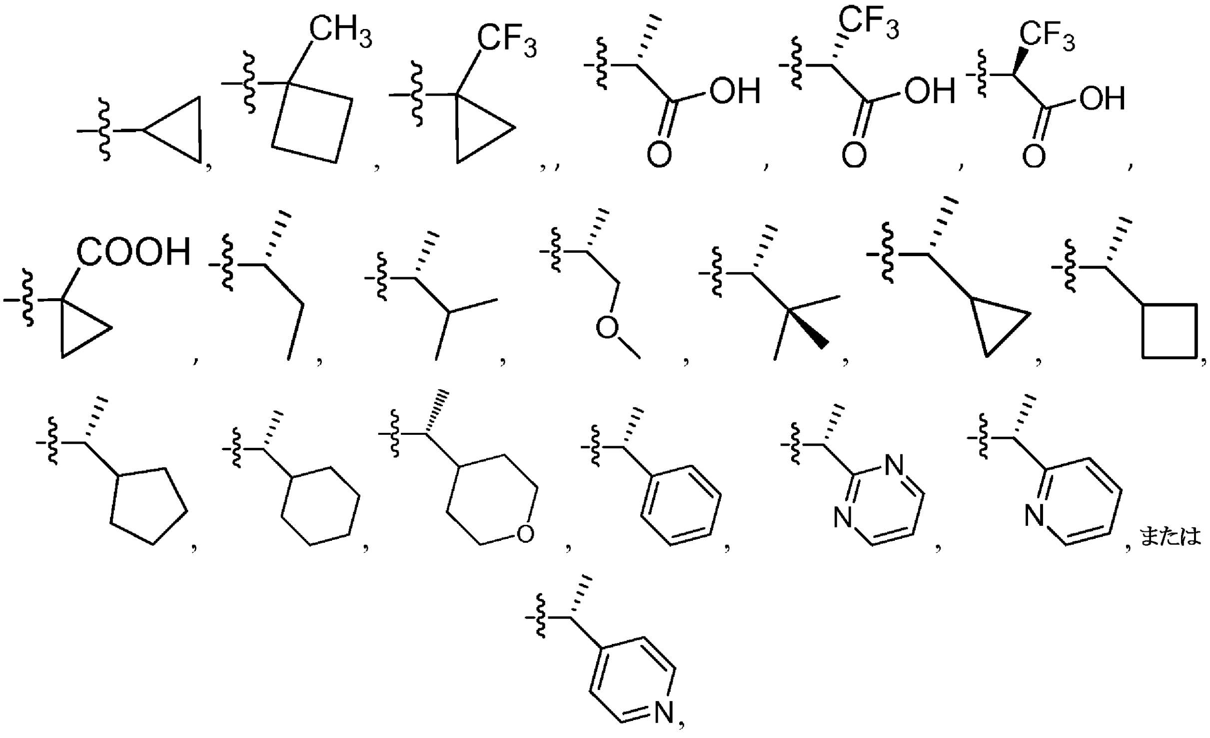
であり；かつ

存在する場合、R^2がHである、

本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1016]

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



であり、かつ、

存在する場合、Ｒ^{2}がＨである、

本発明1015の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、塩、もしくは水和物。

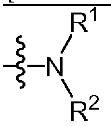
[本発明1017]

－Ｎ（Ｒ^1）（Ｒ^2）部分が、ヒドロキシルを含まないという条件での、本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

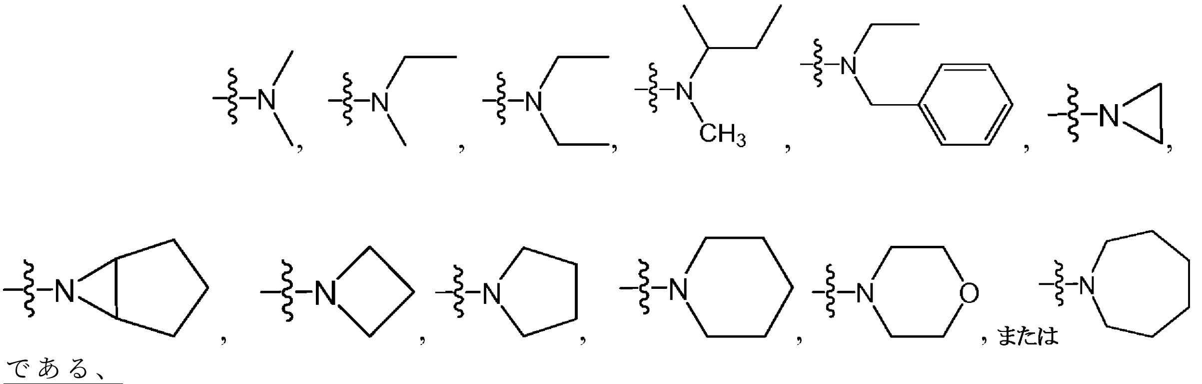
[本発明1018]

Ｒ^{1}が、シクロペンタンではないという条件での、本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1019]



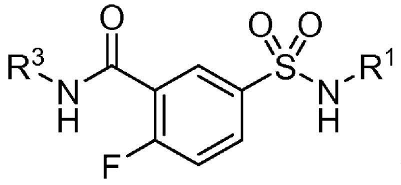
が、



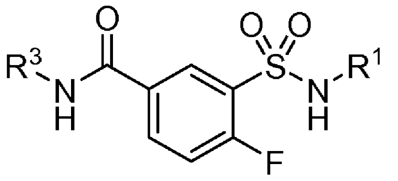
である、

本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水

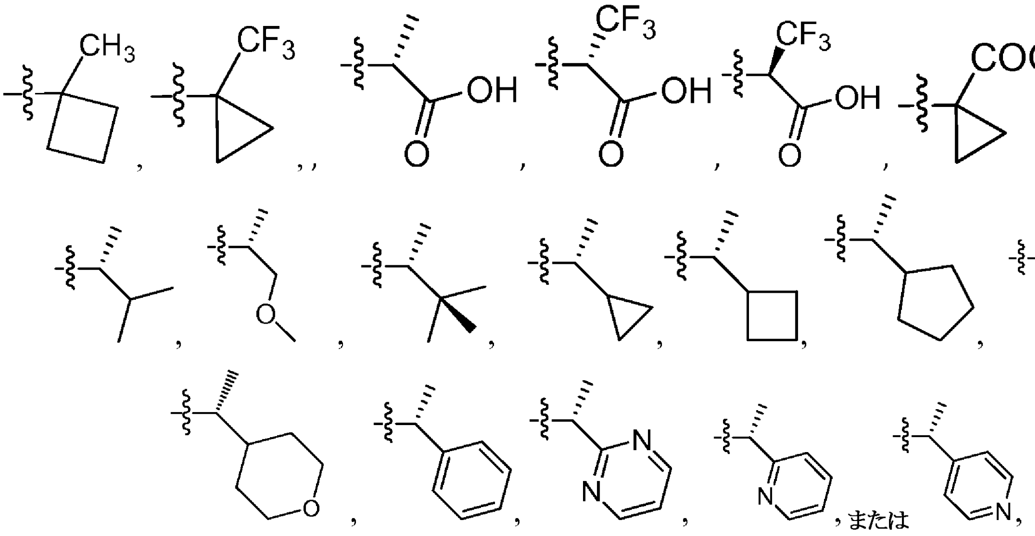
和物もしくは溶媒和物。
[本発明1020]
構造：



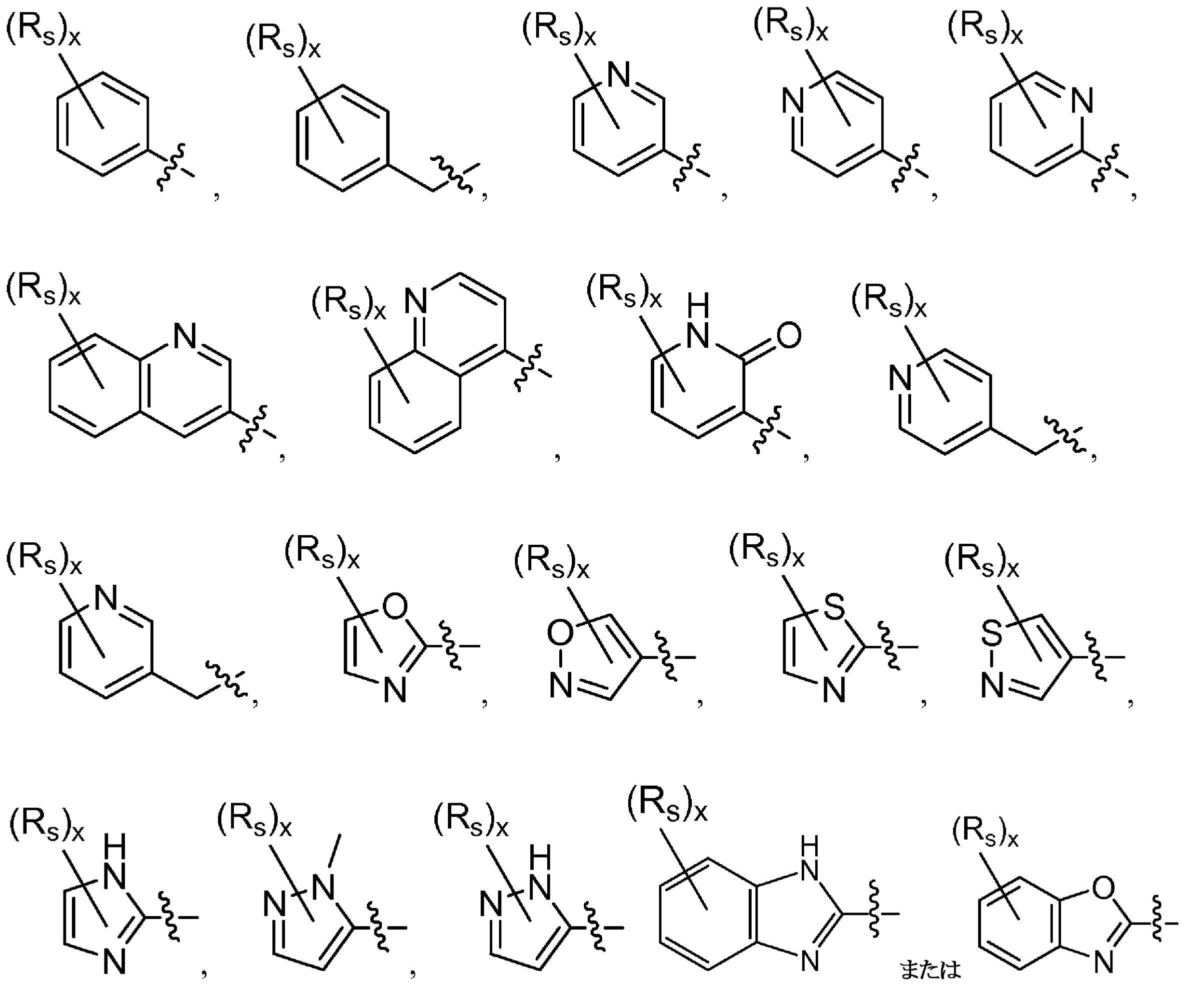
または



を含み、
式中：
R^{1}が、



であり、
R^{3}が、



であり、

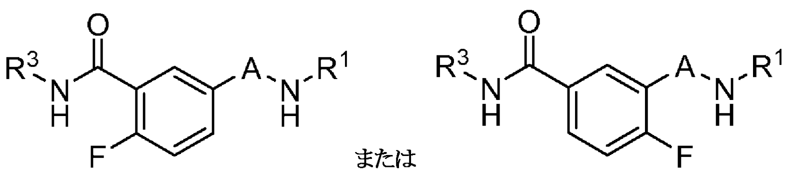
　R$_s$が、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいC$_{1\sim6}$アルキル、－O－（C$_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、2つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつxが、0、1、2、または3であり、

　xが、0、1、2、または3である、

本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1021]

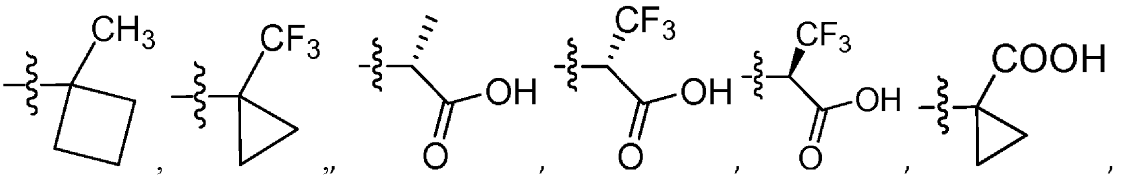
　構造：

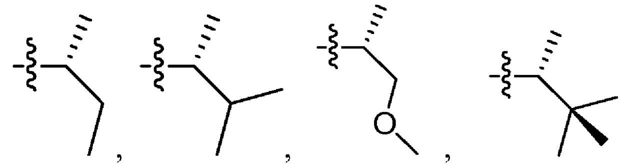


を含み、

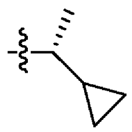
式中：

　R^{1}が、



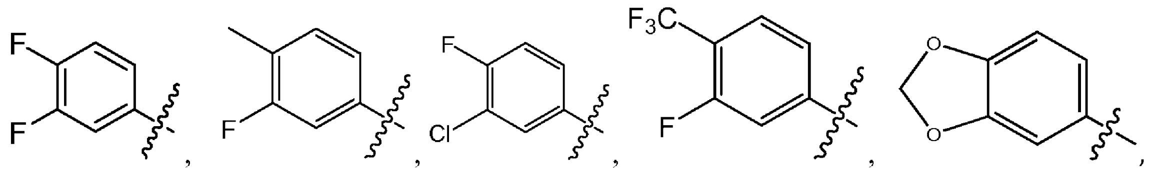


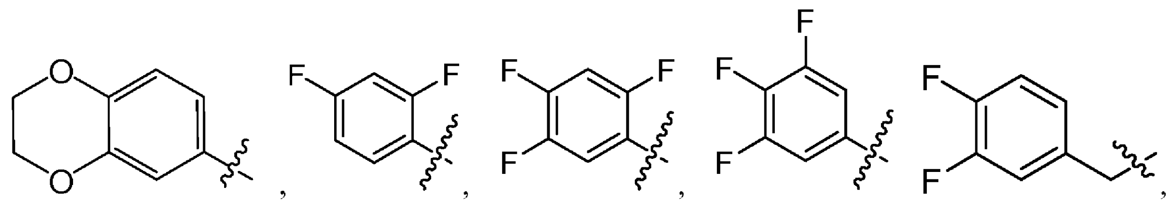
、または

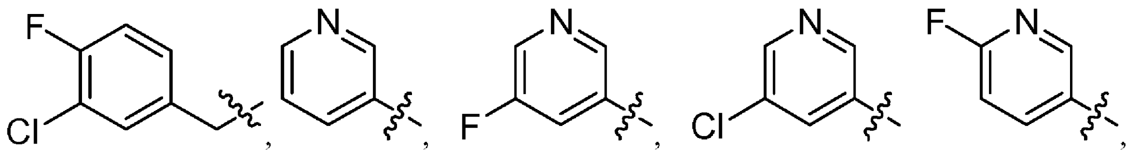


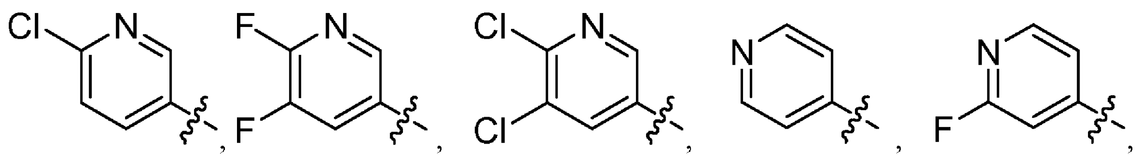
であり、

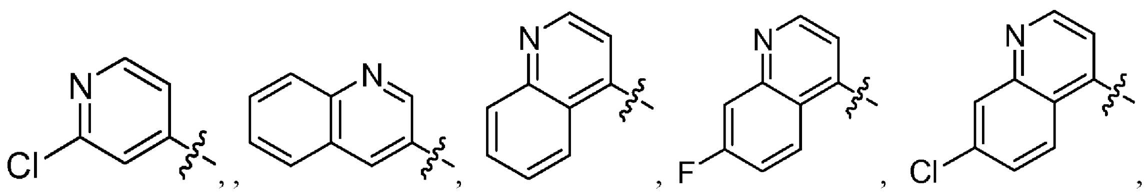
R[3]が、

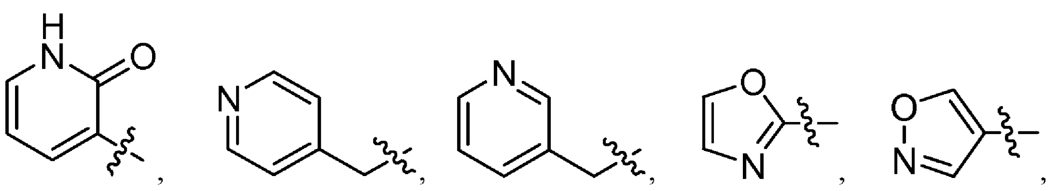


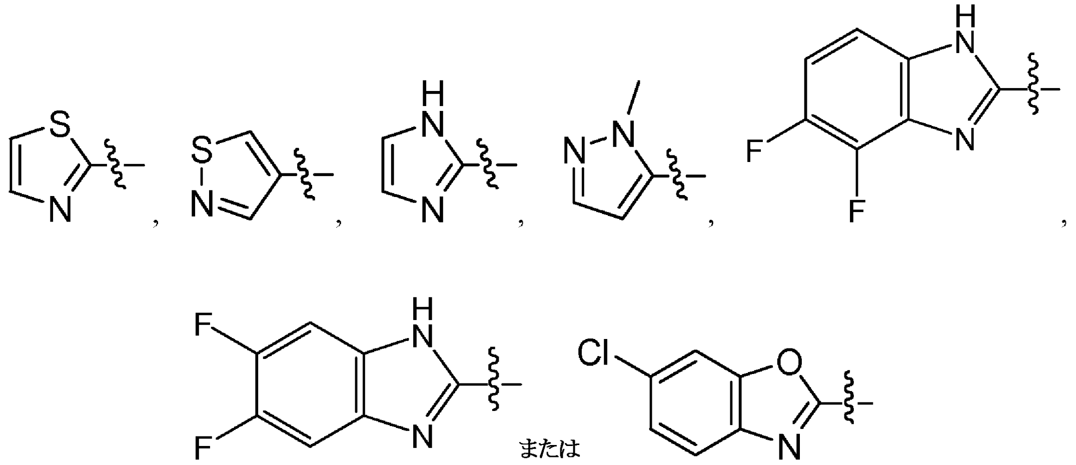




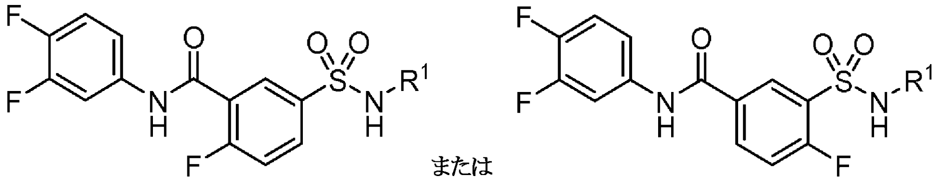




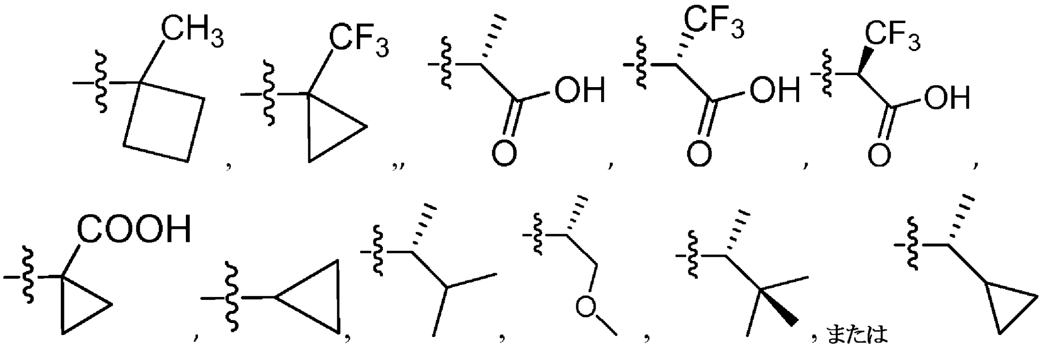




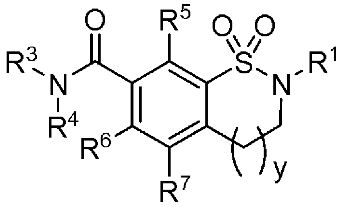
である、
本発明1020の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1022]
構造：



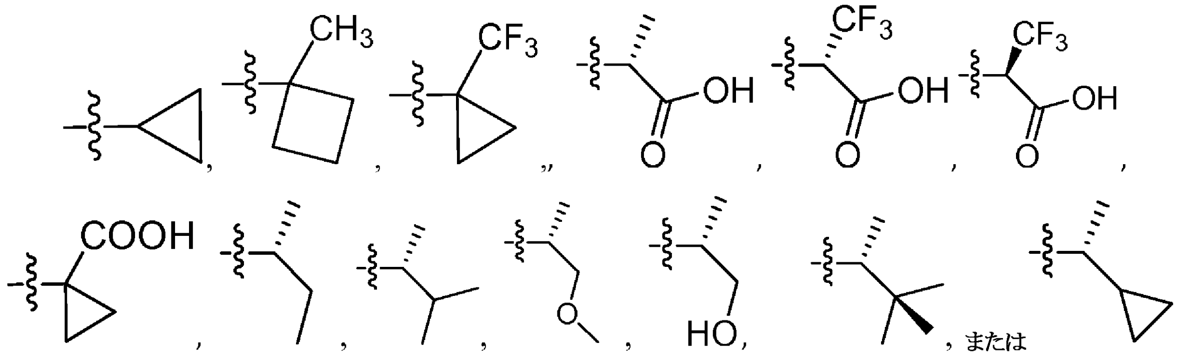
を含み、
式中、R^1が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



である、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1023]
化合物が、構造：

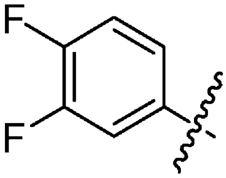


を含み、
式中、ｙが、0、1、または2である、
本発明1003の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1024]
R^1が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



であり；

Ｒ^{3}が、



であり；

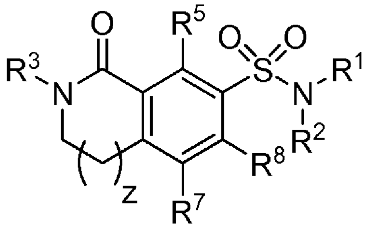
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}が、Ｈであり；かつ

Ｒ^{6}が、ＨまたはＦである、

本発明1023の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1025]

化合物が、構造：



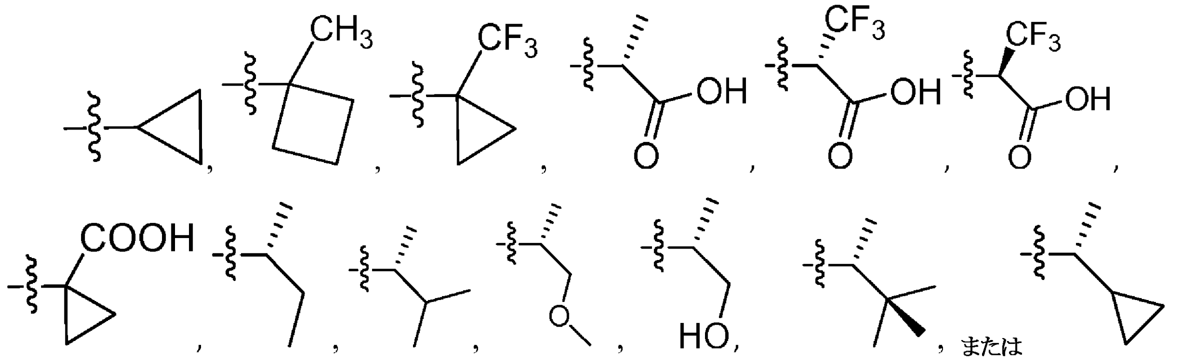
を含み、

式中、ｚが、0または1である、

本発明1003の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

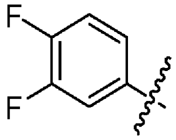
[本発明1026]

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、

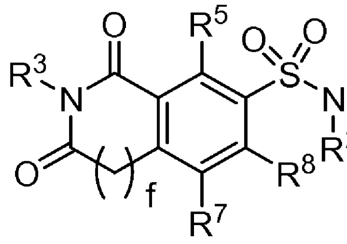


であり；

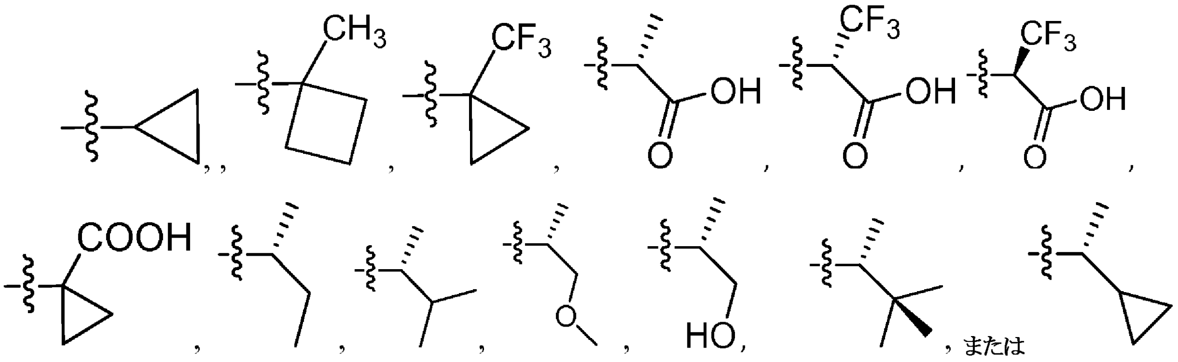
Ｒ^{3}が、



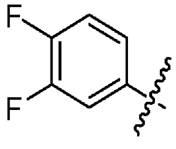
であり；
　R^{5}およびR^{7}が、Hであり；かつ
　R^{8}が、HまたはFである、
本発明1025の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1027]
　化合物が、構造：



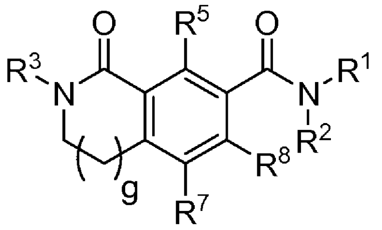
を含み、
式中、ｆが、0または1である、
本発明1003の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1028]
　R^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



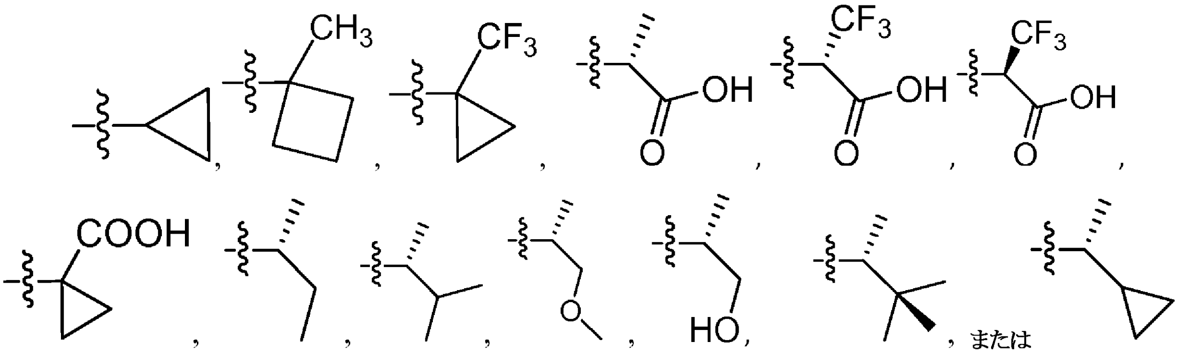
であり；
　R^{2}が、Hであり；
　R^{3}が、



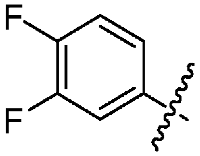
であり；
　R^{5}およびR^{7}が、Hであり；かつ
　R^{8}が、HまたはFである、
本発明1027の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1029]
　化合物が、構造：



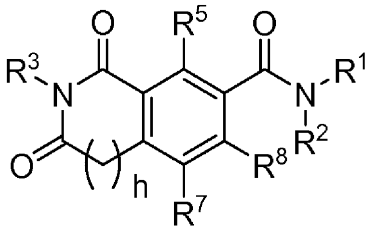
を含み、
式中、ｇが、0または1である、
本発明1003の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1030]
　Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



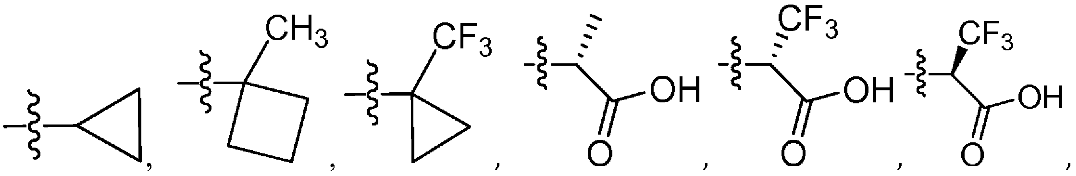
であり；
　Ｒ^{2}が、Ｈであり；
　Ｒ^{3}が、

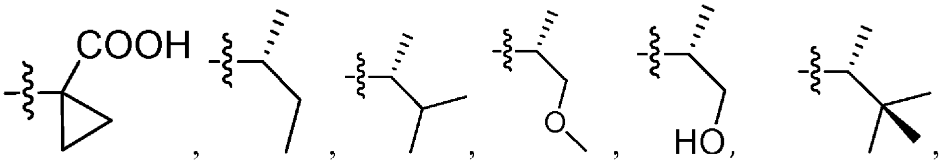


であり；
　Ｒ^{5}およびＲ^{7}が、Ｈであり；かつ
　Ｒ^{8}が、ＨまたはＦである、
本発明1029の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1031]
　化合物が、構造：

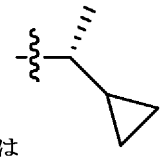


を含み、
式中、ｈが、0または1である、
本発明1003の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
[本発明1032]
　Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、





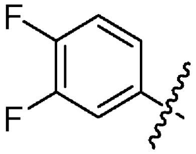
または



であり；

　R^2が、Hであり；

　R^3が、



であり；

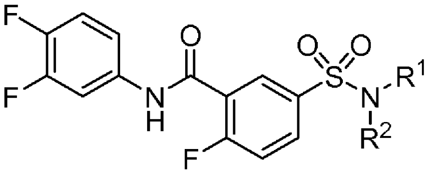
　R^5およびR^7が、Hであり；かつ

　R^8が、HまたはFである、

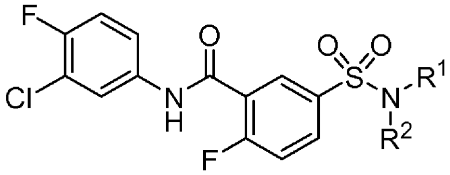
本発明1031の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

[本発明1033]

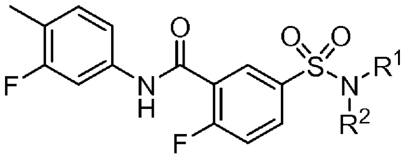
　化合物が以下：



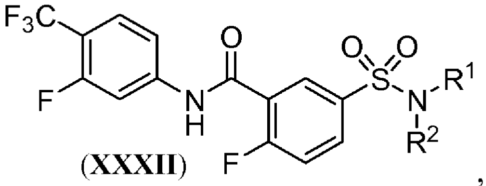
(XXIX) ,



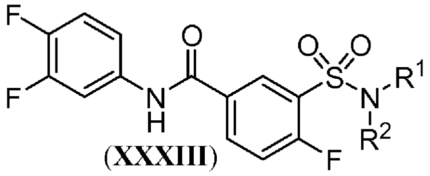
(XXX) ,



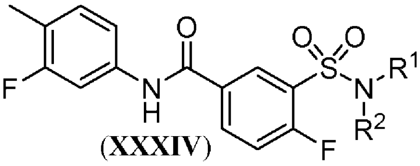
(XXXI) ,



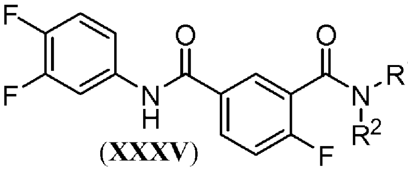
(XXXII) ,



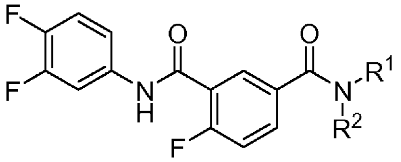
(XXXIII) ,



(XXXIV) ,



(XXXV) ,

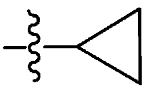
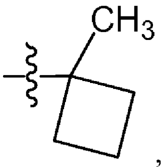
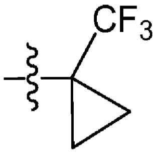
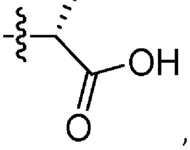
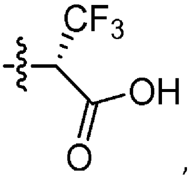
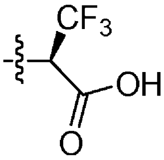


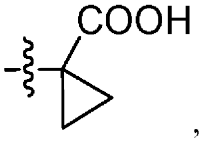
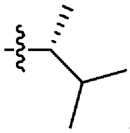
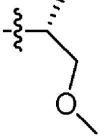
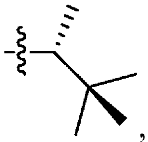
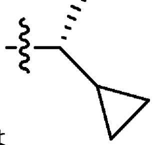
(XXXVI)

のいずれか1つの構造を含み、

式中：

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , または 

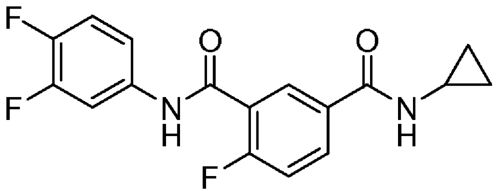
であり；かつ

Ｒ^{2}が、Ｈである、

本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

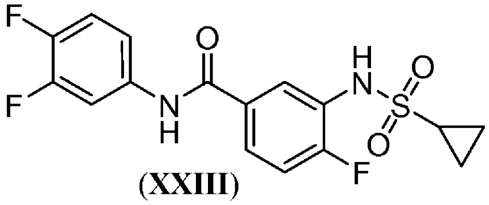
[本発明1034]

化合物が、式（ＸＸＩＩ）の構造：



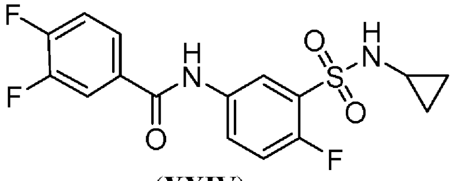
(XXII)

を含む、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1035]
化合物が、式（ＸＸＩＩＩ）の構造：



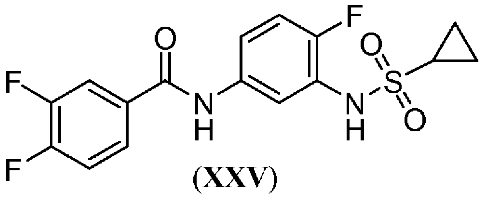
(XXIII)

を含む、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1036]
化合物が、式（ＸＸＩＶ）の構造：



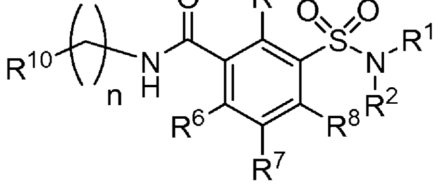
(XXIV)

を含む、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1037]
化合物が、式（ＸＸＶ）の構造：

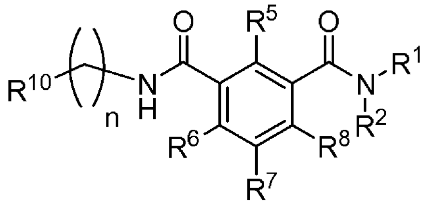


(XXV)

を含む、
本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1038]
式（ＩＩＩ）または式（ＶＩＩＩ）の構造：



(III)



(VIII)

（式中：

R^1が、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；

R^2が、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルおよび置換されていてもよい複素環から成る群から選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合している原子と一緒になって、3～10個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成し；かつ

R^5が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；

R^6が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；

R^7が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；

R^8が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；または

R^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、5～6個の原子を有する、置換されていてもよい環を形成し；かつ

R^9が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；

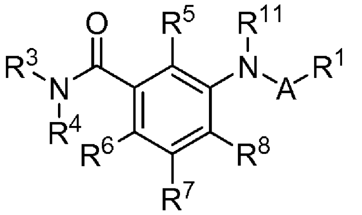
R^{10}が、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ

nが、0または1である）

を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1039]

式（ＸＩ）の構造：



(XI)

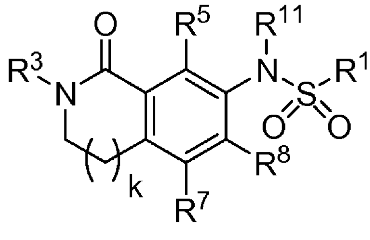
（式中：

R^1が、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；

R^3が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキルヘテロアリール；および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

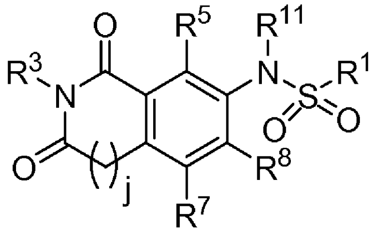
R^4が、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され

；
　R^5が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
　R^6が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；または
　R^4およびR^6が、それらが結合している原子と一緒になって、5～6個の原子を有する、1つのカルボニルを含んでもよく2つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；
　R^7が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
　R^8が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
　R^9が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ
　R^{11}が、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択される）
を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。
[本発明1040]
　AがSO_2である、本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1041]
　化合物が、式（ＸＩＩＩ）の構造：



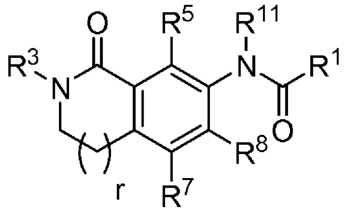
(XIII)

を含み、
式中、kが、0または1である、
本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1042]
　化合物が、式（ＸＩＶ）の構造：



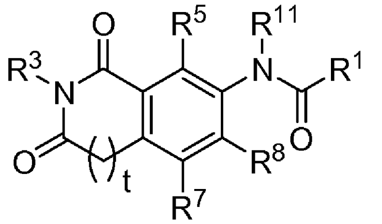
(XIV)

を含み、
式中、ｊが、0または1である、
本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1043]
Ａが、カルボニル、ＣＯである、本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1044]
化合物が、式（ＸＶＩ）の構造：



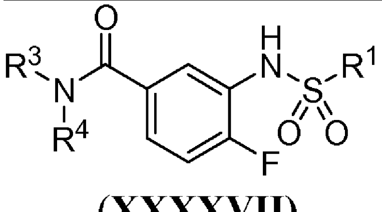
(XVI)

を含み、
式中、ｒが、0または1である、
本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1045]
化合物が、式（ＸＶＩＩ）の構造：



(XVII)

を含み、
式中、ｔが、0または1である、
本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1046]
化合物が、式ＸＸＸＸＶＩＩの構造：



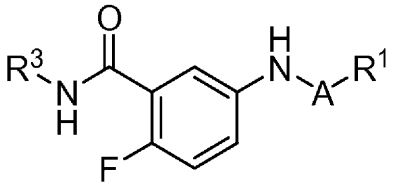
(XXXXVII)

を含む、

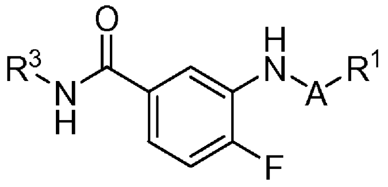
本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

[本発明1047]

化合物が以下：



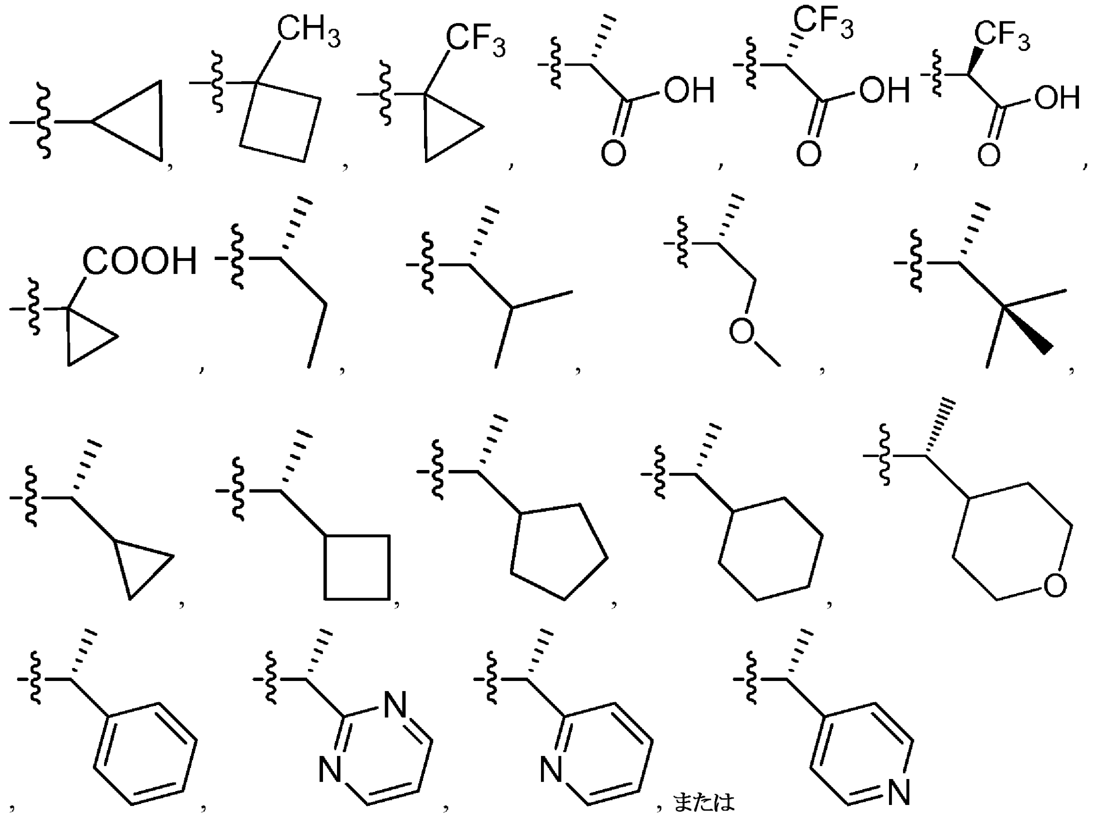
または



の構造を含み、

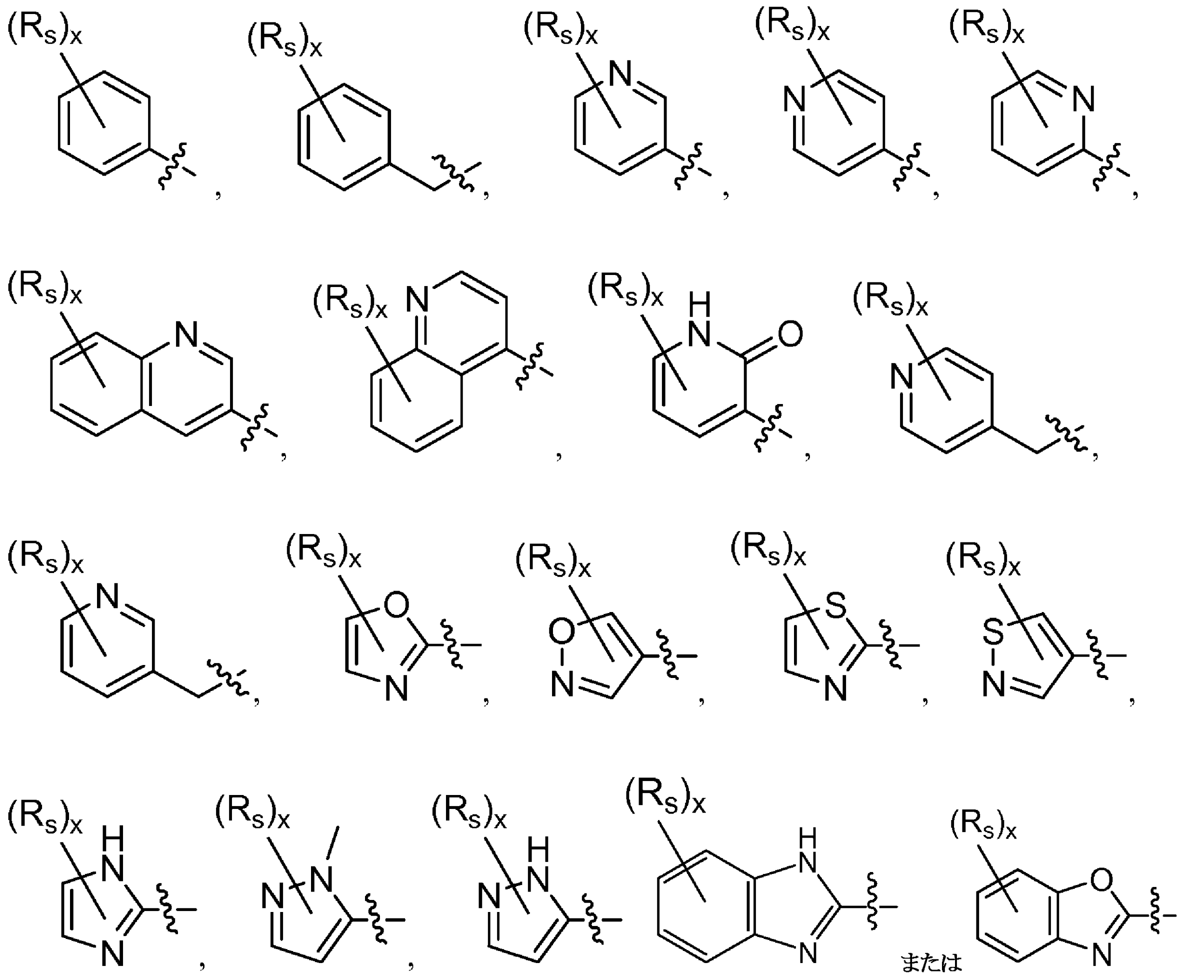
式中：

R¹が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



であり、

R³が、



であり、

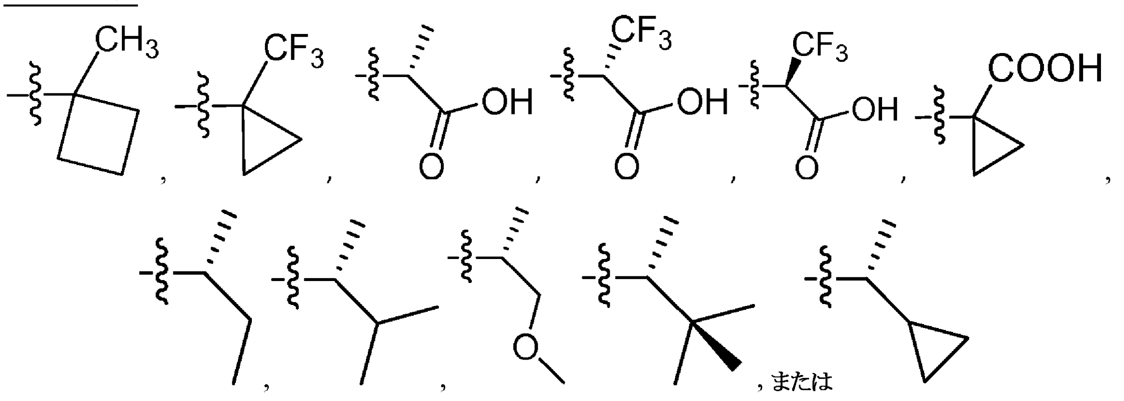
R_sが、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、－O－（$C_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、2つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつxが、0、1、2、または3であり、

xが、0、1、2、または3である、

本発明1039の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

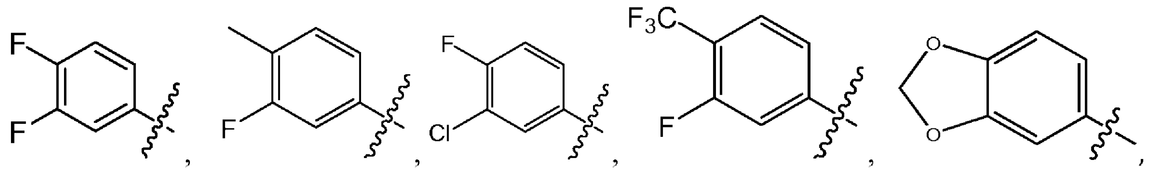
[本発明1048]

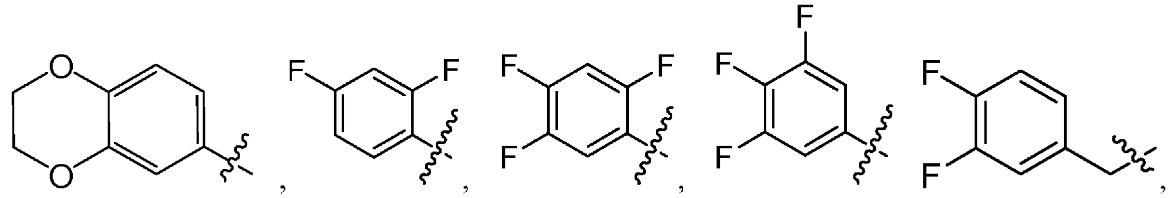
R^1が、

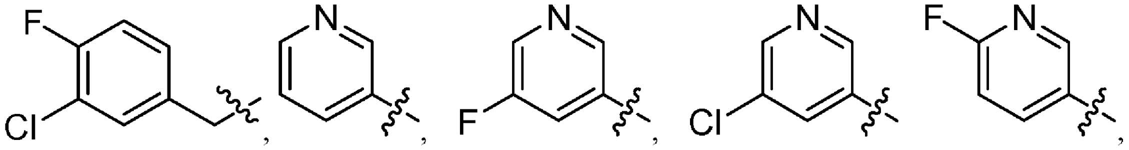


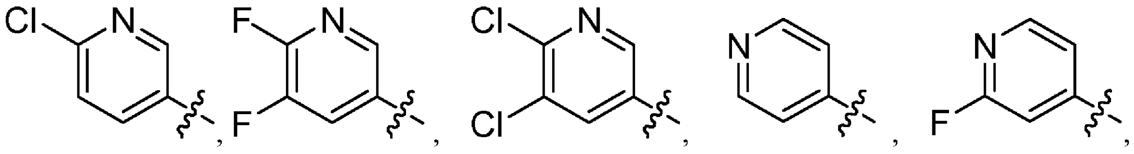
であり、

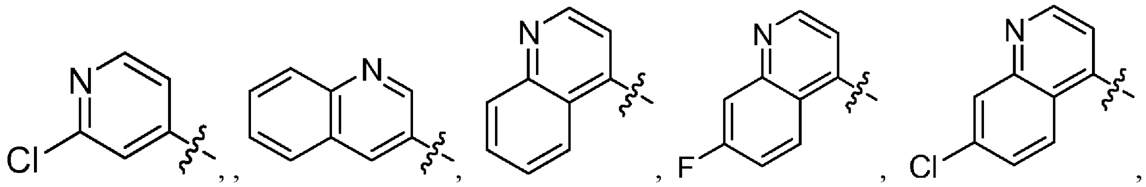
R^3が、

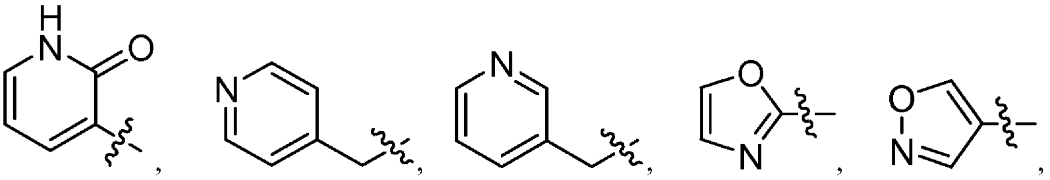


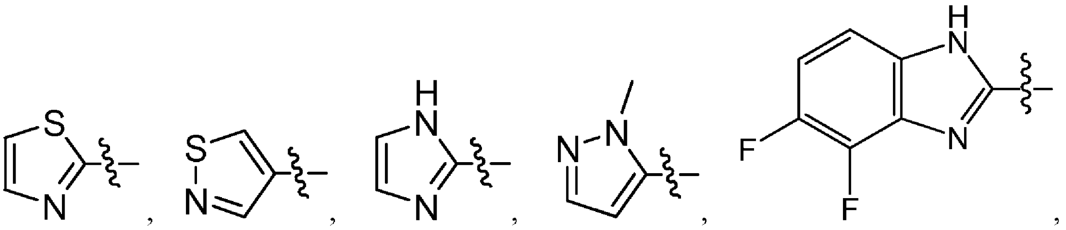


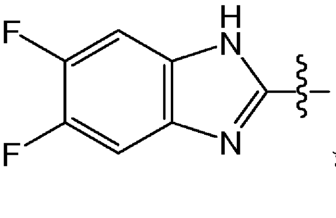




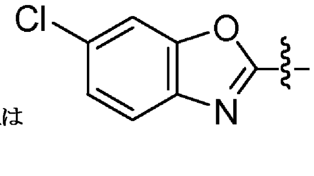








または

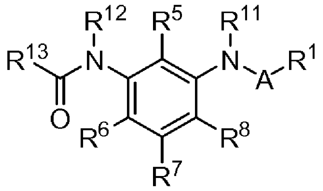


である、

本発明1047の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

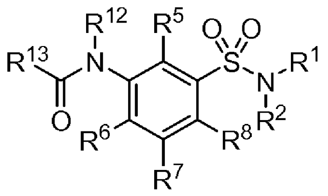
[本発明1049]

式（ＸＶＩＩＩ）の構造：



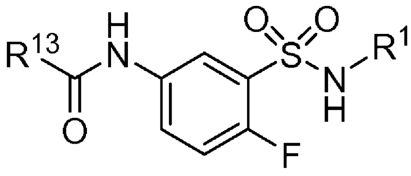
(XVIII)

（式中：
　Ａが、ＳＯ$_2$およびＣＯから成る群から選択され；
　Ｒ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；
　Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノ、およびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；
　Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノ、およびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；
　Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノ、およびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；
　Ｒ^{8}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^9、シアノ、およびＮ（Ｒ^9）$_2$から成る群から選択され；または
　Ｒ^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；
　Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ
　Ｒ^{13}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される）
を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。
[本発明1050]
　ＡがＳＯ$_2$である、本発明1049の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1051]
　Ａが、カルボニル、ＣＯである、本発明1049の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1052]
　式（ＸＸＩ）の構造：



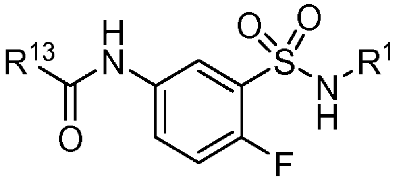
(XXI)

（式中：
R^1が、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；
R^2が、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルおよび置換されていてもよい複素環から成る群から選択され；または
R^1およびR^2が、それらが結合している原子と一緒になって、3〜10個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成し；
R^5が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
R^6が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
R^7が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；
R^8が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9、シアノ、および$N(R^9)_2$から成る群から選択され；または
R^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、5〜6個の原子を有する、置換されていてもよい環を形成し；
R^9が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；
R^{12}が、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ
R^{13}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される）
を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。
[本発明1053]
化合物が、式ＸＸＸＸＶＩＩＩの構造：

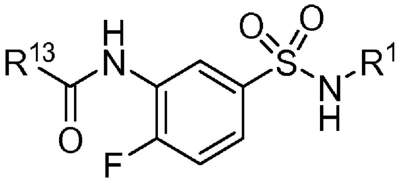


(XXXXVIII)

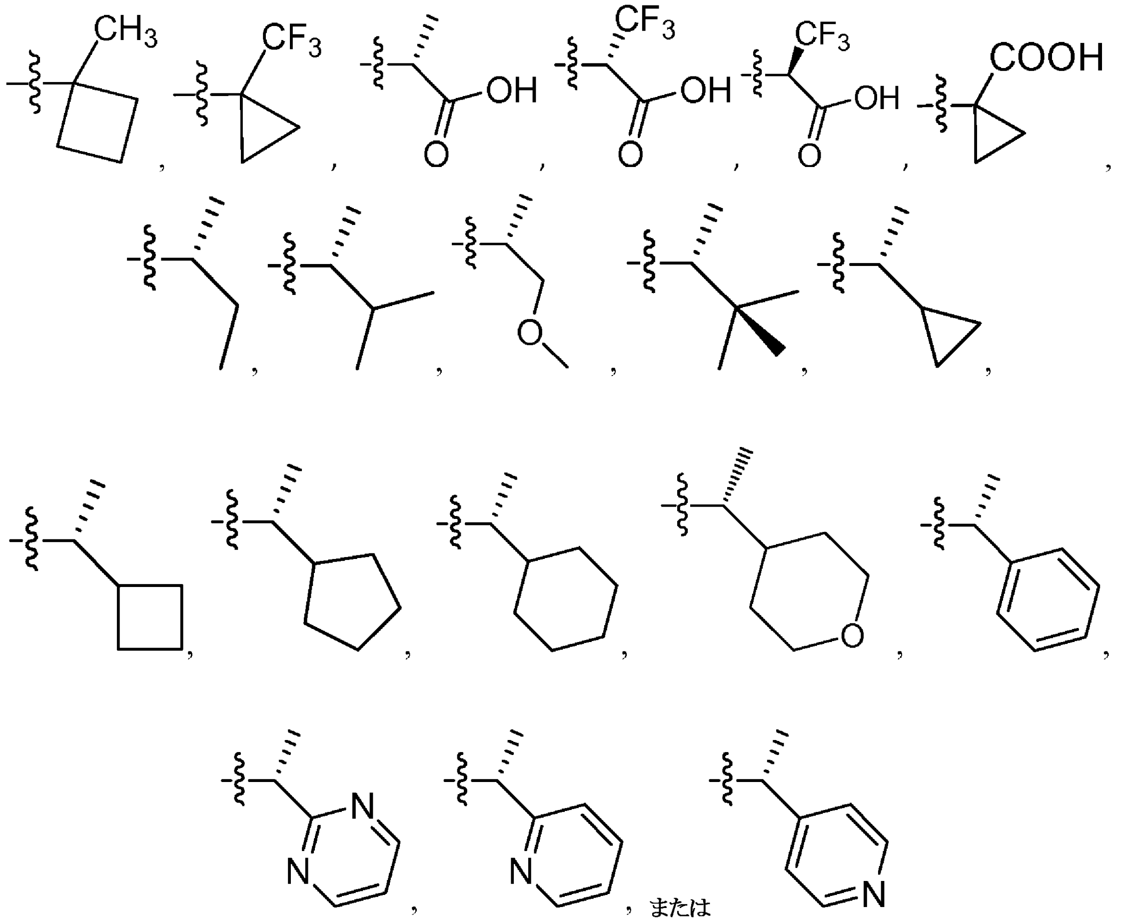
を含む、
本発明1052の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1054]
化合物が以下：



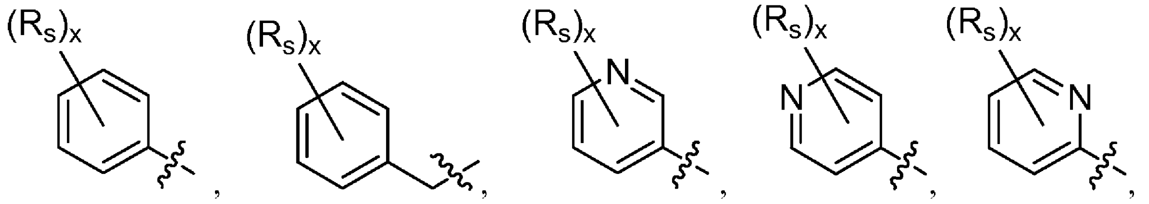
または

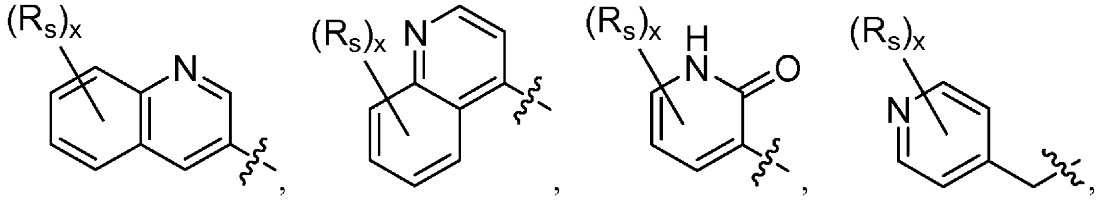


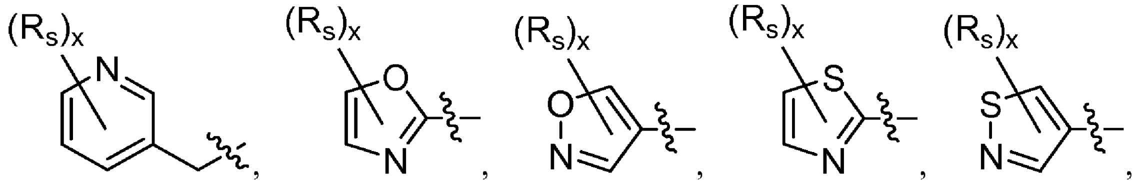
の構造を含み、
式中：
R[1]が、

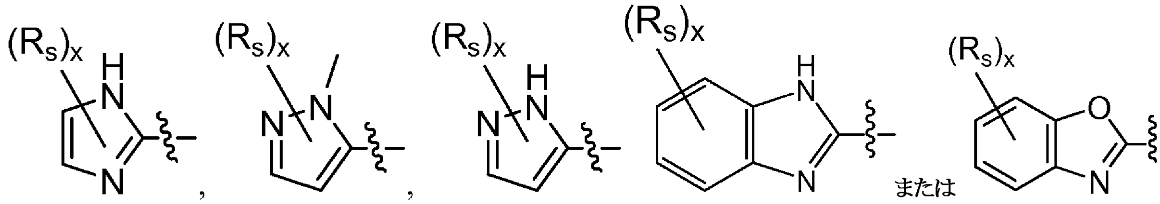


であり、
R[13]が、

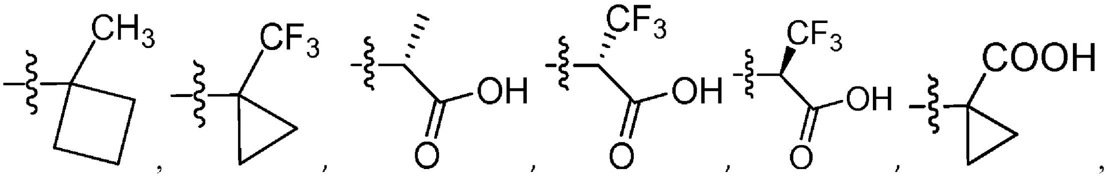


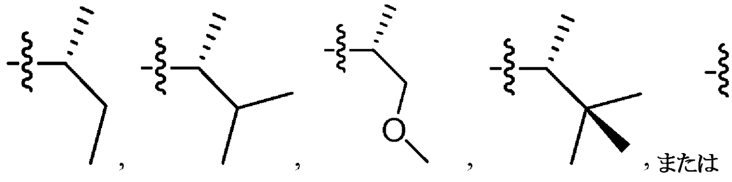




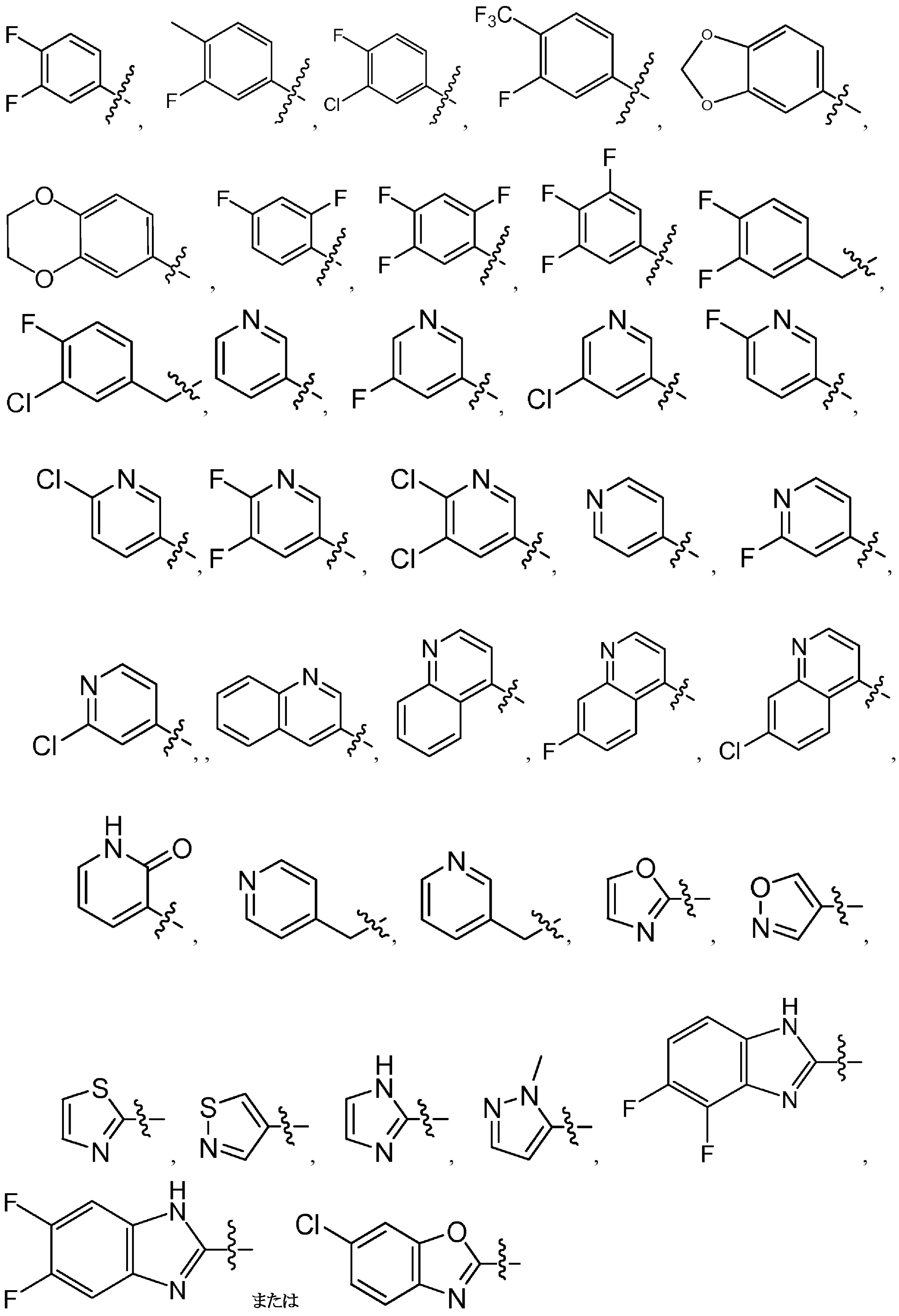


であり、
R_sが、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、2つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつｘが、0、1、2、または3であり、
ｘが、0、1、2、または3である、
本発明1052の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1055]
R^1が、





であり、
R^{13}が、



である、
本発明1054の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
[本発明1056]
本発明1001の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
[本発明1057]

プレゲノムＲＮＡカプシド形成が関与する疾病を治療する方法であって、有効な量の本発明1001の少なくとも1つの化合物を、かかる治療を必要としている患者に投与する段階を含む、方法。
[本発明1058]
前記プレゲノムＲＮＡカプシド形成が関与する疾病が、Ｂ型肝炎ウイルス感染症である、本発明1057の方法。
[本発明1059]
Ｂ型肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、有効な量の本発明1001の少なくとも1つの化合物を、かかる治療を必要としている患者に投与する段階を含む、方法。
[本発明1060]
前記治療が、肝硬変および肝細胞がんを含む肝疾患に関連する病態を管理または改善する、本発明1059の方法。
[本発明1061]
ウイルスの複製、形態形成、または複製と形態形成の両方を抑制する方法であって、本発明1001の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩を、それを必要としている患者に投与する段階を含む、方法。

これら、および他の目的、特徴、および利点は、次の詳細な説明および添付の請求の範囲を読めば、当業者ならば、明白になるだろう。本明細書中の全ての百分率、比および割合は、特に指定がない限り、重量によるものである。全温度は、特に指定がない限り、摂氏（℃）である。引用された全文書は、関連部において、参照により本明細書に組み入れられ；いずれの文書の引用も、本発明に関して先行技術であると認めるという意味に解釈されるべきでない。

【発明を実施するための形態】

【００５５】

発明の詳細な説明

いかなる特定の理論の正当性または不適切性に縛られることを意図しないが、本発明の化合物は、概して、ヌクレオカプシドアセンブリーの阻害、および、具体的には、ウイルスゲノムＲＮＡ／ＤＮＡ含有カプシドの阻害（すなわち、ＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤）により、機能すると考えられる。「ＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤」という用語は、ウイルス核酸およびそのウイルスに特異的に関係するそのカプシドタンパク質の会合を妨げる化合物の一分類を表す。カプシド形成に干渉して、この機序は、一般的に、ウイルス複製、および、具体的には、ＨＢＶのウイルス複製を抑制するための効果的戦略を提供する。本出願で使用される文言は、ＨＢＶ治療をほとんど対象とするが、ヘパドナウイルスプレゲノムＲＮＡおよびカプシドの会合を阻害する可能性により、他のウイルスの必須のＲＮＡまたはＤＮＡおよびそれらのカプシドの会合を干渉する同じ戦略は、例えば、ＨＩＶなど、本明細書に記載の化合物を用いた効果的抗ウイルス戦略でもあるはずである。すなわち、該化合物または治療が、具体的に、ＨＢＶ治療を表す各場合では、追加の実施形態は、他のウイルスは、本明細書に記載の化合物の適用により、例えば、カプシド形成の干渉により；核酸のカプシドとの会合の干渉により；ＲＮＡのカプシドタンパク質との会合の干渉により；プレゲノムＲＮＡ会合およびカプシドの干渉；および核酸カプシド会合の干渉により、特に、ヘパドナの形成およびＨＢＶカプシド形成の干渉により、ウイルス複製および形態形成を抑制することによっても治療され得ることを提供する。

【００５６】

本発明のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤は、プレゲノムＲＮＡカプシド形成に関連する疾病、例えば、ＨＢＶ感染を治療および予防する可能性がある。プレゲノム（ｐｇ）ＲＮＡは、ＨＢＶ　ＤＮＡの逆転写複製の鋳型であり、ヌクレオカプシドへのそのカプシド形成は、ウイルスＤＮＡポリメラーゼと共に、引き続くウイルスＤＮＡ合成に必須である。理論に限定されることを望まないが、プレゲノムＲＮＡカプシド形成の阻害は、プレゲノムＲＮＡカプシド形成に関連する疾病、例えば、ＨＢＶ感染を改善、軽減かそうで

なければ、管理できるようにし得る。本発明のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤は、現在臨床で使用中のＨＢＶ抗ウイルス薬と、化学的および機構的に、異なるＨＢＶ感染治療用の新規で安全な抗ウイルス薬を特定する、明白でまだ対処されていない必要性に対処する。

【００５７】

臨床的に、本発明のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤は、現在の薬物治療に耐えられず、恩恵を受けない患者の亜集団のため、追加の選択肢を提供することにより、現在の薬物治療を補完する（Akbar et al., 2009; Liaw, 2009; Peters, 2009; Wiegand, van Bommel, and Berg）。加えて、本発明のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤は、現在入手可能なＤＮＡポリメラーゼ阻害剤に耐性のあるＨＢＶ変異体に対して効果的であり得る（Zoulim and Locarnini, 2009）。更に、本発明のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤と、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤との併用療法は、相乗的に、ＨＢＶ複製の抑制および薬物耐性の発生を防止し得、慢性Ｂ型肝炎のより安全でより効果的な治療を提供する（Billioud et al., 2011）。

【００５８】

本発明は、その全てが、本開示の一部分を形作る添付の図および実施例に関連して成される次の説明を参照することにより、より容易に理解され得る。本発明は、本明細書中に記載および／または示される具体的生成物、方法、条件またはパラメーターに限定されず、本明細書中に使用される用語は、実施例により具体的実施形態を説明することのみが目的であると理解されるべきであり、いずれの請求の範囲の発明も限定することを意図するものではない。同様に、特に明記しない限り、改良のための可能性のある作用機序または作用様式または根拠に関するいずれの説明も、例証することのみを意図されており、本明細書中の本発明は、いかなるかかる提案された改良のための可能性のある作用機序または作用様式または根拠の正当性または不適合性により束縛されるべきでない。本文を通して、本記載は、化合物および組成物自体、およびその逆を用いて、製造、製剤、および治療する方法だけでなく、化合物と組成の両方に言及すると認識される。

【００５９】

本開示では、単数形、「１つ（a）」、「１つ（an）」、および「その（the）」は、複数の参照も含み、特定の数値の言及は、文脈が、特に、明白に指定していない限り、少なくともその特定値を含む。従って、例えば、「１つの材料（a material）」と言えば、少なくとも１つのかかる材料および当業者に公知のその均等物を表す、などである。

【００６０】

値が、記述子「約（about）」を使用して近似として表現されるとき、特定値は、別の実施形態を形作ると理解されるだろう。一般に、「約」という用語の使用は、開示された主題により得られるように探求された所望の特性に依存して変わり得る近似を示し、その機能に基づいて、使用される特定の文脈中で解釈されるべきである。当業者は、いつものこととして、これを解釈できるだろう。場合によっては、特定値に使用される有効数字の数は、「約」という用語の程度を決定する１つの限定されない方法であり得る。別の場合では、一連の値で使用される漸次的変化は、各値に対する「約」という用語に利用できる指定範囲を決定するために使用され得る。存在する場合、全範囲は、包括的で、組み合わせ可能である。すなわち、範囲内で指定される値の言及は、その範囲内の全ての値を含む。

【００６１】

別々の実施形態の文脈中、明確にするために、本明細書に記載の本発明の一定の特徴が、１つの実施形態で、組み合わせても提供され得ることを理解されるべきである。すなわち、明白に不適合であるまたは明確に除外されない限り、各個々の実施形態は、他のいずれの実施形態とも組み合わせ可能であると見なされ、かかる組み合わせは、別の実施形態であると見なされる。逆に、１つの実施形態の文脈中、簡潔にするために、記載された本発明の様々な特徴は、別々に、または任意の部分的組み合わせでも提供され得る。最終的に、実施形態が、一連の工程の部分またはより一般的構造の部分として記載され得、前述

の各工程も、他と組み合わせ可能な、それ自体の独立した実施形態と見なされ得る。

【００６２】

移行句「含む（comprising）」、「から本質的に成る（consisting essentially of）」、および「成る（consisting）」は、特許専門用語の通義で、一般的に認められた意味を含意するものである；すなわち、（ｉ）「含む（including）」、「含む（containing）」、または「により特徴付けられる（characterized by）」と同義となる「含む（comprising）」は、包括的であり、または制限がなく、追加の列挙されていない要素または方法工程を除外しない；（ｉｉ）「から成る（consisting of）」は、請求の範囲に特定されていないいかなる要素、工程、または成分も除外する；および（ｉｉｉ）「から本質的に成る（consisting essentially of）」は、請求の範囲を、特定された物質または工程および本請求の範囲の発明の「基本的および新規な特性に、実質的に、影響を及ぼさないもの」に限定する。言い回し「含む（comprising）」（またはその均等物）によって記載された実施形態は、独立して、「から成る（consisting of）」および「から本質的に成る（consisting essentially of）」によって記載されたものも、実施形態として提供する。「から本質的に成る（consisting essentially of）」によって提供されたこれらの実施形態のため、基本的および新規な特性は、本明細書に記載の条件を取り扱う時の方法の容易な操作性（またはかかる方法で使用される系またはそれから誘導される組成物）である。

【００６３】

リストが存在するとき、特に指定されない限り、そのリストの各個々の要素、およびそのリストの全ての組み合わせは、別々の実施形態であると理解されるべきである。例えば、「Ａ、Ｂ、またはＣ」と表された実施形態のリストは、実施形態「Ａ」、「Ｂ」、「Ｃ」、「ＡまたはＢ」、「ＡまたはＣ」、「ＢまたはＣ」、または「Ａ、Ｂ、またはＣ」を含むと解釈されるべきである。同様に、$C_{1\sim6}$アルキルなどの炭素または環構造の下付数字の記載は、例えば、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキル、C_6アルキル、$C_{1\sim2}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキル、$C_{3\sim4}$アルキル、$C_{3\sim5}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルキル、$C_{4\sim5}$アルキル、$C_{4\sim6}$アルキル、および$C_{5\sim6}$アルキルの別々の実施形態として、そのリストの各個々の要素、およびそのリストの全ての組み合わせを含むと理解される。

【００６４】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的、科学的用語は、本発明が属する分野の当業者により、通常に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同類または均等ないかなる方法および物質も、本発明の実践または試験で使用され得るにもかかわらず、代表的な例証となる方法および物質が、本明細書に記載されている。

【００６５】

本明細書で使用されるとき、疾病または障害の「治療すること」または「治療」という用語は、疾病の進行を管理（すなわち、疾病またはその少なくとも１つの臨床症状の発症の抑止または減少）または疾病が及ぼす影響を改善する目的で、患者への、治療薬、すなわち、本発明の化合物（単独または別の医薬品との併用）の適用または投与、またはＨＢＶ感染、ＨＢＶ感染の症状またはＨＢＶ感染を発症する可能性を有する患者からの単離組織または細胞株への（例えば、診断用、またはエクスビボでの適用のための）治療薬の適用または投与を表す。別の実施形態では、該用語は、身体的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理的（例えば、身体的パラメーターの安定化）にあるいは両方のいずれかに、疾病または障害を調節することを表す。さらに別の実施形態では、「治療すること」または「治療」は、疾病または障害の発症を遅延させる、またはそれを予防すらすることを表す。

【００６６】

「予防すること」または「予防」という用語は、本明細書に記載の疾病または病態のリスクを減少するため、治療または化合物の能力を含意するものとする。他の実施形態では、これらの用語は、疾病または障害にかかるリスクの減少（すなわち、疾病に、まださらされていない、またはかかりやすくなっていない、および疾病の症状をまだ経験していないまたは示していない対象で、少なくとも１つの疾病の臨床症状が発症しないようにすること）も表す。

【００６７】

本明細書を通して、組成物が、具体的成分を有する、含む（including）、または含む（comprising）と記載されている場合、または方法が、具体的な方法の段階を有する、含む（including）、または含む（comprising）と記載されている場合、本教示の組成物は、列挙された構成成分からも本質的に成る、またはからも成る、および本教示の方法は、列挙された方法の段階からも本質的に成る、またはからも成ることが企図される。

【００６８】

適用において、要素または構成成分が、列挙された要素または構成成分のリストに含まれる、および／または、それから選択されると言われる場合、該要素または構成成分は、該列挙された要素または構成成分のいずれか１つであり得、該列挙された要素または構成成分の２つ以上から成る群から選択され得ると理解されるべきである。

【００６９】

本明細書中で、単数の使用は、特に、別に指定されない限り、複数（およびその逆）を含む。加えて、「約」という用語の使用が、定量値の前にある場合、本教示は、特に、別に指定されない限り、具体的定量値それ自体も含む。

【００７０】

本教示が運用可能のままである限り、段階順またはある措置を実施する順番は、重要でないと理解されるべきである。さらに、２つ以上の段階または措置は、同時に実施され得る。

【００７１】

本明細書で使用されるとき、「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を意味するものとする。

【００７２】

本明細書で使用されるとき、特に断りのない限り、単独で使用されるにせよ、置換基の部分として使用されるにせよ、「アルキル」および／または「脂肪族」は、１～２０個の炭素原子またはこの範囲内のいずれかの数、例えば、１～６個の炭素原子または１～４個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖の両方の炭素鎖を表す。炭素原子の指定数（例えば、$C_{1\sim6}$）は、独立して、アルキル部分の炭素原子数またはより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分を表すものとする。アルキル基の限定されない例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。アルキル基は、置換されていてもよい。置換アルキル基の限定されない例としては、ヒドロキシメチル、クロロメチル、トリフリオロメチル、アミノメチル、１－クロロエチル、２－ヒドロキシエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－カルボキシプロピル等が挙げられる。（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$アミノなどの複数のアルキル基を有する置換基では、該アルキル基は、同じでも異なっていてもよい。置換されていてもよいアルキルとしては、具体的個々の実施形態として、ハロアルキルおよび特に、部分的フッ素化または全フッ素化アルキル、例えば、$-CH_2F$、$-CHF_2$、および$-CF_3$が挙げられる。

【００７３】

本明細書で使用されるとき、単独で使用されるにせよ、置換基の部分として使用されるにせよ、「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、２個以上の炭素原子、好ましくは、２～２０個を有する直鎖および分岐炭素鎖を表し、アルケニル鎖は、該鎖中に少なくとも１つの二重結合を有し、アルキニル鎖は、該鎖中に少なくとも１つの三重結合を有する。アルケニルおよびアルキニル基は、置換されていてもよい。アルケニル基の限定

されない例としては、エテニル、３－プロペニル、１－プロペニル（２－メチルエテニルも）、イソプロペニル（２－メチルエテン－２－イルも）、ブテン－４－イル等が挙げられる。置換アルケニル基の限定されない例としては、２－クロロエテニル（２－クロロビニルも）、４－ヒドロキシブテン－１－イル、７－ヒドロキシ－７－メチルオクタ－４－エン－２－イル、７－ヒドロキシ－７－メチルオクタ－３，５－ジエン－２－イル等が挙げられる。アルキニル基の限定されない例としては、エチニル、プロパ－２－イニル（プロパルギルも）、プロピン－１－イル、および２－メチル－ヘキサ－４－イン－１－イルが挙げられる。置換アルキニル基の限定されない例としては、５－ヒドロキシ－５－メチルヘキサ－３－イニル、６－ヒドロキシ－６－メチルヘプタ－３－イン－２－イル、５－ヒドロキシ－５－エチルヘプタ－３－イニル等が挙げられる。

【００７４】

「カルボキシアミン」および「カルボキシ－アルコキシド」という用語は、それぞれ、構造－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$および－Ｃ（Ｏ）－ＯR^{15}を表す。本発明の好ましいカルボキシアミンおよびカルボキシ－アルコキシド部分としては、R^{15}が、各存在において、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、シクロアルキル（例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキル）、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであるものが挙げられる。しかし１つの例では、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$であり得る。

【００７５】

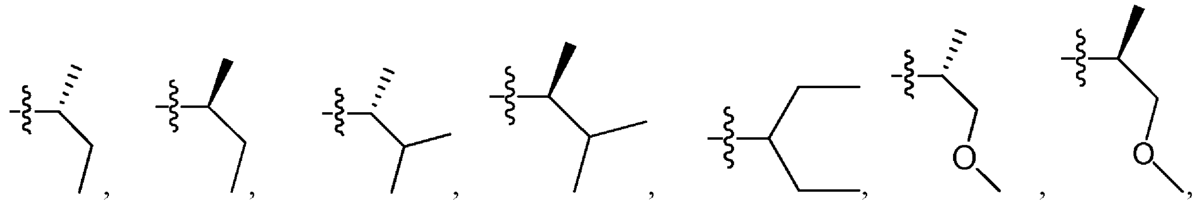
本明細書で使用されるとき、単独で使用されるにせよ、別の基の部分として使用されるにせよ、「シクロアルキル」は、例えば、３～１４個の環炭素原子、好ましくは、３～７個または３～６個の環炭素原子、または３～４個の環炭素原子さえも有し、１つ以上（例えば、１つ、２つ、または３つ）の二重または三重結合を含んでもよい、環化アルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む非芳香族炭素含有環を表す。シクロアルキル基は、単環式（例えば、シクロヘキシル）または多環式（例えば、縮合環、架橋環、および／またはスピロ環構造を含む）であり得、炭素原子は、該環構造の内側または外側に位置している。シクロアルキル基のいずれの適切な環位置も、定義された化学構造に、共有結合され得る。シクロアルキル環は、置換されていてもよい。シクロアルキル基の限定されない例としては、シクロプロピル、２－メチル－シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、２，３－ジヒドロキシシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクタニル、デカリニル（decalinyl）、２，５－ジメチルシクロペンチル、３，５－ジクロロシクロヘキシル、４－ヒドロキシシクロヘキシル、３，３，５－トリメチルシクロヘキサ－１－イル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ－1H－インデニル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－３Ｈ－インデン－４－イル、デカヒドロアズレニル；ビシクロ［６．２．０］デカニル、デカヒドロナフタレニル、およびドデカヒドロ－１Ｈ－フルオレニルが挙げられる。「シクロアルキル」という用語は、二環式炭化水素環である炭素環式環も含み、その限定されない例としては、ビシクロ－［２．１．１］ヘキサニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、１，３－ジメチル［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、およびビシクロ［３．３．３］ウンデカニルが挙げられる。

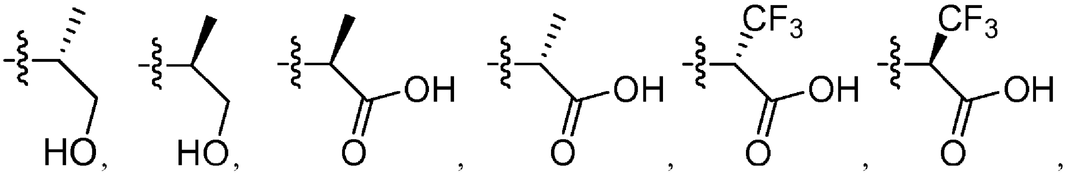
【００７６】

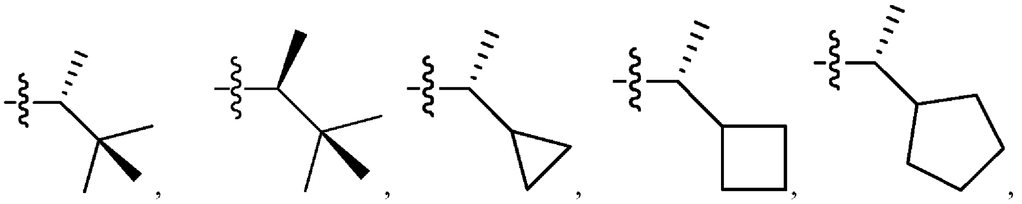
「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、１つ以上のハロゲンで置換された分岐および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。ハロアルキル基は、過ハロアルキル基を含み、アルキル基の全水素が、ハロゲンで置換されている（例えば、－CF_3、－CF_2CF_3）。ハロアルキル基は、ハロゲンに加えて、１つ以上の置換基で置換され得る。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジクロロエチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、およびペンタクロロエチル基が挙げられるが、これに限定されない。

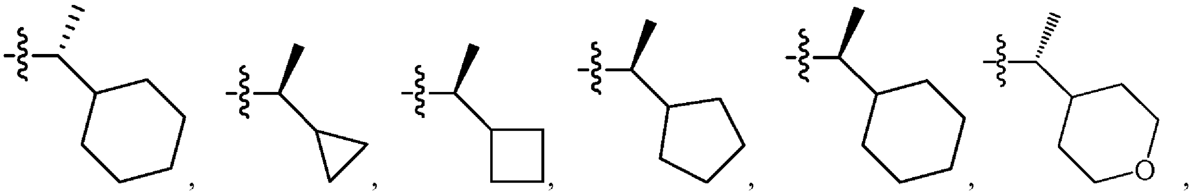
【００７７】

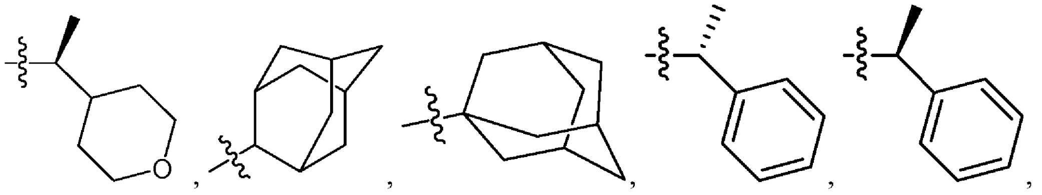
アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロヘテロアルキルの限定されない例は、少なくとも次のものを含む：メチル、メチルアミン（またはその保護類似体）、メトキシ、エチル、エチルアミン（またはその保護類似体）、エトキシ、ｎ－プロピル、プロピルアミン（またはその保護類似体）、ｎ－プロポキシ、イソプロピル、イソプロピルアミン（またはその保護類似体）、イソプロポキシ、ｎ－ブチル、ｎ－ブチルアミン（またはその保護類似体）、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブチル、ｓｅｃ－ブチルアミン（またはその保護類似体）、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（またはその保護類似体）、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ビニル、

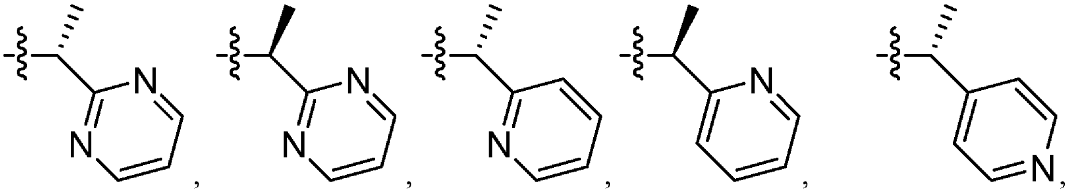


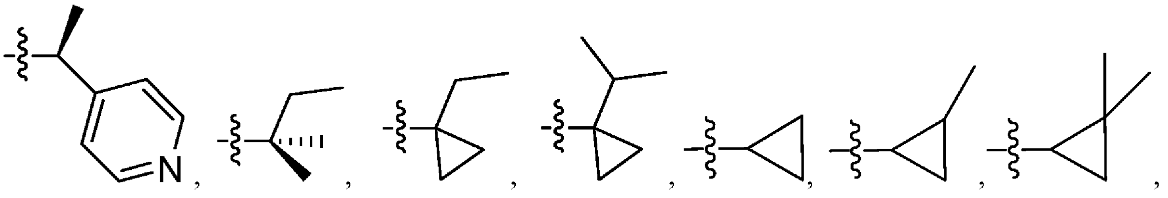


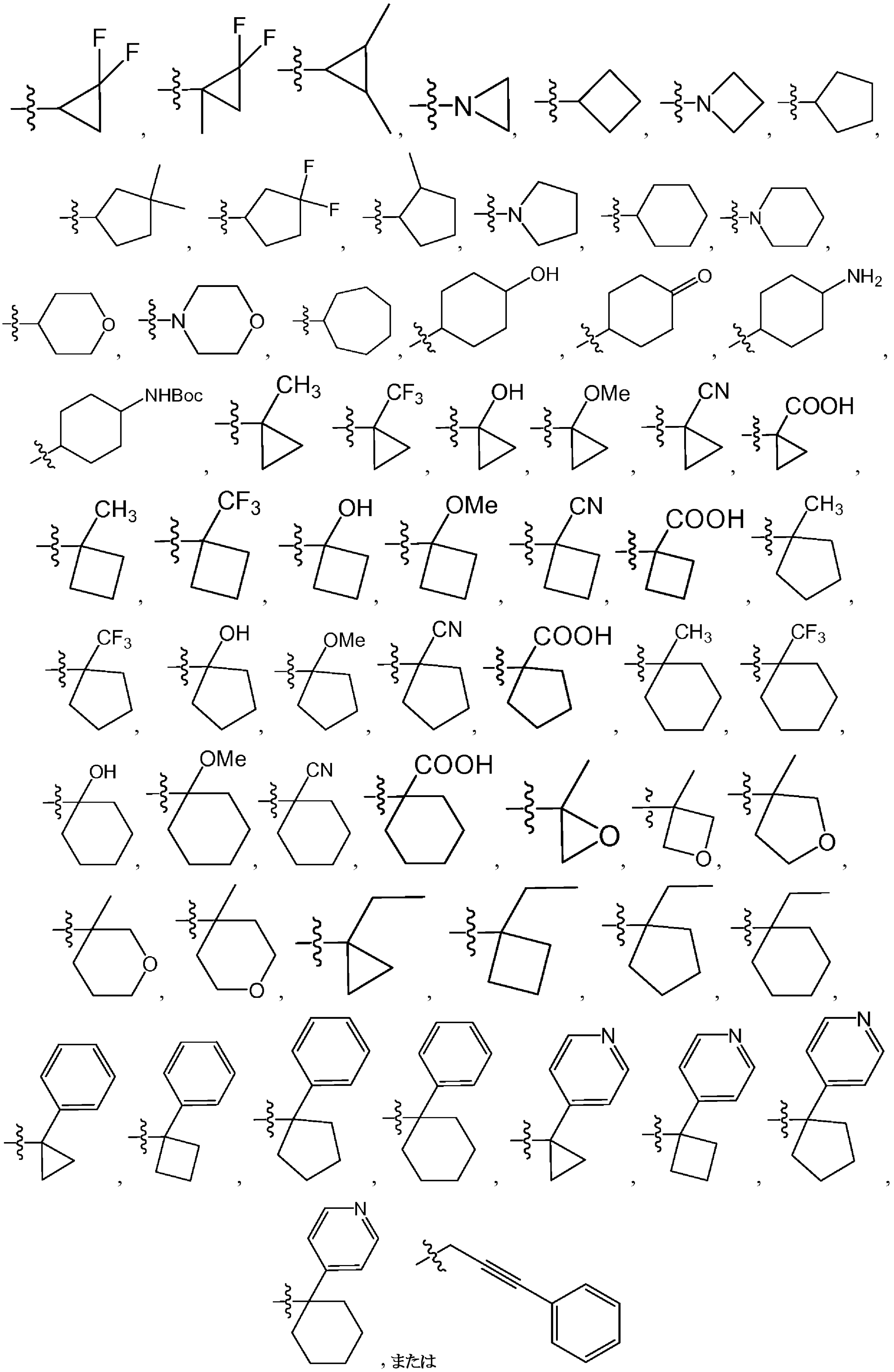












，または

。

【００７８】

「アルコキシ」という用語は、基－Ｏ－アルキルを表し、該アルキル基は、上記定義の通りである。アルコキシ基は、置換されていてもよい。C_3～C_6環式アルコキシという用語は、３～６個の炭素原子および少なくとも１つの酸素原子を含む環を表す（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン）。C_3～C_6環式アルコキシ基は、置換されていてもよい。

【００７９】

「アミジン」という用語は、式－Ｃ（NR^{15}）（R^{15}）$_2$の構造を表し、R^{15}は、以下で定義する通りである。本発明の好ましいアミジン部分は、R^{15}が、各存在において、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、シクロアルキル（例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキル）、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであるものを含む。

【００８０】

単独で使用されるにせよ、別の基の部分として使用されるにせよ、「アリール」という用語は、６員炭素の不飽和芳香族単環式環または１０～１４員炭素の不飽和芳香族多環式環として、本明細書中で定義される。アリール環は、例えば、各々が、１つ以上の水素原子を置換可能な１つ以上の部分で置換されてもよいフェニル環またはナフチル環であり得る。アリール環の限定されない例としては：フェニル、ナフチレン－１－イル、ナフチレン－２－イル、４－フルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－メチルフェニル、２－アミノ－４－フルオロフェニル、２－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）フェニル、２－シアノフェニル、２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル、３－メトキシフェニル、８－ヒドロキシナフチレン－２－イル４，５－ジメトキシナフチレン－１－イル、および６－シアノ－ナフチレン－１－イルが挙げられる。アリール基としては、例えば、１つ以上の飽和または部分的飽和炭素環で縮合されたフェニル環またはナフチル環（例えば、ビシクロ［４．２．０］オクタ－１，３，５－トリエニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、インダニル）も挙げられ、芳香族および／または飽和または部分的飽和環の１つ以上の炭素原子において、置換され得る。

【００８１】

「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、基－アルキル－アリールを表し、該アルキル基およびアリール基は、本明細書で定義の通りである。本発明のアラルキル基は、置換されていてもよい。アリールアルキル基の例としては、例えば、ベンジル、１－フェニルエチル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、２－フェニルプロピル、フルオレニルメチル等が挙げられる。

【００８２】

単独で使用されるにせよ、別の基の部分として使用されるにせよ、「複素環式」および／または「複素環」および／または「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも１つの環の少なくとも１つの原子が、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子であり、および更に、ヘテロ原子を含む該環が、非芳香族である、３～２０個の原子を有する１つ以上の環として、本明細書中で定義される。２つ以上の縮合環を含む複素環基では、非ヘテロ原子含有環は、アリール（例えば、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、クロマニル）であり得る。実例となる複素環基は、３～１４個の環原子を有し、その１～５個が、独立して、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子である。複素環基中の１つ以上のＮまたはＳ原子は、酸化されていてもよい。複素環基は、置換されていてもよい。

【００８３】

１つの環を有する複素環単位の限定されない例としては：ジアジリニル、アジリジニル、ウラゾリル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、ヒダントイニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジン－２－オニル（バレロラクタム）、２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール、および１，２，３，４－テトラヒドロ－キノリンが挙げら

れる。２つ以上の環を有する複素環単位の限定されない例としては：ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インドリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、およびデカヒドロ－１Ｈ－シクロオクタ［ｂ］ピロリルが挙げられる。

【００８４】

単独で使用されるにせよ、別の基の部分として使用されるにせよ、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環の少なくとも１つの原子が、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子であり、および更に、ヘテロ原子を含む該環の少なくとも１つが、芳香族である、５～２０個の原子を有する１つ以上の環として、本明細書中で定義される。２つ以上の縮合環を含むヘテロアリール基では、非ヘテロ原子含有環は、炭素環（例えば、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリミジン）またはアリール（例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル）であり得る。実例となるヘテロアリール基は、５～１４個の環原子を有し、独立して、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択される１～５個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基中の１つ以上のＮまたはＳ原子は、酸化されていてもよい。ヘテロアリール基は、置換され得る。１つの環を含むヘテロアリール環の限定されない例としては：１，２，３，４－テトラゾリル、［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾリル、トリアジニル、チアゾリル、１Ｈ－イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェネイル、ピリミジニル、２－フェニルピリミジニル、ピリジニル、３－メチルピリジニル、および４－ジメチルアミノピリジニルが挙げられる。２つ以上の縮合環を含むヘテロアリール環の限定されない例としては：ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、ナフチリジニル、フェナントリジニル、７Ｈ－プリニル、９Ｈ－プリニル、６－アミノ－９Ｈ－プリニル、５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジニル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、２－フェニルベンゾ［ｄ］チアゾリル、１Ｈ－インドリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１－Ｈ－インドリル、キノキサリニル、５－メチルキノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、８－ヒドロキシ－キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【００８５】

上記のヘテロアリール基の１つの限定されない例は、１～５個の炭素環原子および、独立して、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子である少なくとも１つの追加の環原子（好ましくは、ヘテロ原子である１～４個の追加の環原子）を有するC_1～C_5ヘテロアリールである。C_1～C_5ヘテロアリールの例としては、トリアジニル、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、イミダゾール－１－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、イソオキサゾリン－５－イル、フラン－２－イル、フラン－３－イル、チオフェン－２－イル、チオフェン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、およびピリジン－４－イルが挙げられるが、これに限定されない。

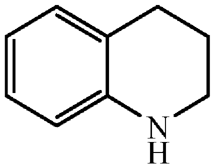
【００８６】

特に断りがない限り、２つの置換基が一緒になって、環原子の特定数を有する炭素環式または複素環式環を形成する（例えば、R^2およびR^3は、それらが結合している窒素（Ｎ）と一緒になって、３～７環員を有する環を形成する）とき、該環は、炭素原子を有し得、および、独立して、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、または硫黄（Ｓ）から選択される１つ以上（例えば、１～３つ）の追加のヘテロ原子を有してもよい。炭素環式または複素環式環は、飽和または部分的に飽和であり得、置換されていてもよい。

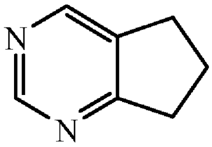
【００８７】

本発明の目的のため、スピロ環式環、二環式環等だけでなく、１個のヘテロ原子を含む縮合環単位は、ヘテロ原子含有環に相当する環式ファミリーに属すると見なされるだろう

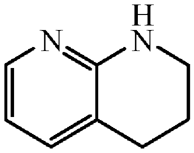
。例えば、式：



を有する１，２，３，４－テトラヒドロキノリンは、本発明の目的のため、複素環単位と見なされる。式：



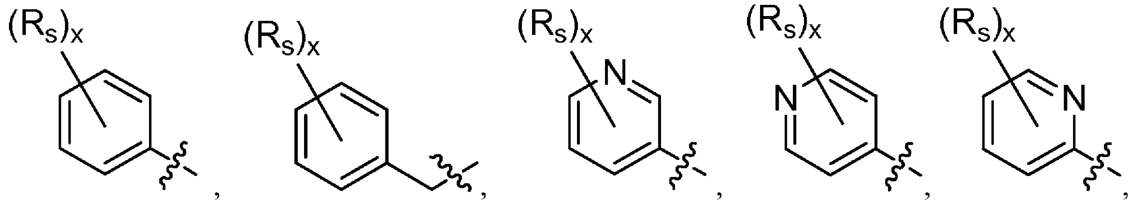
を有する６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリミジンは、本発明の目的のため、ヘテロアリール単位と見なされる。縮合環単位が、飽和およびアリール環中の両方で、ヘテロ原子を含むとき、該アリール環は、該環が帰属する分類型を優位に占め、決定するだろう。例えば、式：

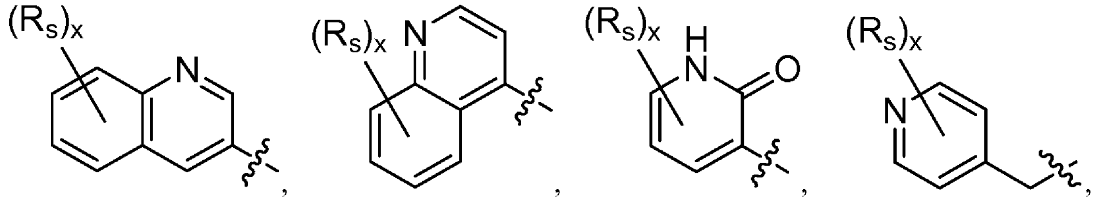


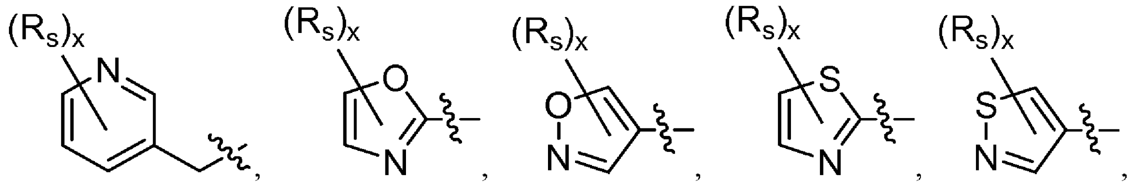
を有する１，２，３，４－テトラヒドロ［１，８］ナフチリジンは、本発明の目的のため、ヘテロアリール単位と見なされる。

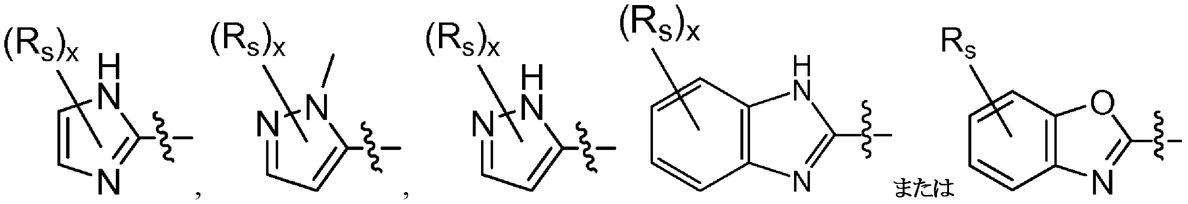
【００８８】

アリール、ヘテラリル、アルカリル、およびアルキルヘテロアリール（またはヘテロアルカリル）の限定されない例としては、少なくとも次の構造：









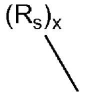
が挙げられ、
式中：

R_sは、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化していてもよい$C_{1\sim6}$アルキル（例えば、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CF_2H$、$-CF_3$）、$-O-$（$C_{1\sim6}$アルキル）であるか、または２つが一緒になる場合、縮合環式または複素環式部分を形成し；かつ

ｘは、０、１、２、または３である。

【００８９】

使用される場合、記号：



は、置換基が、原子価が許容するように、いずれかの利用可能な環員上に存在し得る（窒素上のアルキル置換を含む）ことを示していると理解される。縮合環式構造のため、同じ記号は、原子価が許容するように、いずれかの環の環員上に存在し得ることを示している。同様に、上記結合点が、特定の炭素原子であるが、アリールまたはヘテロアリール環は、原子価が許容するいずれかの炭素またはヘテロ原子に結合し得ると理解される。

【００９０】

用語またはそれらの接頭語、語幹のいずれかが、置換基の名称中に見られる時はいつでも、該名称は、本明細書で提供されるそれらの限定を含むものと解釈されるべきである。例えば、用語「アルキル」もしくは「アリール」またはそれらの接頭語、語幹のいずれかが、置換基の名称（例えば、アリールアルキル、アルキルアミノ）中に見られる時はいつでも、該名称は、「アルキル」および「アリール」のため上記に示されるそれらの限定を含むものと解釈されるべきである。

【００９１】
「置換された」という用語は、本明細書の至るところで使用される。「置換された」という用語は、非環式または環式にかかわらず、置換基または下記本明細書で定義のいくらかの（例えば、１～１０個）置換基により置換される１つ以上の水素原子を有する部分として、本明細書で定義される。置換基は、1度に、１つの部分の１個または２個の水素原子を置換可能である。加えて、これらの置換基は、２つの隣接する炭素上の２個の水素原子を置換して、前述の置換基、新規部分または単位を形成し得る。例えば、１個の水素原子置換を必要とする置換単位としては、ハロゲン、ヒドロキシル等が挙げられる。２個の水素原子置換としては、カルボニル、オキシミノ等が挙げられる。隣接する炭素原子からの２個の水素原子置換としては、エポキシ等が挙げられる。「置換された」という用語は、本明細書の至るところで使用され、部分が、置換基で置換された１個以上の水素原子を有し得ることを示している。部分が、「置換された」と記載されるとき、いずれの数の水素原子も、置換され得る。例えば、ジフルオロメチルは、置換C_1アルキルであり；トリフルオロメチルは、置換C_1アルキルであり；４－ヒドロキシフェニルは、置換芳香族環であり；（Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－アミノ）オクタニルは、置換C_8アルキルであり；３－グアニジノプロピルは、置換C_3アルキルであり；かつ２－カルボキシピリジニルは、置換ヘテロアリールである。

【００９２】
本明細書で定義の可変の群、例えば、本明細書で定義されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、複素環およびヘテロアリール基は、単独で使用されるにせよ、別の基の部分として使用されるにせよ、置換されていてもよい。置換されていてもよい基は、そのように示されるだろう。置換基の文脈中の「適宜の（optional）」および「適宜に（optionally）」という用語は、示された置換基が、存在しても、存在しなくてもよく、およびこれらの条件の各々が、本発明の別々の実施形態を表すことを含意している。

【００９３】
次のものは、部分上の水素原子を置換し得る置換基の限定されない例である：ハロゲン（塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、フッ素（Ｆ）およびヨウ素（Ｉ））、－ＣＮ、$-NO_2$、オキソ（＝Ｏ）、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-NR^{14}C(O)R^{14}$、$-SO_2R^{14}$、$-SO_2OR^{14}$、$-SO_2N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{3\sim14}$シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、またはヘテロアリール、ここで、該アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリール基の各々が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、オキソ、およびR^{14}から選択される１～１０個（例えば、１～６個または１～４個）の基で置換されていてもよく；R^{14}は、各存在において、独立して、水素、$-OR^{15}$、$-SR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{15})_2$、$-SO_2R^{15}$、$-S(O)_2OR^{15}$、$-N(R^{15})_2$、$-NR^{15}C(O)R^{15}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、シクロアルキル（例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキル）、アリール、ヘテロ環、またはヘテロアリールであり、または２つのR^{14}単位が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環または複素環を形成し、前述の炭素環または複素環は、３～７環原子を有し；R^{15}は、各存在において、独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、シクロアルキル（例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキル）、アリール、ヘテロ環、またはヘテロアリールであり、または２つのR^{15}単位が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環または複素環を形成し、前述の炭素環または複素環は、好ましくは、３～７環原子を有する。置換可能な水素原子の数に依存して、該部分上の水素原子を、独立して置換する０、１、２、３、４、５、または６個の置換基があり得る。

【００９４】

いくつかの実施形態では、該置換基は、

ｉ）－ＯＲ^{16}；例えば、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$；

ｉｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16}；例えば、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$；

ｉｉｉ）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16}；例えば、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$；

ｉｖ）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}）$_2$；例えば、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$；

ｖ）－Ｎ（Ｒ^{16}）$_2$；例えば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）；

ｖｉ）ハロゲン：－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、および－Ｉ；

ｖｉｉ）－ＣＨ$_e$Ｘ$_g$；式中、Ｘはハロゲン、ｍは０～２であり、ｅ＋ｇ＝３；例えば、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、または－ＣＢｒ$_3$；

ｖｉｉｉ）－ＳＯ$_2$Ｒ^{16}；例えば、－ＳＯ$_2$Ｈ；－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$；－ＳＯ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_5$；

ｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖、分岐鎖、または環状アルキル；

ｘ）シアノ

ｘｉ）ニトロ；

ｘｉｉ）Ｎ（Ｒ^{16}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16}；

ｘｉｉｉ）オキソ（＝Ｏ）；

ｘｉｖ）ヘテロ環；および

ｘｖ）ヘテロアリール

（式中、各Ｒ^{16}は、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖または分岐鎖アルキル（例えば、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_4$直鎖または分岐鎖アルキル）、または置換されていてもよいＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（例えば、置換されていてもよいＣ$_3$～Ｃ$_4$シクロアルキル）；または２つのＲ^{16}単位が一緒になって、３～７環原子を含む環を形成し得る）

から選択される。ある特定の態様では、各Ｒ^{16}は、独立して、水素、ハロゲンで置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$直鎖または分岐鎖アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルまたはＣ$_{0～6}$－［Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル］である。

【００９５】

本明細書の様々な場所において、化合物の置換基が、群でまたは範囲で開示されている。該記載は、かかる群および範囲のメンバーの各々のおよび全ての個々の部分的組み合わせを含むことが特に意図される。例えば、「Ｃ$_{1～6}$アルキル」という用語は、個々に、Ｃ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$、Ｃ$_1$～Ｃ$_5$、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$、Ｃ$_2$～Ｃ$_5$、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$、Ｃ$_3$～Ｃ$_5$、Ｃ$_3$～Ｃ$_4$、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$、Ｃ$_4$～Ｃ$_5$、およびＣ$_5$～Ｃ$_6$アルキルを開示することが特に意図される。

【００９６】

本発明の目的のため、「化合物」、「類似体」、および「物質の組成物」という用語は、特に、但し限定的ではないが、本明細書に記載のプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含み、全ての鏡像異性体形態、ジアステレオマー形態、塩等を含むヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤を同様に表し、該用語「化合物」、「類似体」、および「物質の組成物」は、本明細書の至るところで、互換的に使用される。

【００９７】

本明細書に記載の化合物は、不斉原子（キラル中心とも呼ぶ）を含み、該化合物のいくつかは、１つ以上の不斉原子または中心を含み得、従って、光学異性体（鏡像異性体）およびジアステレオマーを生じ得る。本教示および本明細書に開示の化合物は、ラセミ体お

よび分割された鏡像異性的に純粋なＲおよびＳ立体異性体だけでなく、該ＲおよびＳ立体異性体およびその薬学的に許容可能な塩の他の混合物だけでなく、かかる鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。光学異性体は、これに限定されないが、ジアステレオマー塩形成、速度論的分割、および不斉合成を含む、当業者に公知の標準手順により純粋な形態で得られ得る。本教示は、アルケニル部分（例えば、アルケン類およびイミン類）を含む化合物のシスおよびトランス異性体も包含する。本教示が、これに限定されないが、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および高速液体クロマトグラフィーを含む、当業者に公知の標準分離方法により純粋な形態で得られ得る、全ての可能な位置異性体、およびその混合物を包含することも理解される。光学異性体として記載された、または光学異性体を含み得る、これらの化合物のため、様々な実施形態が、少なくとも個々の異性体またはその濃縮されたもしくはラセミ体の混合物を包含する。

【００９８】

酸性部分を有し得る本教示の化合物の薬学的に許容可能な塩は、有機および無機塩基を用いて、生成され得る。一価および多価アニオン性塩は、脱プロトン化に利用可能な酸性水素数に依存して企図される。塩基を用いて生成された適切な塩としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウム塩などの金属塩類；モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノー、ジーもしくはトリー低級アルキルアミン（例えば、エチルーｔｅｒｔーブチルー、ジエチルー、ジイソプロピルー、トリエチルー、トリブチルーまたはジメチルプロピルアミン）、またはモノー、ジー、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノー、ジーまたはトリエタノールアミン）を用いて生成されたものなどのアンモニウム塩類および有機アミン塩類が挙げられる。無機塩基の具体的な限定されない例としては、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、$KHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、およびNa_3PO_4が挙げられる。分子内塩も、生成され得る。同様に、本明細書に開示の化合物が、塩基性部分を含むとき、塩は、有機および無機酸を用いて生成され得る。例えば、塩は、次の酸類：他の公知の薬学的に許容可能な酸だけでなく、酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、ジクロロ酢酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および樟脳スルホン酸から生成され得る。

【００９９】

本明細書で使用されるとき、「治療する（treat）」および「治療すること（treating）」および「治療（treatment）」という用語は、患者が患っている疑いがある病状を部分的または完全に、軽減、阻害、改善および／または緩和することを表す。

【０１００】

本明細書で使用されるとき、「治療的に有効な」および「有効量」は、所望の生物活性または効果を引き出す物質または量を表す。「治療的に有効な量」は、疾病または病態を治療するため、対象に投与されるとき、該疾病または病態のかかる治療に効果があるのに十分である化合物の量を表す。「治療的に有効な量」は、化合物、疾病または病態および治療される対象のその重篤度、および年齢、体重などに依存して変わり得る。

【０１０１】

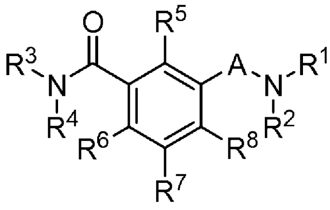
断りがあるときを除き、「対象」または「患者」という用語は、互換的に使用され、ウサギ、ラット、およびマウスなどの実験動物、および他の動物だけでなく、ヒト患者および非ヒト霊長類などの哺乳類を表す。従って、本明細書で使用されるとき、「対象」または「患者」という用語は、本発明の化合物が、投与され得るいずれの哺乳類患者または対象も意味する。本発明の実例となる実施形態では、本発明の方法に従った治療のため、対象の患者を特定するため、容認されたスクリーニング方法が、標的とするまたは疑われる

疾病または病態に関連するリスク因子を決定するため、または対象の存在する疾病または病態の状態を決定するために、採用される。これらのスクリーニング方法としては、例えば、標的とするまたは疑われる疾病または病態に関連し得るリスク因子を決定するため、従来の精密検査が挙げられる。これらおよび他の常法は、臨床医が、該方法および本発明の化合物を用いて、治療を必要とする患者を選択することを可能とする。

【０１０２】

化合物および組成物

　Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態を含むウイルスの治療に有用な本発明の化合物および組成物は、式（Ｉ）：



(I)

の構造を有する、全ての鏡像異性体およびジアステレオマー形態ならびにその薬学的に許容される塩を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

　Ａは、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；

　R^1は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシド、－SO_2－$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

　R^2は、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；R^2は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

　R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；かつ

　R^3は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；R^3は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルも含み得；

　R^4は、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

　R^5は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

　R^6は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；いくつかの実施形態では、R^6は、選択的に、または追

加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；または

Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；または

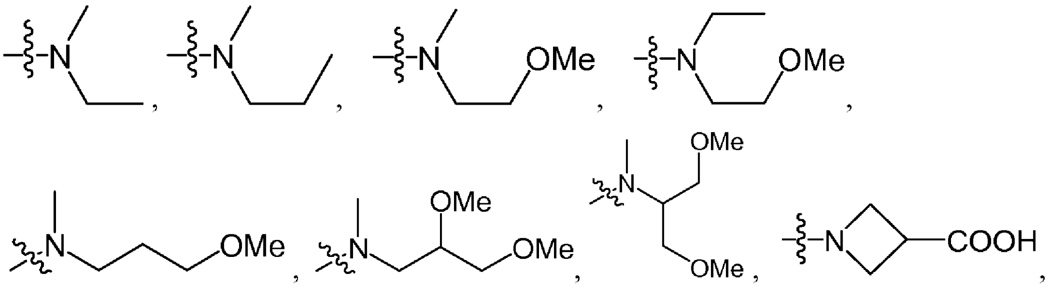
Ｒ^{2}およびＲ^{8}は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

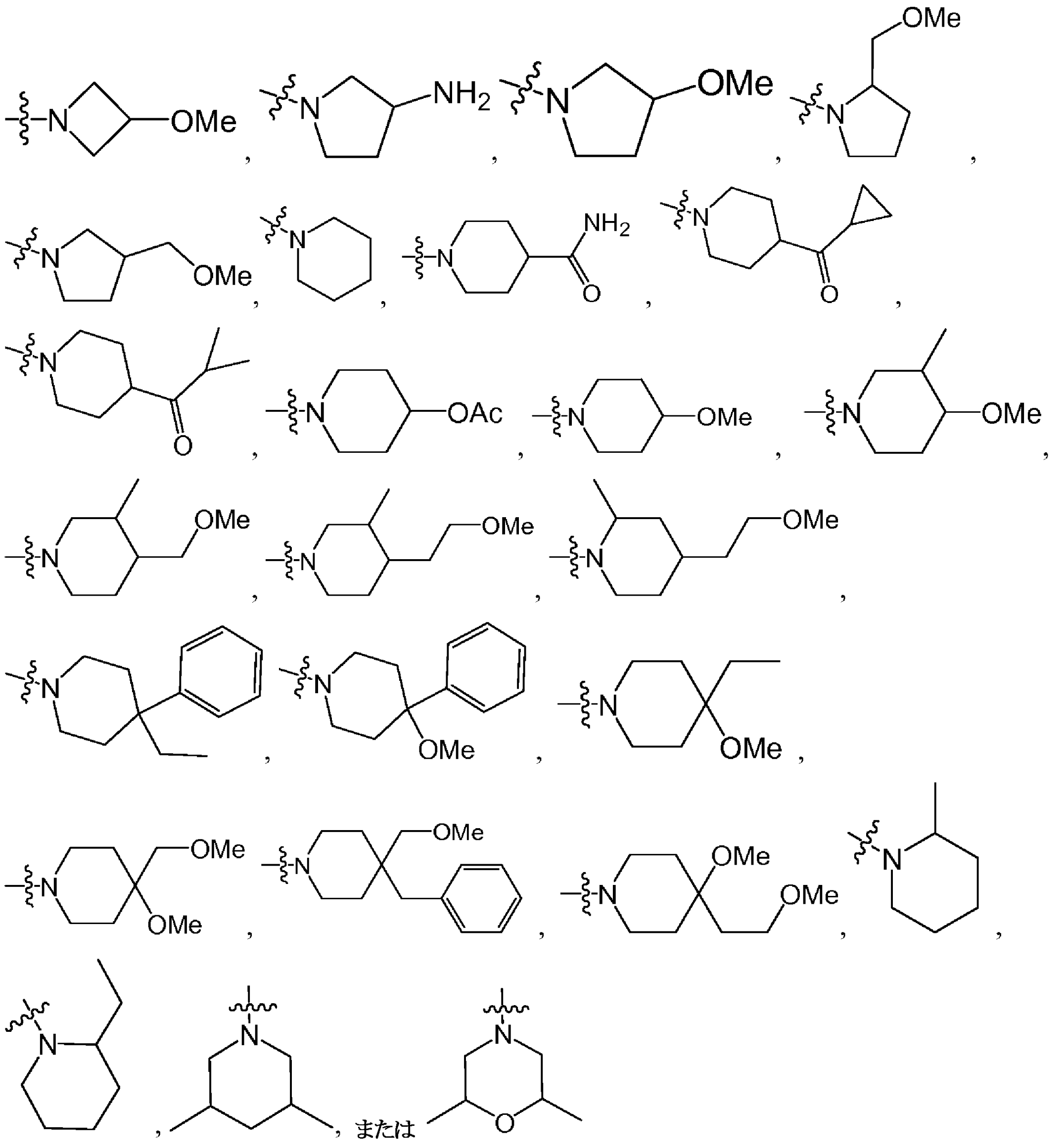
Ｒ^{9}は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み；

但し、ＡがＳＯ$_{2}$であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、次の（ａ）～（ｄ）はどれも、適用されない：

（ａ）Ｒ^{3}が、置換されていてもよいフェニルであり、およびＲ^{1}またはＲ^{2}が、個々にもしくは一緒になった時のいずれかで、ヒドロキシル基を含む、または

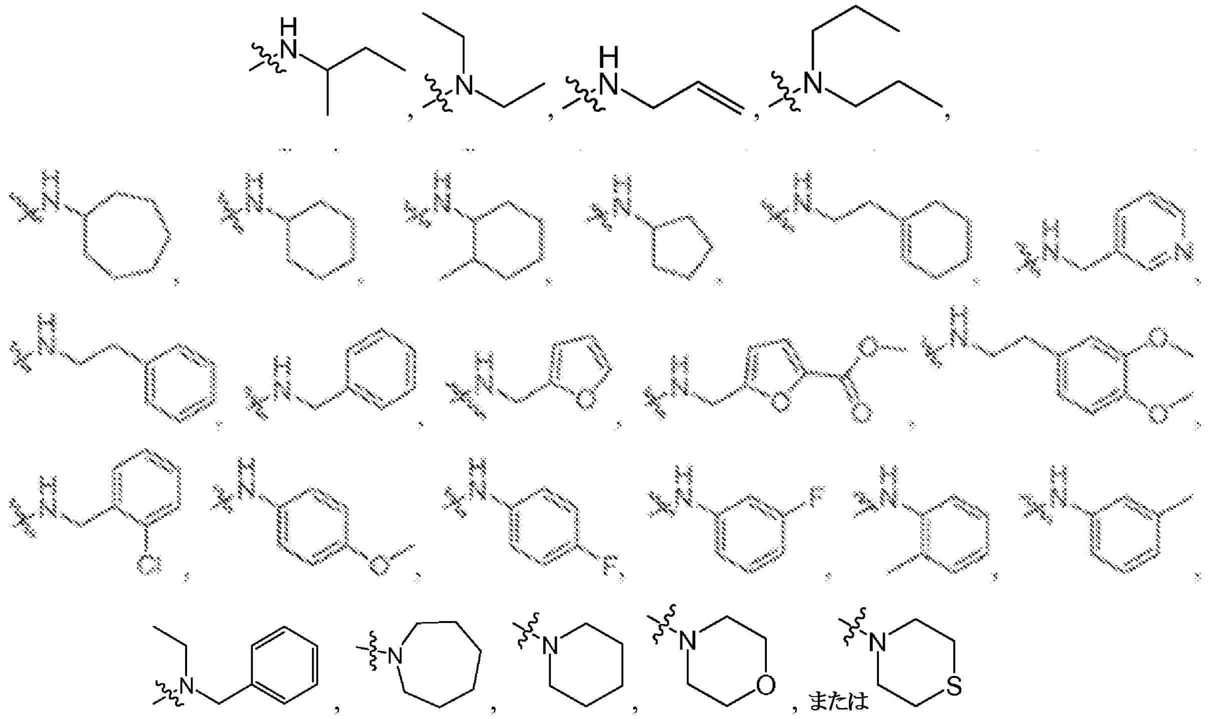
（ｂ）Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアルキルまたはフェニルであり、かつＮ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）が、置換されていてもよいピペラジンまたは





である；

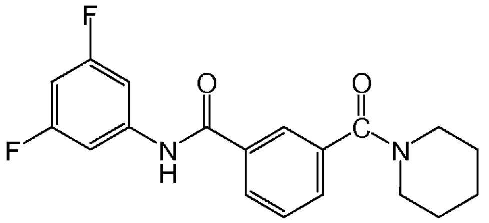
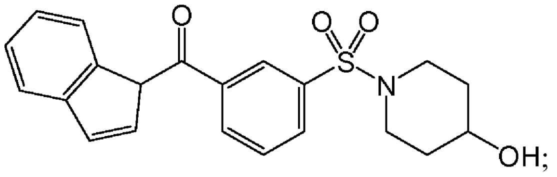
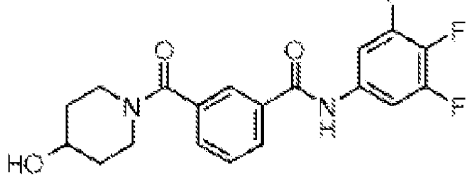
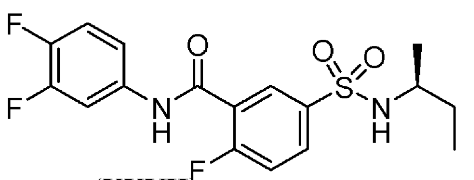
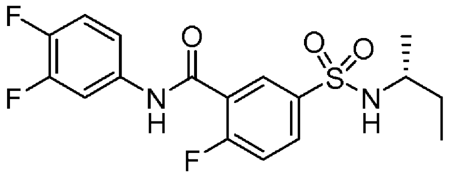
（ｃ）R^3が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、かつＮ（R^1）（R^2）が、



である；または

（ｄ）Ｒ[3]またはＲ[4]のいずれかが、非置換もしくは一置換アリール、または非置換もしくは一置換アラルキル、または非置換もしくは一置換ヘテロアリールであり、Ｒ[1]およびＲ[2]が、それらが結合している原子と一緒になって、６～１２個の原子を有する、置換されていてもよい複素環式環構造を形成する；あるいは

但し、該化合物は、３－｛［（ジシクロプロピルメチル）アミノ］スルホニル｝－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－（｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝スルホニル）－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－［（シクロヘキシルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または３－（アニリノスルホニル）－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または５－｛［（３－｛［（４－メトキシフェニル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸；または３－［（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－メトキシフェニル）ベンズアミド；または（３Ｓ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または（３Ｒ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］ベンズアミド；またはＮ－（５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェニルピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェノキシピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－［３－メトキシ－５－（フェニルチオ）ピリジン－２－イル］－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（５－エチル－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－ビニルピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；または


；

；

；

(XXVII)
；または

(XXVIII)

ではない。

【０１０３】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態は、ＡがSO_2であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、Ｎ（Ｒ^1）（Ｒ^2）が置換されていてもよいピペリジンであるこれらの化合物も除外する。

【０１０４】

本発明の実施形態は、

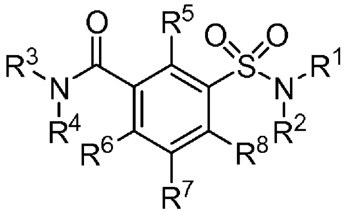
ＡがSO_2であり；

Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環も複素環も形成せず；かつ

Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい炭素環も複素環も形成しない

式（Ｉ）の化合物を含み；

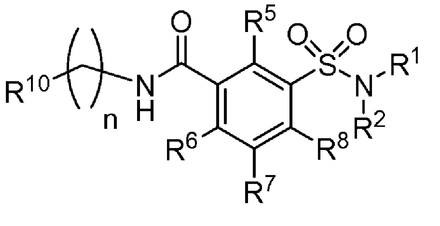
それにより、式（ＩＩ）：


(II)

を有する化合物を提供する（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み、上記除外を考慮する）。いくつかの実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義した通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１０５】

本発明の実施形態は、ＡがSO_2である式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＩＩＩ）：



(III)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

Ｒ^{10}は、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ

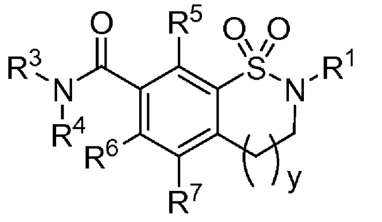
ｎは、０または１である。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１０７】

本発明の実施形態は、ＡがＳＯ$_{2}$である式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＩＶ）：



(IV)

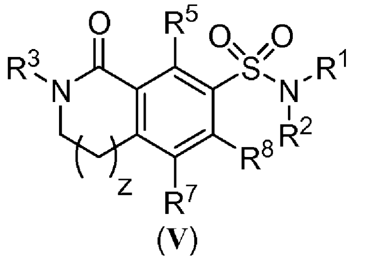
を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｙは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｙは、２である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{3}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{3}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１０９】

本発明の実施形態は、ＡがＳＯ$_{2}$である式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（Ｖ）：



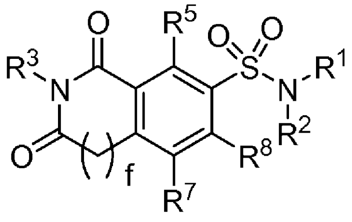
(V)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｚは、０または１である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{7}～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１１１】
本発明の実施形態は、式（ＶＩ）：

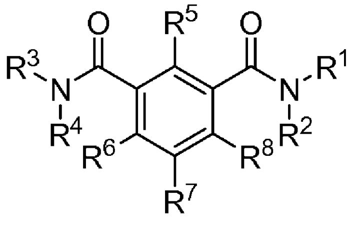


(VI)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｆは、０または１である。

【０１１２】
いくつかの実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^3、Ｒ^5、およびＲ^7～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^3、Ｒ^5、およびＲ^7～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１１３】
本発明の実施形態は、ＡがＣＯである式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＶＩＩ）：

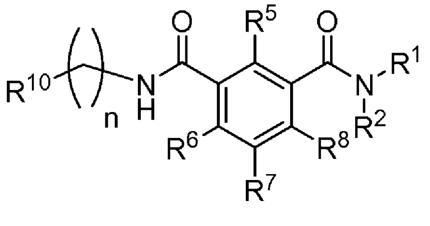


(VII)

を有する化合物を提供する（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【０１１４】
いくつかの実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１１５】
本発明の実施形態は、ＡがＣＯである式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（ＶＩＩＩ）：

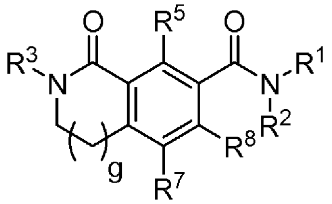


(VIII)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、
式中：
Ｒ^{10}は、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつｎは、０または１である。

【０１１６】
いくつかの実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{2}およびＲ^5～Ｒ^{8}は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^1～Ｒ^{2}およびＲ^5～Ｒ^{8}は、以下で定義する通りである。

【０１１７】
本発明の実施形態は、式（ＩＸ）：

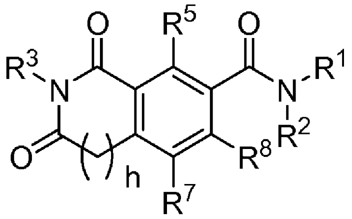


(IX)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｇは、０または１である。

【０１１８】
いくつかの実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、以下で定義する通りである。

【０１１９】
本発明の実施形態は、ＡがＣＯである式（Ｉ）の化合物を含み、それにより、式（Ｘ）：

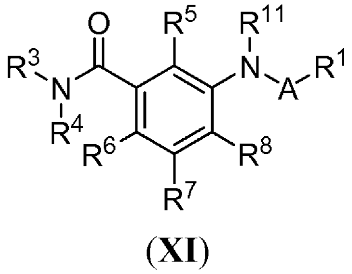


(X)

を有する化合物を提供し（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｈは、０または１である。

【０１２０】
いくつかの実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、式（Ｉ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、R^1～R^3、R^5、およびR^7～R^8は、以下で定義する通りである。

【０１２１】
本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＩ）：



(XI)

を有する化合物を含み（その全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、
式中：
Ａは、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；
R^1は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；

R^3は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；いくつかの実施形態では、R^3は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルも含み得；

R^4は、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^6は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；または

R^4およびR^6は、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

R^7は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

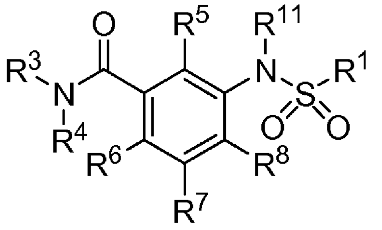
R^8は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^8は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^9は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルから成る群から選択され；R^9は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；かつ

R^{11}は、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルから成る群から選択される。

【０１２２】

本発明の実施形態は、式（ＸＩＩ）：



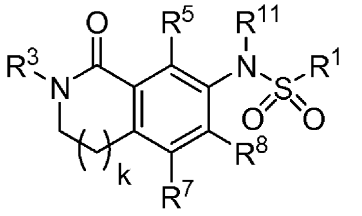
(XII)

を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、R^1、R^3～R^8およびR^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、R^1、R^3～R^8およびR^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１２４】
本発明の実施形態は、式（ＸＩＩＩ）：

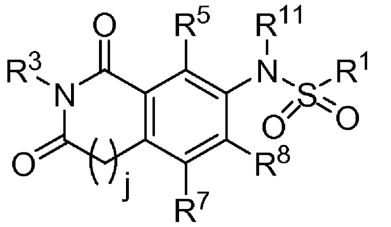


(XIII)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｋは、０または１である。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の独立した実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１２６】
本発明の実施形態は、式（ＸＩＶ）：

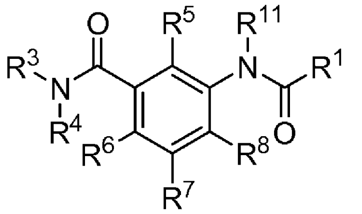


(XIV)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｊは、０または１である。

【０１２７】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１２８】
本発明の実施形態は、式（ＸＶ）：

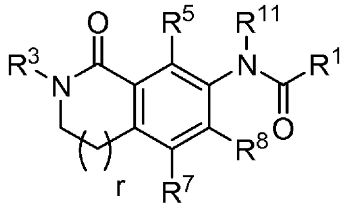


(XV)

を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【０１２９】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１３０】
本発明の実施形態は、式（ＸＶＩ）：



(XVI)

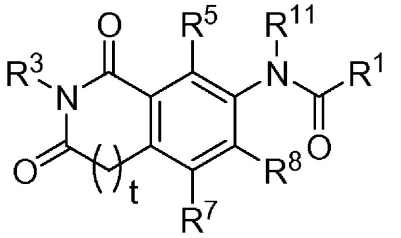
を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｒは、０または１である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１３２】

本発明の実施形態は、式（ＸＶＩＩ）：



(XVII)

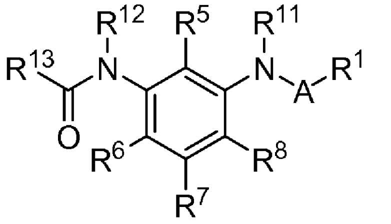
を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、式中：ｔは、０または１である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、式（ＸＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{11}は、以下で定義する通りである。

【０１３４】

本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＶＩＩＩ）：



(XVIII)

を有する化合物を含み（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

Ａは、ＳＯ$_{2}$およびＣＯから成る群から選択され；

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、および

ＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{9}は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

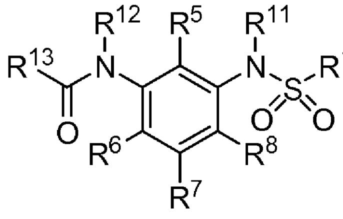
Ｒ^{11}は、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；

Ｒ^{12}は、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ

Ｒ^{13}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される。

【０１３５】

本発明の実施形態は、式（ＸＩＸ）：



(XIX)

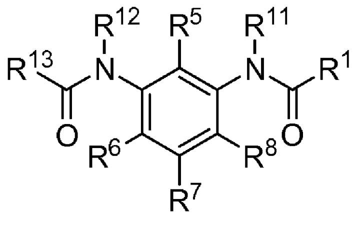
を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{5}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}～Ｒ^{13}は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{5}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}～Ｒ^{13}は、以下で定義する通りである。

【０１３７】

本発明の実施形態は、式（ＸＸ）：



(XX)

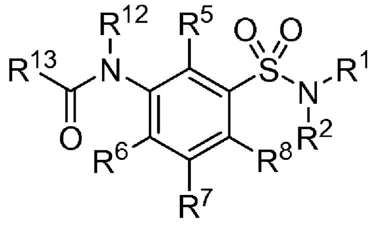
を有する化合物を含む（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{5}～Ｒ^{8}およびＲ^{11}～Ｒ^{13}は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物で定義された通りである。他の実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{5}～Ｒ^{8}、およびＲ^{11}～Ｒ^{13}は、以下で定義する通りである。

【０１３９】

本発明の実施形態は、特に、但し限定的ではないが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療のためのＨＢＶのプレゲノムＲＮＡカプシド形成阻害剤を含む、ヌクレオカプシドアセンブリー阻害剤として有用な、式（ＸＸＩ）：



(XXI)

を有する化合物を含み（その全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含み）、

式中：

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；Ｒ^{1}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルコキシド、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{2}は、水素および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；Ｒ^{2}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（環式および複素環式構造を含む）を形成し；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、および

ＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

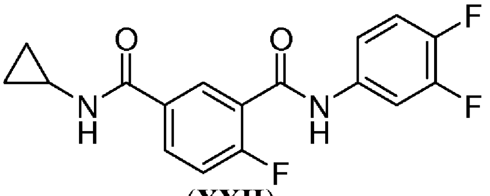
Ｒ^{9}は、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{12}は、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ

Ｒ^{13}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される。

【０１４０】

本発明の化合物が命名され本明細書で表される様式を示す目的で、式（ＸＸＩＩ）：

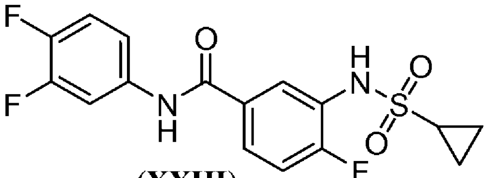


(XXII)

を有する化合物は、化学名Ｎ^{1}－シクロプロピル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミドを有する。

【０１４１】

本発明の化合物が命名され本明細書で表される様式を示す目的で、式（ＸＸＩＩＩ）：

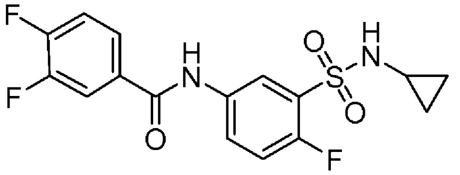


(XXIII)

を有する化合物は、化学名３－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミドを有する。

【０１４２】

本発明の化合物が命名され本明細書で表される様式を示す目的で、式（ＸＸＩＶ）：

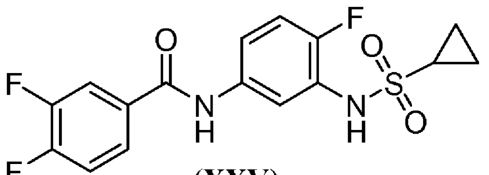


(XXIV)

を有する化合物は、化学名Ｎ－（３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドを有する。

【０１４３】

本発明の化合物が命名され本明細書で表される様式を示す目的で、式（ＸＸＶ）：

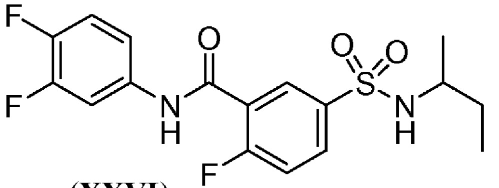


(XXV)

を有する化合物は、化学名Ｎ－（３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドを有する。

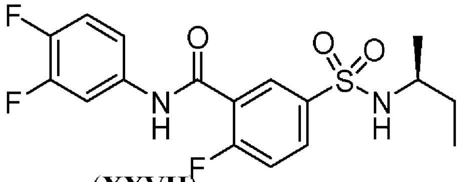
【０１４４】

本発明の目的のため、ラセミ体の式（ＸＸＶＩ）、例えば：



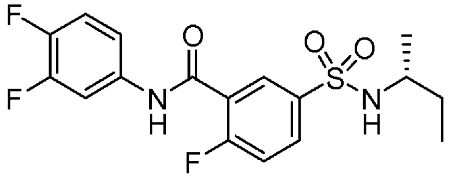
(XXVI)

により示される化合物は、式（ＸＸＶＩＩ）：



(XXVII)

または式（ＸＸＶＩＩＩ）：



(XXVIII)

を有する２つの鏡像異性体のいずれかまたはその混合物、または２番目のキラル中心が存在する場合、全てのジアステレオマーを、同様に表すだろう。

【０１４５】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ａは、SO_2である。

【０１４６】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ａは、ＣＯである。

【０１４７】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1は、置換されていてもよい$C_{1 \sim 6}$直鎖アルキルである。

【０１４８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1は、置換されていてもよい$C_{1 \sim 6}$分岐鎖アルキルである。

【０１４９】

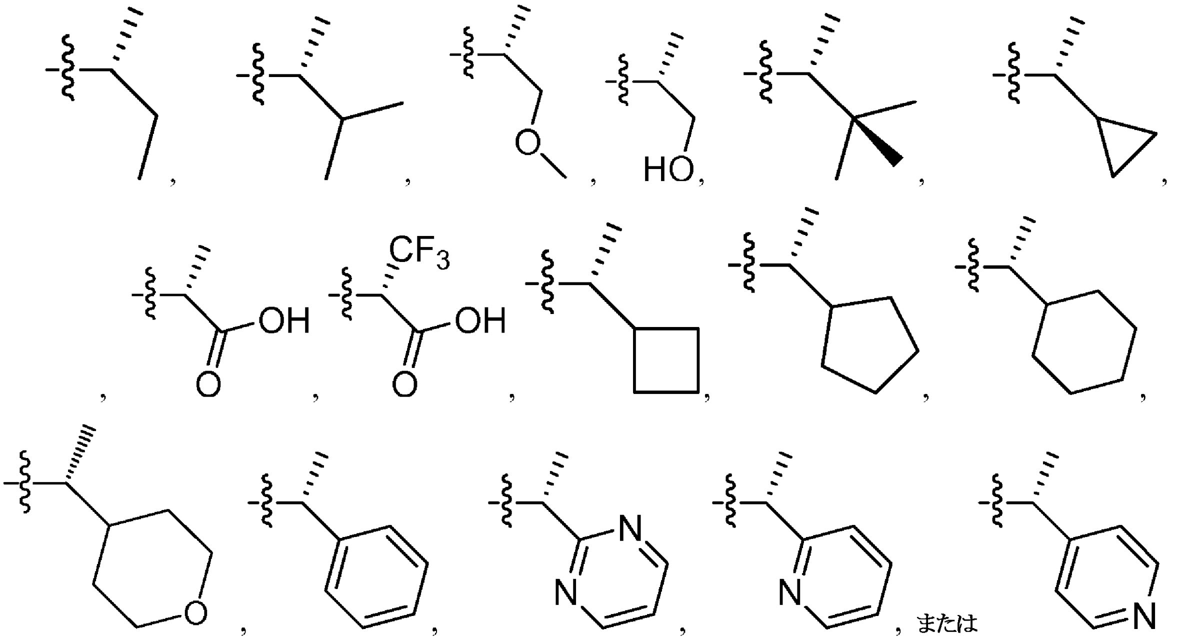
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1は、置換されていてもよい$C_{3 \sim 7}$シクロアルキルである。

【０１５０】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1は、置換されていてもよいアリールである。

【０１５１】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1は、置換されていてもよいベンジルである。アルキルまたはベンジル置換基は、キラルまたは非キラルであり得、もし、キラルであるならば、ＳまたはＲ配置であり得る。特に興味ある実施形態は、R^1が、主に、



などのＲ配置分岐鎖アルキル基を有するものを含むようである。本明細書で使用されるとき、「主に、Ｒ配置」という用語は、炭素が、それぞれの位置において、Ｒ異性体に純粋または富んでいるそれらの化合物を含む。他の実施形態では、有用な実施形態は、R^1は、主に、Ｓ配置分岐鎖アルキル基を有するものを含む。

【０１５２】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^2は、水素である。

【０１５３】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^2は、置換されていてもよい$C_{1 \sim 6}$直鎖アルキルである。

【０１５４】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、３個の原子を有する置換されていてもよい環を形成する。

【０１５５】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、４個の原子を有する置換されていてもよい環を形成する。

【０１５６】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、５個の原子を有する置換されていてもよい環を形成する。

【０１５７】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、６個の原子を有する置換されていてもよい環を形成する。

【０１５８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、７個の原子を有する置換されていてもよい環を形成する。

【０１５９】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合している原子と一緒になって、６個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成する。

【０１６０】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、７個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成する。
【０１６１】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、８個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成する。
【０１６２】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、９個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成する。
【０１６３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒になって、１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環を形成する。
【０１６４】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアリールである。
【０１６５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいベンジルである。
【０１６６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアルキルアリールである。
【０１６７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいヘテロアリールである。
【０１６８】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアルキルヘテロアリールである。
【０１６９】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、水素である。
【０１７０】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルである。
【０１７１】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、水素である。
【０１７２】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、ハロゲンである。
【０１７３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルである。
【０１７４】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキルである。
【０１７５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキルである。
【０１７６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、ＯＲ^{9}である。
【０１７７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、水素である。
【０１７８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、ハロゲンである。

【０１７９】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルである。

【０１８０】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキルである。

【０１８１】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキルである。

【０１８２】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、ＯＲ^{9}である。

【０１８３】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、５個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８４】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、６個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８５】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、カルボニルを含み、５個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８６】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、カルボニルを含み、６個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８７】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、２つのカルボニルを含み、５個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、２つのカルボニルを含み、６個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０１８９】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、水素である。

【０１９０】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、ハロゲンである。

【０１９１】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルである。

【０１９２】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキルである。

【０１９３】

先の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキルである。

【０１９４】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^7は、OR^9である。

【０１９５】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、水素である。

【０１９６】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、ハロゲンである。

【０１９７】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルである。

【０１９８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキルである。

【０１９９】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルである。

【０２００】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^8は、OR^9である。

【０２０１】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^2およびR^8は、それらが結合している原子と一緒になって、５個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０２０２】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^2およびR^8は、それらが結合している原子と一緒になって、６個の原子を有する置換されていてもよい炭素環または複素環を形成する。

【０２０３】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、水素である。

【０２０４】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルである。

【０２０５】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキルである。

【０２０６】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルである。

【０２０７】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルである。

【０２０８】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよいアリールである。

【０２０９】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよいヘテロアリールである。

【０２１０】

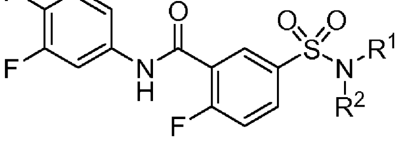
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよいベンジルである。

【０２１１】

先の化合物のいくつかの実施形態では、R^9は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。

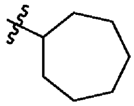
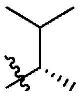
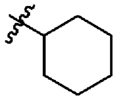
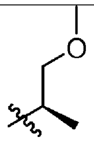
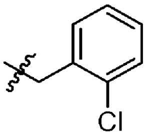
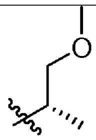
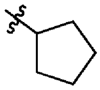
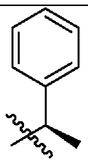
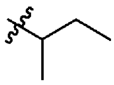
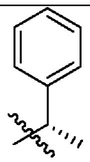
【０２１２】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{10}は、置換されていてもよいアリールである。
【０２１３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{10}は、置換されていてもよいヘテロアリールである。
【０２１４】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは、０である。
【０２１５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは、１である。
【０２１６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｙは、０である。
【０２１７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｙは、１である。
【０２１８】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｙは、２である。
【０２１９】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｚは、０である。
【０２２０】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｚは、１である。
【０２２１】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｆは、０である。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、ｆは、１である。
【０２２３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｇは、０である。
【０２２４】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｇは、１である。
【０２２５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｈは、０である。
【０２２６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｈは、１である。
【０２２７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{11}は、水素である。
【０２２８】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{11}は、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキルである。
【０２２９】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{11}は、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキルである。
【０２３０】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{11}は、置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキルである。
【０２３１】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｋは、０である。
【０２３２】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｋは、１である。
【０２３３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｊは、０である。
【０２３４】

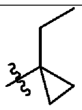
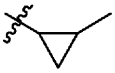
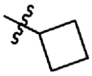
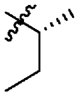
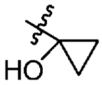
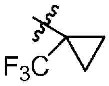
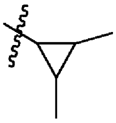
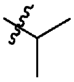
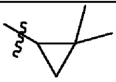
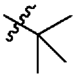
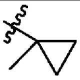
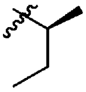
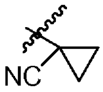
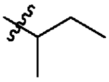
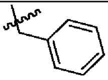
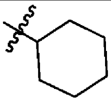
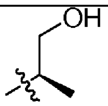
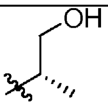
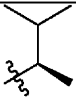
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｊは、１である。
【０２３５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、０である。
【０２３６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｒは、１である。
【０２３７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｔは、０である。
【０２３８】
先の化合物のいくつかの実施形態では、ｔは、１である。
【０２３９】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{12}は、水素である。
【０２４０】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{12}は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルである。
【０２４１】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{12}は、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキルである。
【０２４２】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{12}は、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルである。
【０２４３】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{13}は、置換されていてもよいアリールである。
【０２４４】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{13}は、置換されていてもよいベンジルである。
【０２４５】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{13}は、置換されていてもよいアルキルアリールである。
【０２４６】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{13}は、置換されていてもよいヘテロアリールである。
【０２４７】
先の化合物のいくつかの実施形態では、R^{13}は、置換されていてもよいアルキルヘテロアリールである。
【０２４８】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＩＸ）：

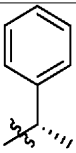
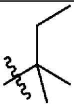
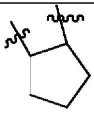


(XXIX)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、R^1およびR^2の限定されない例は、表１に、以下、本明細書で定義する通りである。
【０２４９】
（表１）式（ＸＸＩＸ）の化合物の実例となる実施形態

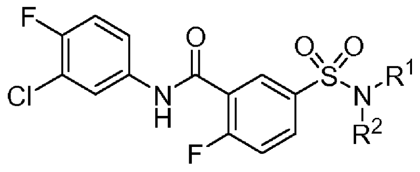
R¹	R²		R¹	R²
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	

	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$
	H		

【０２５０】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸ）：

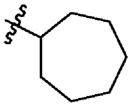
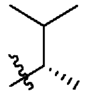
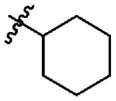
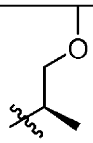
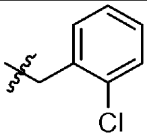
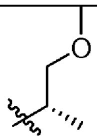
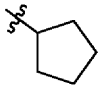
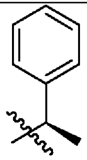


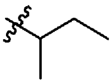
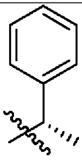
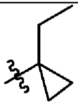
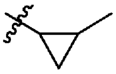
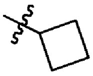
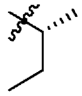
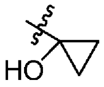
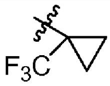
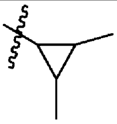
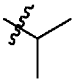
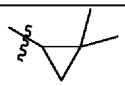
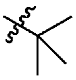
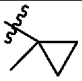
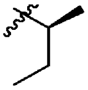
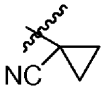
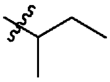
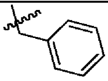
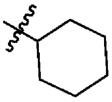
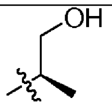
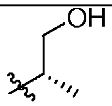
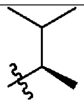
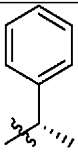
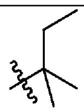
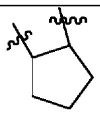
(XXX)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の限定されない例は、表２に、以下、本明細書で定義する通りである。

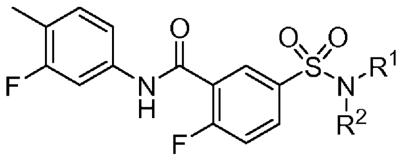
【０２５１】

（表２）式（ＸＸＸ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	**R^2**		**R^1**	**R^2**
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$	
	H			

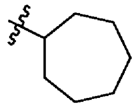
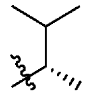
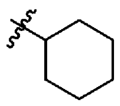
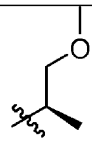
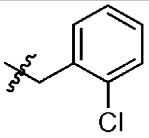
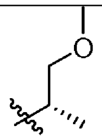
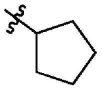
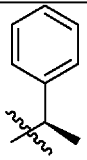
【０２５２】
　実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＩ）：

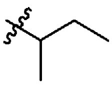
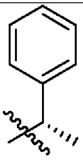
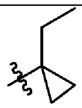
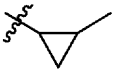
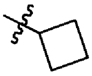
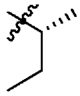
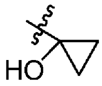
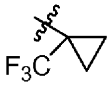
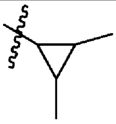
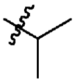
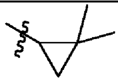
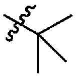
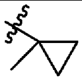
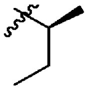
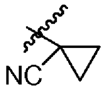
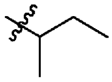
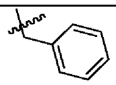
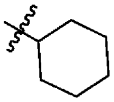
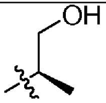
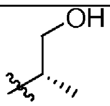
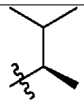
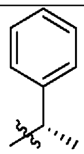
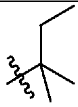
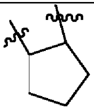


(XXXI)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の限定されない例は、表３に、以下、本明細書で定義する通りである。

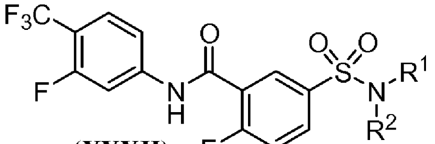
【０２５３】
（表３）式（ＸＸＸＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$	
	H			

【０２５４】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＩＩ）：

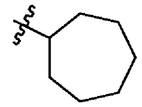
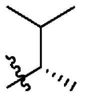
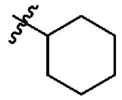
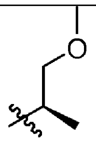
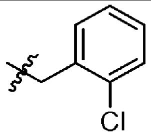
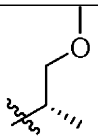
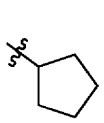
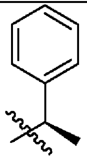


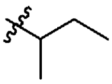
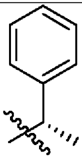
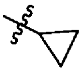
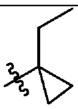
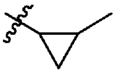
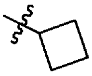
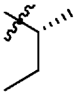
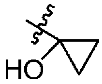
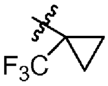
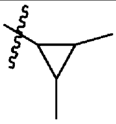
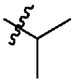
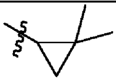
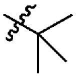
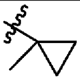
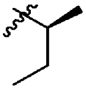
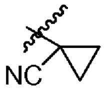
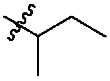
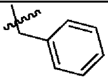
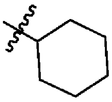
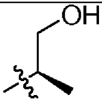
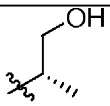
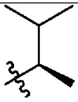
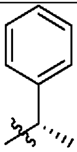
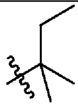
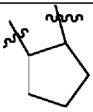
(XXXII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の限定されない例は、表４に、以下、本明細書で定義する通りである。

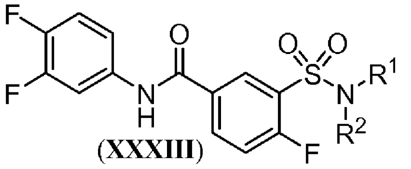
【０２５５】

（表４）式（ＸＸＸＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$	
	H			

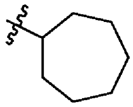
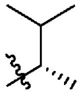
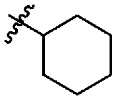
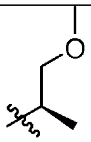
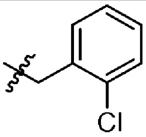
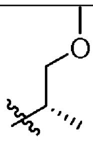
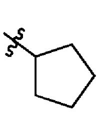
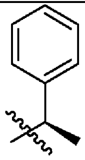
【０２５６】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＩＩＩ）：

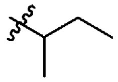
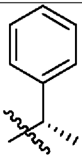
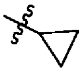
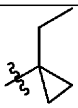
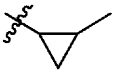
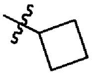
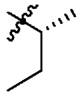
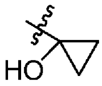
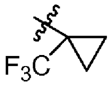
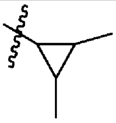
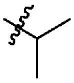
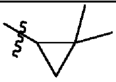
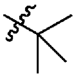
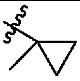
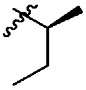
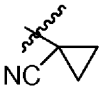
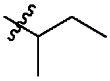
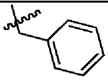
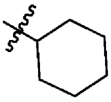
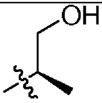
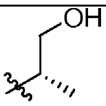
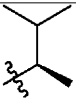
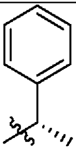
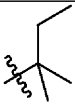
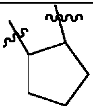


(XXXIII)

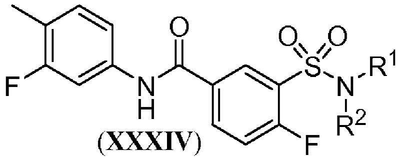
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の限定されない例は、表５に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２５７】
（表５）式（ＸＸＸＩＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
-CH_3	H			H
-CH_2CH_3	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			-CH_2CH_3
	H		-CH_2CH_2-	
	H		-$CH_2CH_2CH_2$-	
	H		-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-	
	H		-$CH_2(CH_2)_3CH_2$-	
	H		-$CH_2(CH_2)_4CH_2$-	
	H			

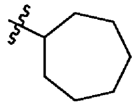
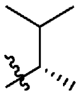
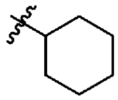
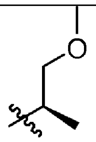
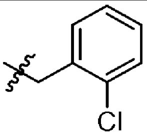
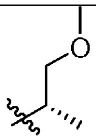
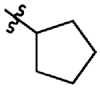
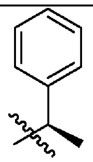
【０２５８】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＩＶ）：

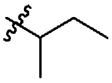
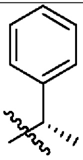
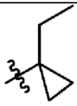
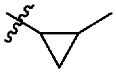
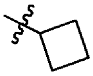
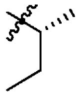
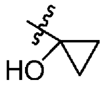
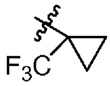
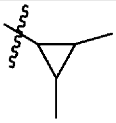
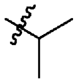
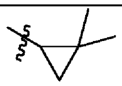
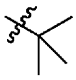
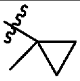
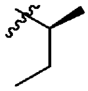
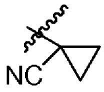
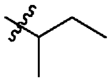
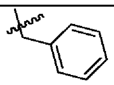
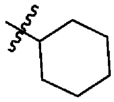
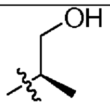
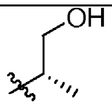
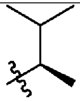
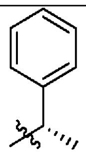
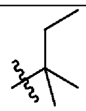
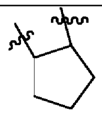


(XXXIV)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ ^{1} およびＲ ^{2} の限定されない例は、表６に、以下、本明細書で定義する通りである。

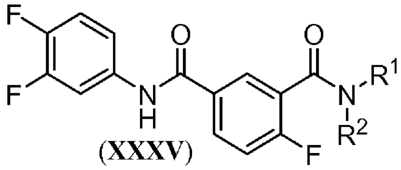
【０２５９】
（表６）式（ＸＸＸＩＶ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$	
	H			

【０２６０】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＶ）：



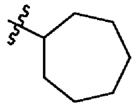
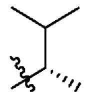
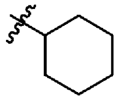
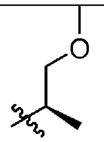
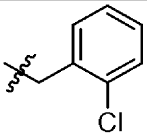
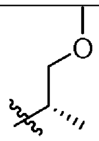
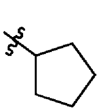
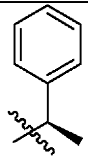
(XXXV)

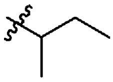
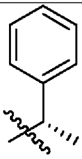
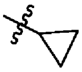
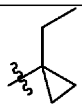
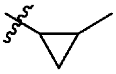
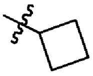
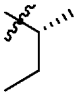
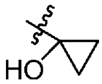
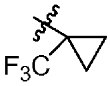
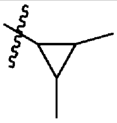
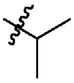
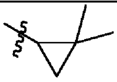
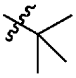
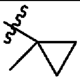
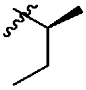
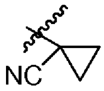
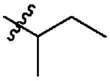
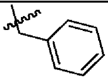
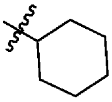
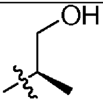
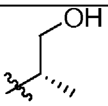
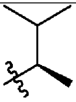
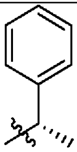
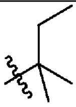
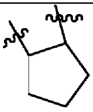
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、

式中、Ｒ１およびＲ２の限定されない例は、表７に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２６１】

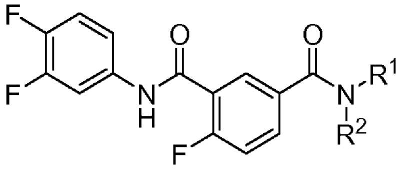
（表７）式（ＸＸＸＶ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$	
	H			

【０２６２】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＶＩ）：



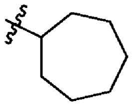
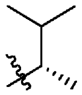
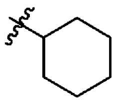
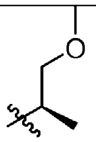
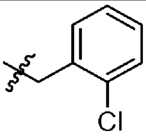
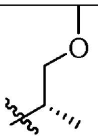
(XXXVI)

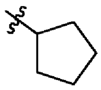
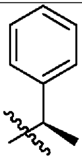
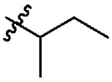
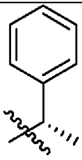
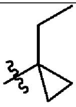
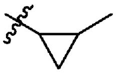
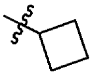
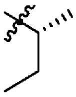
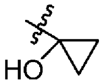
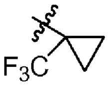
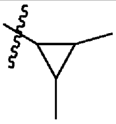
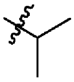
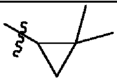
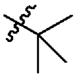
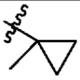
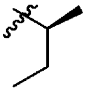
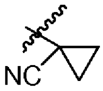
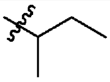
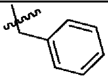
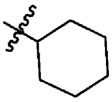
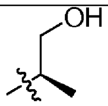
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、

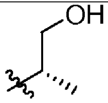
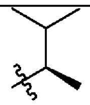
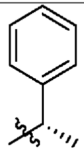
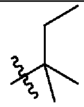
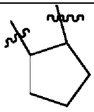
式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の限定されない例は、表８に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２６３】

（表８）式（ＸＸＸＶＩ）の化合物の実例となる実施形態

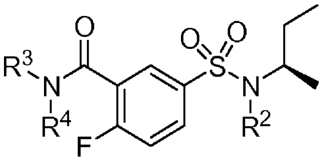
R^1	R^2		R^1	R^2
	H			H
	H			H
	H			H

	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
$-CH_3$	H			H
$-CH_2CH_3$	H			H
	H			H
	H			H
	H			H
	H			$-CH_2CH_3$
	H		$-CH_2CH_2-$	
	H		$-CH_2CH_2CH_2-$	

	H		$-CH_2(CH_2)_2CH_2-$
	H		$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$
	H		$-CH_2(CH_2)_4CH_2-$
	H		

【０２６４】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＶＩＩ）：

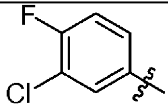
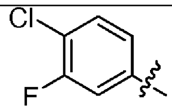
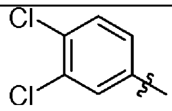
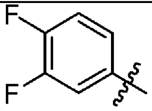


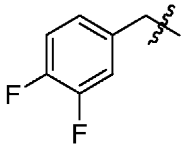
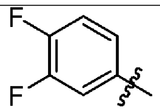
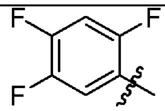
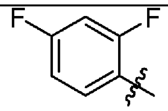
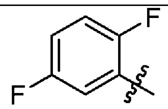
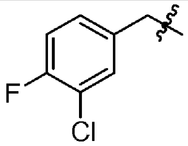
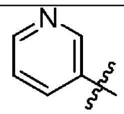
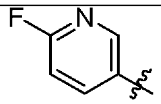
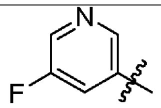
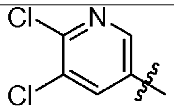
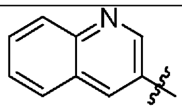
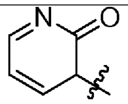
(XXXVII)

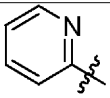
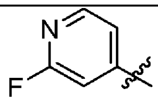
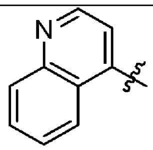
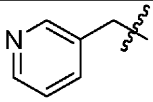
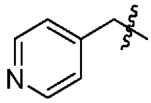
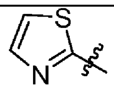
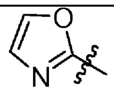
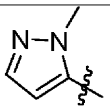
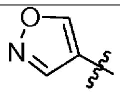
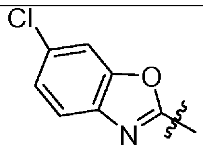
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^2、Ｒ^3、およびＲ^{4}の限定されない例は、表９に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２６５】

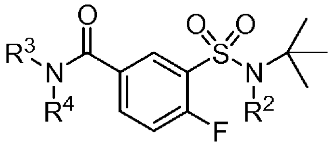
（表９）式（ＸＸＸＶＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^2	R^3	R^4
H		H
H		H
H		H
H		CH_3

H		H
Me		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H

H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H

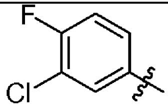
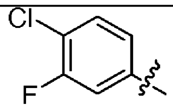
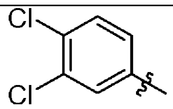
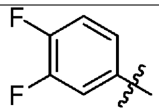
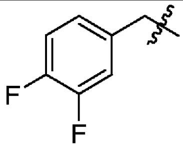
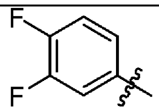
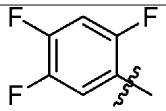
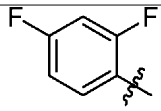
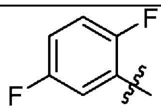
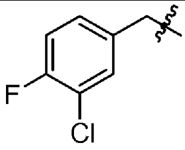
【０２６６】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

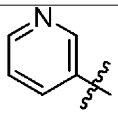
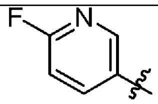
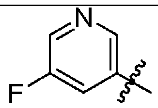
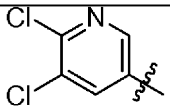
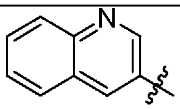
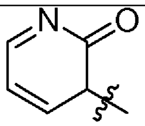
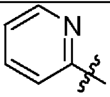
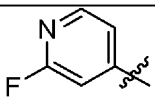
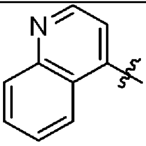
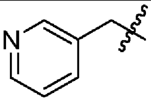
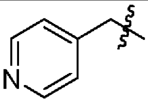
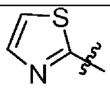


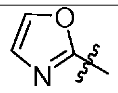
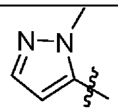
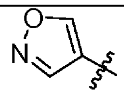
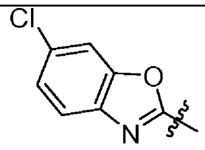
(XXXVIII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}の限定されない例は、表１０に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２６７】
（表１０）式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

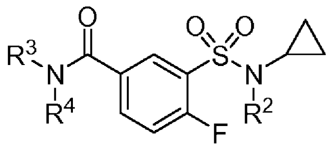
R^2	R^3	R^4
H		H
H		H
H		H
H		CH_3
H		H
Me		H
H		H
H		H
H		H
H		H

H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H

H		H
H		H
H		H
H		H

【０２６８】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＩＸ）：



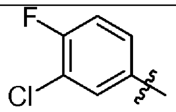
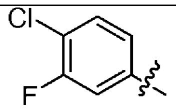
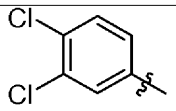
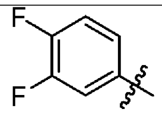
(XXXIX)

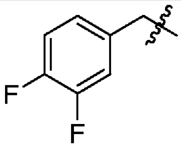
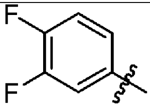
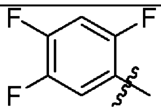
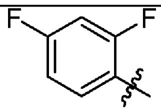
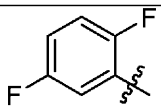
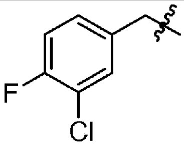
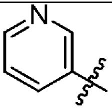
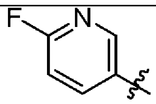
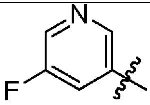
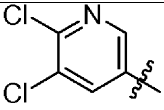
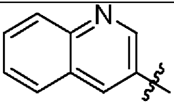
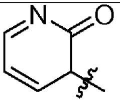
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、

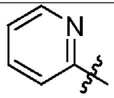
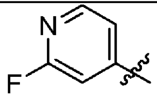
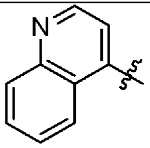
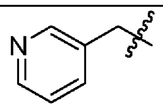
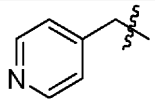
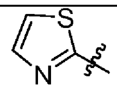
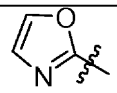
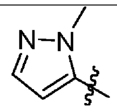
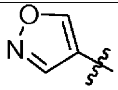
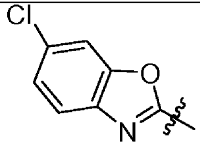
式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}の限定されない例は、表１１に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２６９】

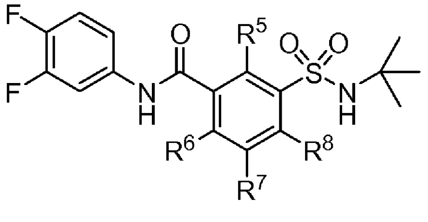
（表１１）式（ＸＸＸＩＸ）の化合物の実例となる実施形態

R^2	R^3	R^4
H		H
H		H
H		H
H		CH_3

H		H
Me		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H

H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H
H		H

【０２７０】
　実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸ）：

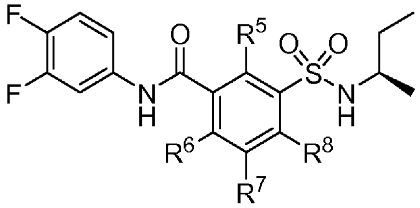


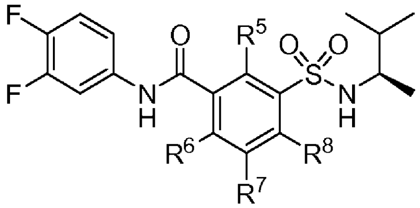
(XXXX)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}の限定されない例は、表１２に、以下、本明細書で定義する通りである。
【０２７１】
（表１２）式（ＸＸＸＸ）の化合物の実例となる実施形態

R^5	R^6	R^7	R^8
H	H	H	Me
H	H	H	OMe
H	H	H	Cl
H	F	H	F
H	H	F	F

【０２７２】
　実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＩ－ＡまたはＸＸＸＸＩ－Ｂ）：

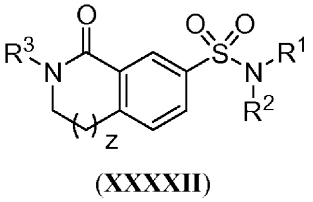

(XXXXI-A)


(XXXXI-B)

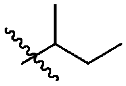
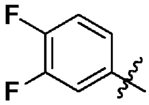
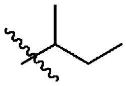
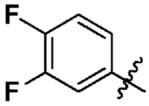
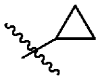
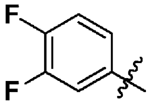
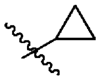
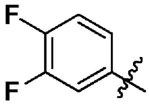
を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ ^{5} 、Ｒ ^{6} 、Ｒ ^{7} 、およびＲ ^{8} の限定されない例は、表１３に、以下、本明細書で定義する通りである。
【０２７３】
（表１３）式（ＸＸＸＸＩ－ＡまたはＸＸＸＸＩ－Ｂ）の化合物の実例となる実施形態

R^5	R^6	R^7	R^8
H	Me	H	H
H	OMe	H	H
H	Cl	H	H
F	F	H	H
H	F	F	H
H	F	H	F

【０２７４】
　実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＩＩ）：

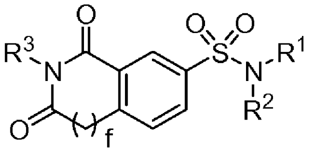

(XXXXII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ ^{1} 、Ｒ ^{2} 、Ｒ ^{3} 、およびｚの限定されない例は、表１４に、以下、本明細書で定義する通りである。
【０２７５】
（表１４）式（ＸＸＸＸＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

z	R^1	R^2	R^3
0		H	
1		H	
0		H	
1		H	

【０２７６】

実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＩＩＩ）：



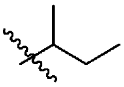
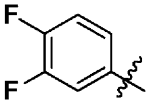
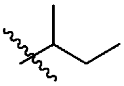
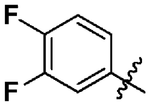
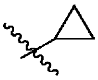
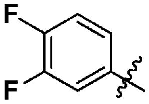
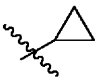
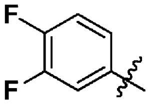
(XXXXIII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、

式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、およびｆの限定されない例は、表１５に、以下、本明細書で定義する通りである。

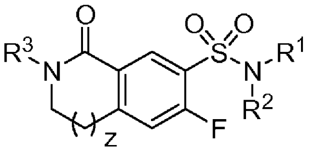
【０２７７】

（表１５）式（ＸＸＸＸＩＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

f	R^1	R^2	R^3
0		H	
1		H	
0		H	
1		H	

【０２７８】

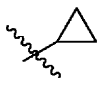
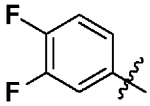
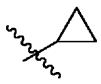
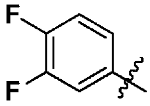
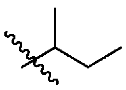
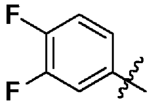
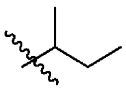
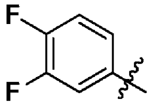
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＩＶ）：



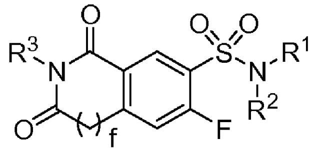
(XXXXIV)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、およびｚの限定されない例は、表１６に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２７９】
（表１６）式（ＸＸＸＸＩＶ）の化合物の実例となる実施形態

z	R^1	R^2	R^3
0		H	
1		H	
0		H	
1		H	

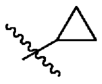
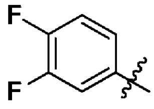
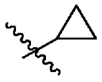
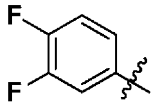
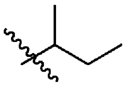
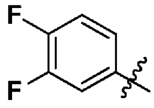
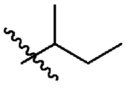
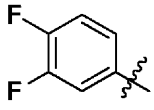
【０２８０】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＶ）：



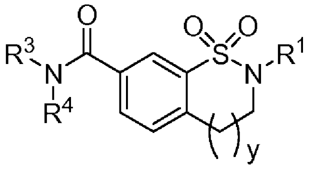
(XXXXV)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、およびｆの限定されない例は、表１７に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２８１】
（表１７）式（ＸＸＸＸＶ）の化合物の実例となる実施形態

f	R^1	R^2	R^3
0		H	
1		H	
0		H	
1		H	

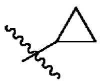
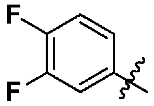
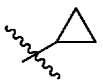
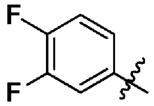
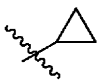
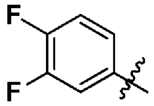
【０２８２】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＶＩ）：



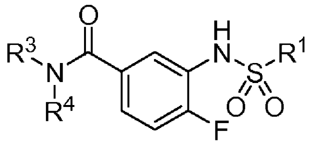
(XXXXVI)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、R^{1}、R^{3}、R^{4}、およびｙの限定されない例は、表１８に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２８３】
（表１８）式（ＸＸＸＸＶＩ）の化合物の実例となる実施形態

y	R^1	R^3	R^4
0			H
1			H
2			H

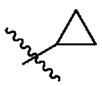
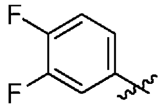
【０２８４】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＶＩＩ）：



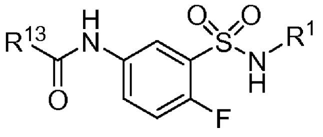
(XXXXVII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、R^{1}、R^{3}およびR^{4}の限定されない例は、表１９に、以下、本明細書で定義する通りである。

【０２８５】
（表１９）式（ＸＸＸＸＶＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^3	R^4
		H

【０２８６】
実例となる実施形態は、式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）：



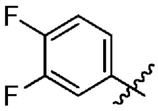
(XXXXVIII)

を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含み、
式中、R^{1}およびR^{13}の限定されない例は、表１９に、以下、本明細書で定義する通り

である。

【０２８７】

（表２０）式（ＸＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物の実例となる実施形態

R^1	R^{13}
	

【０２８８】

本明細書で提供される全ての実施形態では、適切な適宜の置換基の例は、本請求の範囲の発明の範囲を限定するものではない。本発明の化合物は、本明細書で提供されたいずれの置換基、または置換基の組み合わせも含み得る。

【０２８９】

名称、構造、または名称と構造の両方により、本明細書に列挙された各化合物は、物質の組成物として、個々の実施形態と見なされる。追加の実施形態は、名称、構造、または名称と構造の両方により、本明細書に列挙された各化合物を含み、薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせたとき、医薬組成物の部分として、個々の実施形態と見なされる。追加の実施形態は、名称、構造、または名称と構造の両方により本明細書に列挙された各化合物の、それ自体でのあるいは医薬組成物の部分としてのいずれかでの使用、または本明細書に記載の少なくとも１つの病態の治療のための列挙された治療レジメンを含む。追加の実施形態は、薬学的に有効な量の、名称、構造、または名称と構造の両方により本明細書に列挙された少なくとも１つの化合物の、それ自体でのあるいは医薬組成物の部分としてのいずれかでの投与すること、または列挙された治療レジメンを、治療を必要とする患者に投与することにより、本明細書に記載の病態の少なくとも１つに対して、患者を治療する方法を含む。

【０２９０】

本教示の化合物は、当業者に公知の標準合成方法および手順を用いて、市販の出発物質、文献で公知の化合物、または容易に調製可能な中間体から、本明細書で概要を述べた方法に従って、調製され得る。有機分子の調製および官能基変換および操作のための標準的合成方法および手順は、関連する科学文献または該分野の標準教科書から、容易に得られ得る。通常または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧、など）が与えられる場合、特に指定されない限り、他のプロセス条件も使用され得ることが理解されるだろう。最適な反応条件は、特定の反応物または使用溶媒で変わり得るが、かかる条件は、通例の最適化手法により、当業者により決定され得る。有機合成分野の熟練者は、提案された合成工程の性質および順序が、本明細書に記載の化合物の生成を最適化する目的で変わり得ることを認識するだろう。

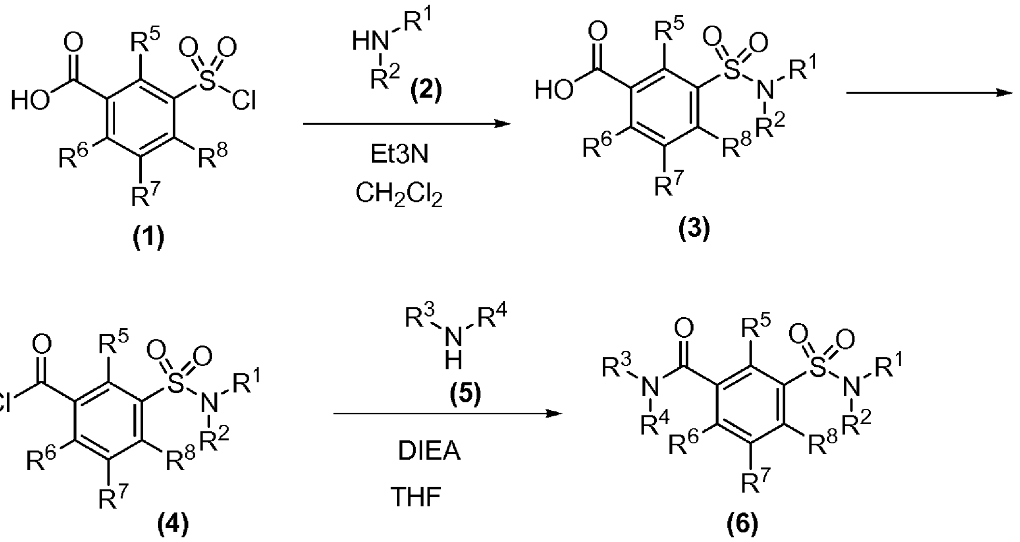
【０２９１】

本明細書に記載の方法は、当分野で公知のいずれかの適切な方法に従って、観察され得る。例えば、生成物の生成は、核磁気共鳴スペクトル法（例えば、^{1}Ｈまたは^{13}Ｃ）、赤外線分光法、分光光度法（例えば、ＵＶ可視光）、質量分析法などの分光学的手段、または高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ガスクロマトグラフィー（ＧＣ）、ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）、または薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）などのクロマトグラフィーにより、観察され得る。

【０２９２】

該化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性ならびに適切な保護基の選択は、当業者により、容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)で見いだすことができ、その全開示は、参照することにより、全ての目的で、本明細書に組み入れられるものとする。

【０２９３】
本明細書に記載の反応または方法は、有機合成の当業者により容易に選択され得る適切な溶媒中で、実行され得る。適切な溶媒は、通常、該反応が実行される温度、すなわち、溶媒の凝固点から溶媒の沸点の範囲の温度において、該反応物、中間体、および／または生成物と、実質的に、非反応性である。所与の反応は、１つの溶媒または２つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応工程に依存して、特定の反応工程用に適切な溶媒が、選択され得る。
【０２９４】
これらの教示の化合物は、有機化学の分野で公知の方法により調製され得る。本教示の化合物の調製で使用される試薬は、市販品から得られるか、あるいは文献に記載の標準方法により調製されるかのいずれかであり得る。例えば、本発明の化合物は、一般的合成スキームに示す方法に従って、調製され得る。
【０２９５】
化合物調製のための一般的合成スキーム
本発明の化合物の調製で使用される試薬は、市販品から得られる、あるいは文献に記載の標準方法により調製されるかのいずれかであり得る。本発明に従って、属の化合物は、次の反応スキームの１つにより生成され得る。
【０２９６】
式（６）の化合物は、スキーム１～２に概要を示した方法に従って調製され得る。
【０２９７】
スキーム１

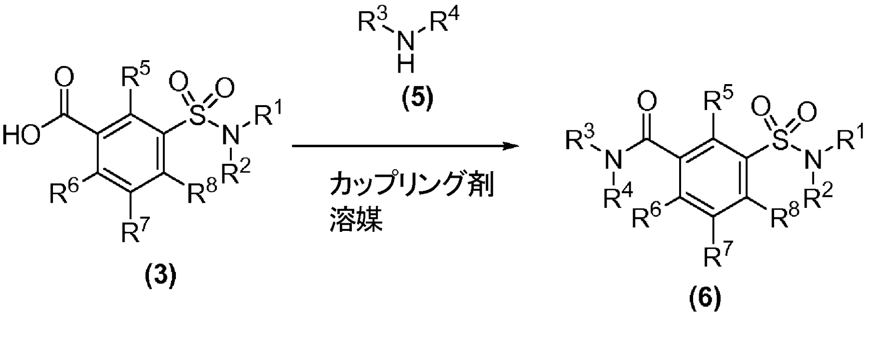


【０２９８】
従って、式（1）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製した化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製した化合物と反応させて、式（３）の化合物を得る。式（３）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（４）の化合物を得る。あるいは、式（３）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（４）の化合物を得る。それから、式（４）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン

、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製される化合物と反応させて、式（６）の化合物を得る。

【０２９９】

スキーム２



【０３００】

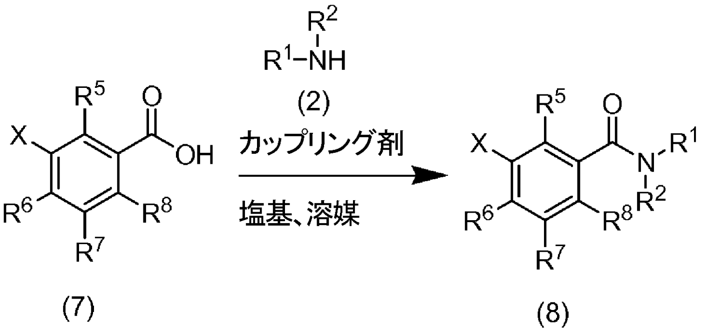
あるいは、式（３）の化合物を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウム、および同様のものなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの有機溶媒中で、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、式（５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６）の化合物を得る。

【０３０１】

式（１０）の化合物は、スキーム３～５に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３０２】

スキーム３



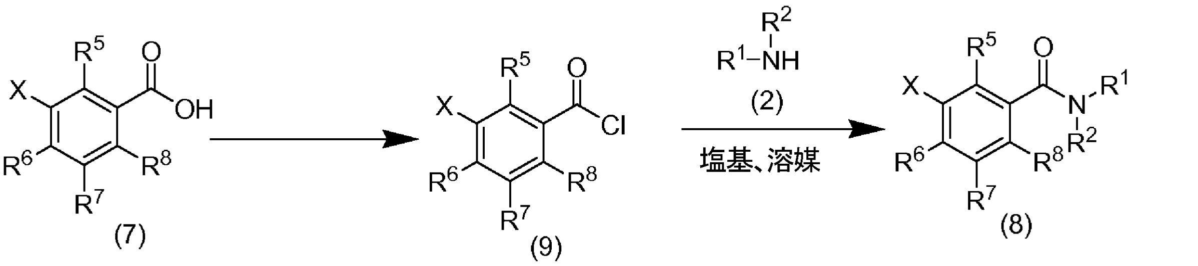
【０３０３】

式中、Ｘがハロゲンである、式（７）の適切に置換された化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス

－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウム、および同様のものなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの有機溶媒中で、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８）の化合物を得る。

【０３０４】

スキーム４

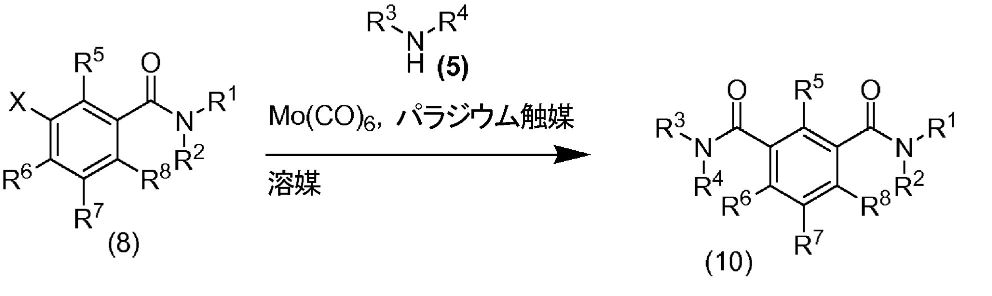


【０３０５】

あるいは、式中、Ｘがハロゲンである、式（７）の適切に置換された化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（９）の化合物を得る。あるいは、式（７）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（９）の化合物を得る。それから、式（９）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８）の化合物を得る。

【０３０６】

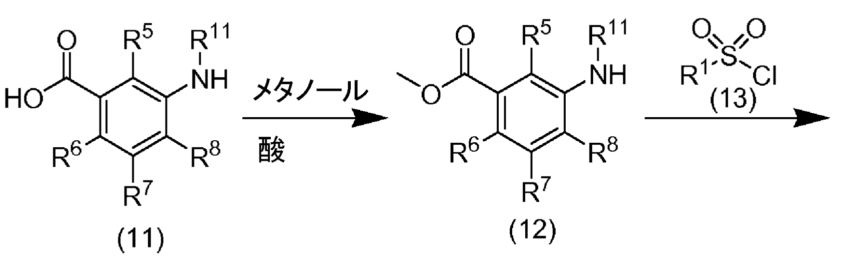
スキーム５



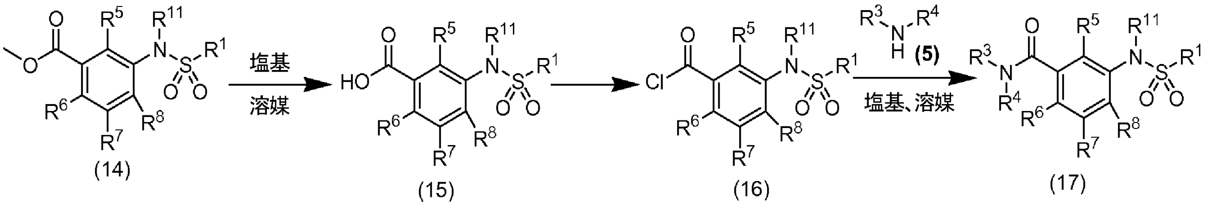
【０３０７】

式（８）の化合物を、モリブデンヘキサカルボニルの存在下、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（キサントホス）の存在下、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、窒素またはアルゴンなどの不活性雰

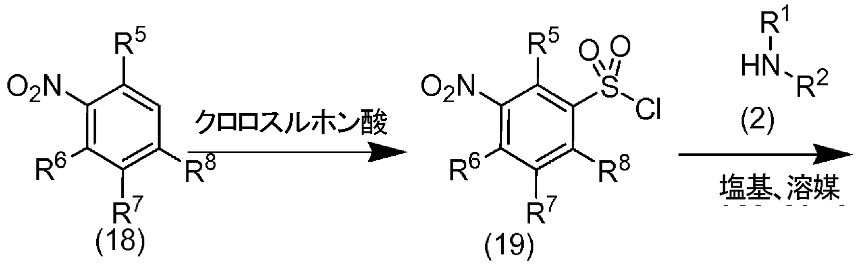
囲気中でもよく、式（５）の化合物と反応させて、式（１０）の化合物を得る。
【０３０８】
式（１７）の化合物は、スキーム６〜７に概要を示した方法に従って調製され得る。
【０３０９】
スキーム６



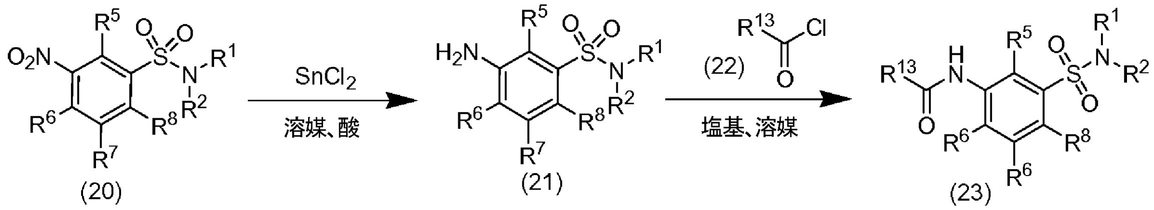
【０３１０】
式（１１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、塩酸、硫酸などの酸の存在下、加熱してもよく、メタノールと反応させて、式（１２）の化合物を得る。式（１２）の化合物を、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の存在下、適宜に、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒の存在下、加熱してもよく、式（１３）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１４）の化合物を得る。
【０３１１】
スキーム７



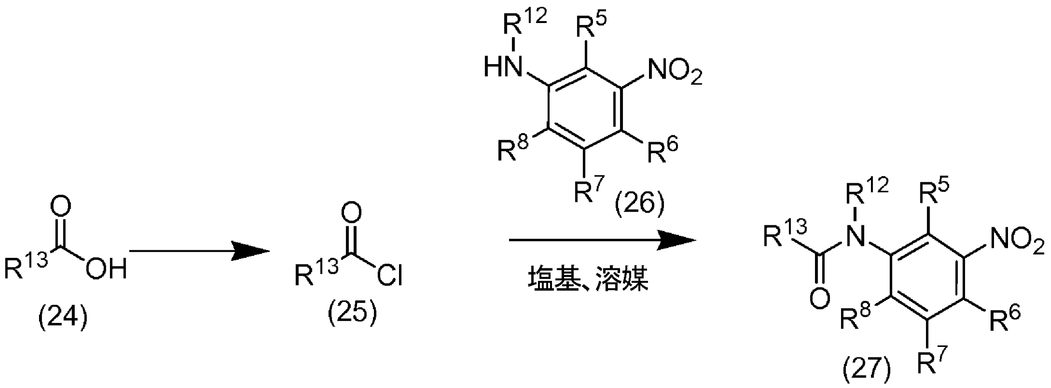
【０３１２】
式（１４）の化合物を、エタノール、メタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および同様のものなどの塩基と反応させて、式（１５）の化合物を得る。それから、式（１５）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化チオニルと反応させて、式（１６）の化合物を得る。あるいは、式（１５）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化オキサリルと反応させて、式（１６）の化合物を得る。それから、式（１６）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１７）の化合物を得る。
【０３１３】
式（２３）の化合物は、スキーム８〜９に概要を示した方法に従って調製され得る。
【０３１４】
スキーム８



【０３１５】
　式（１８）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、クロロスルホン酸と反応させて、該式の化合物を得、式（１９）の化合物を得る。式（１９）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（２０）の化合物を得る。
【０３１６】
スキーム９

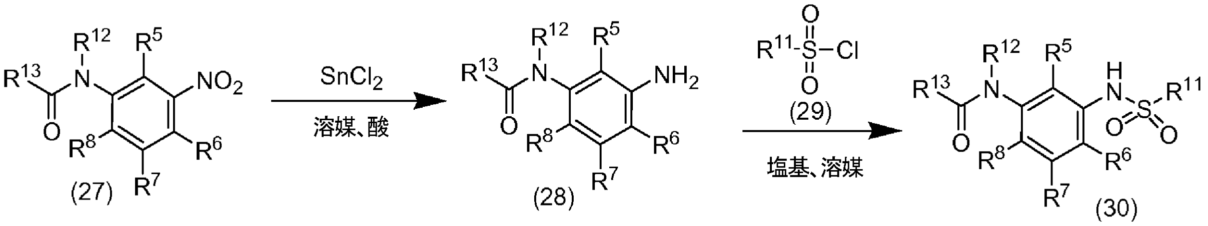


【０３１７】
　それから、式（２０）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（２１）の化合物を得る。それから、式（２１）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、該式の化合物を得、式（２３）の化合物を得る。
【０３１８】
　式（３０）の化合物は、スキーム１０～１１に概要を示した方法に従って調製され得る。
【０３１９】
スキーム１０



【０３２０】
式（２４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（２５）の化合物を得る。あるいは、式（２４）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（２５）の化合物を得る。それから、式（２５）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２６）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（２７）の化合物を得る。

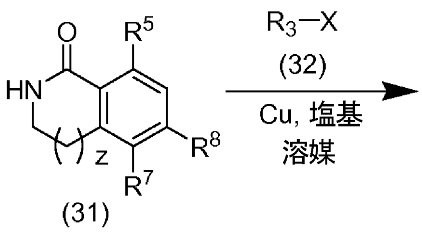
【０３２１】
スキーム１１



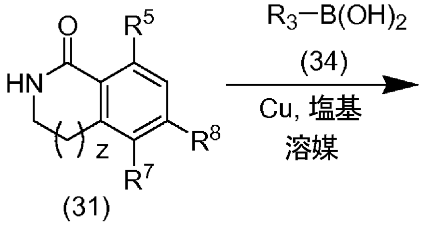
【０３２２】
それから、式（２７）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（２８）の化合物を得る。それから、式（２８）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２９）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（３０）の化合物を得る。

【０３２３】
式（３６）の化合物は、スキーム１２～１４に概要を示した方法に従って調製され得る。

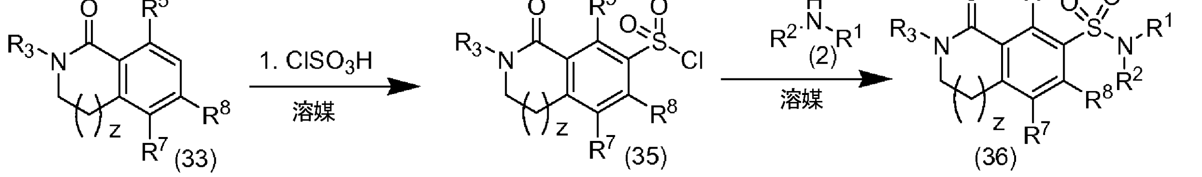
【０３２４】
スキーム１２



【０３２５】
式（３１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（３２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（３３）の化合物を得る。
【０３２６】
スキーム１３



【０３２７】
あるいは、式（３１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（３４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（３３）の化合物を得る。
【０３２８】
スキーム１４



【０３２９】
式（３３）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、クロロスルホン酸と反応させて、該式の化合物を得、式（３５）の化合物を得る。式（３５）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，

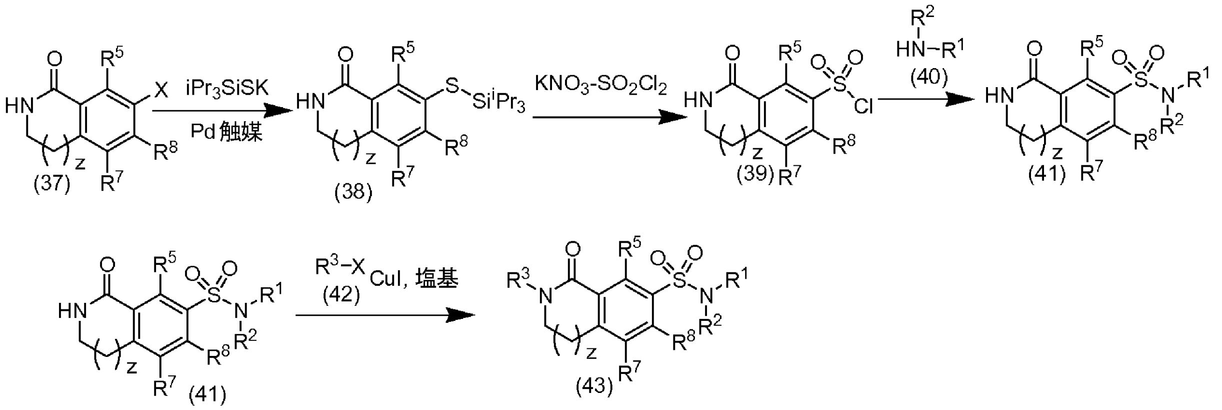
６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（３６）の化合物を得る。

【０３３０】

式（４３）の化合物は、スキーム１５に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３３１】

スキーム１５



【０３３２】

式中、Ｘがハロゲンである式（３７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気中でもよく、トリイソプロピル－シランチオールカリウム塩と反応させて、式（３８）の化合物を得る。それから、式（３８）の化合物を、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの溶媒中で、$KNO_3-SO_2Cl_2$と反応させて、式（３９）の化合物を得る。式（３９）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（４０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（４１）の化合物を得る。それから、式（４１）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（４２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（４３）の化合物を得る。

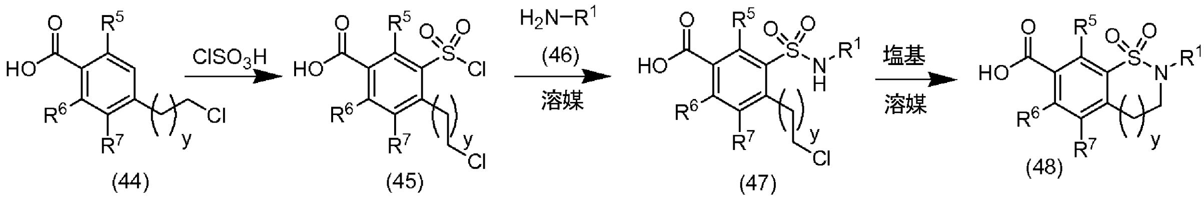
【０３３３】

式（５１）の化合物は、スキーム１６～１８に概要を示した方法に従って調製され得る

。

【０３３４】

スキーム１６

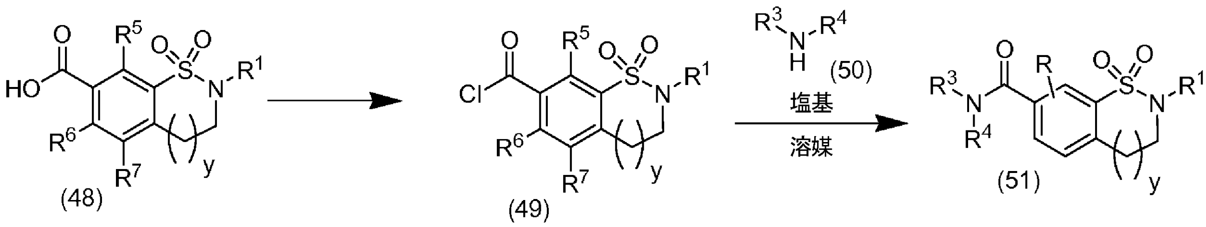


【０３３５】

式（４４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、クロロスルホン酸と反応させて、式（４５）の化合物を得る。それから、式（４５）の化合物を、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（４６）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（４７）の化合物を得る。それから、式（４７）の化合物を、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールおよび同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、および同様のものなどの塩基と反応させて、式（４８）の化合物を得る。

【０３３６】

スキーム１７

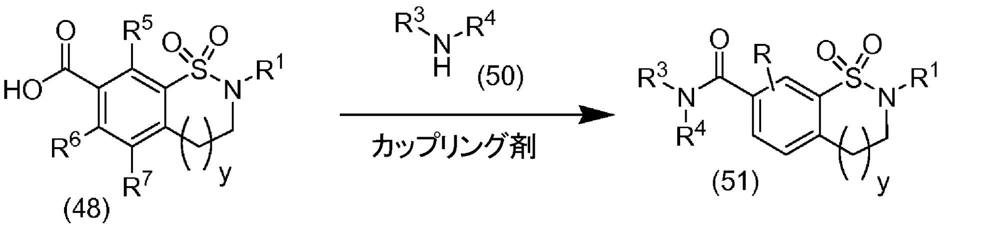


【０３３７】

式（４８）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（４９）の化合物を得る。あるいは、式（４８）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（４９）の化合物を得る。それから、式（４９）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（５０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５１）の化合物を得る。

【０３３８】

スキーム１８



【０３３９】

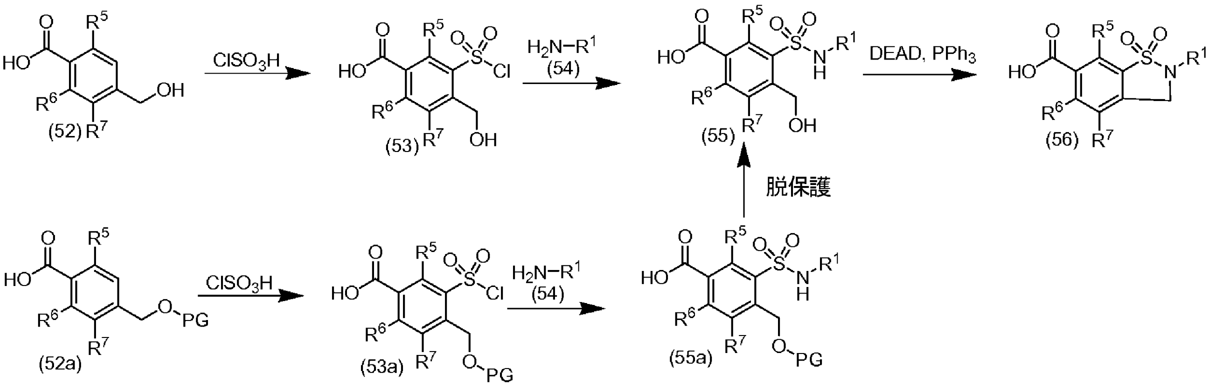
あるいは、式（４８）の化合物を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウム、および同様のものなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの有機溶媒中で、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、式（５０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５１）の化合物を得る。

【０３４０】

式（５８）の化合物は、スキーム１９～２０に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３４１】

スキーム１９



【０３４２】

式（５２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、クロロスルホン酸と反応させて、式（５３）の化合物を得る。それから、式（５３）の化合物を、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（５４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５５）の化合物を得る。それから、式（５５）の化合物を、トリフェニルホスフィンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）と反応させて、式（５６）の化合物を得る。

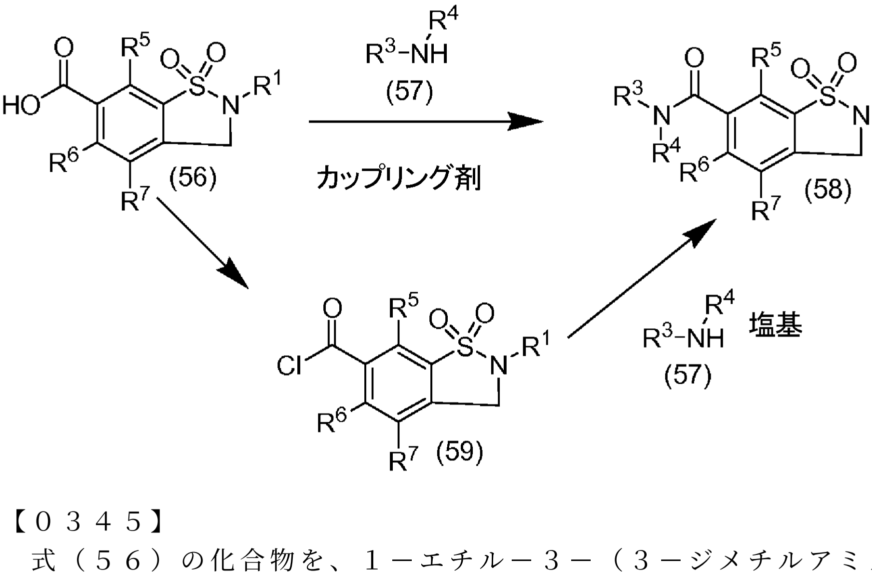
【０３４３】

あるいは、式中、ＰＧが、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリエーテル、メチルエーテル、

ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ベンジルエーテル、β－メトキシエトキシメチルエーテル、アセチル、ベンゾイル、カルボベンジルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル、および同様のものなどの保護基である式（５２ａ）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、クロロスルホン酸と反応させて、式（５３ａ）の化合物を得る。それから、式（５３ａ）の化合物を、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（５４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５５ａ）の化合物を得る。それから、式（５５ａ）の化合物を、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、トリフルオロ酢酸、塩酸、および同様のものなどの酸との反応により、脱保護化して、式（５５）の化合物を得る。あるいは、それから、式（５５ａ）の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランおよび同様のものなどの適切な溶媒中で、パラジウム炭素、酸化白金および同様のものなどの触媒の存在下、水素との反応により、脱保護化して、式（５５）の化合物を得る。あるいは、それから、式（５５ａ）の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、および同様のものなどの塩基との反応により、脱保護化して、式（５５）の化合物を得る。あるいは、それから、式（５５ａ）の化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、ピペリジンなどの塩基との反応により、脱保護化して、式（５５）の化合物を得る。それから、式（５５）の化合物を、トリフェニルホスフィンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）と反応させて、式（５６）の化合物を得る。

【０３４４】

スキーム２０



【０３４５】

　式（５６）の化合物を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ

トリピロリジノホスホニウム、および同様のものなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの有機溶媒中で、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、式（５７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５８）の化合物を得る。

【０３４６】

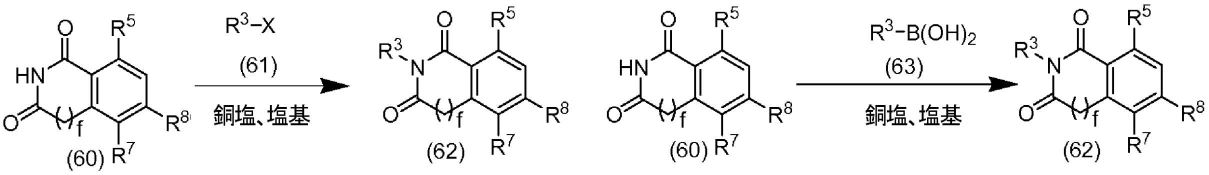
あるいは、式（５６）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（５９）の化合物を得る。あるいは、式（５６）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（５９）の化合物を得る。それから、式（５９）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（５７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（５８）の化合物を得る。

【０３４７】

式（６６）の化合物は、スキーム２１～２２に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３４８】

スキーム２１



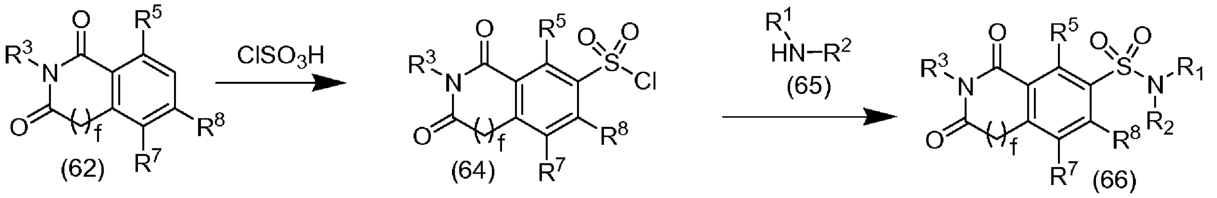
【０３４９】

式（６０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（６１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６２）の化合物を得る。あるいは、式（３０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様の

ものなどの溶媒中、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（６３）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６２）の化合物を得る。

【０３５０】

スキーム２２



【０３５１】

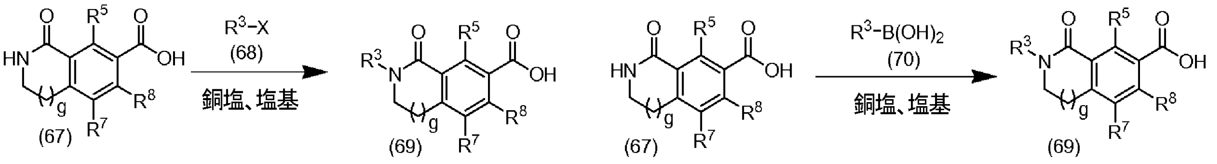
式（６２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、クロロスルホン酸と反応させて、該式の化合物を得、式（６４）の化合物を得る。式（６４）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、式（６５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６６）の化合物を得る。

【０３５２】

式（７１）の化合物は、スキーム２３～２４に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３５３】

スキーム２３



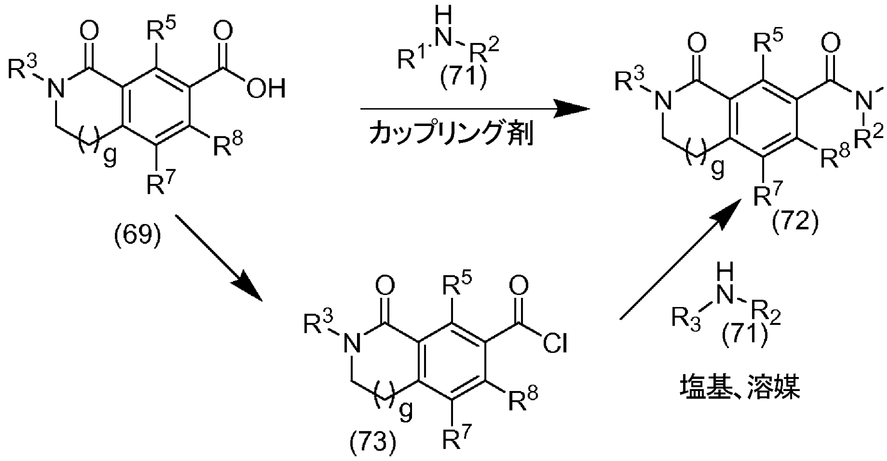
【０３５４】

式（６７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（６８）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６９）の化合物を得る。あるいは、式（６７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様の

ものなどの溶媒中、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（７０）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６９）の化合物を得る。

【０３５５】

スキーム２４



【０３５６】

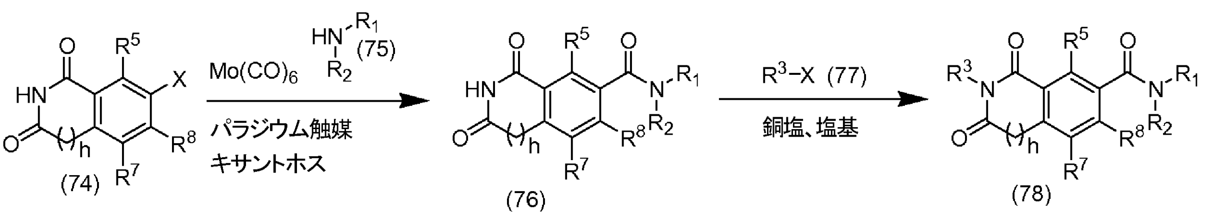
式（６９）の化合物を、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウム、および同様のものなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、および同様のものなどの有機溶媒中で、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、式（７１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（７２）の化合物を得る。あるいは、式（６９）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（７３）の化合物を得る。あるいは、式（６９）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（７３）の化合物を得る。それから、式（７３）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（７１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（７２）の化合物を得る。

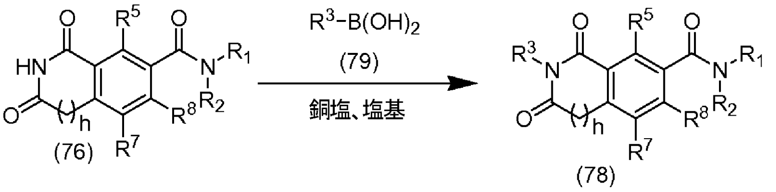
【０３５７】

式（７８）の化合物は、スキーム２５に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３５８】

スキーム２５

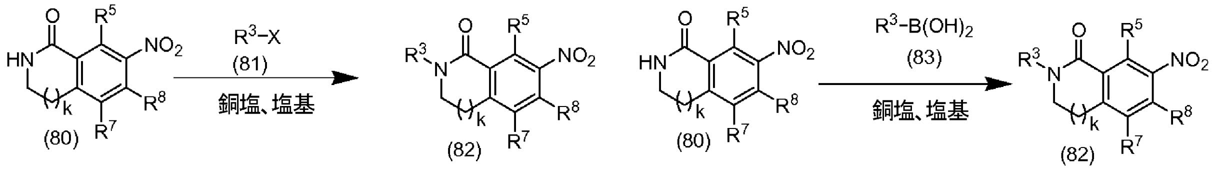




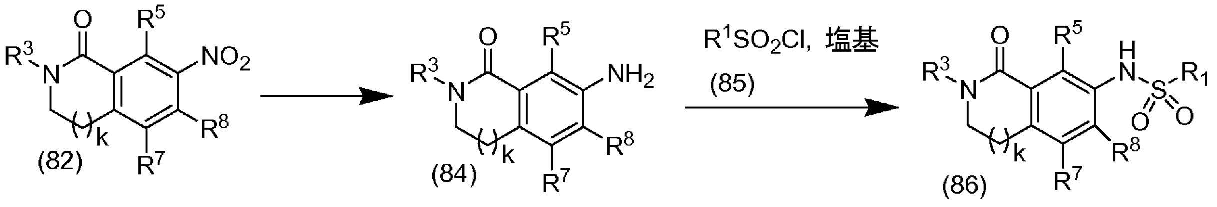
【０３５９】
式（７４）の化合物を、モリブデンヘキサカルボニルの存在下、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（キサントホス）の存在下、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気中でもよく、式（７５）の化合物と反応させて、式（７６）の化合物を得る。式（７６）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（７７）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（７８）の化合物を得る。あるいは、式（７６）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（７９）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（７８）の化合物を得る。

【０３６０】
式（８６）の化合物は、スキーム２６～２７に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３６１】
スキーム２６



【０３６２】
式（８０）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（８１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８２）の化合物を得る。あるいは、式（８０）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（８３）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８２）の化合物を得る。
【０３６３】
スキーム２７

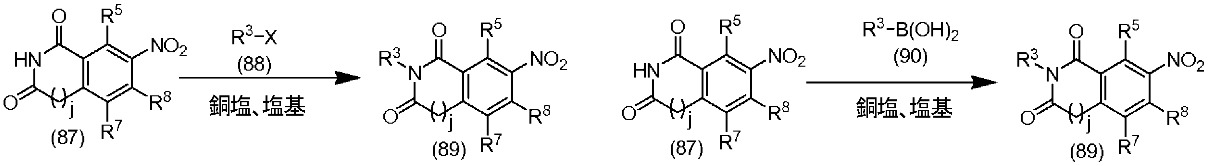


【０３６４】
それから、式（８２）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（８４）の化合物を得る。あるいは、式（８２）の化合物を、パラジウム炭素、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、酢酸の存在下、適宜に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、水素と反応させて、該式の化合物を得、式（８４）の化合物を得る。それから、式（８４）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（８５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、該式の化合物を得、式（８６）の化合物を得る。
【０３６５】

式（９３）の化合物は、スキーム２８～２９に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３６６】

スキーム２８

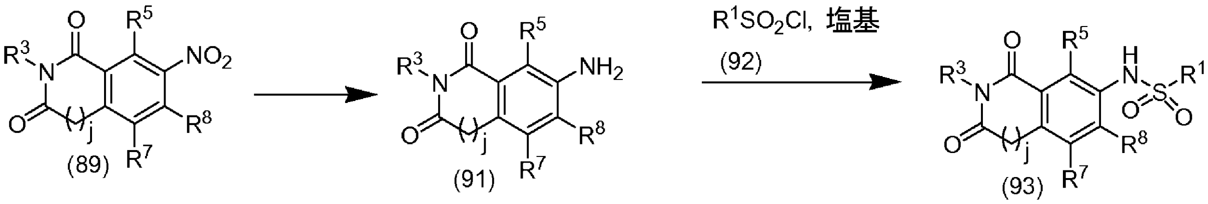


【０３６７】

式（８７）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（８８）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８９）の化合物を得る。あるいは、式（８７）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（９０）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（８９）の化合物を得る。

【０３６８】

スキーム２９



【０３６９】

それから、式（８９）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（９１）の化合物を得る。あるいは、式（８９）の化合物を、パラジウム炭素、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、酢酸の存在下、適宜に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、水素と反応させて、該式の化合物を得、式（９１）の化合物を得る。それから、式（９１）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、お

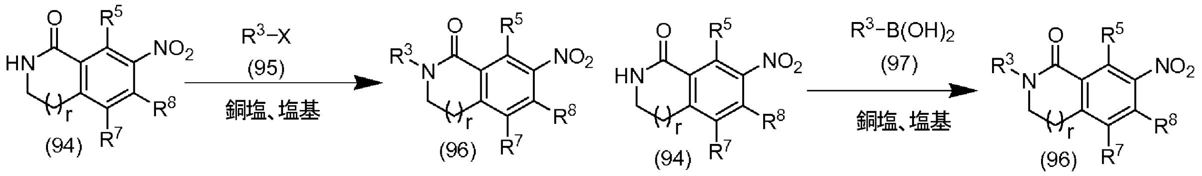
よび同様のものなどの有機溶媒中で、式（９２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、該式の化合物を得、式（９３）の化合物を得る。

【０３７０】

式（１００）の化合物は、スキーム３０～３１に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３７１】

スキーム３０

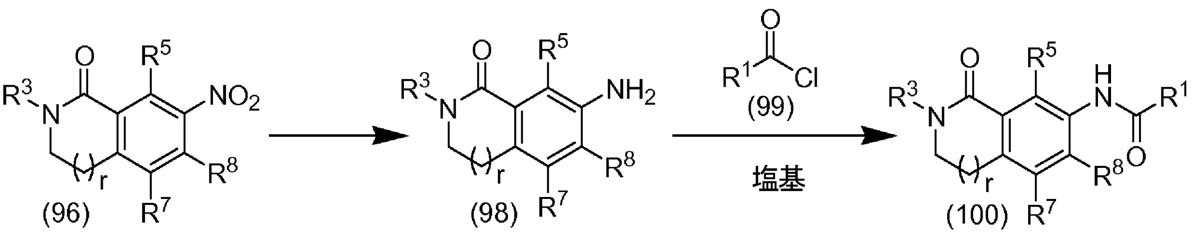


【０３７２】

式（９４）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（９５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（９６）の化合物を得る。あるいは、式（９４）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（９７）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（９６）の化合物を得る。

【０３７３】

スキーム３１



【０３７４】

それから、式（９６）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（９８）の化合物を得る。あるいは、式（９６）の化合物を、パラジウム炭素、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、酢酸の存在下、適宜に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様

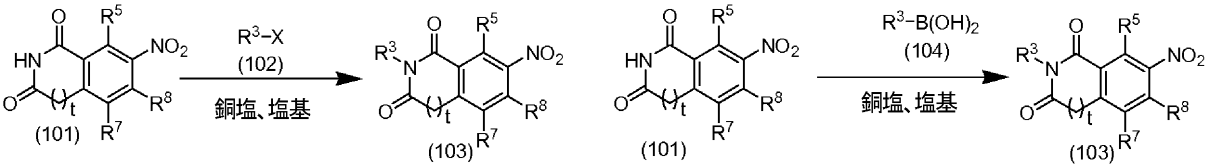
のものなどの溶媒中で、水素と反応させて、該式の化合物を得、式（９８）の化合物を得る。それから、式（９８）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（９９）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、該式の化合物を得、式（１００）の化合物を得る。

【０３７５】

式（１０７）の化合物は、スキーム３２～３３に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３７６】

スキーム３２

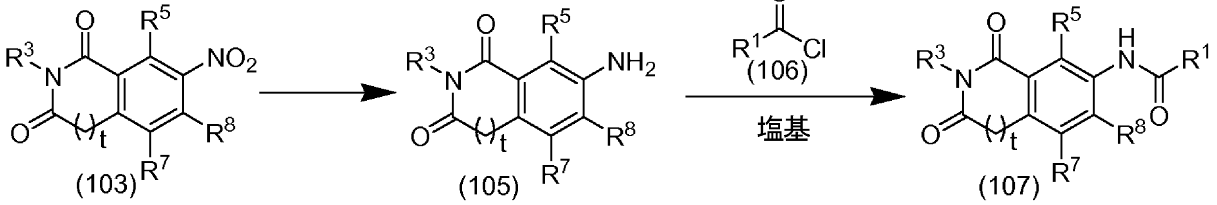


【０３７７】

式（１０１）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式中、Ｘがハロゲンである式（１０２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１０３）の化合物を得る。あるいは、式（１０１）の化合物を、硫酸銅、ヨウ化銅、塩化銅、酢酸銅および同様のものなどの銅塩の存在下、適宜に、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの溶媒中で、加熱してもよく、マイクロ波照射してもよく、式（１０４）の化合物、公知の化合物または式中、公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１０３）の化合物を得る。

【０３７８】

スキーム３３



【０３７９】

それから、式（１０３）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（１０５）の化合物

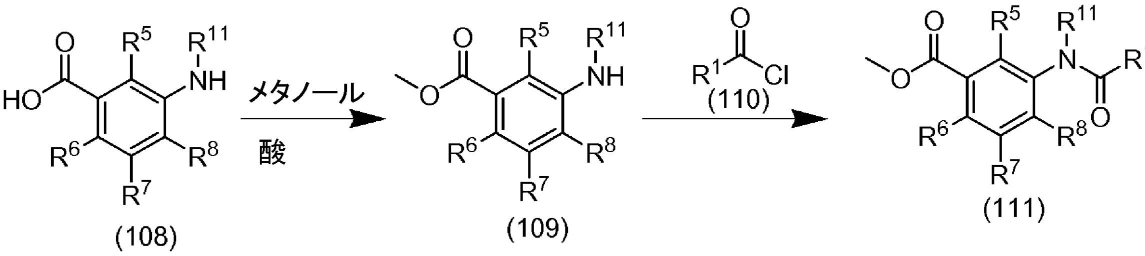
を得る。あるいは、式（１０３）の化合物を、パラジウム炭素、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、パラジウム炭素、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）および同様のものなどのパラジウム触媒存在下、適宜に、酢酸の存在下、適宜に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、水素と反応させて、該式の化合物を得、式（１０５）の化合物を得る。それから、式（１０５）の化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（１０６）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、該式の化合物を得、式（１０７）の化合物を得る。

【０３８０】

式（１１５）の化合物は、スキーム３４～３５に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３８１】

スキーム３４

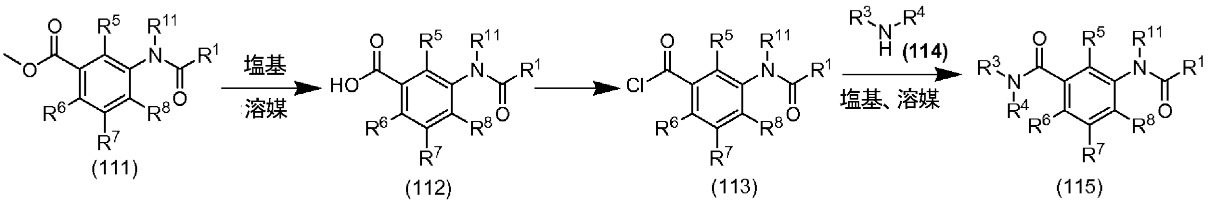


【０３８２】

式（１０８）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、加熱してもよく、メタノールと反応させて、式（１０９）の化合物を得る。式（１０９）の化合物を、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の存在下、適宜に、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒の存在下、加熱してもよく、式（１１０）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１１１）の化合物を得る。

【０３８３】

スキーム３５



【０３８４】

式（１１１）の化合物を、エタノール、メタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、および同様のものなどの溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および同様のものなどの塩基と反応させて、式（１１２）の化合物を得る。それから、式（１１２）の化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（１１３）の化合物を得る。あるいは、式（１１２）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に

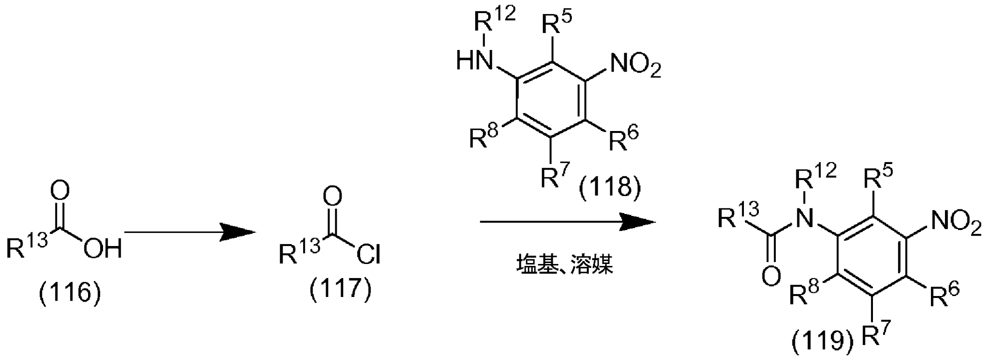
、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（１１３）の化合物を得る。それから、式（１１３）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（１１４）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１１５）の化合物を得る。

【０３８５】

式（１２２）の化合物は、スキーム３６～３７に概要を示した方法に従って調製され得る。

【０３８６】

スキーム３６

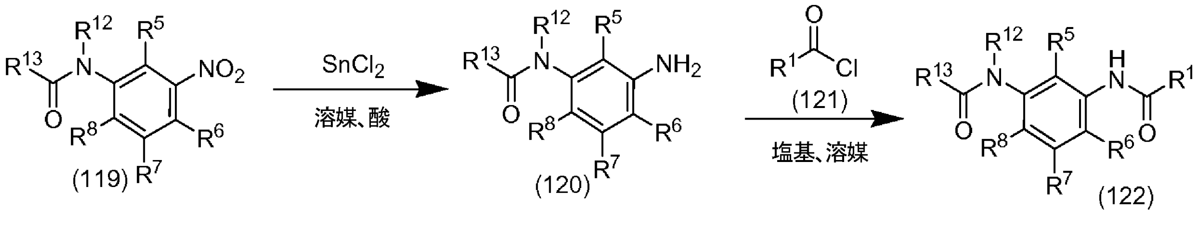


【０３８７】

式（１１６）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（１１７）の化合物を得る。あるいは、式（１１６）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（１１７）の化合物を得る。それから、式（１１７）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（１１８）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１１９）の化合物を得る。

【０３８８】

スキーム３７



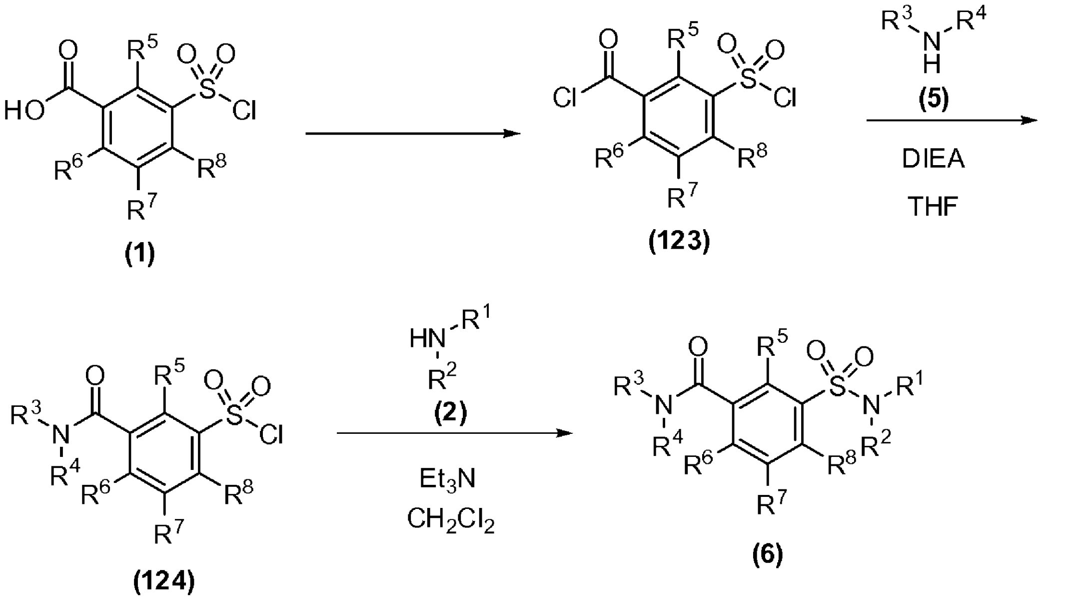
【０３８９】

それから、式（１１９）の化合物を、塩酸、硫酸、および同様のものなどの酸の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化スズと反応させて、該式の化合物を得、式（１２０）の化合物を得る。それから、式（１２０）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピ

ルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（１２１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１２２）の化合物を得る。

【０３９０】

スキーム３８



【０３９１】

あるいは、式（１）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物を、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒の存在下、塩化チオニルと反応させて、式（１２３）の化合物を得る。あるいは、式（１）の化合物を、適宜に、ジメチルホルムアミドの存在下、適宜に、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、塩化オキサリルと反応させて、式（１２３）の化合物を得る。それから、式（１２３）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（５）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（１２４）の化合物を得る。それから、式（１２４）の化合物を、適宜に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ルチジン、および同様のものなどの塩基の存在下、適宜に、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、および同様のものなどの有機溶媒中で、式（２）の化合物、公知の化合物または公知の方法により調製された化合物と反応させて、式（６）の化合物を得る。

【０３９２】

製剤および治療方法

本発明は、本発明の化合物を含む組成物または製剤にも関する。一般に、本発明の組成物は、ウイルス感染、特に、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染および関連病態の治療に有用で効果的な有効な量の本発明に記載の本開示の１つ以上の化合物およびその塩；および１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【０３９３】

本発明の目的のため、「賦形剤」および「担体」という用語は、本発明の説明にわたり

、互換的に使用され、前述の用語は、「安全で効果的な医薬組成物の製剤の実践に使用される成分」として、本明細書で定義される。

【０３９４】

製剤を行う者は、賦形剤が、主に、送達のための全体の媒体の一部としてだけでなく、活性成分がレシピエントにより効果的に吸収されるようにする手段としても役立つ、安全で、安定した、機能的な医薬品を送達する役目を果たすために使用されることを理解するだろう。賦形剤は、不活性充填剤であるような簡単で直接的な役目を果たし得、または本明細書で使用される賦形剤は、ｐＨ安定化系の部分、または胃への安全な成分送達を確保するコーティングであり得る。製剤を行う者は、本発明の化合物が経口的生物利用可能性の改良だけでなく、細胞活性、薬物動態特性を改良したという事実の利点も、活かし得る。

【０３９５】

本教示は、本明細書に記載の少なくとも１つの化合物および１つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物も提供する。かかる担体の例は、当業者に周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)（その全開示は、全ての目的のため、参照することにより、本明細書に組み入れられるものとする）に記載されたものなど、許容可能な医薬品製法に従って調製され得る。本明細書に使用されるとき、「薬学的に許容可能な」は、毒物学的観点から薬物応用での使用に許容可能であり、活性成分と、不利に相互作用しない物質を表す。従って、薬学的に許容可能な担体は、製剤中、他の成分と適合性があるものであり、生物学的に許容可能であるものである。補足的な活性成分も、医薬組成物中に混合され得る。

【０３９６】

本教示の化合物は、経口的にまたは非経口的に、そのまま、または従来の医薬担体と併用して投与され得る。適用可能な固形担体は、香味料、潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤もしくは錠剤崩壊剤、またはカプセル剤としても作用し得る１つ以上の物質を含み得る。該化合物は、常法、例えば、公知の抗ウイルス薬のため使用されるものと同様な方法で、製剤され得る。本明細書に開示の化合物を含む経口製剤は、通常、錠剤、カプセル剤、口腔用形態、トローチ剤（troches）、トローチ剤（lozenges）および経口液剤、懸濁剤または液剤で使用されるいずれの従来より使用される経口形態も含み得る。散剤では、担体は、微細に微粉化された化合物との混合物である微細な微粉固体であり得る。錠剤では、本明細書に開示の化合物は、適切な比率で、必要な圧縮特性を有する担体で混合および所望の形状と大きさで圧縮され得る。散剤および錠剤は、９９％以下の該化合物を含み得る。

【０３９７】

カプセル剤は、薬学的に許容可能なデンプン類（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモまたはタピオカデンプン）、糖類、人工甘味料、粉末セルロース（例えば、結晶セルロースおよび微結晶セルロース）、小麦粉類、ゼラチン類、ガム類、および同様のものなどの不活性充填剤および／または希釈剤と、本明細書に開示の１つ以上の化合物の混合物を含み得る。

【０３９８】

有用な錠剤製剤は、従来の圧縮、湿式造粒法または乾式造粒法により製造され得、これに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、アラビアゴム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複雑珪酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、ショ糖、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩酸ナトリウム、低融点ワックス類、およびイオン交換樹脂を含む、薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁剤もしく

は安定化剤を利用する。表面改質剤としては、非イオン性およびアニオン性表面改質剤が挙げられる。表面改質剤の代表的な例としては、ポロキサマー１８８、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル類、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩類、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、およびトリエタノールアミンが挙げられるが、これに限定されない。本明細書中の経口製剤は、該化合物の吸収を変える標準的遅延または持続放出型製剤を利用し得る。経口製剤は、必要に応じて、適切な可溶化剤または乳化剤を含む水または果汁中に、本明細書に開示の化合物を投与することからも成り得る。

【０３９９】

液体担体は、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、および吸入送達用の調製で使用され得る。本教示の化合物は、水、有機溶媒、もしくは両方の混合物、または薬学的に許容可能な油もしくは脂肪などの薬学的に許容可能な液体担体中に、溶解または懸濁され得る。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味料、香味料、懸濁剤、増粘剤、着色剤、粘性調節剤、安定化剤、および浸透圧調節剤などの他の適切な医薬品添加剤を含み得る。経口および非経口投与用液体担体の例としては、水（特に、本明細書に記載の添加剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液などのセルロース誘導体を含有する）、アルコール類（一価アルコール類および多価アルコール類、例えば、グリコール類を含む）およびそれらの誘導体、ならびに油類（例えば、分別ヤシ油およびラッカセイ油）が挙げられるが、これに限定されない。非経口投与のため、担体は、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルであり得る。無菌液体担体は、非経口投与用無菌液体形態組成物で使用される。加圧型組成物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の薬学的に許容可能な噴霧剤であり得る。

【０４００】

無菌液剤または懸濁剤である液体医薬組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内または皮下注射により利用され得る。無菌液剤は、静脈内に投与もされ得る。経口投与用組成物は、液体あるいは固体のいずれかであり得る。

【０４０１】

好ましくは、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、または坐剤として単位剤形である。かかる形態では、医薬組成物は、該化合物の適切な量を含む単位用量に小分けされ得る。単位剤形は、包装された組成物、例えば、小包装された散剤、バイアル剤、アンプル剤、液剤を含むプレフィルドシリンジまたは小袋包装剤であり得る。あるいは、単位剤形は、それ自体カプセル剤または錠剤であり得、または包装形態の適切な数のいずれかのかかる組成物であり得る。かかる単位剤形は、約１ｍｇ／ｋｇの化合物～約５００ｍｇ／ｋｇの化合物を含み得、１つの用量または２つ以上の用量で与えられ得る。かかる用量は、経口的に、移植により、非経口的（静脈内、腹腔内および皮下注射を含む）、直腸内、腟内、および経皮的を含む、レシピエントの血流に、該化合物を誘導するのに有用な任意の方法で投与され得る。

【０４０２】

特定の疾病状態または障害の治療または阻害のため投与されるとき、効果的な投薬は、治療される個体に関係する様々な身体的因子だけでなく、利用される特定の化合物、投与方法、および治療される病態の重篤度に依存して変わり得ることが理解される。治療用途では、本教示の化合物は、疾病の症状およびその合併症を治癒または少なくとも部分的に改善するのに十分な量で、既に該疾病を患っている患者に提供され得る。特定の個体の治療で使用される投薬は、通常、主治医により、主観的に決定されなければならない。関連する可変要素としては、患者の大きさ、年齢および反応パターンだけでなく、具体的症状およびその状態が挙げられる。

【０４０３】

場合によっては、これに限定されないが、定量噴霧式吸入器、呼吸制御式吸入器、多用量ドライパウダー吸入器、ポンプ、圧搾作動型噴霧ディスペンサー、エアロゾルディスペンサー、およびエアロゾル噴霧吸入器などの装置を用いて、患者の気道に、直接、化合物

を投与することが望ましい。鼻腔内または気管支内による投与のため、本教示の化合物は、液状組成物、固形組成物、またはエアロゾル組成物に製剤され得る。液状組成物は、実例として、１つ以上の薬学的に許容可能な溶媒中に、溶解、部分的に溶解、または懸濁した、本教示の１つ以上の化合物を含み得、例えば、ポンプまたは圧搾作動型噴霧ディスペンサーにより投与され得る。溶媒は、例えば、等張食塩水または静菌水であり得る。固形組成物は、実例として、ラクトースまたは気管支内使用に許容可能である他の不活性粉末と混合した、本教示の１つ以上の化合物を含む粉末調整物であり得、例えば、エアロゾルディスペンサーまたは固形組成物を包み込んだカプセル剤を破壊または穿刺し、吸入用固形組成物を送達する装置により投与され得る。エアロゾル組成物は、実例として、１つ以上の本教示の化合物、噴霧剤、界面活性剤、および共溶媒を含み得、例えば、定量装置により投与され得る。噴霧剤は、クロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）、ヒドロフルオロアルカン（ＨＦＡ）、または生理学的および環境的に許容可能である他の噴霧剤であり得る。

【０４０４】

本明細書に記載の化合物は、非経口的または腹腔内に投与され得る。これらの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルの液剤または懸濁剤は、ヒドロキシルプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合される水中に調製され得る。分散剤は、グリセロール、液状ポリエチレングリコール類、および油類中のその混合物中でも、調製され得る。貯蔵および使用の通常の条件下、これらの調整物は、通常、微生物の増殖を抑制するため、保存料を含有する。

【０４０５】

注射用に適切な医薬形態としては、無菌水性液剤または分散剤および無菌性注射が可能な液剤または分散剤の即時調剤用無菌散剤を含み得る。いくつかの実施形態では、該形態は、無菌で、その粘性は、注射器を通して流動可能とする。該形態は、好ましくは、製造および貯蔵条件下、安定であり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、その適切な混合物、および植物油類を含む、溶媒または分散媒体であり得る。

【０４０６】

本明細書に記載の化合物は、経皮的に投与、すなわち、上皮および粘膜組織を含む、身体の表面および身体経路の内壁を横切って投与され得る。かかる投与は、ローション剤、クリーム剤、泡剤、パッチ剤、懸濁剤、液剤、および坐剤（直腸内および膣内）で、その薬学的に許容可能な塩、水和物、またはエステルを含む本教示の化合物を用いて、実行され得る。

【０４０７】

経皮投与は、本明細書に開示の化合物などの化合物、および該化合物に不活性であり得、皮膚に無毒性であり得、および皮膚を経て血流中に全身的吸収のための送達を可能にし得る担体を含む経皮パッチの使用により成され得る。担体は、クリーム剤および軟膏剤、ペースト剤、ゲル剤、および密封用デバイス（occlusive devices）など、形態がいくらでもあり得る。クリーム剤および軟膏剤は、水中油型または油中水型のいずれかの粘性液体または半固体乳剤であり得る。該化合物を含む石油または親水性石油中に分散した吸収性散剤から成るペースト剤も、適切であり得る。様々な密封用デバイスは、担体がある場合もしくは担体がない場合の該化合物を含むリザーバー、または該化合物を含むマトリックスをカバーする半透膜など、血流中に該化合物を放出するために使用され得る。他の密封用デバイスは、文献中、公知である。

【０４０８】

本明細書に記載の化合物は、従来の坐剤の形態で、直腸内または膣内に投与され得る。坐剤製剤は、坐剤の融点を変えるワックス、およびグリセリンの添加ありまたはなしで、カカオバターを含む伝統的材料から製造され得る。様々な分子量のポリエチレングリコール類など水溶性坐剤の基剤も使用され得る。

【０４０９】

液剤製剤またはナノカプセル剤は、生体外または生体内のいずれかで、宿主細胞内へ、本教示の化合物を導入するために使用され得る。液剤製剤およびナノカプセル剤は、当分野で公知の方法により調製され得る。

【０４１０】

本教示の化合物の効果を上げるため、標的疾患の治療に効果的な他の薬剤と、化合物を併用することは、望ましくあり得る。例えば、標的疾患の治療に効果的な他の活性化合物（すなわち、他の活性成分または薬剤）は、本教示の化合物と一緒に投与され得る。該他の薬剤は、本明細書に開示の化合物と同じまたは異なる時に、投与され得る。

【０４１１】

本教示の化合物は、哺乳類、例えば、ヒト対象の病態または障害の治療または阻害に有用であり得る。従って、本教示は、哺乳類（ヒト患者を含む）に、薬学的に許容可能な担体と併用または関係して、本教示の化合物（その薬学的に許容可能な塩を含む）または本教示の１つ以上の化合物を含む医薬組成物を提供することにより、病態または障害を治療または阻害する方法を提供する。本教示の化合物は、単独で、または他の治療に効果的な化合物または病態もしくは障害の治療または阻害のための療法と組み合わせて、投与され得る。

【０４１２】

本発明に記載の化合物の限定されない例としては、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇの本発明の１つ以上の化合物、および１つ以上の賦形剤；約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの本発明の１つ以上の化合物、および１つ以上の賦形剤；および約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの本発明の１つ以上の化合物、および１つ以上の賦形剤が挙げられる。

【０４１３】

いずれの上記方法でも、本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩は、単独療法、または１つ以上の追加の治療薬との併用のいずれかで、投与され得る。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシドアセンブリー調節剤、５逆転写酵素阻害剤、ＴＬＲアゴニスト、または機序が明白または不明である薬剤、またはその組み合わせを含み得る。

【０４１４】

インターフェロンα２ａもしくは２ｂまたはペグ化インターフェロンα２ａ、α２ｂ、λなどの修飾インターフェロンなどのインターフェロン類；またはＴＬＲ７アゴニストまたはＴＬＲ９アゴニストなどのＴＬＲ調節剤、またはウイルスの侵入もしくは変異を遮断、またはヌクレオシドもしくはヌクレオチドもしくは非ヌクレオシ（チ）ドポリメラーゼ阻害剤などのＨＢＶポリメラーゼを標的にする抗ウイルス剤、および他の必須ウイルスタンパク質またはＨＢＶ複製もしくは存続に必要な宿主タンパク質の機能を中断する薬剤を含む機序が明白または不明である薬剤に属する生物学的薬剤を含む、免疫調節剤または免疫刺激剤療法から選択される追加の治療薬。

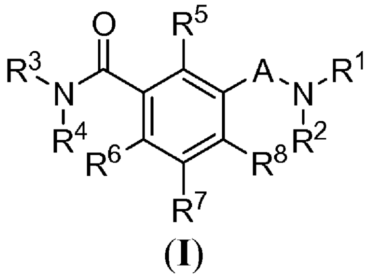
【０４１５】

逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ｄｄＡ、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アプリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノフォビル、アデフォビル、ＰＭＰＡ、シドフォビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビリンの少なくとも１つを含み得る。

【０４１６】

併用療法、ＴＬＲ７アゴニストは、ＳＭ３６０３２０（９－ベンジル－８－ヒドロキシ－２－（２－メトキシエトキシ）アデニン）またはＡＺＤ８８４８（［３－（｛［３－（６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）プロピル］［３－（４－モルホリニル）プロピル］アミノ｝メチル）フェニル］酢酸メチル）であり得る。

【０４１７】
　これらの併用療法のいくつかの実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容可能な塩、および追加の治療薬が、同時処方される。他の実施形態では、該化合物および追加の治療薬が、同時に投与される。他の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容可能な塩および追加の治療薬が、個別に処方または投与される。
【０４１８】
　併用療法のさらに他の実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩の投与は、予防的措置を必要とする個体のＨＢＶ感染の予防的措置で同様な結果を達成するのに必要な少なくとも１つの追加の治療薬単独の投与と比較して、より低用量または低頻度で追加の治療薬の投与を可能にする。
【０４１９】
　併用療法の他の実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量の投与の前に、個体は、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリー調節剤、機序が明白または不明である抗ウイルス化合物、またはその組み合わせから成る群から選択される化合物に対して治療抵抗性であることが既知である。
【０４２０】
　方法のさらに他の実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩の投与は、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリー調節剤、機序が明白または不明である抗ウイルス化合物、またはその組み合わせの投与と比較して、個体のウイルス量を大幅に減少させる。
【０４２１】
　さらなる実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩の投与は、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリー調節剤、機序が明白または不明である抗ウイルス化合物、またはその組み合わせより、ウイルス突然変異および／またはウイルス抵抗性のより低い発生率をもたらす。
【０４２２】
　実施形態の次の一覧は、前の説明を置き換えるまたは取って代わるのではなく、補完するものとする。
【０４２３】
実施形態１．
　式（Ｉ）の構造：



(I)

（式中：
　Ａが、SO_2およびＣＯから成る群から選択され；
　R^1が、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカル

ボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1～6}$アルコキシド、－SO_2－$C_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

R^2が、水素および置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；R^2は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

R^1およびR^2が、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；かつ

R^3が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択され；いくつかの実施形態では、R^3は、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキルも含み得；

R^4が、水素および置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

R^5が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^6が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；または

R^4およびR^6が、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

R^7が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；

R^8が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^8は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；または

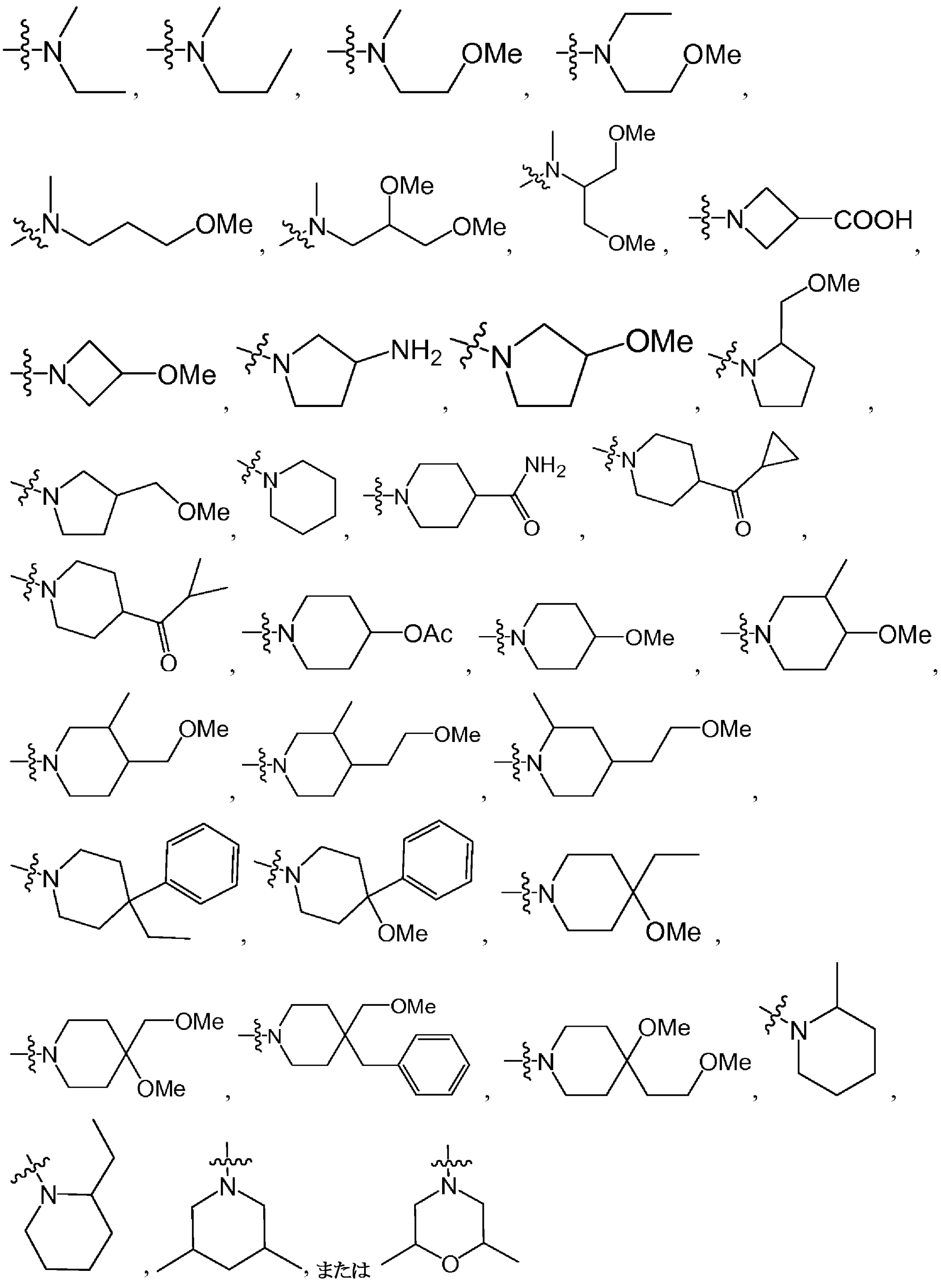
R^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；かつ

R^9が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよい$C_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；R^9は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

但し、ＡがSO_2であり；R^4およびR^6が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつR^2およびR^8が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、次の（ａ）～（ｄ）はどれも、適用されない：

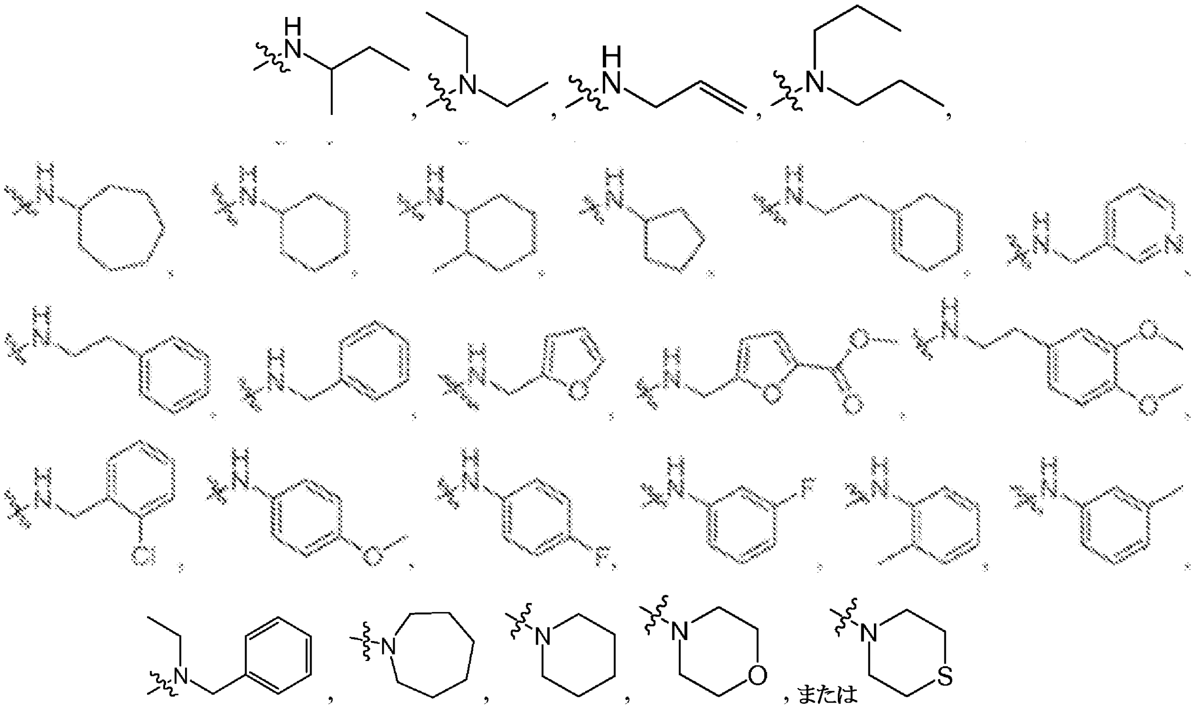
（ａ）R^3が、置換されていてもよいフェニルであり、かつR^1またはR^2が、個々にもしくは一緒になった時のいずれかで、ヒドロキシル基を含む、または

（ｂ）R^3が、置換されていてもよいアルキルまたはフェニルであり、かつ$N(R^1)(R^2)$が、置換されていてもよいピペラジンまたは



である；

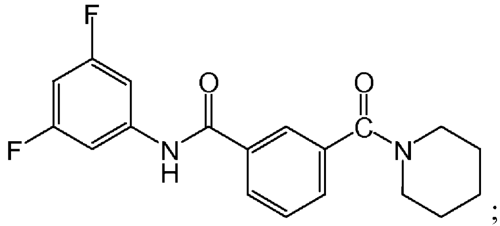
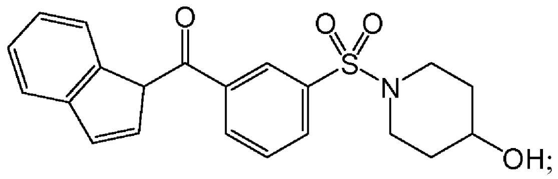
（ｃ）Ｒ[3]が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、かつＮ（Ｒ[1]）（Ｒ[2]）が、

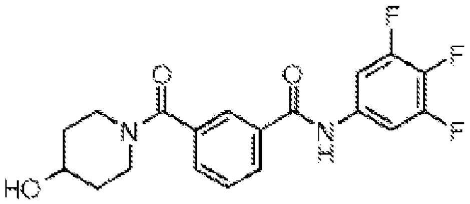


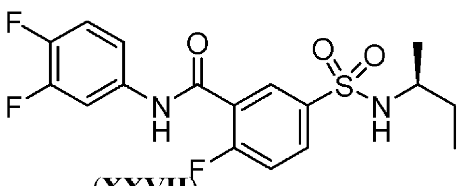
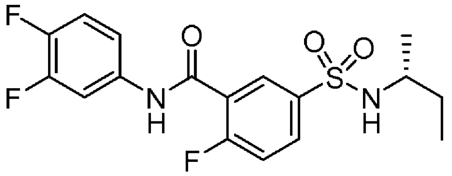
である；または

（ｄ）Ｒ^{3}またはＲ^{4}のいずれかが、非置換もしくは一置換アリール、または非置換もしくは一置換アラルキル、または非置換もしくは一置換ヘテロアリールであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合している原子と一緒になって、６～１２個の原子を有する、置換されていてもよい複素環式環構造を形成する；あるいは

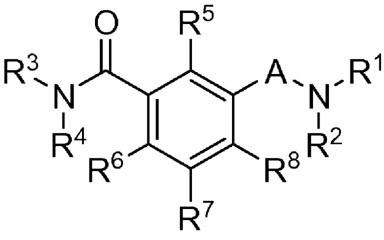
但し、該化合物が、３－｛［（ジシクロプロピルメチル）アミノ］スルホニル｝－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－（｛［２－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）プロピル］アミノ｝スルホニル）－Ｎ－（４－イソプロポキシフェニル）ベンズアミド；または３－［（シクロヘキシルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または３－（アニリノスルホニル）－Ｎ－（４－イソプロピルフェニル）ベンズアミド；または５－｛［（３－｛［（４－メトキシフェニル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸；または３－［（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）スルホニル］－Ｎ－（４－メトキシフェニル）ベンズアミド；または（３Ｓ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または（３Ｒ）－１－［（３－｛［（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）アミノ］カルボニル｝フェニル）スルホニル］ピペリジン－３－カルボキサミド；または３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］ベンズアミド；またはＮ－（５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェニルピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－フェノキシピリジン－２－イル）－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－［３－メトキシ－５－（フェニルチオ）ピリジン－２－イル］－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（５－エチル－３－メトキシピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；またはＮ－（３－メトキシ－５－ビニルピリジン－２－イル）－３－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド；または


；

；

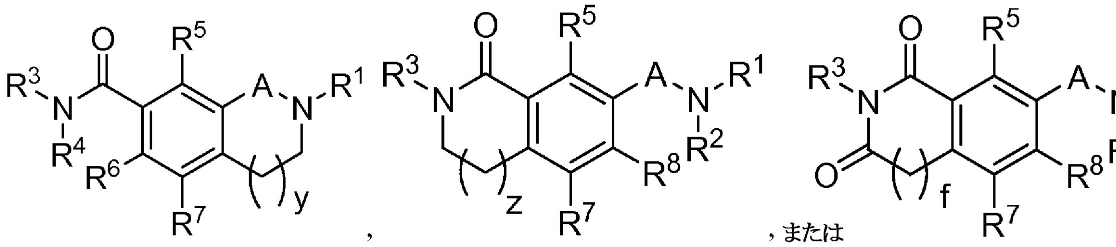

；


(XXVII)
；または

(XXVIII)

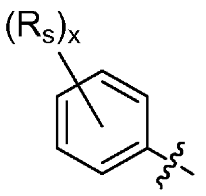
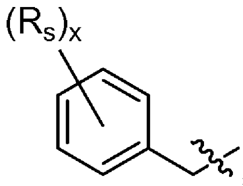
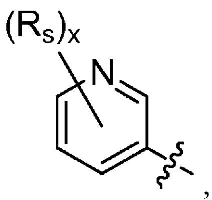
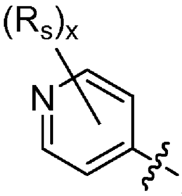
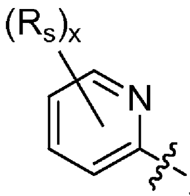
ではない）
を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学剤的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物（その水和物、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグおよび複合体を含む）。
。
【０４２４】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態は、ＡがＳＯ$_2$であり；Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつＲ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成しないとき、Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアルキル、アリール、またはアルカリルであり、Ｎ（Ｒ^1）（Ｒ^2）が、置換されていてもよいピペリジンである、それらの化合物も除外される。
【０４２５】
実施形態２．
Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ
Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；
それにより、式：

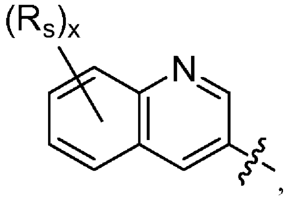
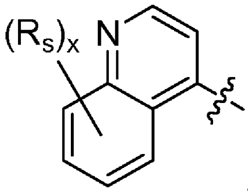
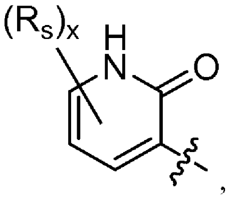
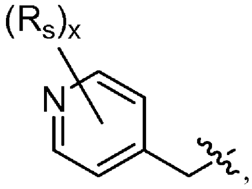


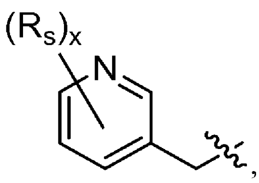
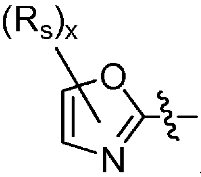
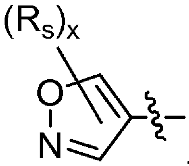
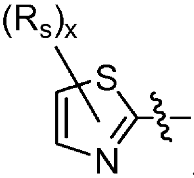
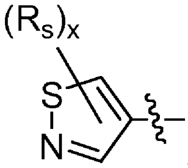
を有する化合物を提供する、式（Ｉ）の化合物。
【０４２６】
実施形態３．
化合物が、次の構造：

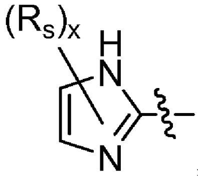
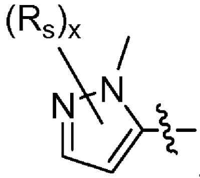
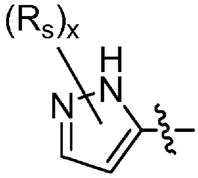
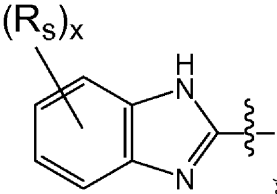
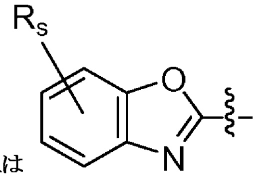


の１つを含み、
式中、必要に応じて：
Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ
Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい環を形成せず；かつ
ｚおよびｆが独立して、０または１であり、かつｙが独立して、０、１、または２である、
実施形態１の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【０４２７】
実施形態４．
ＡがＳＯ$_{2}$である、実施形態１〜３のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【０４２８】
実施形態５．
ＡがＣＯである、実施形態１〜３のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【０４２９】
実施形態６．
Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキルヘテロアリール、および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；かつ
存在する場合、Ｒ^{4}が、水素である、
実施形態１〜５のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【０４３０】
実施形態７．
Ｒ^{3}が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいベンゾイソオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾオキサゾリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいインドイル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよいイソチアゾリル、置換されていてもよいオキサゾリル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジン－２－オン－イル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピロリル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいチアゾリル置換されていてもよいチエニル、および置換されていてもよいメチルピリジルから成る群から選択される、
実施形態６に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。
【０４３１】
実施形態８．
Ｒ^{3}が、

, , , , ,

, , , ,

, , , , ,

, , ,  または 

であり、
式中：

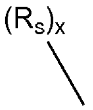
Ｒ$_{s}$が、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル（例えば、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$）、－Ｏ－（Ｃ$_{1～6}$アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつ

ｘが、０、１、２、または３であり；かつ

存在する場合、Ｒ^{4}が、水素である、

実施形態７に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

記号：



は、置換基が、原子価が許容するように、いずれかの利用可能な環員上に存在し得る（窒素上のアルキル置換を含む）ことを示していると理解される。縮合環式構造のため、同じ記号は、置換基が、原子価が許容するように、いずれかの環の環員上に存在し得ることを示している。

【０４３２】

実施形態９．

Ｒ^{3}の適宜の置換が、少なくとも１つのハロまたはＣ$_{1～6}$アルキルを含む、実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４３３】

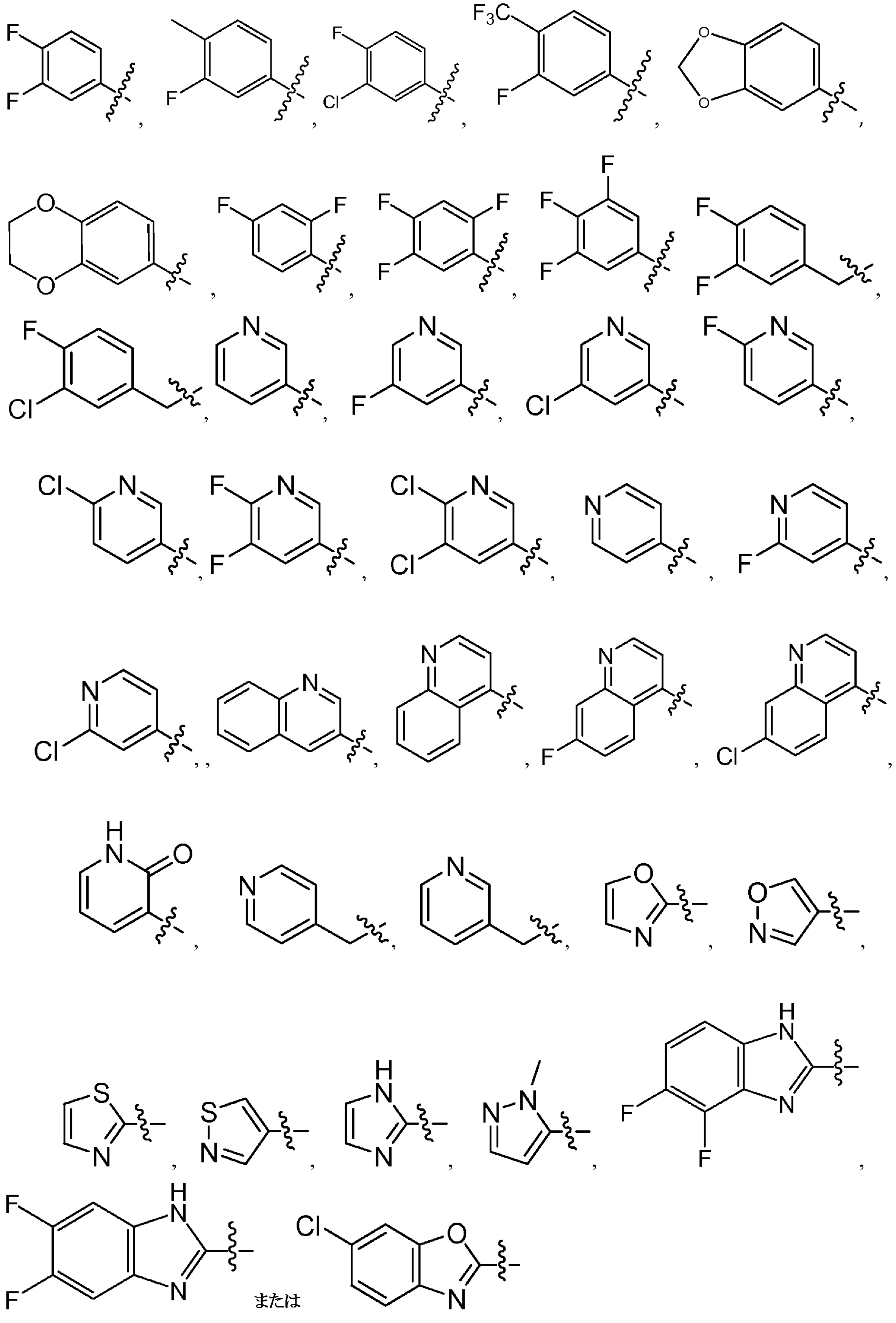
実施形態１０．

Ｒ^{3}の適宜の置換が、少なくとも１つのハロを含む、実施形態８に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４３４】

実施形態１１．

Ｒ^{3}が、



である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４３５】

実施形態１２．

Ｒ^{5}およびＲ^{7}が、各存在において、各々独立して、ＨまたはＦであり；かつ

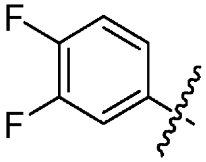
Ｒ^{6}およびＲ^{8}が、各存在において、各々独立して、水素、クロロ、フルオロ、またはＣ$_{1\sim3}$アルキル、またはＣ$_{1\sim3}$アルコキシである、

実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４３６】

実施形態１３．

Ｒ^{3}が、



であり；かつ

存在する場合、Ｒ^{4}が、水素である、

実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４３７】

実施形態１４．

Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}が、各々、Ｈであり；かつ

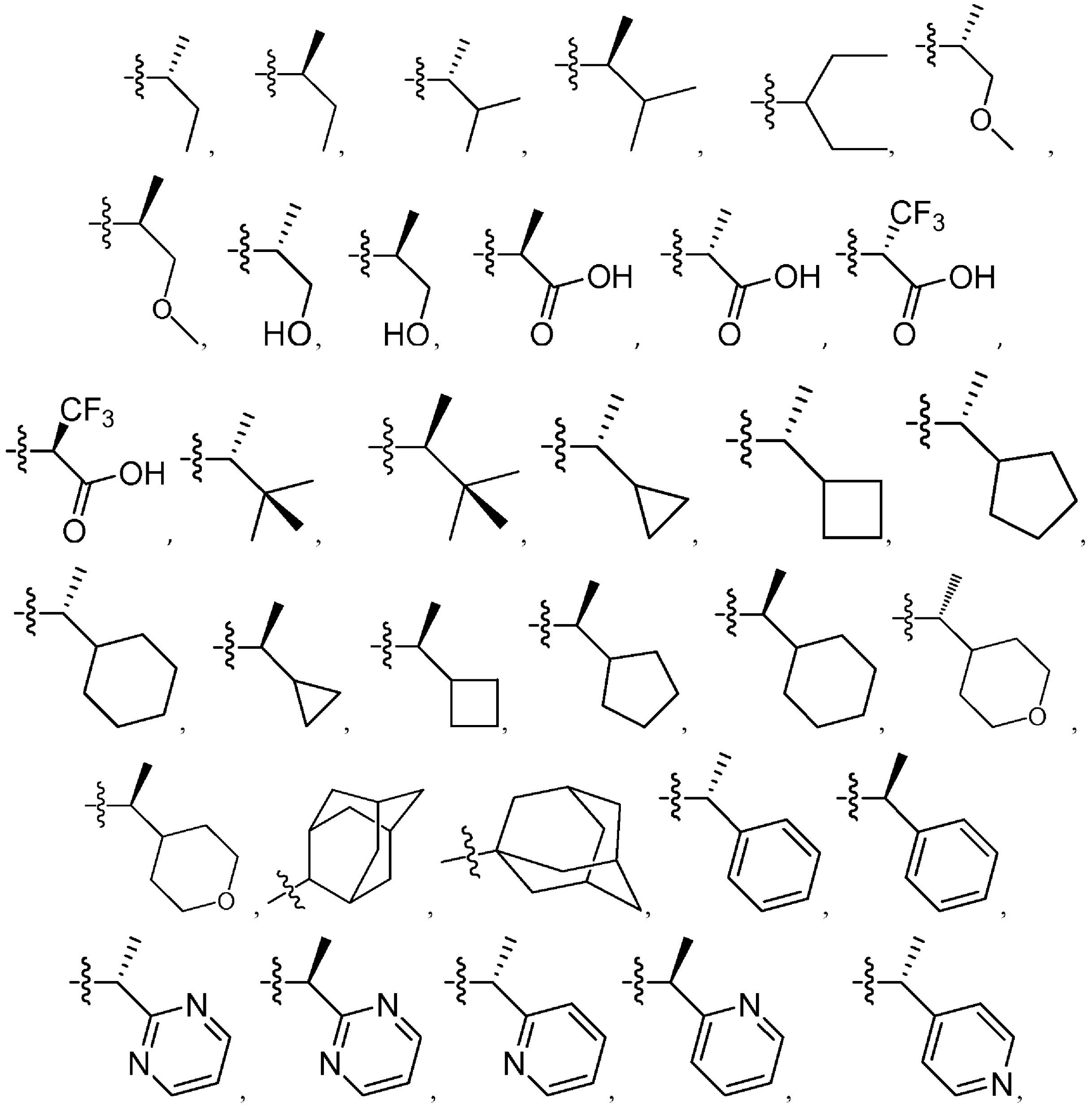
Ｒ^{6}が、水素、クロロ、フルオロ、またはメトキシである、

実施形態１～１２のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

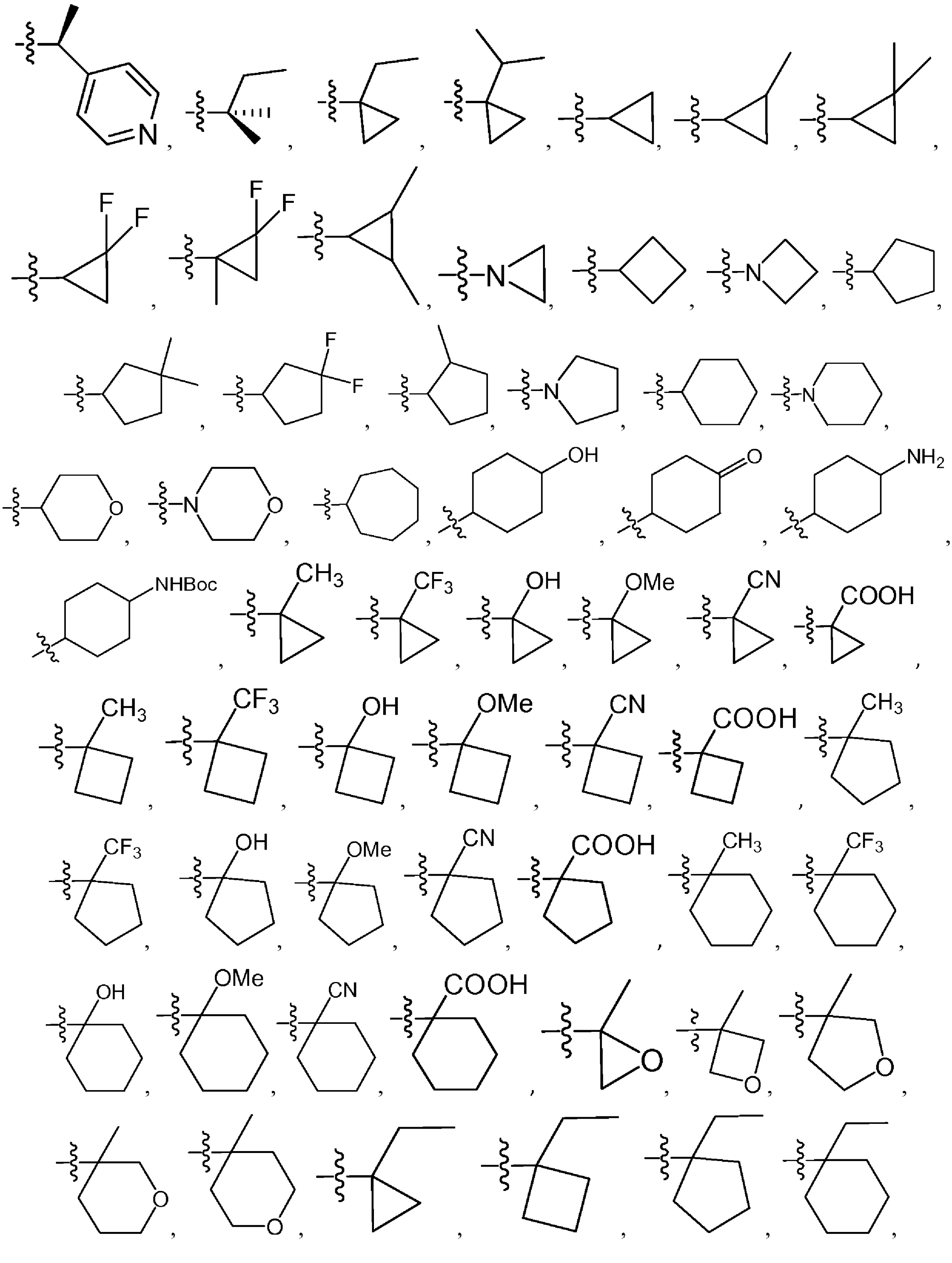
【０４３８】

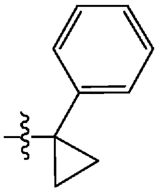
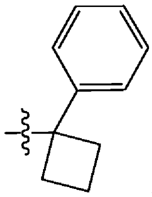
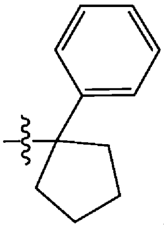
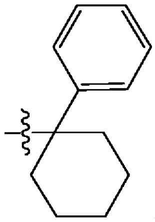
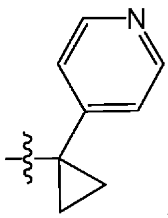
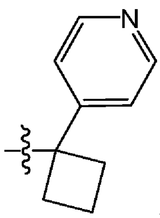
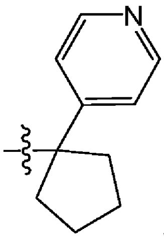
実施形態１５．

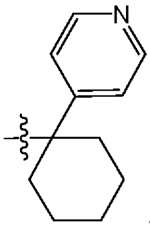
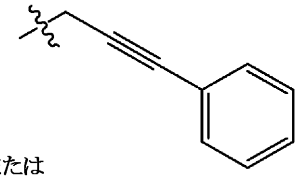
Ｒ^{1}が、メチル、メチルアミン（またはその保護された類似体）、メトキシ、エチル、エチルアミン（またはその保護された類似体）、エトキシ、ｎ－プロピル、プロピルアミン（またはその保護された類似体）、ｎ－プロポキシ、イソプロピル、イソプロピルアミン（またはその保護された類似体）、イソプロポキシ、ｎ－ブチル、ｎ－ブチルアミン（またはその保護された類似体）、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブチル、ｓｅｃ－ブチルアミン（またはその保護された類似体）、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（またはその保護された類似体）、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ビニル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいベンゾイソオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾオキサゾリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいインドイル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよいイソチアゾリル、置換されていてもよいオキサゾリル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジン－２－オン－イル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピロリル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいチアゾリル、置換されていてもよいチエニル、および置換されていてもよいメチルピリジル、



CF3
OH
O
HO
N


N
F
F
F
F
N
N
F
F
N
N
O
N
O
OH
O
NH2
NHBoc
CH3
CF3
OH
OMe
CN
COOH
CH3
CF3
OH
OMe
CN
COOH
CH3
CF3
OH
OMe
CN
COOH
CH3
CF3
OH
OMe
CN
COOH
O
O
O
O
O

,,,,,,,

,または

であり；かつ

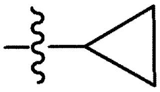
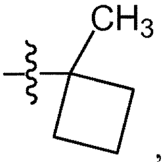
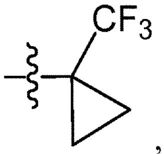
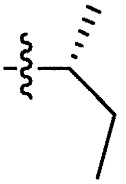
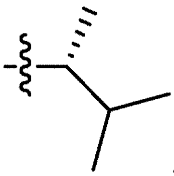
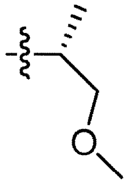
存在する場合、Ｒ^{2}がＨである、

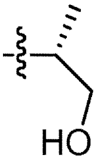
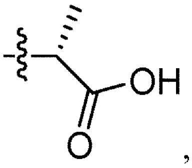
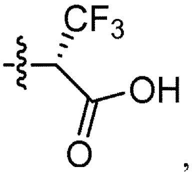
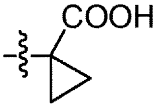
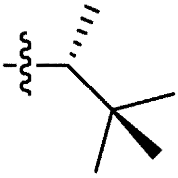
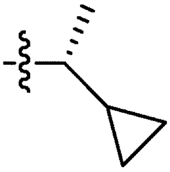
実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

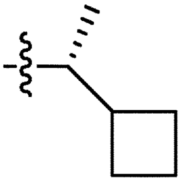
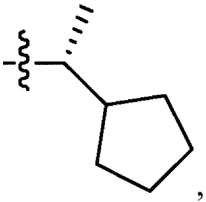
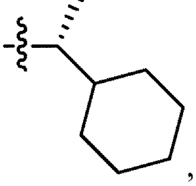
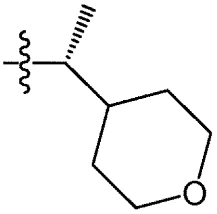
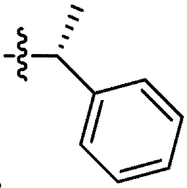
【０４３９】

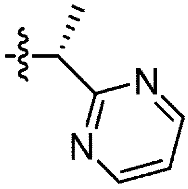
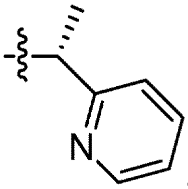
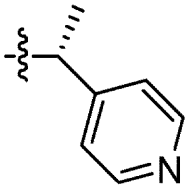
実施形態１６．

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、

,,,,,,

,,,,,,,,

,,,,,

,,または

であり、かつ、

存在する場合、Ｒ^{2}がＨである、

実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、塩、もしくは水和物。

【０４４０】

実施形態１７．

－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）部分が、ヒドロキシルを含まないという条件での、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許

容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

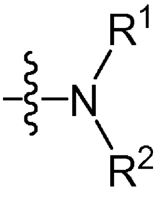
【０４４１】

実施形態１８．

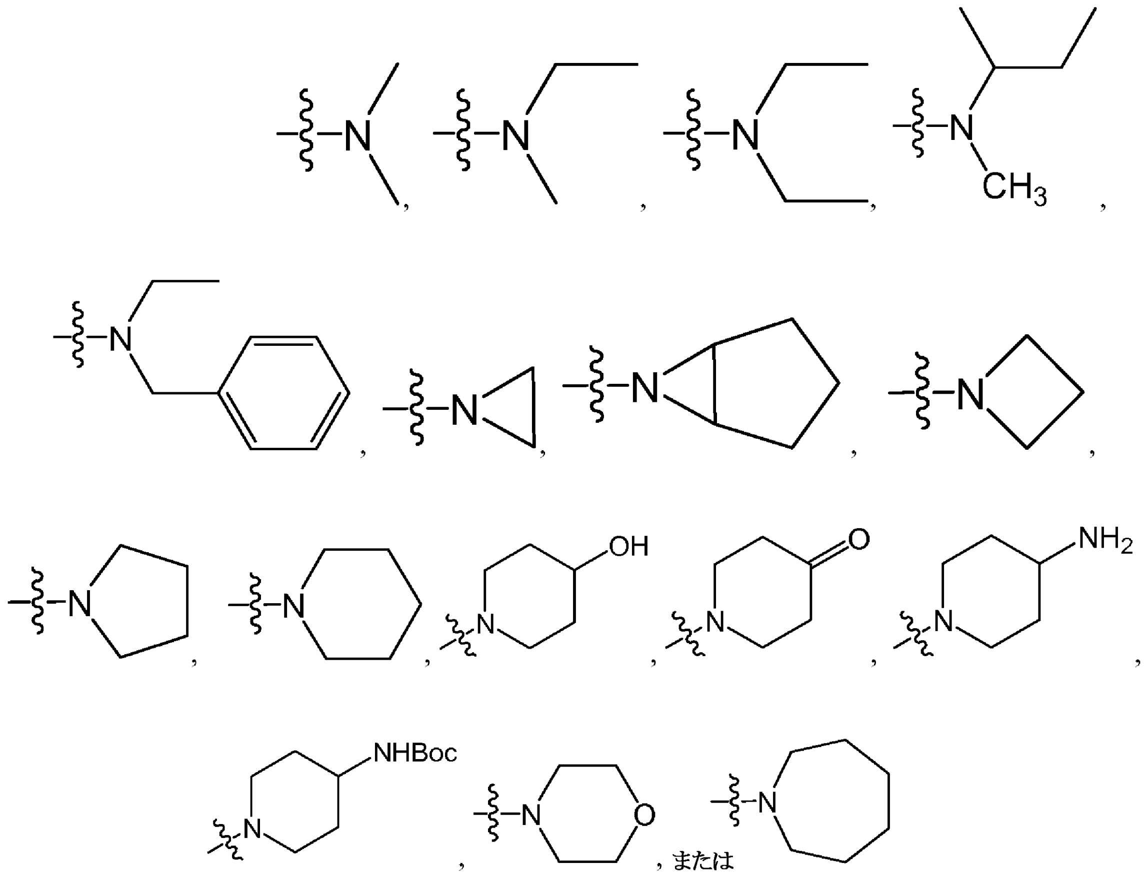
Ｒ^{1}が、シクロペンタンではないという条件での、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４４２】

実施形態１９．



が、



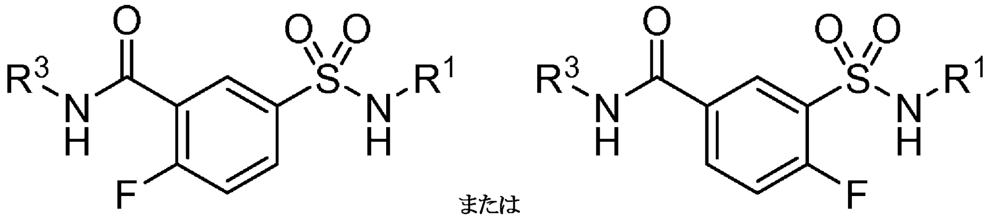
である、

実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４４３】

実施形態２０．

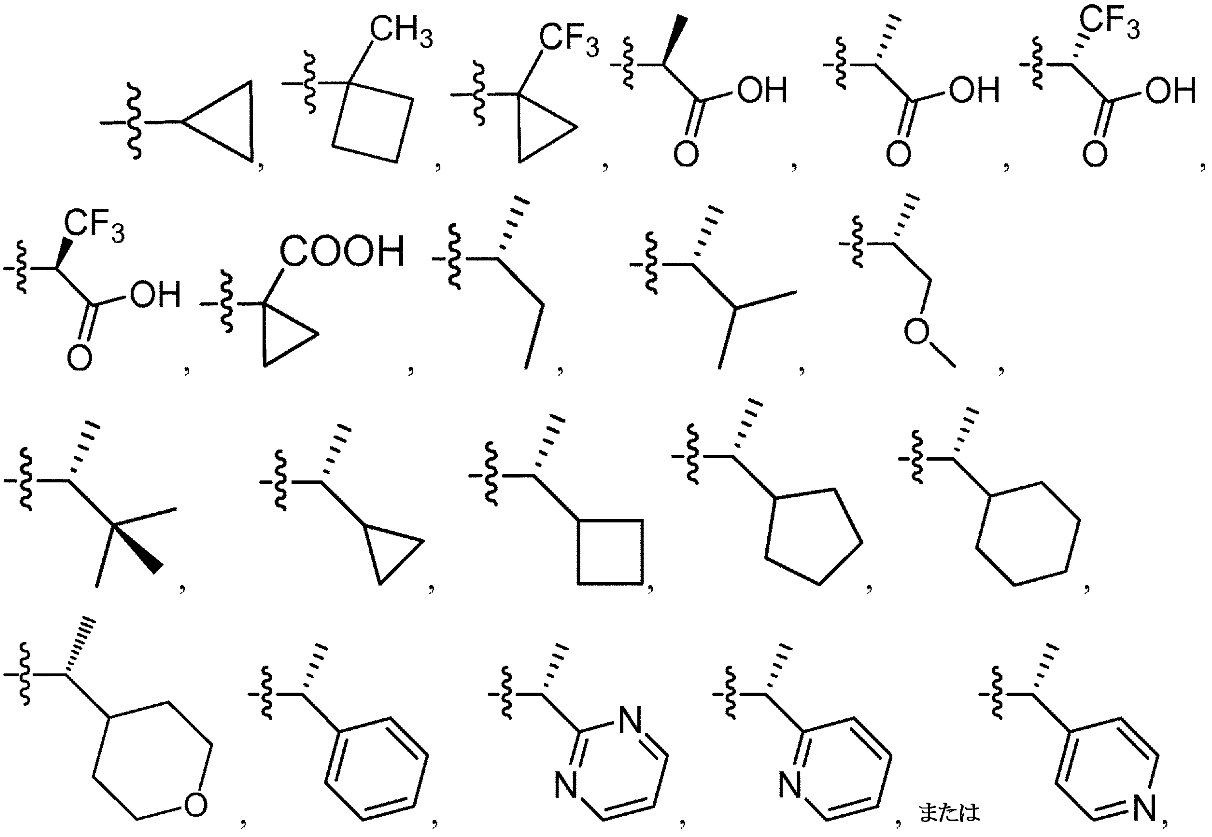
構造：



を含み、

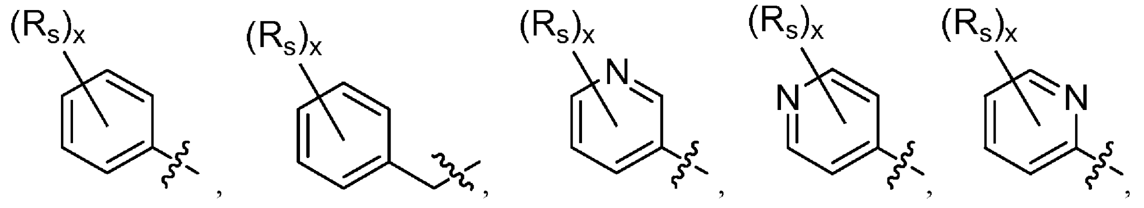
式中：

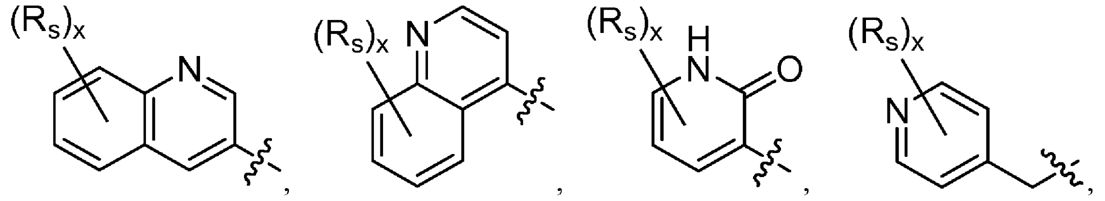
Ｒ[1]が、

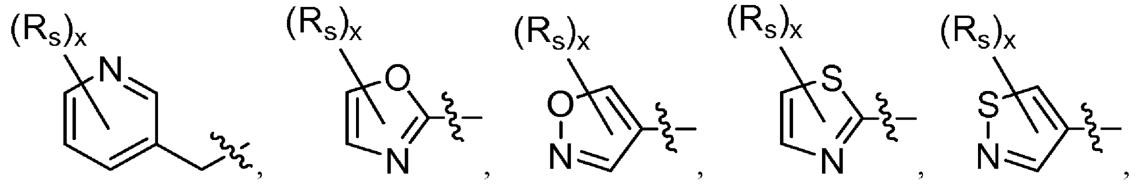


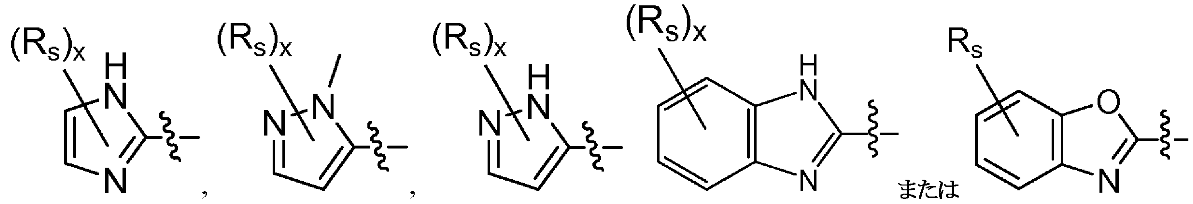
であり、

Ｒ[3]が、







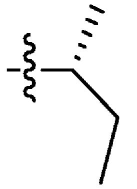


であり、

R_sが、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいC$_{1\sim6}$アルキル（例えば、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CF_2H$、$-CF_3$）、$-O-$（C$_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつｘが、０、１、２、または3であり、

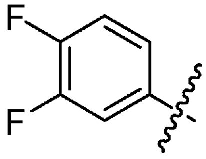
但し、

R^1が、



であるとき、

R^3は、



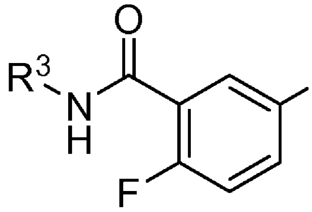
ではない、

実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

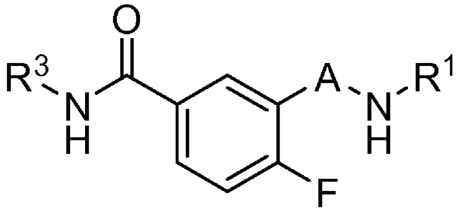
【０４４４】

実施形態２１．

構造：



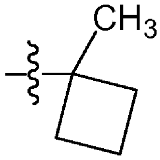
または

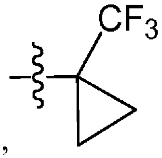


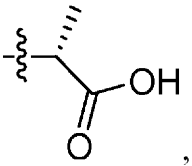
を含み、

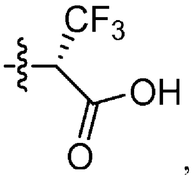
式中：

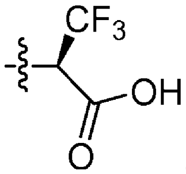
Ｒ[1]が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



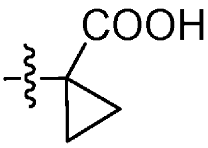
，


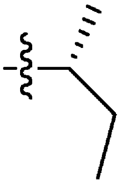
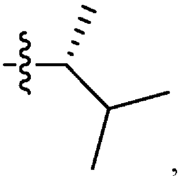
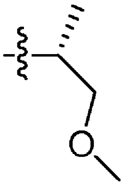
，


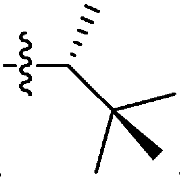
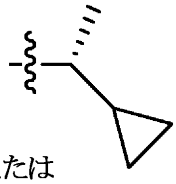
，


，


，

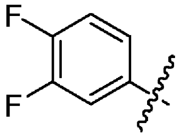


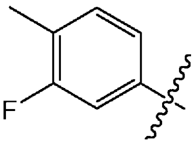
，

，

，


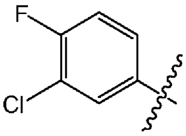
，

，または

，

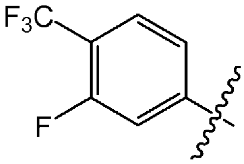
であり、

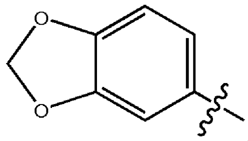
Ｒ[3]が、



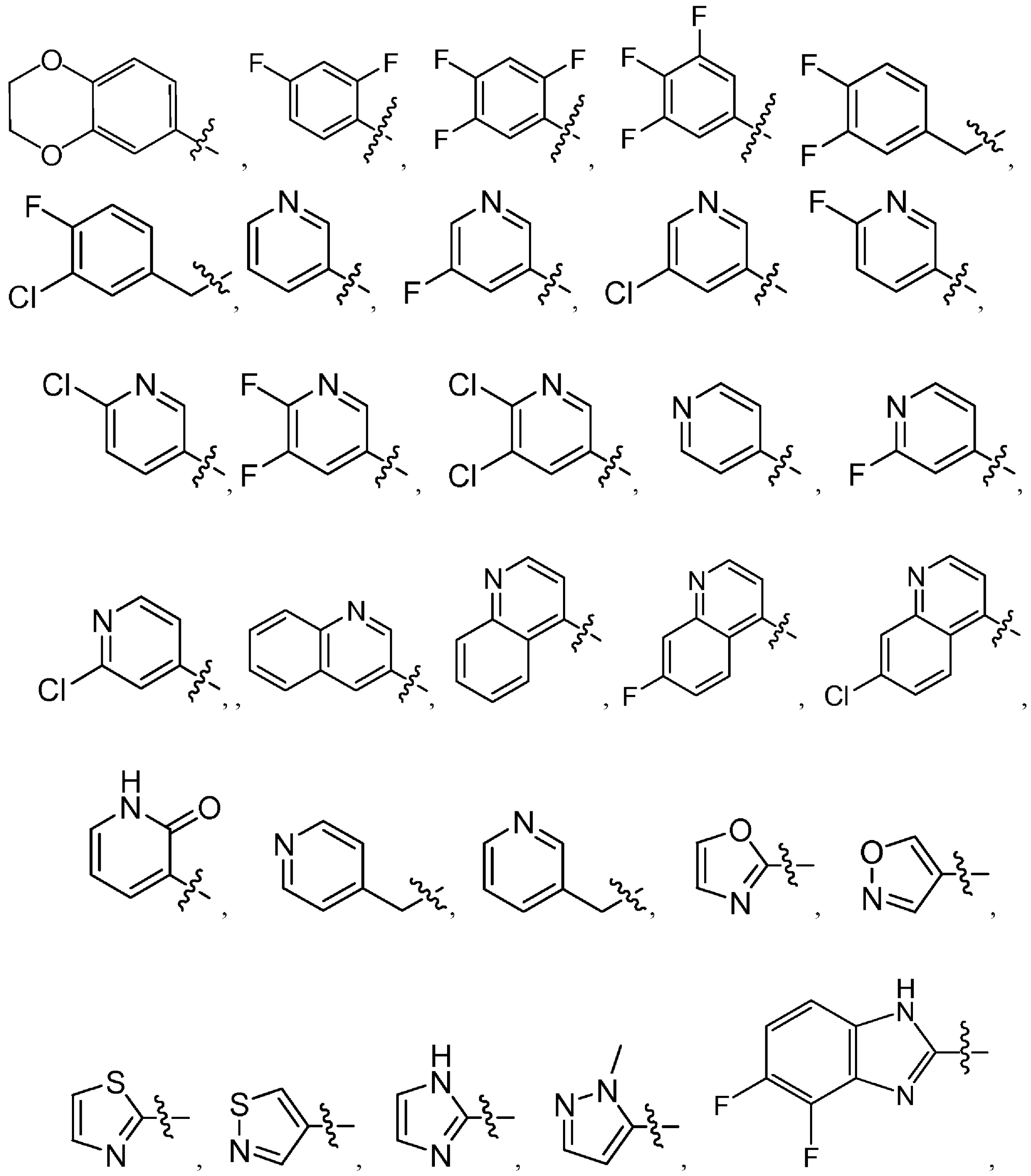
，


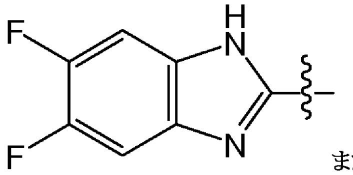
，


，


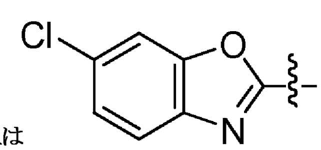
，


，





または

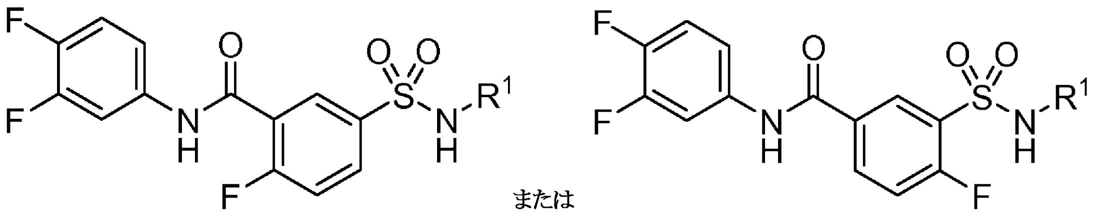


である、
実施形態２０に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

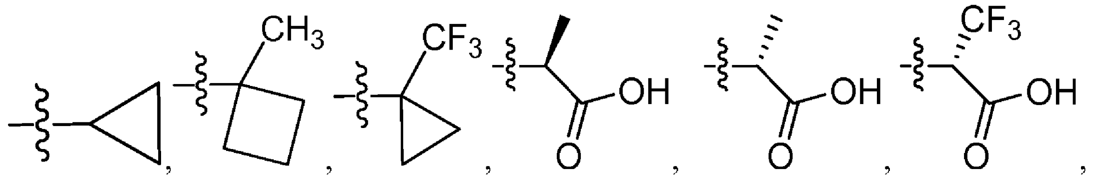
【０４４５】

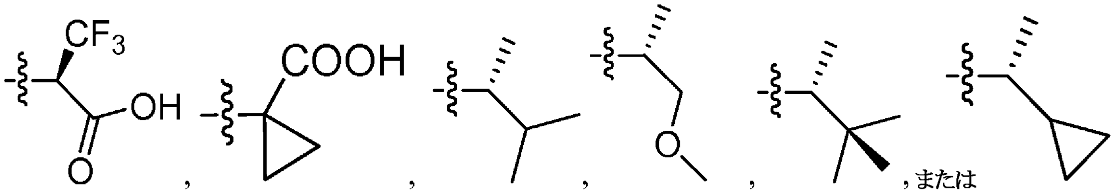
実施形態２２．

構造：

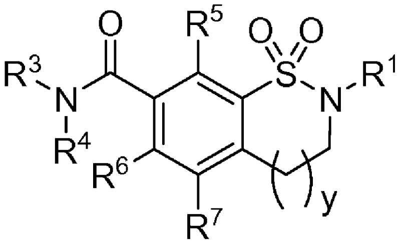


を含み、
式中、Ｒ１が、イソプロピル、ｔ－ブチル、

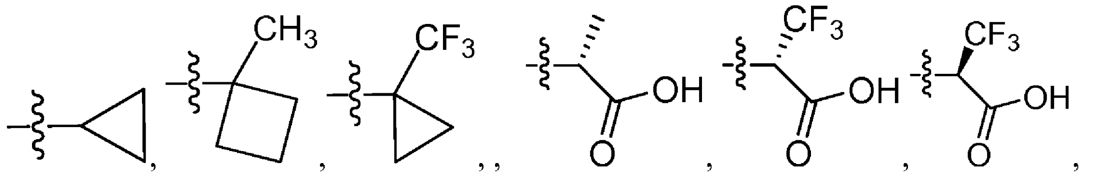


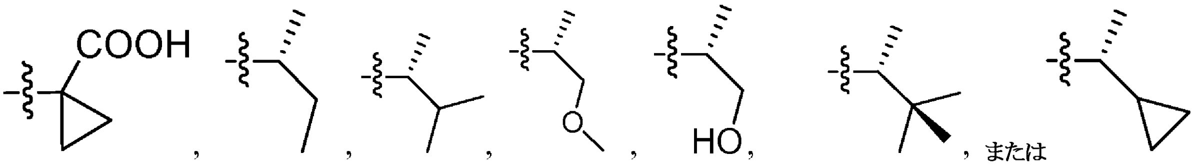


である、
実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４４６】
実施形態２３．
化合物が、構造：

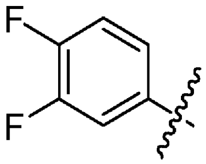


を含み、
式中、ｙが、０、１、または２である、
実施形態２、または実施形態５～１８のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４４７】
実施形態２４．
Ｒ１が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、





であり；
Ｒ３が、



であり；

Ｒ ^{4}、Ｒ ^{5}、およびＲ ^{7} が、Ｈであり；かつ

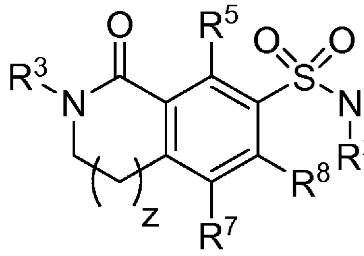
Ｒ ^{6} が、ＨまたはＦである、

実施形態２２に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４４８】

実施形態２５．

化合物が、構造：



を含み、

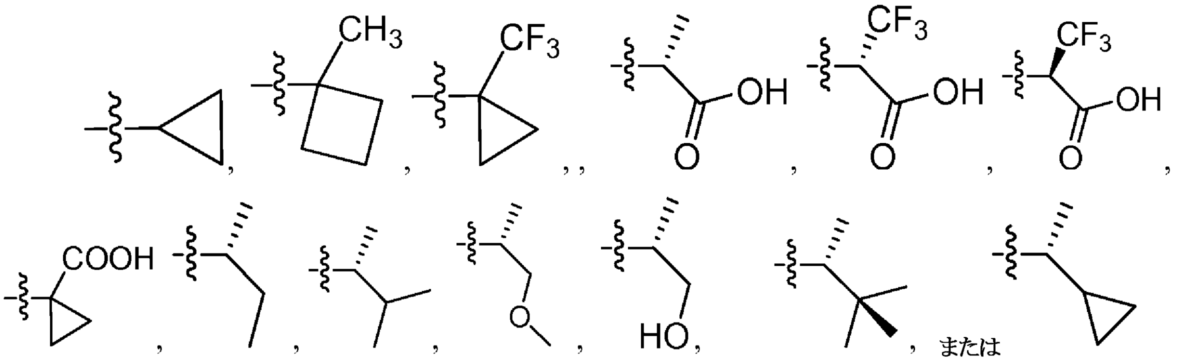
式中、ｚが、０または１である、

実施形態２、または実施形態５～１８のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４４９】

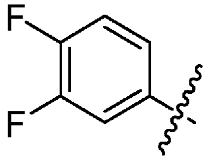
実施形態２６．

Ｒ ^{1} が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



であり；

Ｒ ^{3} が、



であり；

Ｒ ^{5} およびＲ ^{7} が、Ｈであり；かつ

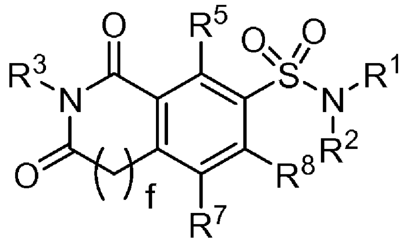
Ｒ ^{8} が、ＨまたはＦである、

実施形態２４に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４５０】

実施形態２７．

化合物が、構造：



を含み、

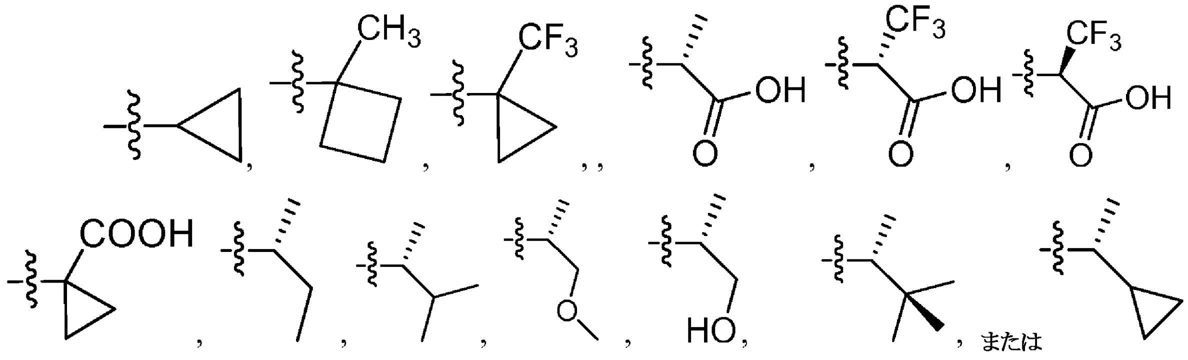
式中、ｆが、０または１である、

実施形態２、および実施形態５～１８のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４５１】

実施形態２８．

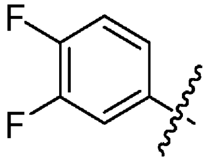
Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



であり；

Ｒ^{2}が、Ｈであり；

Ｒ^{3}が、



であり；

Ｒ^{5}およびＲ^{7}が、Ｈであり；かつ

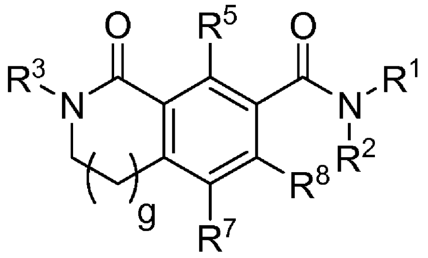
Ｒ^{8}が、ＨまたはＦである、

実施形態２６に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【０４５２】

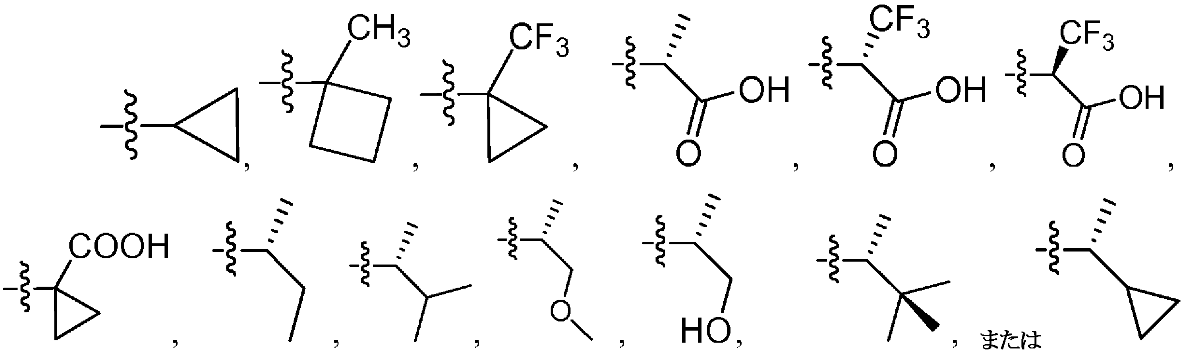
実施形態２９．

化合物が、構造：

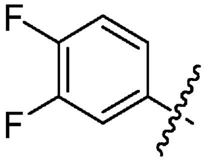


を含み、

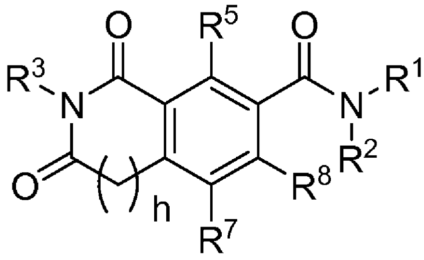
式中、ｇが、０または１である、
実施形態３、または実施形態６～１９のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４５３】
実施形態３０．
　Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、



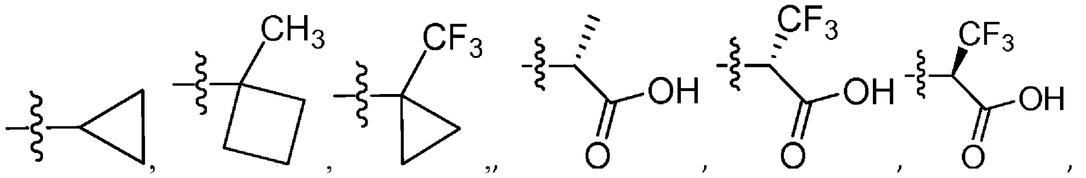
であり；
　Ｒ^{2}が、Ｈであり；
　Ｒ^{3}が、

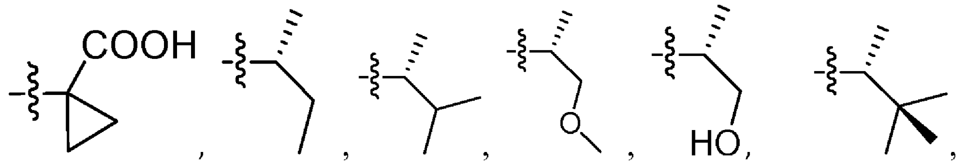


であり；
　Ｒ^{5}およびＲ^{7}が、Ｈであり；かつ
　Ｒ^{8}が、ＨまたはＦである、
実施形態２９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４５４】
実施形態３１．
　化合物が、構造：

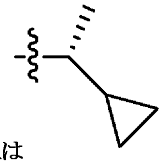


を含み、
式中、ｈが、０または１である、
実施形態３、または実施形態６～１９のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４５５】
実施形態３２．
　Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、





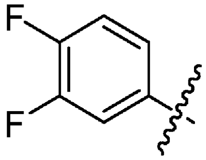
，または



であり；

Ｒ ^{2} が、Ｈであり；

Ｒ ^{3} が、



であり；

Ｒ ^{5} およびＲ ^{7} が、Ｈであり；かつ

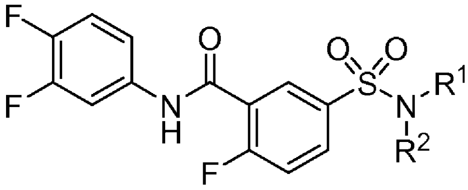
Ｒ ^{8} が、ＨまたはＦである、

実施形態３１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

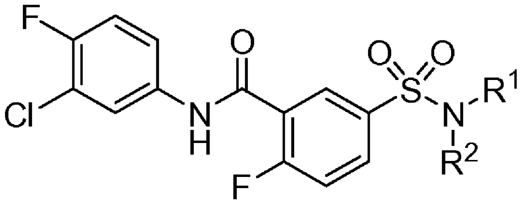
【０４５６】

実施形態３３．

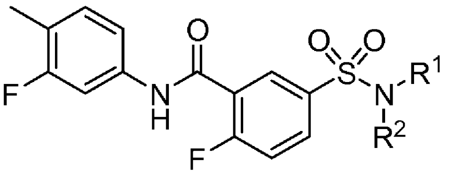
化合物が以下：



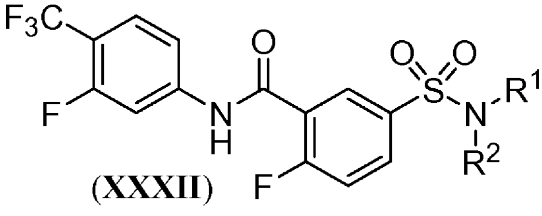
(XXIX) ,



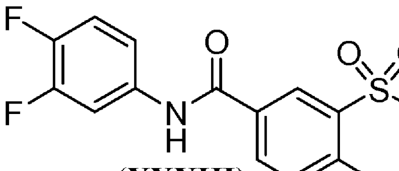
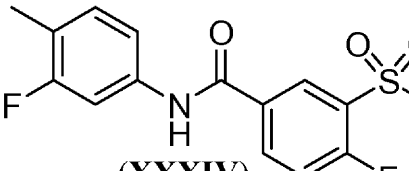
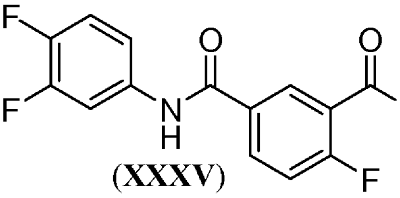
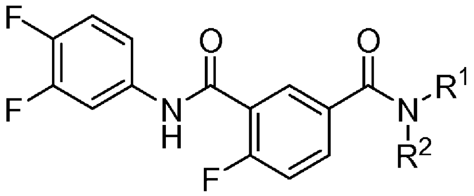
(XXX) ,



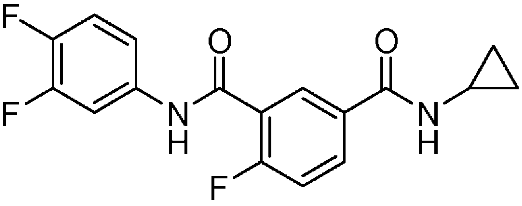
(XXXI) ,



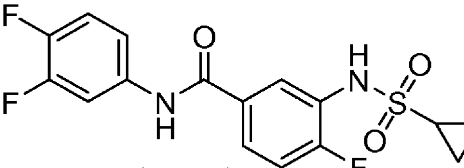
(XXXII) ,


(XXXIII)
,

(XXXIV)
,

(XXXV)
,

(XXXVI)

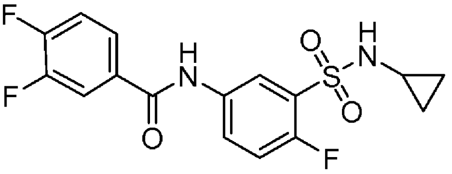
のいずれか１つの構造を含む、
実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。
【０４５７】
実施形態３４．
　化合物が、式（ＸＸＩＩ）の構造：


(XXII)

を含む、実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４５８】
実施形態３５．
　化合物が、式（ＸＸＩＩＩ）の構造：


(XXIII)

を含む、実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４５９】
実施形態３６．
　化合物が、式（ＸＸＩＶ）の構造：


(XXIV)

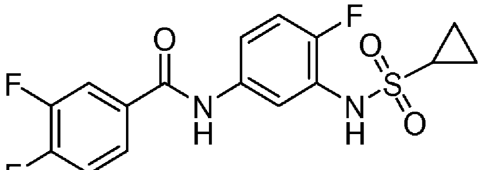
を含む、実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許

容される塩。

【０４６０】

実施形態３７．

化合物が、式（ＸＸＶ）の構造：



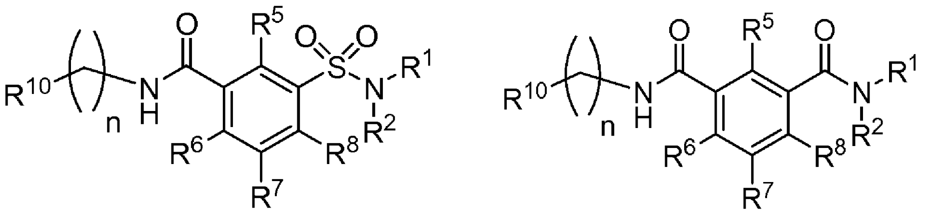
(XXV)

を含む、実施形態１に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４６１】

実施形態３８．

式（ＩＩＩ）または式（ＶＩＩＩ）の構造：



(III) (VIII)

（式中：

Ｒ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；Ｒ^{1}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルコキシド、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{2}が、水素および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；Ｒ^{2}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または

Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合している原子と一緒になって、３～１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；かつ

Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、および

ＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；

Ｒ^{8}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；または

Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、置換されていてもよい環を形成し；かつ

Ｒ^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル、および置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{10}が、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから成る群から選択され；かつ

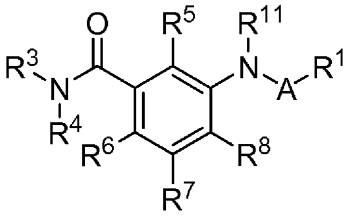
ｎが、０または１である）

を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。

【０４６２】

実施形態３９．

式（ＸＩ）の構造：



(XI)

（式中：

Ｒ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；Ｒ^{1}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシド、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{3}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルキルヘテロアリール；および置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

Ｒ^{4}が、水素および置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；

Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは

N（R^{9}）$_{2}$も含み得；

R^{6}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯR^{9}から成る群から選択され；R^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはN（R^{9}）$_{2}$も含み得；または

R^{4}およびR^{6}が、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、１つのカルボニルを含んでもよく２つのカルボニルを含んでもよい、置換されていてもよい炭素環式または複素環式環を形成し；

R^{7}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$ハロアルキル、ＯR^{9}から成る群から選択され；R^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはN（R^{9}）$_{2}$も含み得；

R^{8}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯR^{9}から成る群から選択され；R^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはN（R^{9}）$_{2}$も含み得；

R^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいC$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいC$_{3～7}$シクロアルキル、および置換されていてもよいC$_{1～6}$ハロアルキルから成る群から選択され；R^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；かつ

R^{11}が、水素、置換されていてもよいC$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいC$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいC$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択される）

を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。

【０４６３】

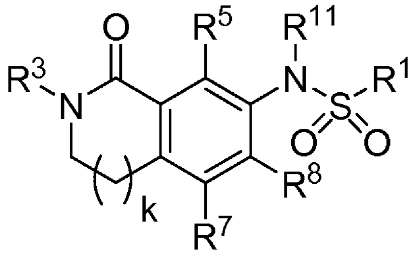
実施形態４０．

ＡがＳＯ$_{2}$である、実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４６４】

実施形態４１．

化合物が、式（ＸＩＩＩ）の構造：



(XIII)

を含み、

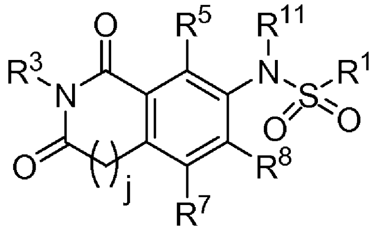
式中、ｋが、０または１である、

実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４６５】

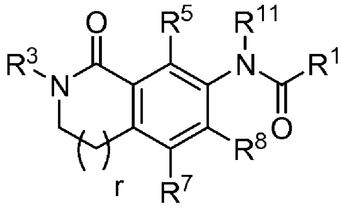
実施形態４２．

化合物が、式（ＸＩＶ）の構造：



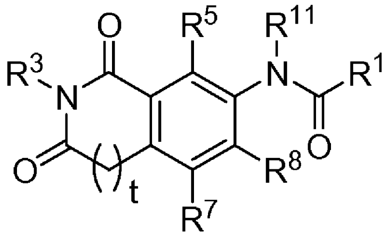
(XIV)

を含み、
式中、ｊが、０または１である、
実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４６６】
実施形態４３．
　Ａが、カルボニル、ＣＯである、実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４６７】
実施形態４４．
　化合物が、式（ＸＶＩ）の構造：



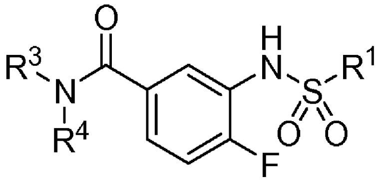
(XVI)

を含み、
式中、ｒが、０または１である、
実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４６８】
実施形態４５．
　化合物が、式（ＸＶＩＩ）の構造：



(XVII)

を含み、
式中、ｔが、０または１である、
実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４６９】
実施形態４６．
　化合物が、式ＸＸＸＸＶＩＩの構造：



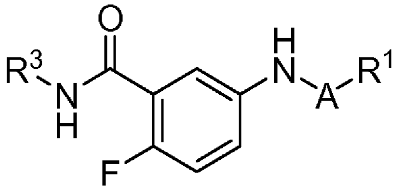
(XXXXVII)

を含む、実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

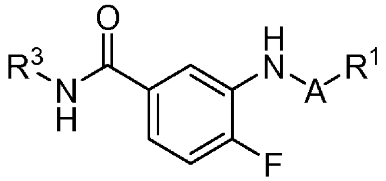
【０４７０】

実施形態４７．

化合物が以下：



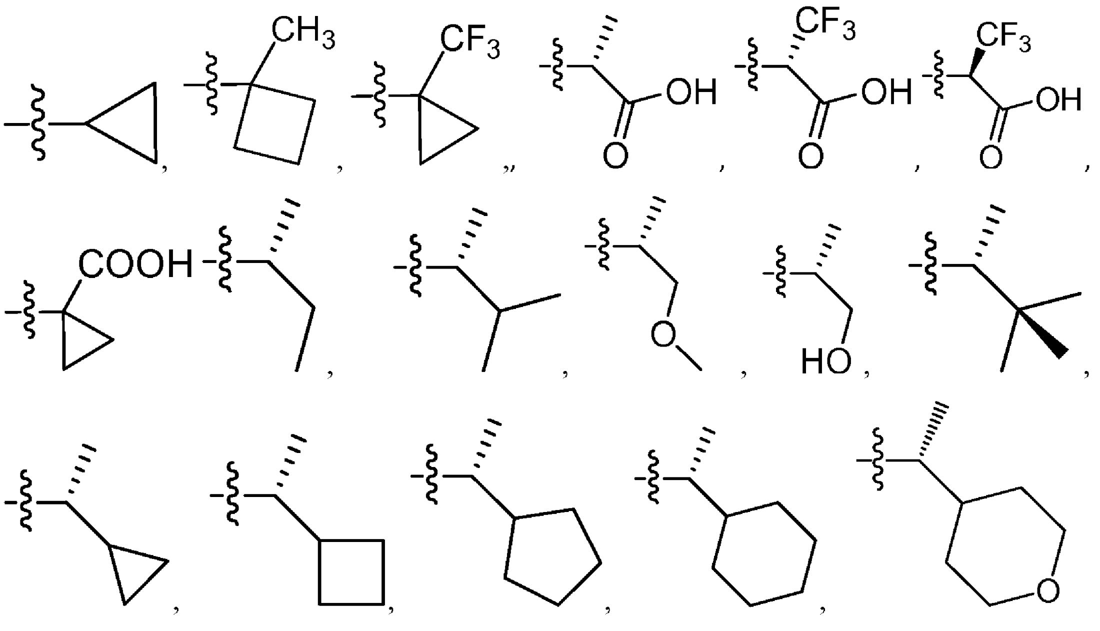
または



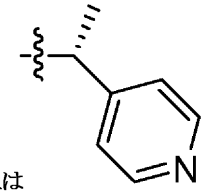
の構造を含み、

式中：

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、

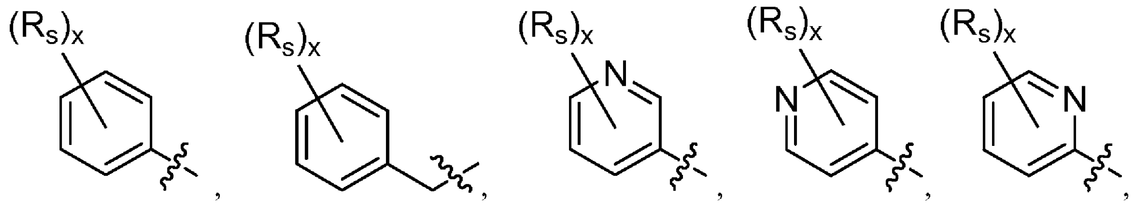
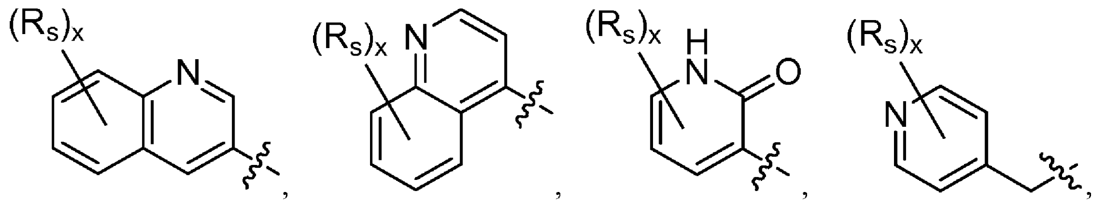
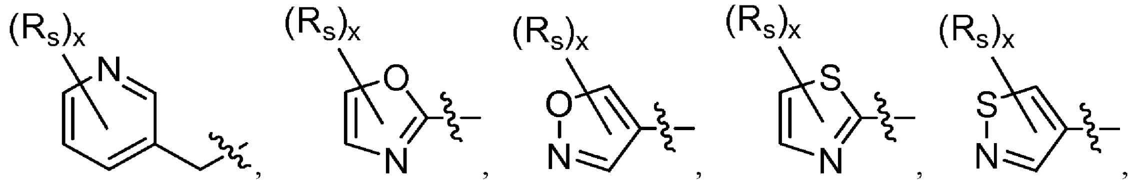
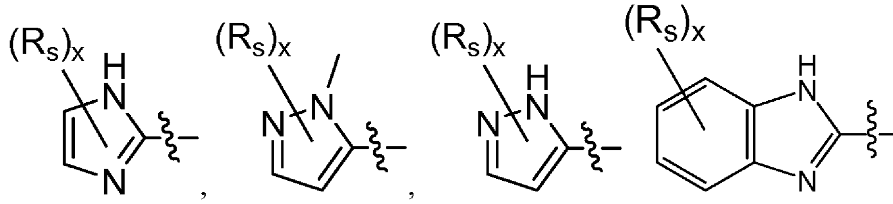


,または

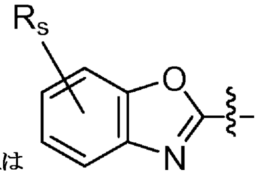


であり、

Ｒ^{3}が、

または



であり、

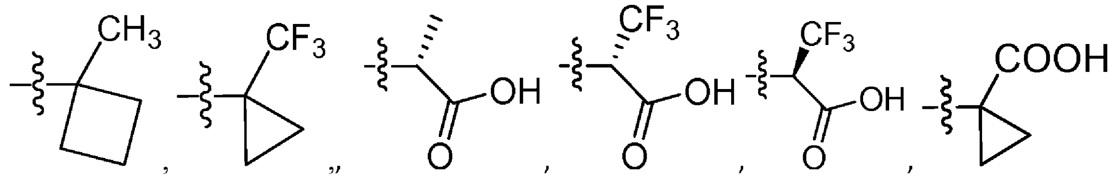
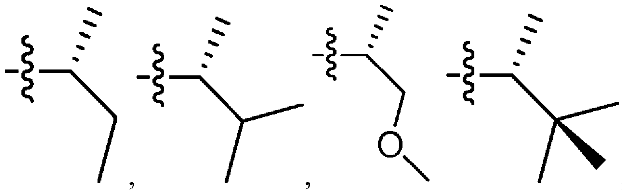
Ｒ$_{s}$が、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよいＣ$_{1\sim6}$アルキル（例えば、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$）、－Ｏ－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつｘが、０、１、２、または３である、

実施形態３９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

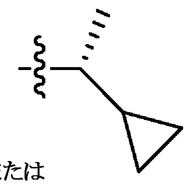
【０４７１】

実施形態４８．

Ｒ^{1}が、

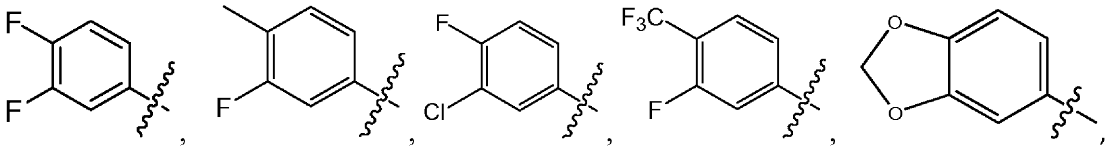



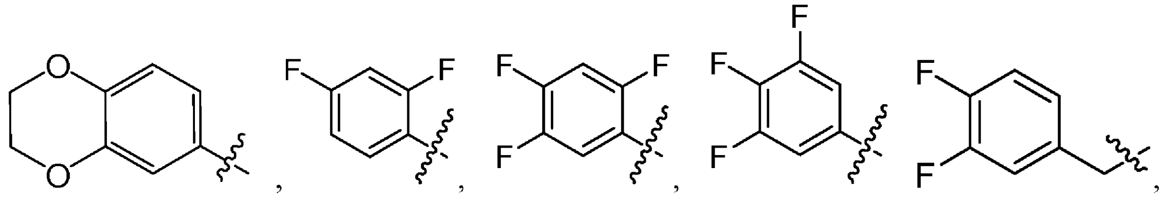
または

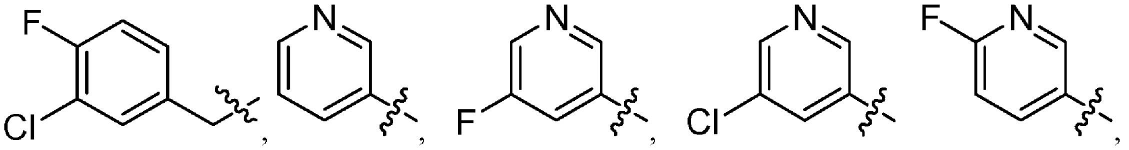


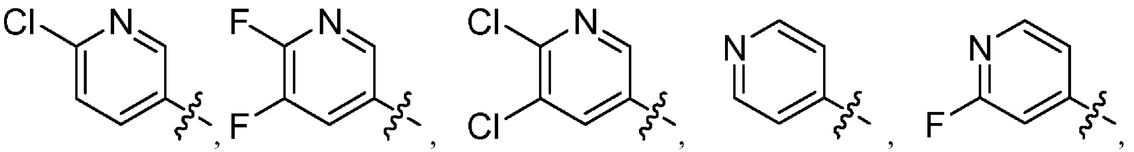
であり、

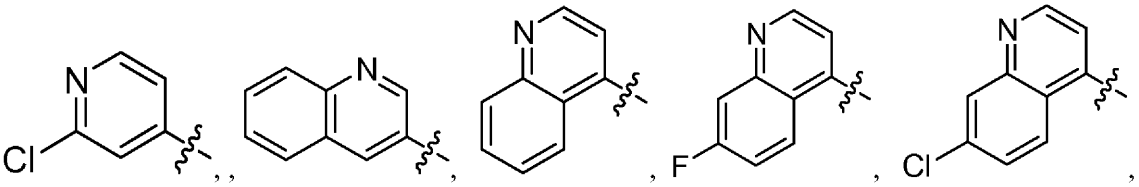
Ｒ^{3}が、

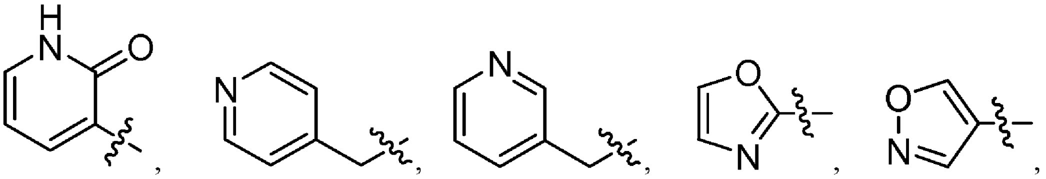


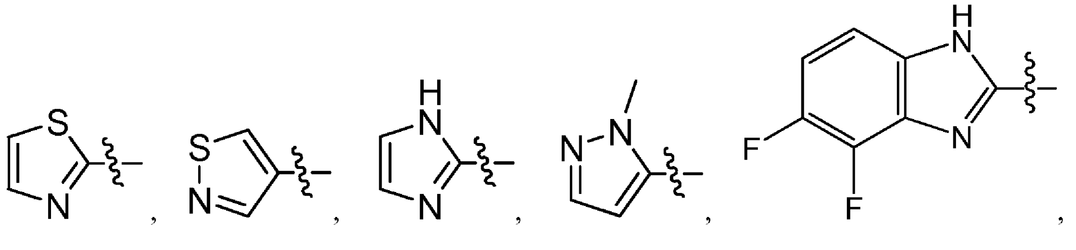


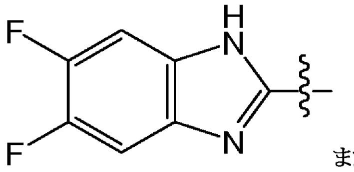
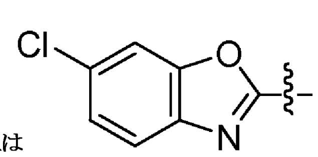










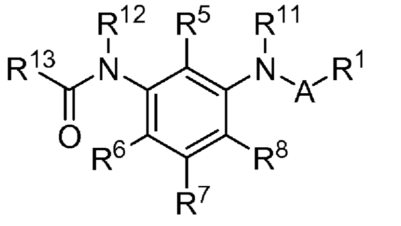

または


である、
実施形態４７に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４７２】

実施形態４９．

式（ＸＶＩＩＩ）の構造：



(XVIII)

（式中：

Ａが、ＳＯ$_2$およびＣＯから成る群から選択され；

Ｒ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；Ｒ^{1}は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３～７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～8}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルコキシド、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{5}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{6}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、ＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{7}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

Ｒ^{8}が、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^9）$_2$も含み得；

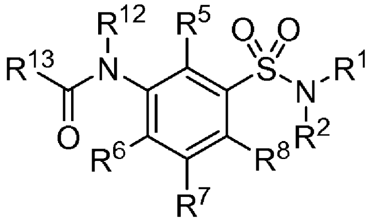
Ｒ^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキル、および置換されていてもよいＣ$_{1～6}$ハロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；かつ

Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ

Ｒ^{13}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される）

を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容され

る塩。
【０４７３】
実施形態５０．
　ＡがSO_2である、実施形態４９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４７４】
実施形態５１．
　Ａが、カルボニル、ＣＯである、実施形態４９に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。
【０４７５】
実施形態５２．
　式（ＸＸＩ）の構造：



(XXI)

（式中：
　R^1が、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいベンジルから成る群から選択され；R^1は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい３〜７員シクロヘテロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim8}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシ、置換されていてもよいアミン、置換されていてもよいアミジン、置換されていてもよいカルボキシアミン、置換されていてもよいカルボキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシド、－SO_2－$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；
　R^2が、水素および置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキルから成る群から選択され；R^2は、選択的に、または追加的に適宜、置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環も含み得；または
　R^1およびR^2が、それらが結合している原子と一緒になって、３〜１０個の原子を有する置換されていてもよい複素環（二環式またはアダマンチル構造を含む）を形成し；
　R^5が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^5は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
　R^6が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、およびOR^9から成る群から選択され；R^6は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
　R^7が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、OR^9から成る群から選択され；R^7は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたは$N(R^9)_2$も含み得；
　R^8が、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$直鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$分岐鎖アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、および

ＯＲ^{9}から成る群から選択され；Ｒ^{8}は、選択的に、または追加的に適宜、シアノまたはＮ（Ｒ^{9}）$_{2}$も含み得；または

Ｒ^{2}およびＲ^{8}が、それらが結合している原子と一緒になって、５～６個の原子を有する、置換されていてもよい環を形成し；

Ｒ^{9}が、各存在において、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；Ｒ^{9}は、選択的に、または追加的に適宜、各存在において、独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールも含み得；

Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$直鎖アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$分岐鎖アルキル、および置換されていてもよいＣ$_{3～7}$シクロアルキルから成る群から選択され；かつ

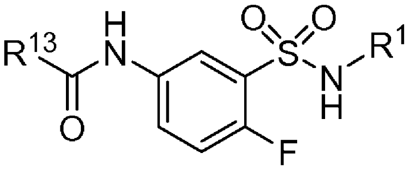
Ｒ^{13}が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいアルキルアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいアルキルヘテロアリールから成る群から選択される）

を含む、化合物、もしくは鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩。

【０４７６】

実施形態５３．

化合物が、式ＸＸＸＸＶＩＩＩの構造：



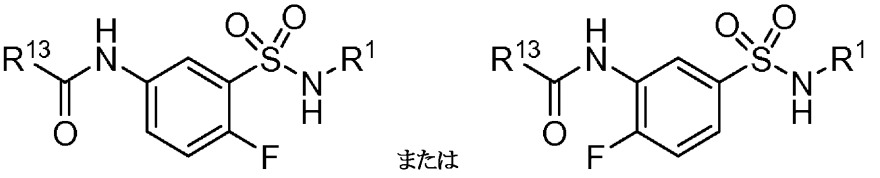
(XXXXVIII)

を含む、実施形態５２に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４７７】

実施形態５４．

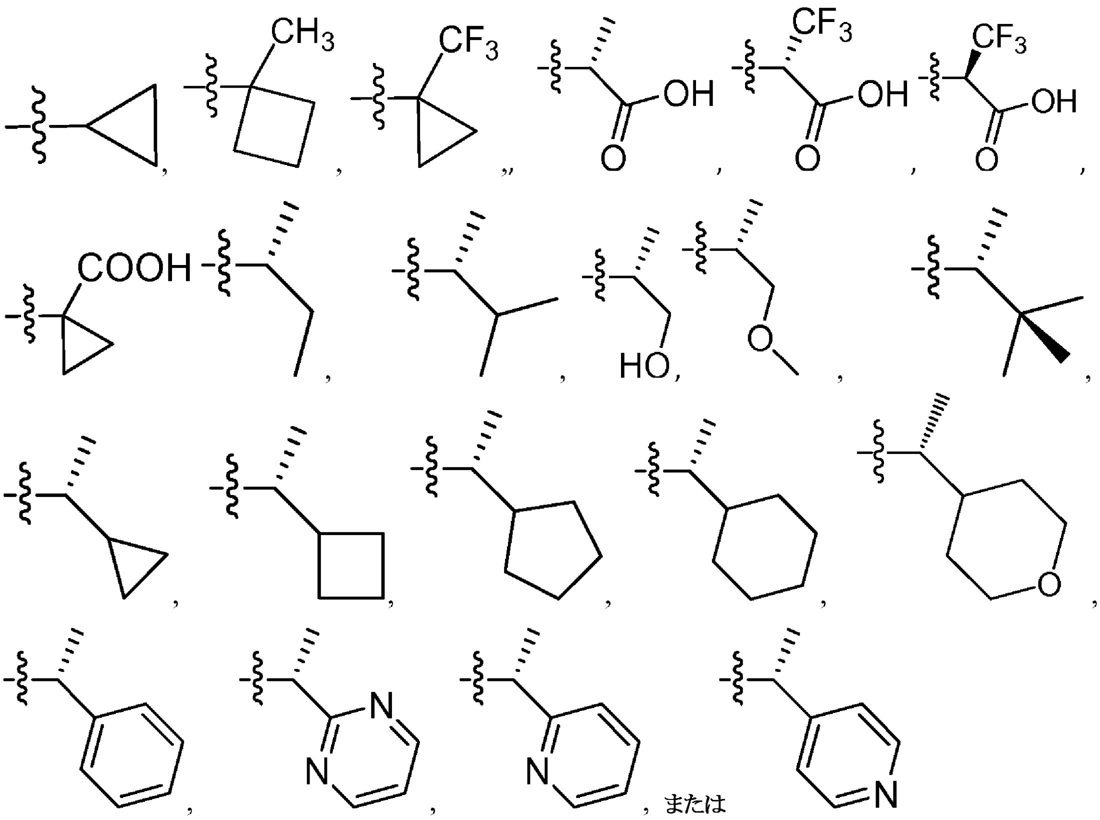
化合物が以下：



の構造を含み、

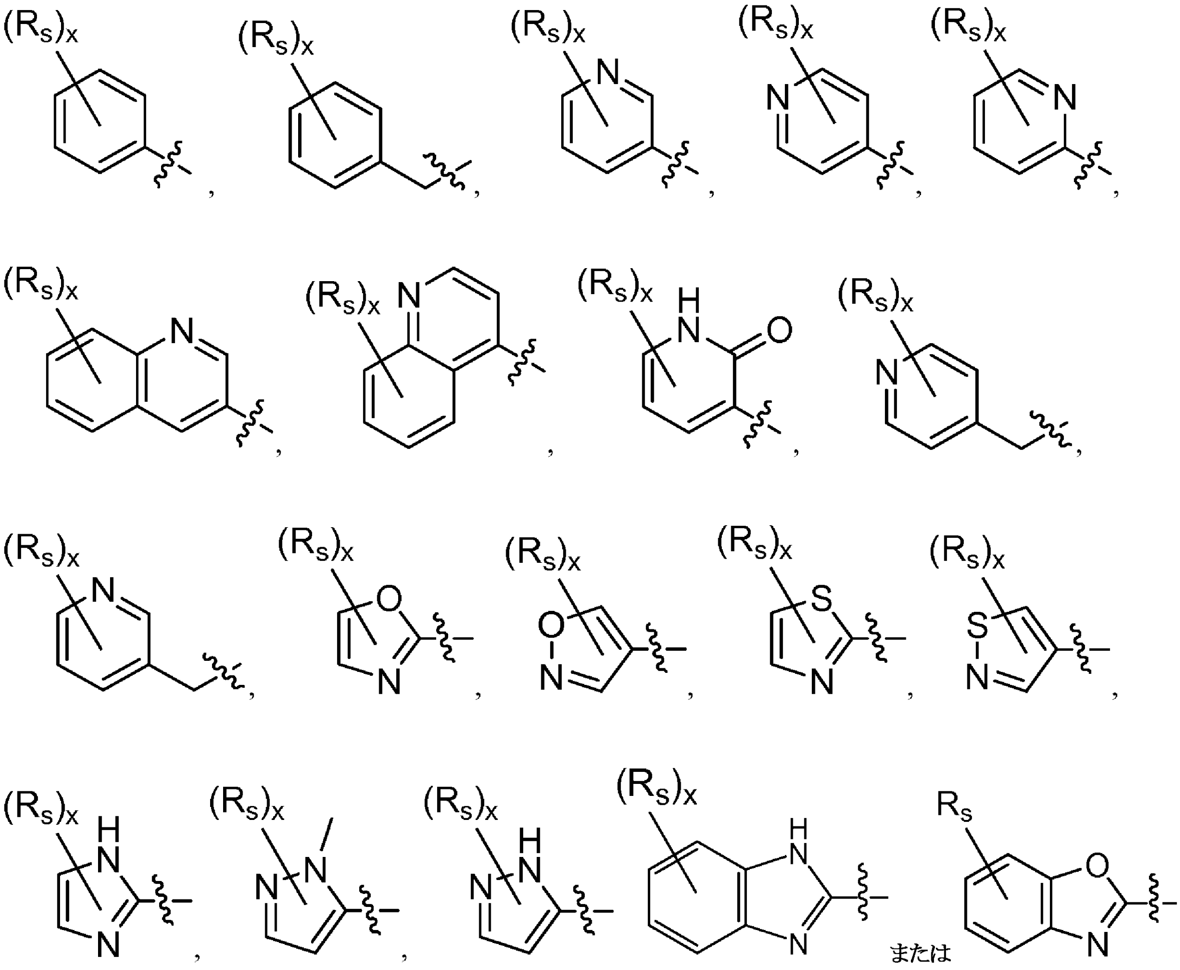
式中：

Ｒ^{1}が、イソプロピル、ｔ－ブチル、



であり、

R[13]が、



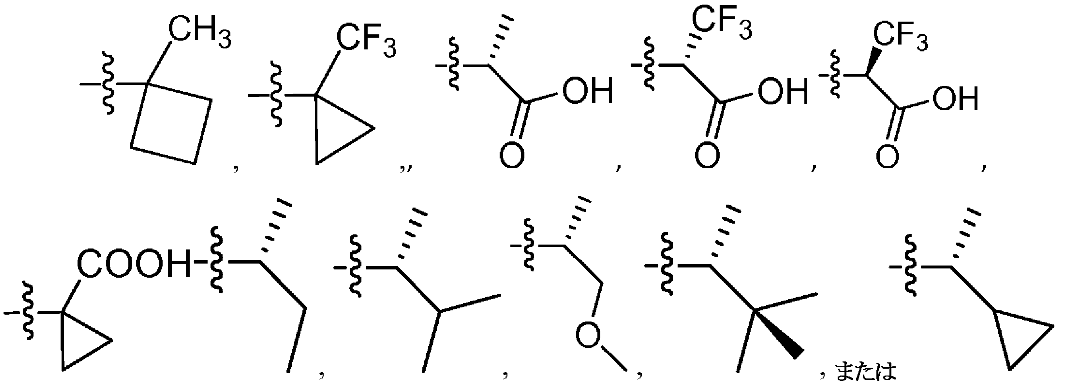
であり、

R_sが、各存在において、独立して、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシル、フッ素化されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル（例えば、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CF_2H$、$-CF_3$）、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$アルキル）であるか、または、２つが一緒になる場合、縮合環式もしくは複素環式部分を形成し；かつｘが、０、１、２、または３である、
実施形態５３に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４７８】

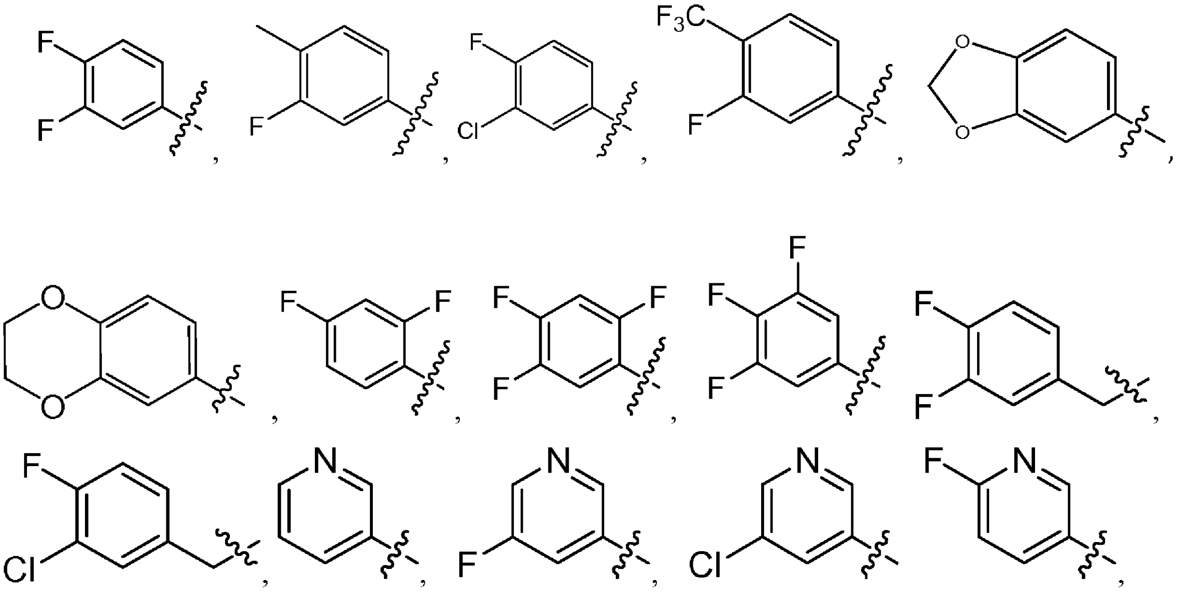
実施形態５５．

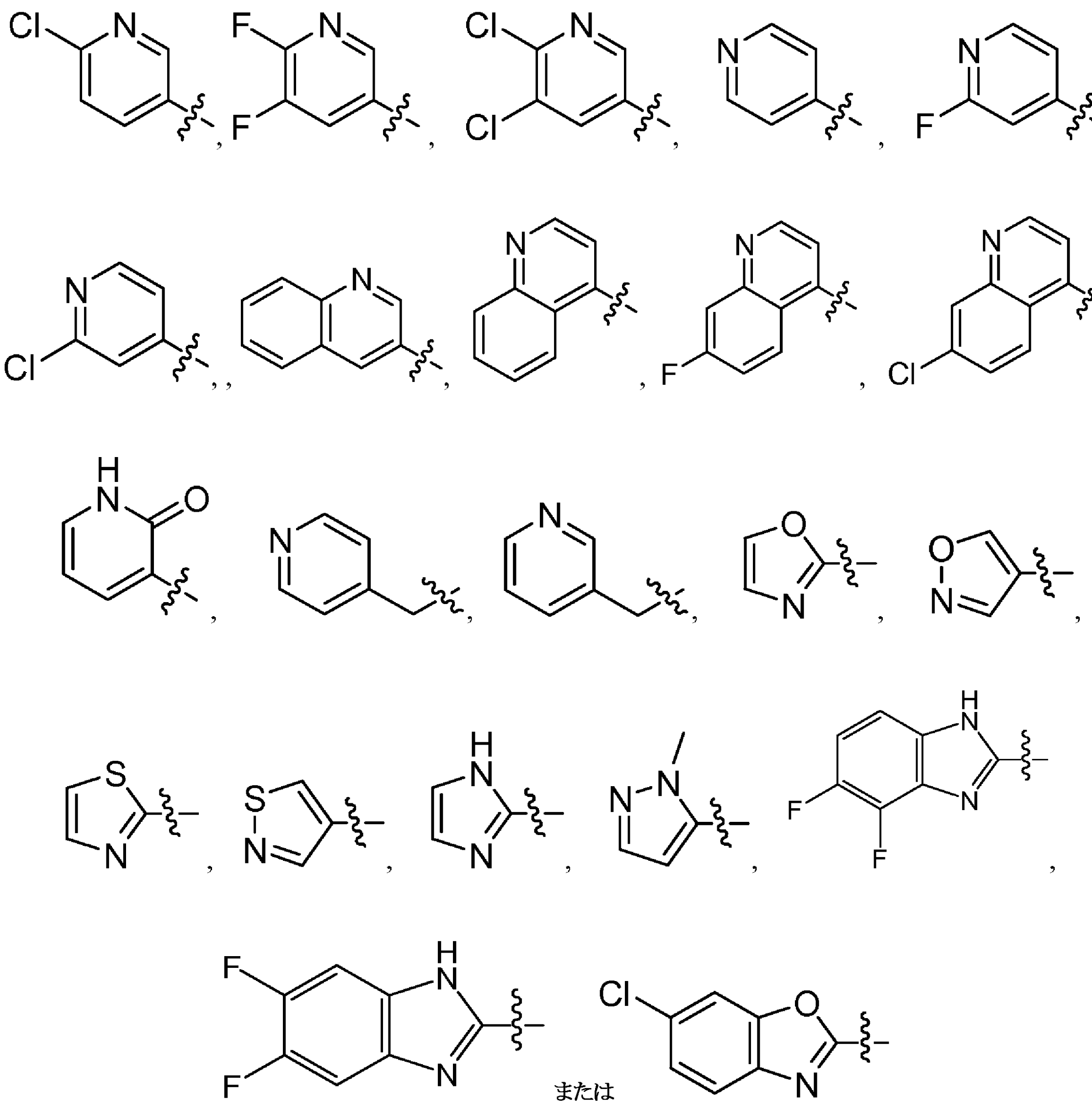
R^1が、



であり、

R^{13}が、





である、実施形態５４に記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩。

【０４７９】

実施形態５６．

　実施形態１～５５のいずれか１つに記載の化合物、または本明細書内で列挙されたいずれかの化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【０４８０】

実施形態５７．

　プレゲノムＲＮＡカプシド形成が関与する疾病を治療する方法であって、前述の方法が、有効な量の実施形態１～５５のいずれか１つに記載の少なくとも１つの化合物または実施形態５６に記載の組成物を、かかる治療を必要としている患者に投与する段階を含む、方法。

【０４８１】

実施形態５８．

　プレゲノムＲＮＡカプシド形成が関与する疾病が、Ｂ型肝炎ウイルス感染症である、実施形態５７に記載の方法。

【０４８２】

実施形態５９．

　Ｂ型肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、前述の方法が、有効な量の請求実施形態１～５５のいずれか１つに記載の少なくとも１つの化合物もしくは本明細書中で列挙

されたいずれかの個々の化合物または実施形態５６に記載の組成物を、かかる治療を必要としている患者に投与する段階を含む、方法。

【０４８３】

実施形態６０．

治療が、肝硬変および肝細胞がんを含む肝疾患に関連する病態を管理または改善する、実施形態５９に記載の方法。

【０４８４】

実施形態６１．

ウイルスの複製、形態形成、または複製と形態形成の両方を抑制する方法であって、実施形態１～５５のいずれか１つに記載の化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩、あるいは実施形態５６に記載の組成物を、それを必要としている患者に投与する段階を含む、方法。

【０４８５】

実施形態６２．

化合物、または薬学的に許容可能な塩が、１つ以上の追加の治療薬と併用して、投与される、実施形態５７～６１のいずれか１つに記載の方法。

【０４８６】

実施形態６３．

追加の治療薬が、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシドアセンブリー調節剤、５逆転写酵素阻害剤、ＴＬＲアゴニスト、または機序が明白または不明である薬剤、あるいはその組み合わせを含む、実施形態６２に記載の方法。

【０４８７】

実施形態６４．

追加の治療薬が、インターフェロンα２ａもしくは２ｂまたはペグ化インターフェロンα２ａ、α２ｂ、λなどの修飾インターフェロンなどのインターフェロン類；あるいはＴＬＲ７アゴニストまたはＴＬＲ９アゴニストなどのＴＬＲ調節剤、あるいはウイルス侵入もしくは変異を遮断、またはヌクレオシドもしくはヌクレオチドもしくは非ヌクレオシ（チ）ドポリメラーゼ阻害剤などのＨＢＶポリメラーゼを標的にする抗ウイルス剤、および他の必須ウイルスタンパク質またはＨＢＶ複製もしくは存続に必要な宿主タンパク質の機能を中断する薬剤を含む、機序が明白または不明である薬剤に属する生物学的薬剤を含む、免疫調節剤または免疫刺激剤療法を含む、実施形態６２に記載の方法。

【０４８８】

実施形態６５．

逆転写酵素阻害剤が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ｄｄＡ、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アプリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノフォビル、アデフォビル、ＰＭＰＡ、シドフォビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビリンの少なくとも１つを含む、実施形態６２に記載の方法。

【０４８９】

実施形態６６．

ＴＬＲアゴニストが、ＳＭ３６０３２０（９－ベンジル－８－ヒドロキシ－２－（２－メトキシエトキシ）アデニン）またはＡＺＤ８８４８（［３－（｛［３－（６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）プロピル］［３－（４－モルホリニル）プロピル］アミノ｝メチル）フェニル］酢酸メチル）を含む、実施形態６２に記載の方法。

【０４９０】

実施形態６７．

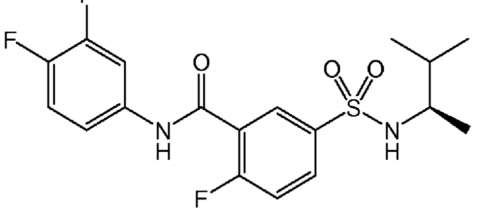
化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療薬が、同時に処方される、

同時に投与される、または同時に処方および同時に投与の両方である、実施形態６０～６６のいずれか１つに記載の方法。
【０４９１】
実施形態６８．
化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療薬が、個別に処方される、個別に投与される、または個別に処方および個別に投与の両方である、実施形態６０～６４のいずれか１つに記載の方法。
【０４９２】
実施形態６９．
本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩の投与が、予防的措置を必要とする個体のＨＢＶ感染の予防的措置で同様な結果を達成するのに必要な少なくとも１つの追加の治療薬単独の投与と比較して、より低用量または低頻度で追加の治療薬の投与を可能にする、実施形態５７～６８のいずれか１つに記載の方法。
【０４９３】
実施形態７０．
化合物、または薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量の投与の前に、患者が、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリー調節剤、機序が明白または不明である抗ウイルス化合物、あるいはその組み合わせに対して治療抵抗性であると知られている、実施形態５７～６９のいずれか１つに記載の方法。
【０４９４】
実施形態７１．
化合物、または薬学的に許容可能な塩の投与が、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリー調節剤、機序が明白または不明である抗ウイルス化合物、あるいはその組み合わせの投与と比較して、個体のウイルス量を大幅に減少させる、実施形態５７～７０のいずれか１つに記載の方法。
【実施例】
【０４９５】
次の実施例は、本開示内に記載された概念のいくつかを例証するために提供される。各実施例は、組成物、調製方法および使用の具体的な個々の実施形態を提供すると考えられるが、どの実施例も、本明細書に記載のより一般的実施形態を限定するものと考えるべきでない。
【０４９６】
次の実施例では、使用される数（例えば、量、温度など）に関して、正確さを確保するように努力したが、いくらかの実験誤差および偏差が、考慮されるべきである。特に指示しない限り、温度は、摂氏温度であり、圧は、大気圧またはほぼ大気圧である。
【０４９７】
以下の実施例は、本開示の代表的な化合物の調製の限定されない方法を提供する。熟練者は、本発明のさらなる化合物を調製するために、いかに、当業者に公知の適当な試薬、出発物質および精製方法に置き換えるかが分かるだろう。
【０４９８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、300 MHz INOVA VARIAN分光計で、記録した。化学シフト値は、ｐｐｍで得、ＴＭＳ（テトラメチルシラン）に対する内部標準として表す。ピークパターンを、次のように示す：ｂ、ブロード；ｓ、一重線；ｄ、二重線；ｔ、三重線；ｑ、四重線；ｑｉｎｔ、五重線；ｍ、多重線；ｄｄ、二重線の二重線；およびｄｔ、三重線の二重線。結合定数（Ｊ）を、ヘルツ（Ｈｚ）で報告する。質量スペクトルを、1200 Aligent LC-MS分析計（ＥＳ－ＡＰＩ、ポジティブ）で得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを、シリカゲル１００～２００メッシュ上で実施し、溶離液は、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物、またはメタノールおよびジクロロメタンの混合物であった。分析用ＨＰ

ＬＣを、Agilent, ZORBAX SB-C18カラムおよびＵＶ検出（２１０ｎｍ）を装備したAgilent 1100 HPLC装置で実行した。

【０４９９】

実施例１：一般的手順Ａ



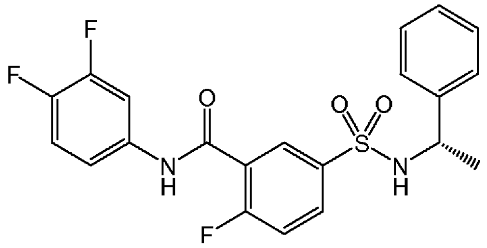
（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：５－クロロスルホニル－２－フルオロ安息香酸（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液（０℃）に、ＮＥｔ$_3$（１２５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－（－）－２－アミノ－３－メチルブタン（５４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、２０分間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。物質を、さらに精製しないで使用した。

【０５００】

前工程からの物質に、塩化チオニル（２ｍＬ）を添加し、この混合物を、還流させながら、２時間加熱した。混合物を濃縮して、残渣を、ＴＨＦ（１ｍＬ）で処理した。この溶液を、ＮＥｔ$_3$（１４４ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）および３，４－ジフルオロアニリン（６０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液（０℃）に添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１６時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、希ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（２０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として、所望の生成物（４４ｍｇ、３工程で１８％）を得た。

MS: M+H$^+$ 401. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d$_4$): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.26 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 6H)

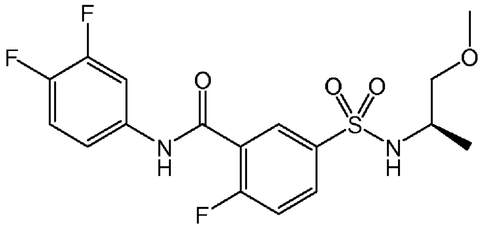
【０５０１】



（Ｓ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－フェニルエチル）スルファモイル）ベンズアミド：（Ｓ）－（＋）－１－メチル－ベンジルアミン（７５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ａに従い、オフホワイトの固体として、所望の生成物（１０６ｍｇ、３工程で３９％）を得た。

MS: M+H$^+$ 435. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.41 (dd, J = 2.6, 7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.78-7.71 m, 2H), 7.20-7.05 (m, 9H), 5.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.56 (dq, J = 6.7, 7.0 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

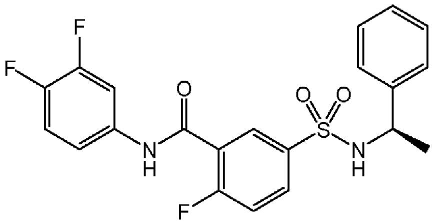
【０５０２】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：（Ｒ）－（－）－１－メトキシ－２－アミノプロパン・ＨＣｌ（７８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ａに従い、オフホワイトの固体として、所望の生成物（６０ｍｇ、３工程で２４％）を得た。

MS: M+H$^+$ 403. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (dd, *J* = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.36-7.7.11 (m, 3H), 5.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 5H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H)

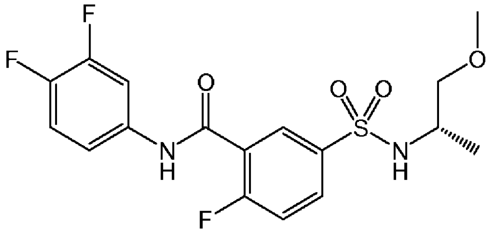
【０５０３】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－フェニルエチル）スルファモイル）ベンズアミド：（Ｒ）－（－）－１－メチル－ベンジルアミン（７５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ａに従い、オフホワイトの固体として、所望の生成物（１３６ｍｇ、３工程で５１％）を得た。

MS: M+H$^+$ 436. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (dd, *J* = 2.6, 7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.9 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.26-7.03 (m, 8 H), 5.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (dq, *J* = 6.7, 7.0 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H)

【０５０４】

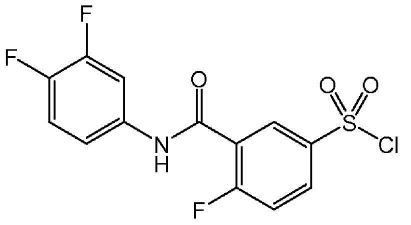


（Ｓ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド。（Ｓ）－（－）－１－メトキシ－２－アミノプロパン（５５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ａに従い、白色固体として、所望の生成物（６４ｍｇ、３工程で２６％）を得た。MS:M+H$^+$403。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 8.22 (dd, *J* = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.47-7.20 (m, 3H), 3.49-3.73 (m, 1H), 3.32-3.15 (m, 5H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

【０５０５】

実施例２：一般的手順Ｂ



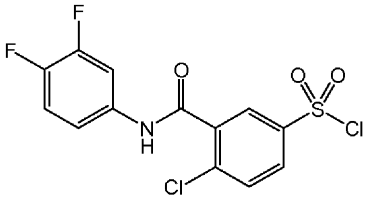
塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル：５－クロロスルホニル－２－フルオロ安息香酸（１．００ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（３．５ｍＬ）、および１，２－ジクロロエタン（３．５ｍＬ）の混合物を、還流させながら、１時間加熱した。反応物を濃縮し、それから、残渣を、トルエン（５ｍＬ）で処理して、それから、混合物を濃縮した。粗物質を、さらに精製しないで使用した。

【０５０６】

３，４－ジフルオロアニリン（０．５５ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に、前工程の物質を添加した。反応物を、１６時間撹拌して、それから、濾過した。濃縮した濾液を、シリカカラム（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、白色固体として所望の生成物（０．３８ｇ、２７％）を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ10.72 (s, 1H), 7.90-7.7.72 (m, 2H), 7.46-7.26 (m, 4H)

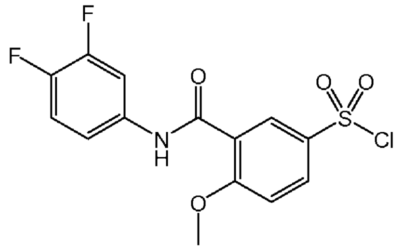
【０５０７】



塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－クロロベンゼン－１－スルホニル：５－クロロスルホニル－２－クロロ安息香酸（０．５０ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｂに従い、オフホワイトの固体として、所望の生成物（０．２９ｇ、２工程で４０％）を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.46 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H)

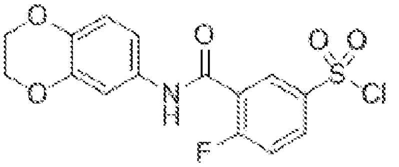
【０５０８】



塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－メトキシベンゼン－１－スルホニル：５－クロロスルホニル－２－メトキシ安息香酸（０．５０ｇ、２．００ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｂに従い、オフホワイトの固体として、所望の生成物（０．３３ｇ、２工程で４５％）を得た。

MS: M+H^{+} 362. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.33 (s, 1H), 7.94-7.78 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)

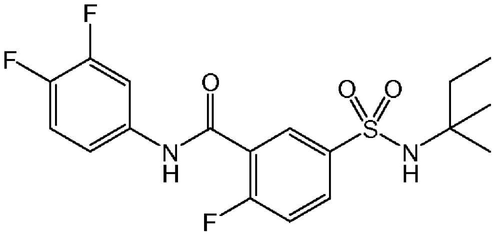
【０５０９】



塩化３－（（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル：一般的手順Ｂと同様な方法で、白色固体として最終化合物（０．９５ｇ、６１％）を得た。MS (ES) m/z: 372.1 (M+ H^+)、計算値 372.00。

【０５１０】

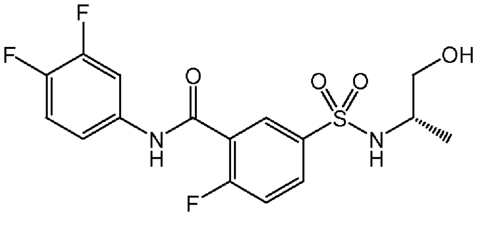
実施例３：一般的手順Ｃ



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ペンチルスルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１ｍＬ）溶液（０℃）に、NEt_3（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－アミルアミン（８ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１．５時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、透明ゴム状の所望の生成物（２６ｍｇ、７６％）を得た。

MS: M+H^+ 403. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 8.55 (dd, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.46-7.21 (m, 3H), 1.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

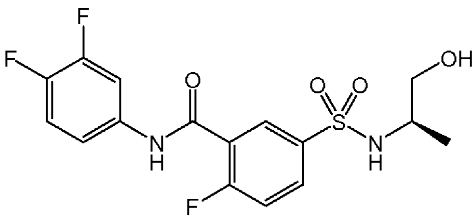
【０５１１】



（Ｓ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、NEt_3（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－２－アミノ－１－プロパノール（６ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｃに従って、白色固体として、所望の生成物（２０ｍｇ、７２％）を得た。

MS: M+H^+ 389. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 8.22 (dd, J = 2.4, 6.2 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.48-7.21 (m, 3H), 3.44-3.31 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

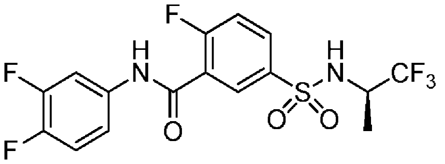
【０５１２】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－２－アミノ－１－プロパノール（６ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｃに従って、透明ゴム状の所望の生成物（２６ｍｇ、９３％）を得た。

MS: M+H$^+$ 389. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d$_4$): δ 8.22 (dd, *J* = 2.4, 6.2 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.49-7.21 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

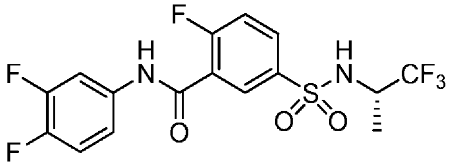
【０５１３】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、収率１３．４％で得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.68 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (bd, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.8, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); Calculated for C16H12F6N2O3S, 426.05; observed MS (ESI) (m/z) 427.2 (M + 1)$^+$

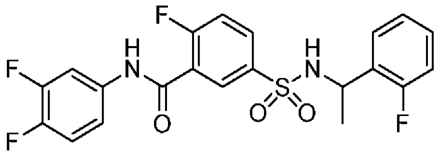
【０５１４】



（Ｓ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、収率２１％で得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.68 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (bd, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.8, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); Calculated for C16H12F6N2O3S, 426.05; observed MS (ESI) (m/z) 427.1 (M + 1)$^+$

【０５１５】

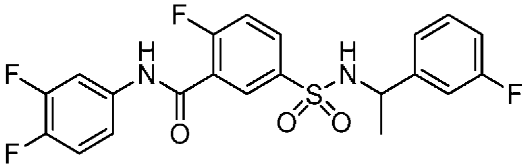


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（２－フルオ

ロフェニル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、収率７８％で得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 14.1 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 5H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 1H), 5.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H); Calculated for C21H16F4N2O3S, 452.08; observed MS (ESI) (m/z) 453.2 (M + 1)$^+$

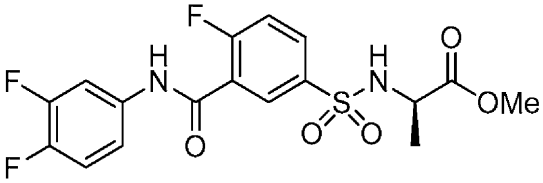
【０５１６】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、収率８４％で得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.28 (bd, J = 14.1 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 4H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.83 (ddt, J = 8.5, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H); Calculated for C21H16F4N2O3S, 452.08; observed MS (ESI) (m/z) 453.2 (M + 1)$^+$

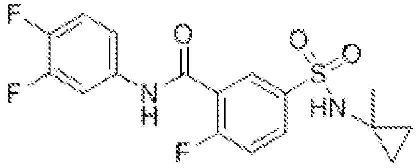
【０５１７】



（Ｒ）－メチル－２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）プロパノエート：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.42 (bd, J = 12.3 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 12.4, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H); Calculated for C17H15F3N2O5S, 416.07; observed MS (ESI) (m/z) 417.2 (M + 1)$^+$

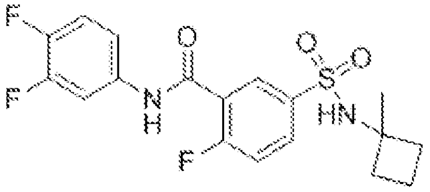
【０５１８】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６０ｍｇ、７８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.21-8.18 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m,1H), 1.17 (s, 3H), 0.74-0.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H) ; MS (ES) m/z: 385.2 (M+ H^+), calculated 385.08

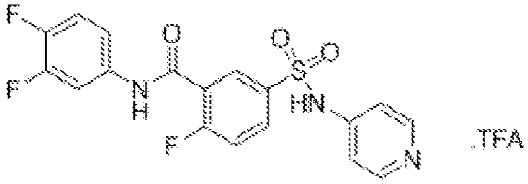
【０５１９】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－メチルシクロブチル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１２３ｍｇ、８８．５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.22 (m,1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.36 (s, 3H); MS (ES) m/z: 399.2 (M+ H^+), calculated 399.09

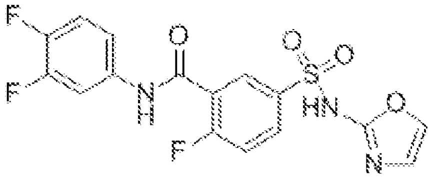
【０５２０】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（ピリジン－４－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、ＴＦＡ塩ベージュ色固体（２０ｍｇ、２８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.38 (bs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 3H); MS (ES) m/z: 408.2 (M+ H^+), calculated 408.06

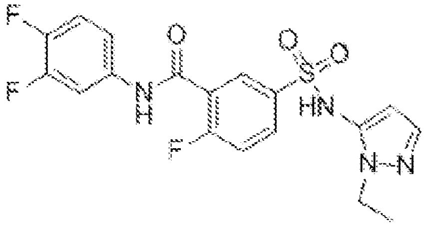
【０５２１】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（オキサゾール－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色ＴＦＡ塩（７ｍｇ、１２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.26-8.23 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.41-7.17 (m, 3H); MS (ES) m/z: 398.2 (M+ H^+), calculated 398.03

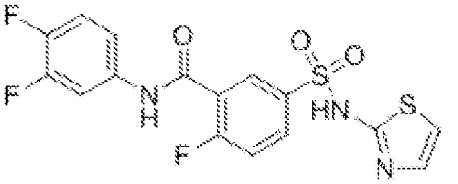
【０５２２】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（１３．５ｍｇ、２３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.15-8.13 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.47-7.24 (m, 5H), 3.20-3.17 (m, 2H), 1.34-1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 425.2 (M+ H^+), calculated 425.08

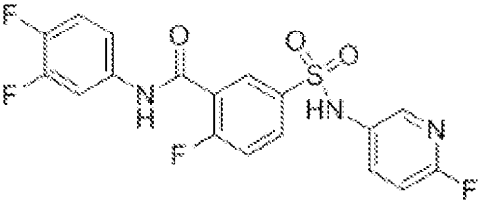
【０５２３】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（チアゾール－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（７ｍｇ、１２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.15-8.12 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.64 (bs, 1H); MS (ES) m/z: 414.1 (M+ H^+), calculated 414.01

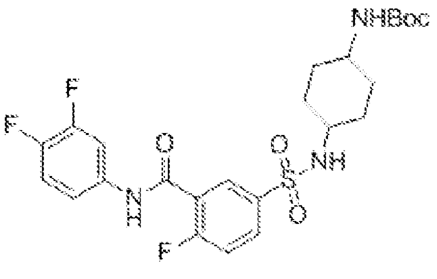
【０５２４】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（６－フルオロピリジン－３－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（８．３ｍｇ、１４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 8.15-8.12 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.42-7.23 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H); MS (ES) m/z: 426.2 (M+ H^+), calculated 426.05

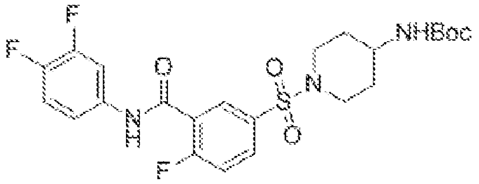
【０５２５】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）シクロヘキシル）カルバメート：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１２８ｍｇ、８５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 10.82 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.00 (bs, 1H), 1.55-1.39 (m, 8H), 1.35 (s, 9H); MS (ES) m/z: 528.3 (M+ H^+), calculated 528.17

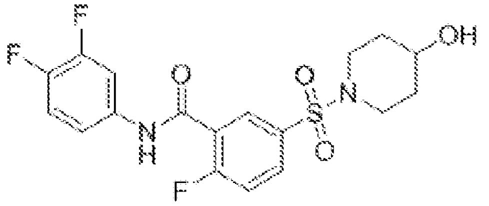
【０５２６】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）カルバメート：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１２０ｍｇ、８２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.11-8.00 (m, 1H), 8.09-7.95 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.57-2.50 (m. 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.41 (m, 9H); MS (ES) m/z: 536.3 (M+ Na^+), calculated 536.15

【０５２７】

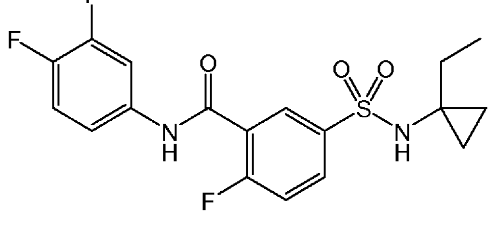


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニル）ベンズアミド：一般的手順Ｃと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３１ｍｇ、４１％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.12-8.09 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H); MS (ES) m/z: 415.2 (M+ H^+), calculated 415.09

【０５２８】

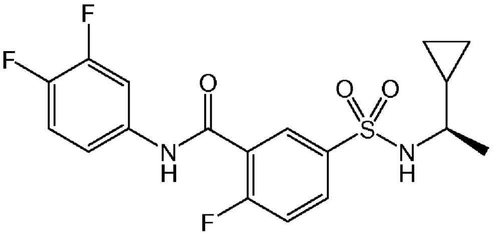
実施例４：一般的手順Ｄ



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（１－エチルシクロプロピル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液（０℃）に、ＮＥｔ$_3$（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および

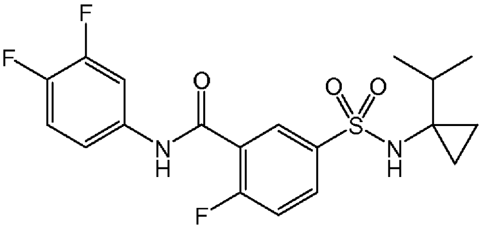
１－エチルシクロプロピルアミン・ＨＣｌ（９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１．５時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、透明ゴム状の所望の生成物（１３ｍｇ、４５％）を得た。
MS: M+H$^+$ 399. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 10.47 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.48-7.12 (m, 4H), 1.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.64 (dd, *J* = 1.8, 5.3 Hz, 2H), 0.46 64 (dd, *J* = 2.1, 5.0 Hz, 2H)

【０５２９】



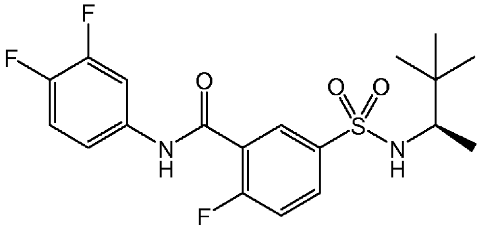
（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロプロピルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、$ＮＥｔ_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミン（９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１６ｍｇ、５６％）を得た。
MS: M+H$^+$ 399. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (dd, *J* = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.08-8.03, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.36-7.11 (m, 3H), 5.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.75 (dt, *J* = 1.8, 6.5, 1H), 1.17 (d, *J* = 26.5 Hz, 3H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 1H), 0.38-0.32 (m, 1H), 0.18-0.04 (m, 2H)

【０５３０】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－イソプロピルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、$ＮＥｔ_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびイソプロピルシクロプロピルアミン・ＨＣｌ（１５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（２２ｍｇ、７４％）を得た。
MS: M+H$^+$ 413. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (dd, *J* = 2.4, 6.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.34-7.11 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 1.54 (qint, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.69-0.58 (m, 4H)

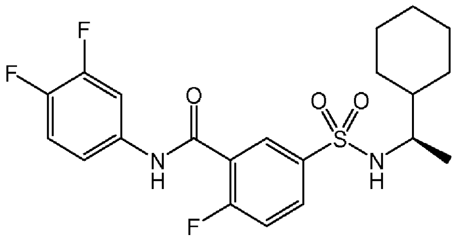
【０５３１】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（３，３－ジメチルブタン－２－イル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－３，３－ジメチル－２－アミノプロパン（１１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１２ｍｇ、４０％）を得た。

MS: M+H$^+$ 415. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d$_4$): δ 8.21 (dd, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.49-7.21 (m, 3H), 3.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

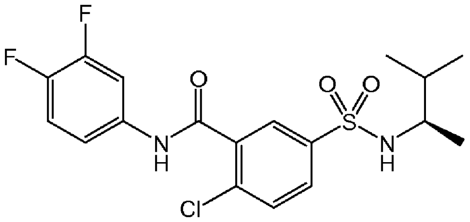
【０５３２】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロヘキシルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－シクロヘキシルエチルアミン（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１５ｍｇ、４７％）を得た。

MS: M+H$^+$ 441. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.63 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.36-7.11 (m, 3H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.96-0.80 (m, 1H)

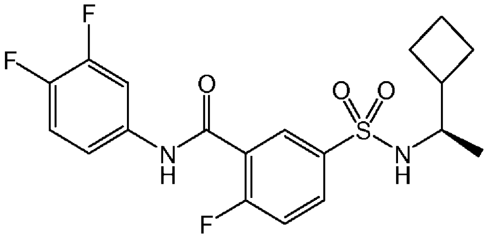
【０５３３】



（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－クロロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－２－アミノ－３－メチルブタン（９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、オフホワイトの固体として所望の生成物（２３ｍｇ、８１％）を得た。

MS: M+H$^+$ 417. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

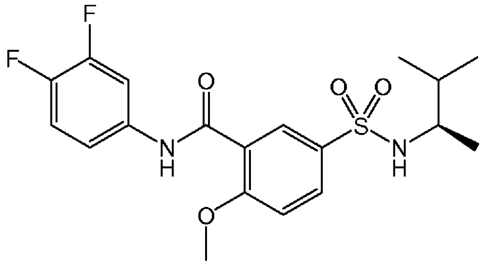
【０５３４】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロブチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－シクロブチルエチルアミン・ＨＣｌ（１５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１９ｍｇ、６４％）を得た。

MS: M+H$^+$ 417. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.64 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.37-7.11 (m, 3H), 4.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.19 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 1.94-1.60 (m, 5H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H)

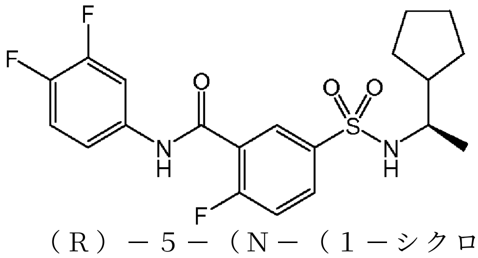
【０５３５】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－メトキシ－５－（Ｎ－（３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－メトキシベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－２－アミノ－３－メチルブタン（９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１２ｍｇ、４２％）を得た。

MS: M+H$^+$ 413. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 9.60 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 4.61(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H)

【０５３６】

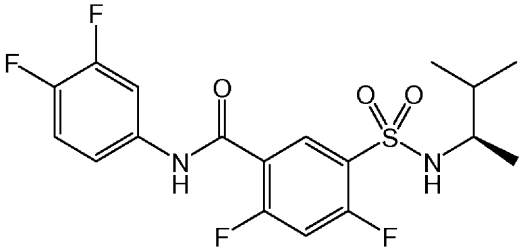


（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－

ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－シクロペンチルエチルアミン・ＨＣｌ（１７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（２４ｍｇ、７８％）を得た。

MS: M+H$^+$ 427. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 8.62 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.35-7.11 (m, 3H), 4.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.84-1.43 (m, 5H), 1.39-1.06 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H)

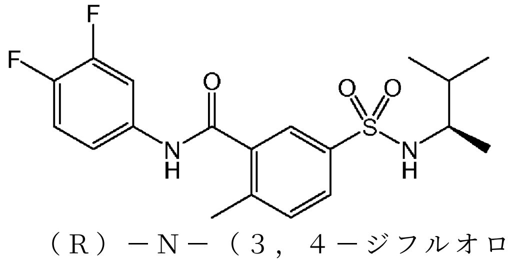
【０５３７】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２，４－ジフルオロ－５－（Ｎ－（３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－２，４－ジフルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－２－アミノ－３－メチルブタン（９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１０ｍｇ、３５％）を得た。

MS: M+H$^+$ 419. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 8.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.25-7.07 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 1H)

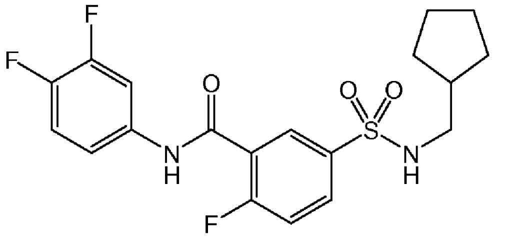
【０５３８】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－メチル－５－（Ｎ－（３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－メチルベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－（－）－２－アミノ－３－メチルブタン（９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１０ｍｇ、３５％）を得た。

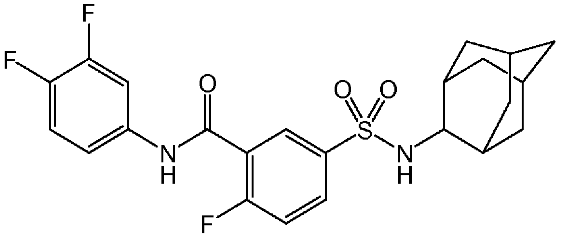
MS: M+H$^+$ 397. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.12 (m, 2H), 4.59 ((d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6. Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H)

【０５３９】



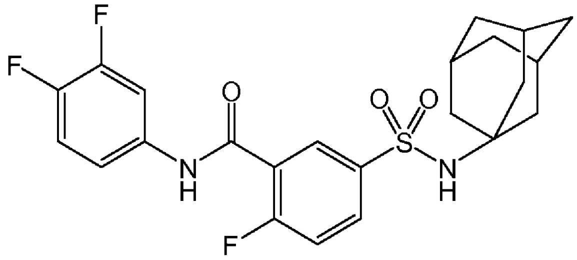
５－（Ｎ－（シクロペンチルメチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＣ－シクロペンチル－メチルアミン（１１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１４ｍｇ、４７％）を得た。
MS: M+H$^+$ 413. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.82 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.64-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H)

【０５４０】



５－（Ｎ－（２－アダマンチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、および２－アミノ－アダマンタン・ＨＣｌ（２４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（３１ｍｇ、７８％）を得た。
MS: M+H$^+$ 465. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 8.66-8.63 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.36-7.11 (m, 3H), 5.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.80-1.16 (m, 14H)

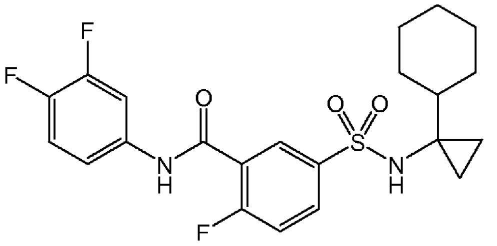
【０５４１】



５－（Ｎ－（１－アダマンチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、および１－アミノ－アダマンタン・ＨＣｌ（２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（２６ｍｇ、６５％）を得た。

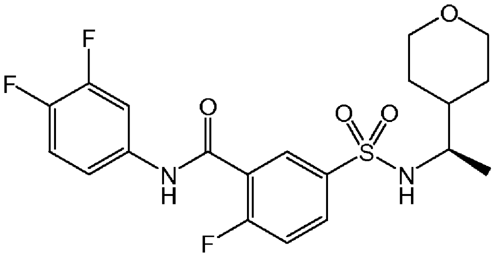
MS: M+Na^+ 487. [1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.81 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H)

【０５４２】



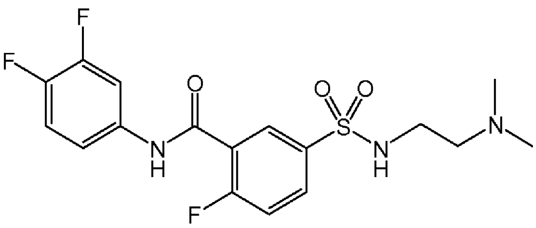
５－（Ｎ－（１－シクロヘキシルシクロプロピル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、および（１－シクロヘキシルシクロプロピル）アミン・ＨＣｌ（１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（１１ｍｇ、２８％）を得た。
MS: M+H^+ 453. [1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.61-8.58 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.35-7.12 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.43-0.93 (m, 8H), 0.64 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H)

【０５４３】



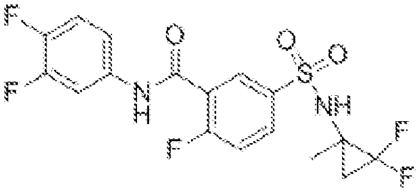
（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（４２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタンアミン・ＨＣｌ（３５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（３６ｍｇ、５８％）を得た。
MS: M+H^+ 443. [1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.81 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.20-2.99 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.25-0.97 (m, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H)

【０５４４】



N－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（N－（２－（ジメチルアミノ）エチル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（１９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（４６ｍｇ、８２％）を得た。MS: M+H$^+$ 402。

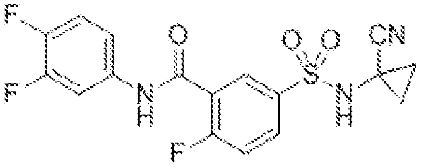
【０５４５】



５－（Ｎ－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｄと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２９．８ｍｇ、５０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d$_4$- MeOH): 8.23-8.20 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.50-7.44 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.29 (s, 3H); MS (ES) m/z: 421.2 (M+ H$^+$), calculated 421.06

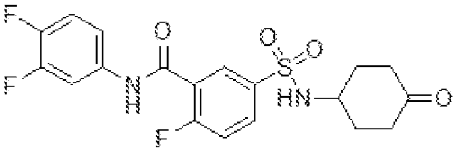
【０５４６】



５－（Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｄと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３０．６ｍｇ、７５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d$_4$- MeOH): 8.30-8.27 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 143 (s, 4H); MS (ES) m/z: 396.2 (M+ H$^+$), calculated 396.06

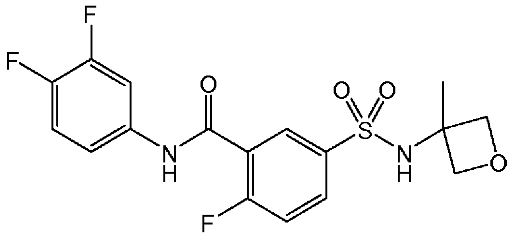
【０５４７】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（４－オキソシクロヘキシル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｄと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（４５ｍｇ、４６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d$_4$- MeOH): 8.27-8.19 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H); MS (ES) m/z: 427.2 (M+ H$^+$), calculated 427.09

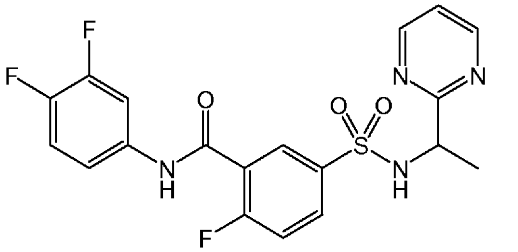
【０５４８】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（３－メチルオキセタン－３－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、および３－アミノ－３－メチル－オキセタン（１９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｄに従って、白色固体として所望の生成物（４１ｍｇ、７３％）を得た。MS: M+H$^+$ 401。

【０５４９】

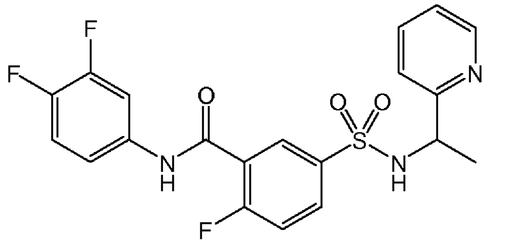
実施例５：一般的手順Ｅ



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液（０℃）に、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および１－ピリミジン－２イル－エチルアミン・ＨＣｌ（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、３時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および希ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）に分配した。有機層を、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（２０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として所望の生成物（１１ｍｇ、３５％）を得た。

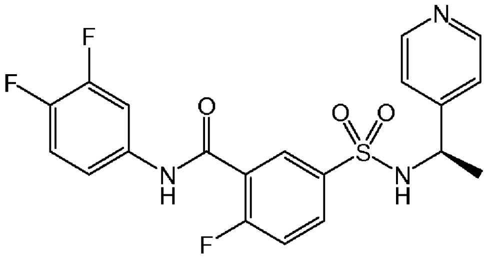
MS: M+H$^+$ 436. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 4H), 6.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (dq, J = 1.2, 7.0 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 1H)

【０５５０】

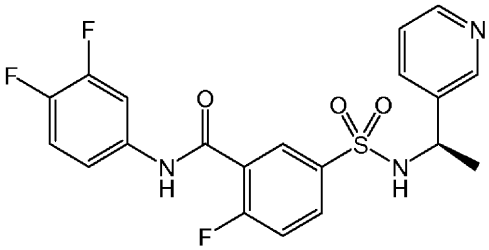


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルーカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および１－ピリジン－２－イル－エチルアミン（１３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、白色

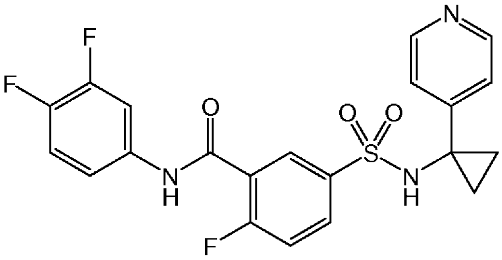
固体として所望の生成物（２４ｍｇ、７７％）を得た。
MS: M+H$^+$ 436. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.72 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
【０５５１】



（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（ピリジン－４－イル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－１－ピリジン－４－イルエチルアミン（１３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、白色固体として所望の生成物（１６ｍｇ、５１％）を得た。
MS: M+H$^+$ 436. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.75 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 2H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 1.5, 4.7 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
【０５５２】



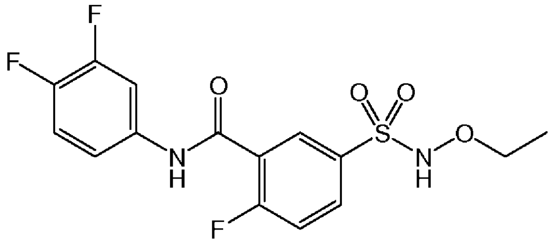
（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（ピリジン－３－イル）エチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（２５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（４２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、および（１Ｒ）－ピリジン－３－イル－エチルアミン・２ＨＣｌ（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、白色固体として所望の生成物（２１ｍｇ、６７％）を得た。
MS: M+H$^+$ 436. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
【０５５３】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（ピリジン－

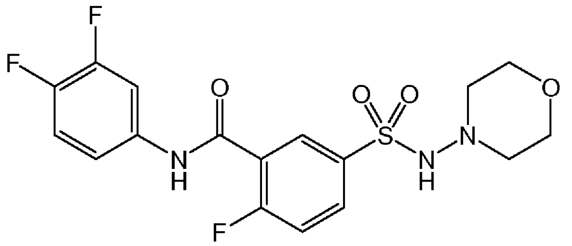
４－イル）シクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（５６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、および１－ピリジン－４－イル－シクロプロピルアミン・２ＨＣｌ（４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、オフホワイトの固体として所望の生成物（１５ｍｇ、２４％）を得た。
MS: M+H$^+$ 448. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d$_4$): 8.30 (bs, 2H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 5H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H)

【０５５４】



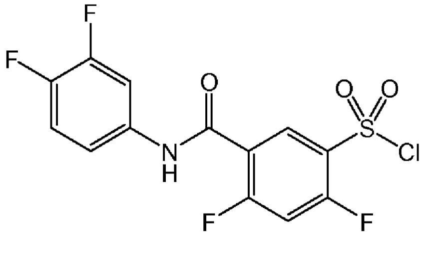
Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－エトキシスルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（４２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、およびＯ－エチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ（２１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、白色固体として所望の生成物（２４ｍｇ、４６％）を得た。MS: M+H$^+$ 375。

【０５５５】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－モルホリノスルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＮ－アミノ－モルホリン（２２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｅに従って、白色固体として所望の生成物（２８ｍｇ、４８％）を得た。
MS: M+H$^+$ 416. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d$_4$): 8.28 (dd, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.48 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26(q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H)

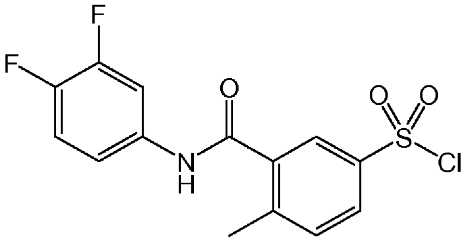
【０５５６】
実施例６：一般的手順Ｆ



塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－２，４－ジフルオロベンゼンー１－スルホニル：５－クロロスルホニル－２，４－ジフルオロ安息香酸（０．５０ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（２ｍＬ）、および１，２－ジクロロエタン（１ｍＬ）の混合物を、還流させながら、３時間加熱した。反応物を濃縮し、それから、残渣を、トルエン（５ｍＬ）で処理して、それから、混合物を濃縮した。粗物質を、さらに精製しないで使用した。

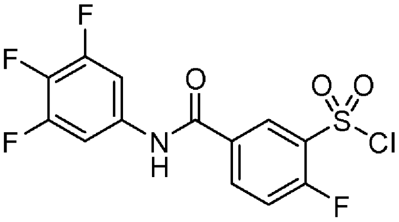
【０５５７】

３，４－ジフルオロアニリン（０．５１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液（０℃）に、前工程からの物質のトルエン（１ｍＬ）溶液を添加した。反応物を、１６時間撹拌して、濾過した。残渣を、CH_2Cl_2（２５ｍＬ）および氷と２Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）の混合物に分配した。水層を、CH_2Cl_2（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）して濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、白色固体として所望の生成物（０．５３ｇ、７４％）を得た。MS: $M+H^+$ 368。



【０５５８】

塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－メチルベンゼン－１－スルホニル：５－クロロスルホニル－２－メチル安息香酸（０．５０ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｆに従って、白色固体として所望の生成物（０．４８ｇ、２工程で６５％）を得た。MS: $M+H^+$ 346。

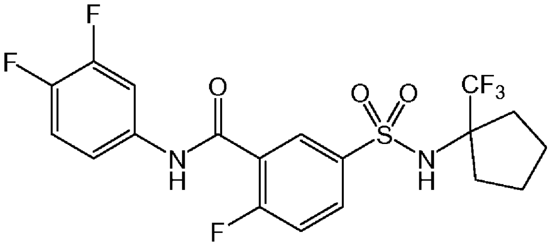


【０５５９】

塩化２－フルオロ－５－（３，４，５－トリフルオロフェニルカルバモイル）－ベンゼンー１－スルホニル：一般的手順Ｆと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（０．８５ｇ、５３％）として得た。MS (ES) m/z: 367.70 ($M+ H^+$)、計算値 367.97。

【０５６０】

実施例７：一般的手順Ｇ

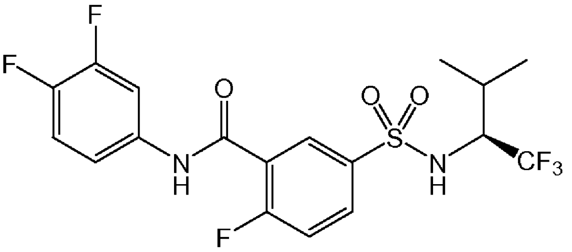


【０５６１】

Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロペンチルアミン）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１０ｍｇ）のピリジン（０．２ｍＬ）溶液（０

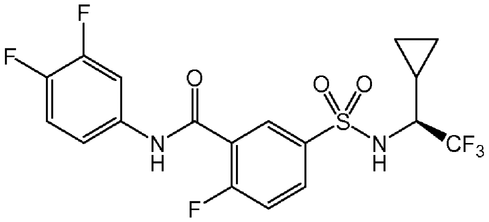
℃）に、１－トリフルオロメチル－シクロペンタン（６７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、４時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_{２}ＳＯ_{４}$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、白色固体として、所望の生成物（５６ｍｇ、５５％）を得た。
MS: M+H$^+$ 467. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.59 (bs, 4H), 1.31-1.29 (m, 2H)

【０５６２】



（Ｓ）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３－メチル－２－ブチルアミン（４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｇに従って、白色固体として所望の生成物（１９ｍｇ、３０％）を得た。
MS: M+H$^+$ 455. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): 8.63-8.60 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.29-7.04 (m, 3H), 5.16 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H)

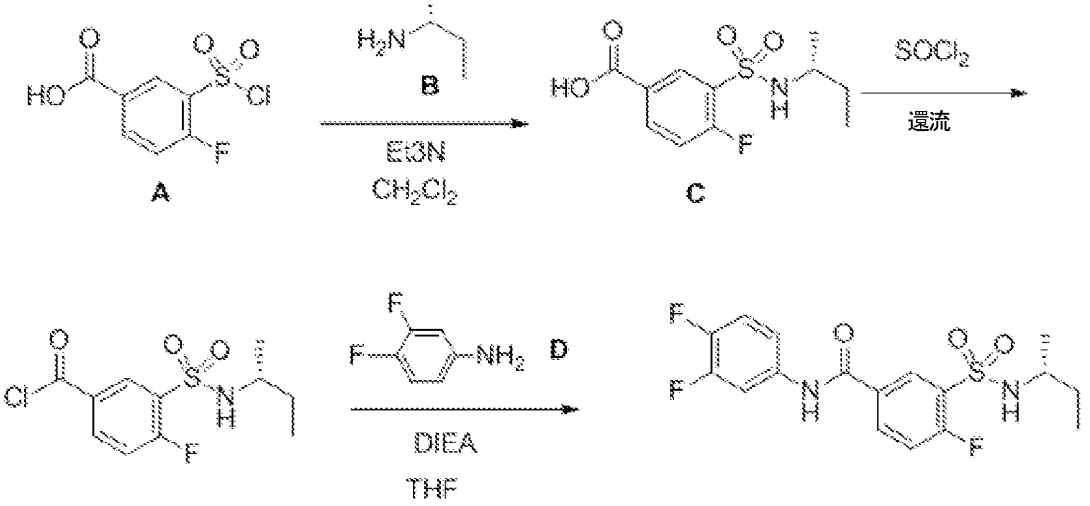
【０５６３】



（Ｓ）－５－（Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド。塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロメチルエチルアミン・ＨＣｌ（４９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を用いて、一般的手順Ｇに従って、白色固体として所望の生成物（２５ｍｇ、４０％）を得た。MS: M+H$^+$ 453。

【０５６４】

実施例８：一般的手順Ｈ

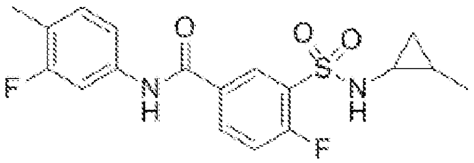


【０５６５】

Ａ（１．００７ｇ、０．００４２ｍｏｌ）、Ｂ（０．３０８６ｇ、０．００４２ｍｏｌ）およびＥｔ$_{3}$Ｎ（１．２８ｇ、０．０１２６６ｍｏｌ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）溶液を、室温で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｃ（０．４６２ｇ、４０％）を得た。真空下、一夜乾燥後、Ｃ（０．１７６ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＳＯＣｌ$_{2}$溶液を、８０℃で、８時間加熱した。その後試薬を蒸発させて、一夜乾燥した。それから、残渣を、ＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解し、Ｄ（０．１５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＤＩＥＡ（０．５ｍＬ）（ＤＩＥＡは、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである）を添加した。混合物を、７０℃まで、一夜、加熱した。溶媒を蒸発させて、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製後、１９９ｍｇ（８０％）の最終生成物を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

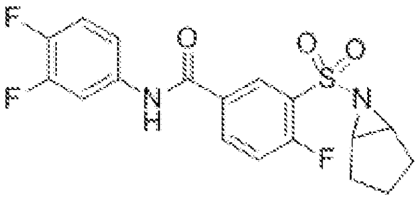
【０５６６】



４－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－（Ｎ－（２－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１０８ｍｇ、１００％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.21(s, 1H), 2.19 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.87 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.35 (m, 1H); MS (ES) m/z: 381.1 (M+ H^+), calculated 381.10

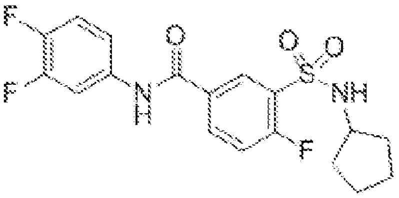
【０５６７】



３－（６－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルスルホニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３７ｍｇ、１３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.62 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.44 (m, 2H); MS (ES) m/z: 397.1 (M+ H$^+$), calculated 397.08

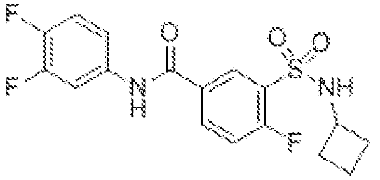
【０５６８】



３－（Ｎ－シクロペンチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１６８ｍｇ、４０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.31 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (m, 2H); MS (ES) m/z: 399.2 (M+ H$^+$), calculated 399.09

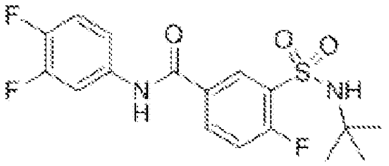
【０５６９】



３－（Ｎ－シクロブチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３２８ｍｇ、７８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.24 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 1H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H$^+$), calculated 385.08

【０５７０】

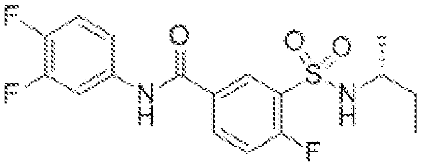


３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固

体（２６１ｍｇ、３７％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 1.19 (s, 9H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

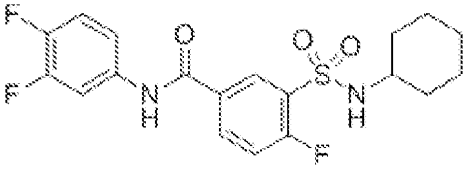
【０５７１】



（Ｒ）－３－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１９９ｍｇ、８０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

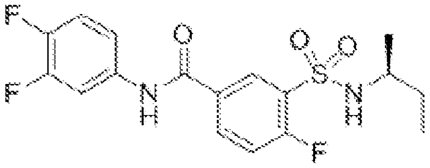
【０５７２】



３－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１０６ｍｇ、４３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.17 (m, 4H); MS (ES) m/z: 413.2 (M+ H^+), calculated 413.11

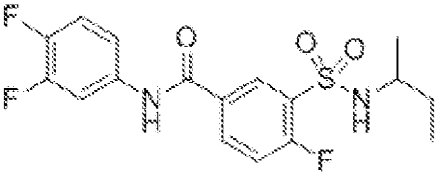
【０５７３】



（Ｓ）－３－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６６ｍｇ、２４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

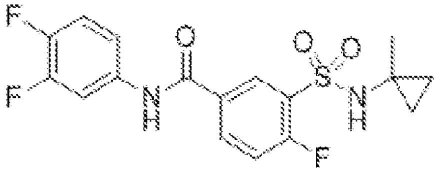
【０５７４】



３－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１２０ｍｇ、４３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

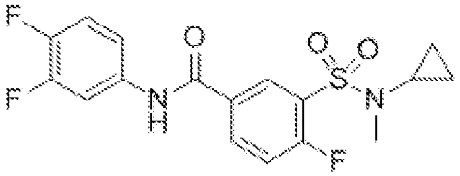
【０５７５】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６３ｍｇ、１５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.17 (m, 5H), 0.80 (m, 2H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

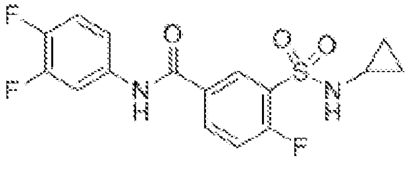
【０５７６】



３－（Ｎ－シクロプロピル－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１５８ｍｇ、８３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.85 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.77 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

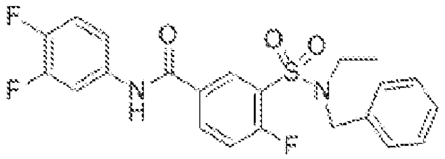
【０５７７】



３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１１８ｍｇ、３５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz 1H), 7.16 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 0.61 (m, 4H); MS (ES) m/z: 371.1 (M+ H^+), calculated 371.35

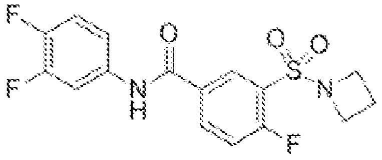
【０５７８】



３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６０ｍｇ、１１％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 449.2 (M+ H^+), calculated 449.11

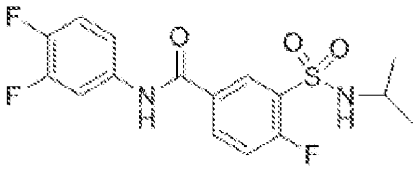
【０５７９】



３－（アゼチジン－１－イルスルホニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５ｍｇ、２％）として得た。

[1]HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.08 (m, 2H); MS (ES) m/z: 371.1 (M+ H^+), calculated 371.06

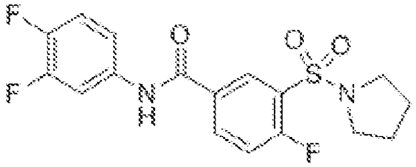
【０５８０】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（４１０ｍｇ、８７％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); MS (ES) m/z: 373.1 (M+ H^+), calculated 373.08

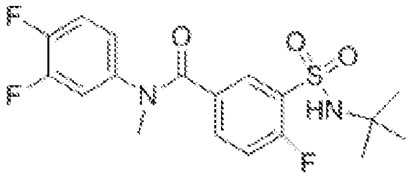
【０５８１】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３５０ｍｇ、７０％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.80 (m, 4H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

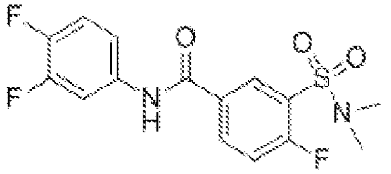
【０５８２】



３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（１１８ｍｇ、４３．４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 7.73-7.67 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); MS (ES) m/z: 401.2 (M+ H^+), calculated 401.11

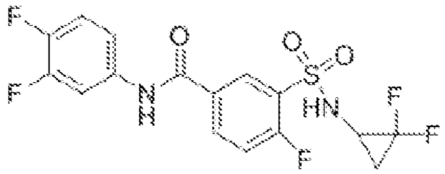
【０５８３】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１２８ｍｇ、４４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 8.13-8.10 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.55-7.49 (dd, *J* = 10, 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 2.73 (s, 6H); MS (ES) m/z: 359.1 (M+ H^+), calculated 359.06

【０５８４】

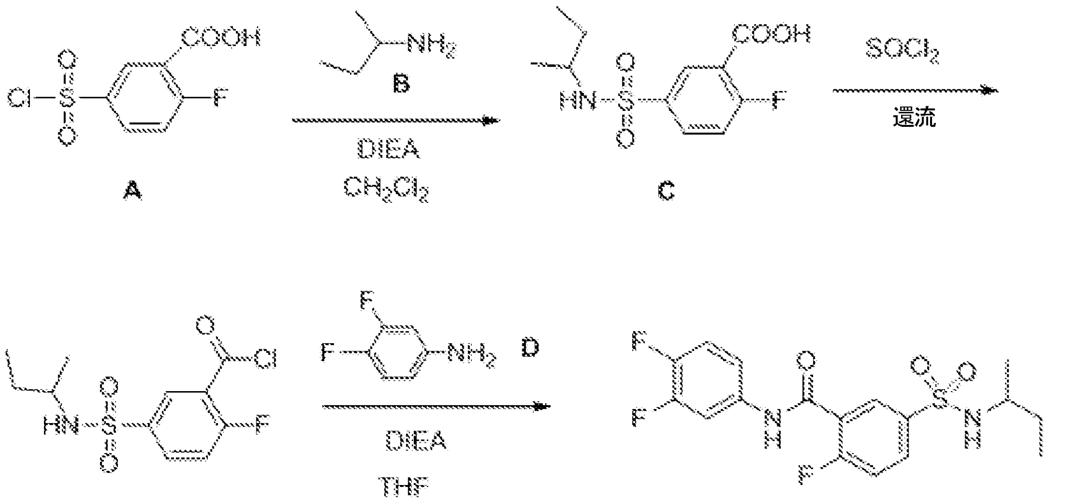


３－（Ｎ－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｈと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３ｍｇ、３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.06 (m, 1H), 0.77 (m, 1H), 0.68 (m, 1H); MS (ES) m/z: 407.1 (M+ H^+), calculated 407.04

【０５８５】

実施例９：一般的手順Ｉ：

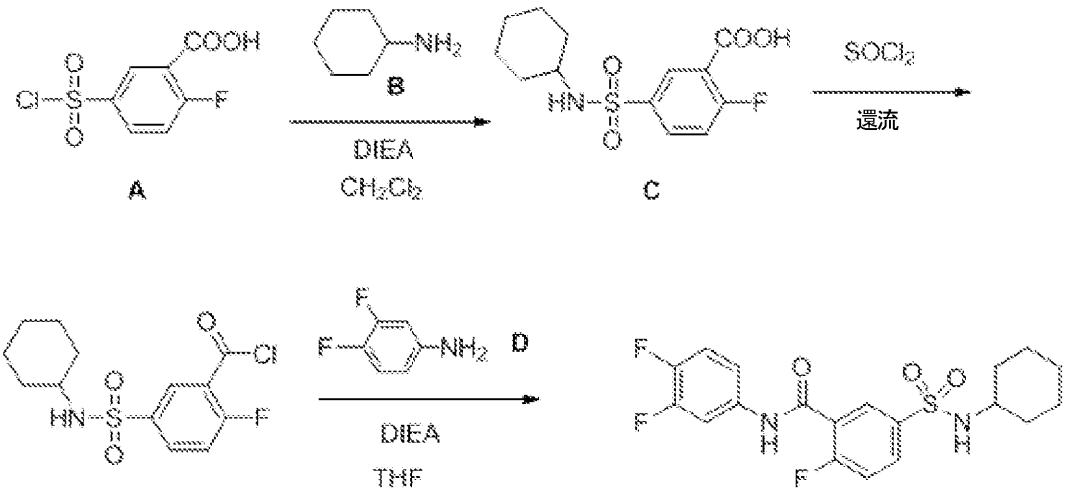


Ａ（０．５０６ｇ、０．００２１ｍｏｌ）、Ｂ（０．１５５ｇ、０．００２１２ｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．１ｍＬ、０．００６３６ｍｏｌ）（ＤＩＥＡは、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液を、室温で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｃ（０．５６ｇ、９６％）を得た。真空下、一夜乾燥後、Ｃ（０．５６ｇ、０．００２０ｍｏｌ）のＳＯＣｌ$_2$溶液を、８０℃で、８時間加熱した。その後試薬を蒸発させて、真空下で乾燥した。それから、残渣を、ＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解し、Ｄ（０．２６ｇ、０．００２０ｍｏｌ）を添加し、次いで、ＤＩＥＡ（０．８ｍＬ）を添加した。混合物を、７０℃まで、一夜、加熱した。溶媒を蒸発させて、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製後、０．４５ｇ（５７％）の最終生成物を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ

8.61 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.2 (M+ H^+), calculated 387.09

【０５８６】

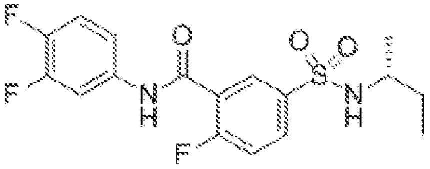


Ａ（０．５０８ｇ、０．００２１ｍｏｌ）、Ｂ（０．２１１ｇ、０．００２１２ｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．１ｍＬ、０．００６３６ｍｏｌ）（ＤＩＥＡは、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液を、室温で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｃ（０．６ｇ、９５％）を得た。真空下、一夜乾燥後、Ｃ（０．２２ｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）のＳＯＣｌ$_2$（５ｍＬ）溶液を、８０℃で、一夜、加熱した。その後試薬を蒸発さ

せて、真空下、乾燥した。それから、残渣を、ＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解し、Ｄ（９５ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＤＩＥＡ（０．８ｍＬ）を添加した。混合物を、７０℃まで、一夜、加熱した。溶媒を蒸発させて、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製後、０．１９２ｇ（６３％）の最終生成物１８０８３を得て、提出した。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 4H); MS (ES) m/z: 413.2 (M+ H^+), calculated 413.11

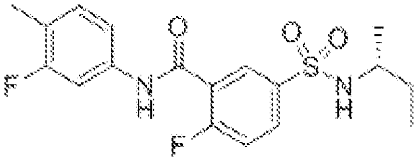
【０５８７】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１３７ｍｇ、７５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

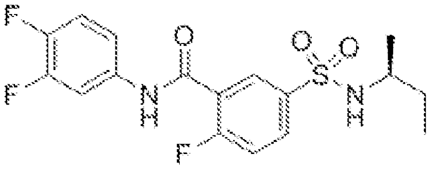
【０５８８】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１１７ｍｇ、６５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 383.2 (M+ H^+), calculated 383.12

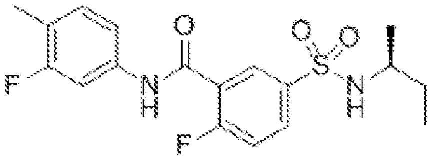
【０５８９】



（Ｓ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１３４ｍｇ、４５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.09

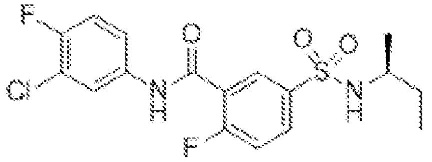
【０５９０】



（Ｓ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（８６ｍｇ、４４％）として得た

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.20 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 383.2 (M+ H^+), calculated 383.12

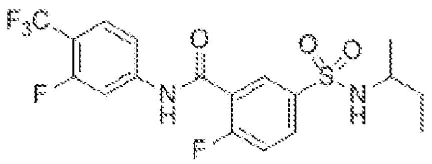
【０５９１】



（Ｓ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（９７ｍｇ、４７％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 403.1 (M+ H^+), calculated 403.06

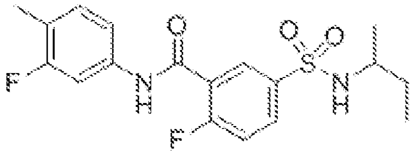
【０５９２】



５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６８ｍｇ、３８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 437.2 (M+ H^+), calculated 437.09

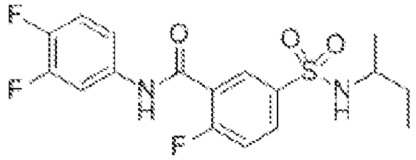
【０５９３】



５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１１３ｍｇ、７２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.00 (m, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 383.2 (M+ H^+), calculated 383.12

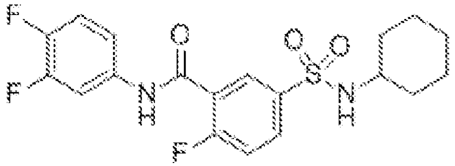
【０５９４】



５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１０１ｍｇ、６３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.2 (M+ H^+), calculated 387.09

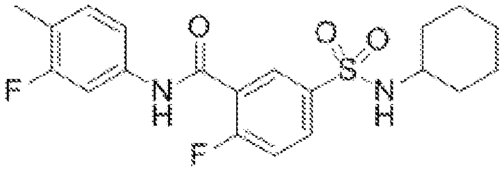
【０５９５】



５－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２３８ｍｇ、４６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 4H); MS (ES) m/z: 413.2 (M+ H^+), calculated 413.11

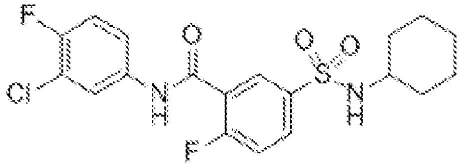
【０５９６】



５－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１３１ｍｇ、３４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.59 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.15 (m, 4H); MS (ES) m/z: 409.2 (M+ H$^+$), calculated 409.13

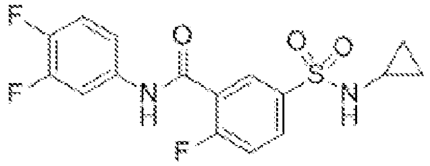
【０５９７】



Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１３９ｍｇ、３５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.59 (dd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.12 (m, 4H); MS (ES) m/z: 429.1 (M+ H$^+$), calculated 429.08

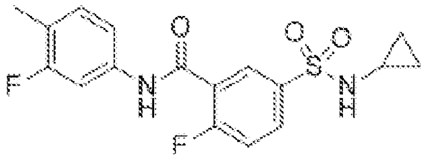
【０５９８】



５－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２３８ｍｇ、２６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 8.60 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 0.78 (m, 2H); MS (ES) m/z: 371.1 (M+ H$^+$), calculated 371.06

【０５９９】

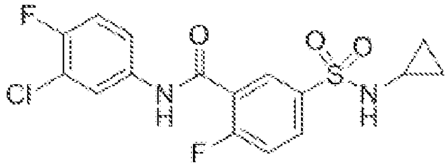


５－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固

体（１５６ｍｇ、３２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.58 (m, 3H); MS (ES) m/z: 367.1 (M+ H^+), calculated 367.08

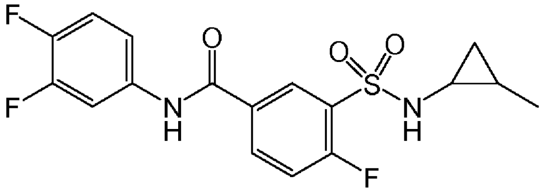
【０６００】



Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１１９ｍｇ、２６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.22 (m, 1H), 0.78 (m, 1H), 0.58 (m, 3H); MS (ES) m/z: 387.1 (M+ H^+), calculated 387.03

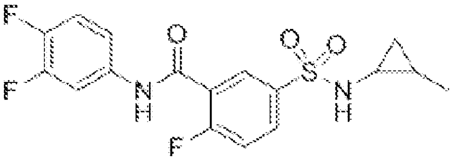
【０６０１】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（Ｎ－（２－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（９０ｍｇ、８５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.88 (m, 2H), 0.75 (m, 1H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

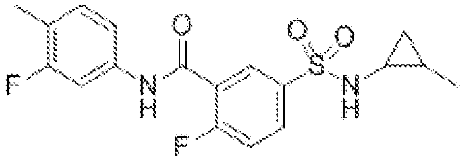
【０６０２】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（２－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（４ｍｇ、２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.93(s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 3H), 0.81 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.37 (m, 1H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

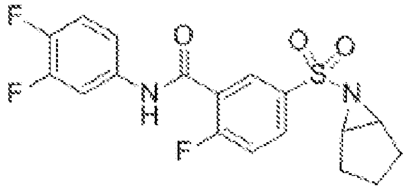
【０６０３】



２－フルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－５－（Ｎ－（２－メチルシクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５ｍｇ、５％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.84(s, 1H), 2.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 0.90 (m, 3H), 0.74 (m, 2H), 0.35 (m, 1H); MS (ES) m/z: 381.2 (M+ H^+), calculated 381.10

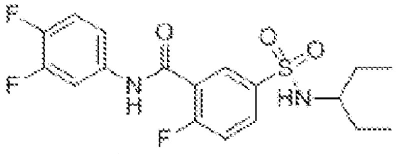
【０６０４】



５－（６－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルスルホニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２７ｍｇ、１２％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (dd, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.78(d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41 (m, 2H); MS (ES) m/z: 397.2 (M+ H^+), calculated 397.08

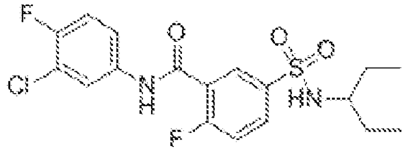
【０６０５】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（ペンタン－３－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（２３９ｍｇ、７４％）として得た。

[1]H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.22-8.19 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.79-0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); MS (ES) m/z: 401.2 (M+ H^+), calculated 401.11

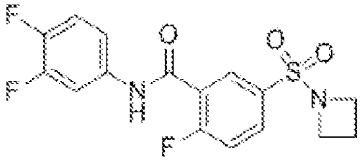
【０６０６】



Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（ペンタン－３－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（２４４ｍｇ、７２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.23-8.20 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.98-7.94 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (dd, J = 9.9, 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.79-0.74 (t, J = 7.6 Hz, 6H); MS (ES) m/z: 417.1 (M+ H^+), calculated 417.08

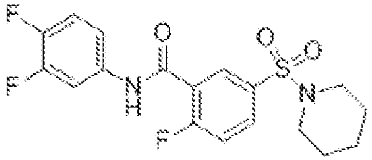
【０６０７】



５－（アゼチジン－１－イルスルホニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（３４ｍｇ、１２％）として得た。

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (bs, 1H), 8.10-8.07 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.38-7.32 (dd, J = 10, 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 3.66-3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H); MS (ES) m/z: 371.1 (M+ H^+), calculated 371.06

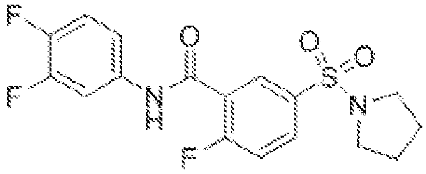
【０６０８】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（ピペリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（７４ｍｇ、２６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10-8.07 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.54-7.47 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.04-3.01 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H); MS (ES) m/z: 399.2 (M+ H^+), calculated 399.09

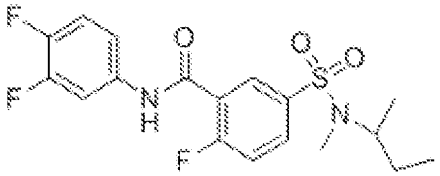
【０６０９】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（１６４ｍｇ、５８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.17-8.14 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.54-7.47 (dd, J = 9.8, 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 4H); MS (ES) m/z: 385.1 (M+ H^+), calculated 385.08

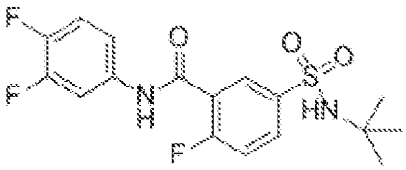
【０６１０】



５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（３１ｍｇ、１２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.93-7.70 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.22-1.20 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.98-0.90 (m, 3H); MS (ES) m/z: 401.2 (M+ H^+), calculated 401.11

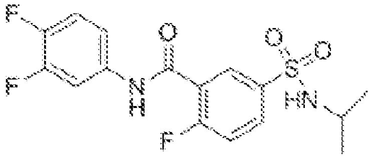
【０６１１】



５－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１７１ｍｇ、５２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.23-8.20 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 1.21(s, 9H); MS (ES) m/z: 387.2 (M+ H^+), calculated 387.09

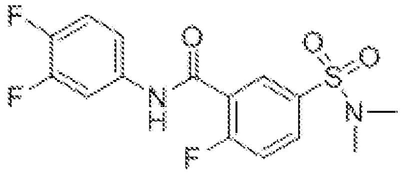
【０６１２】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２６２ｍｇ、７２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.49-7.43 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 1.06-1.04 (d, J = 6.4Hz , 6H); MS (ES) m/z: 373.1 (M+ H^+), calculated 373.08

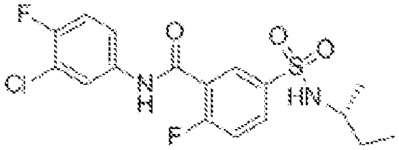
【０６１３】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１９６ｍｇ、６６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.13-8.10 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.79-7.49 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 2.73 (s, 6H); MS (ES) m/z: 359.1 (M+ H^{+}), calculated 359.06

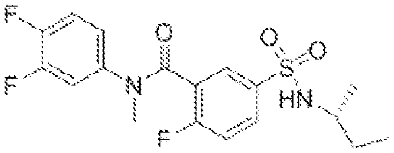
【０６１４】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５９ｍｇ、２４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.23-8.20 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.00-0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84-0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 403.1 (M+ H^{+}), calculated 403.06

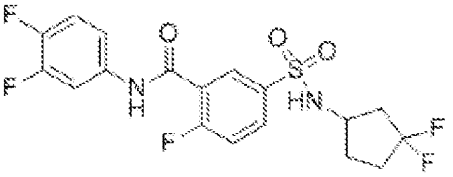
【０６１５】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６７ｍｇ、２４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.84-7.82 (m, 2H), 7.32-7.06 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.88-0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 401.2 (M+ H^{+}), calculated 401.11

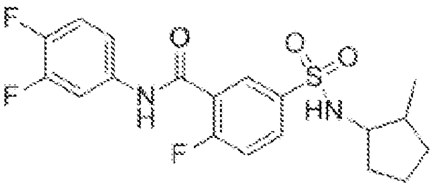
【０６１６】



５－（Ｎ－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（４１ｍｇ、５３％）として得た。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 3.79 -3.71 (m, 1H), 2.34-2.06 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 1H); MS (ES) m/z: 435.2 (M+ H+), calculated 435.07

【０６１７】

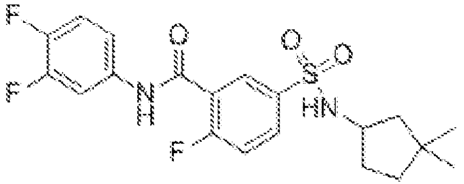


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（２－メチルシクロ

ペンチル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（６２ｍｇ、８５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1. -3.71 (m, 1H), 2.34-2.06 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 1H); MS (ES) m/z: 435.2 (M+ H$^+$), calculated 435.07

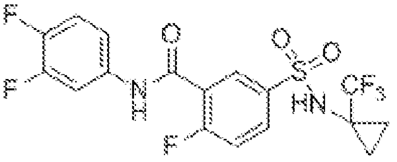
【０６１８】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（３，３－ジメチルシクロペンチル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５４ｍｇ、８９％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.21-8.18 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m,1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); MS (ES) m/z: 427.2 (M+ H$^+$), calculated 427.12

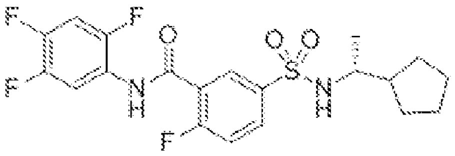
【０６１９】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２２．３ｍｇ、１８％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.20-8.18 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.31-7.21 (m,1H), 1.21 (s, 4H); MS (ES) m/z: 439.2 (M+ H$^+$), calculated 439.05

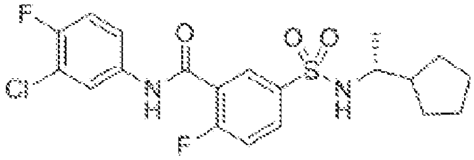
【０６２０】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（８．３ｍｇ、１４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.31-8.28 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.96-0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 445.2 (M+ H$^+$), calculated 445.11

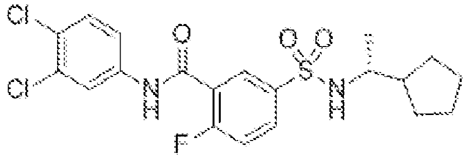
【０６２１】



（Ｒ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（１８ｍｇ、１０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 6H), 1.29-1.12 (m, 2H), 0.96-0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 443.2 (M+ H^+), calculated 443.09

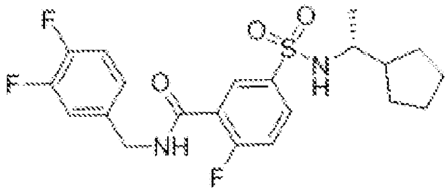
【０６２２】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、ベージュ色固体（４９ｍｇ、２５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 1.84-1.47 (m, 7H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.96-0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 459.2 (M+ H^+), calculated 459.06

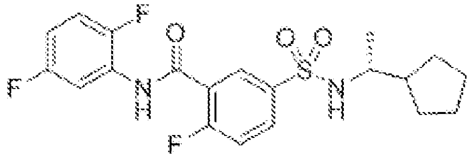
【０６２３】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロベンジル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、無色油（２９．１ｍｇ、１６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.22-8.19 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.29-1.08 (m, 2H), 0.94-0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 441.3 (M+ H^+), calculated 441.14

【０６２４】

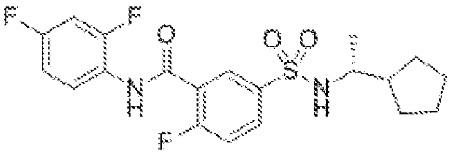


（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（２，５－

ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（４７ｍｇ、３２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.32-8.30 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.29-1.14 (m, 2H), 0.97-0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 427.2 (M+ H^+), calculated 427.12

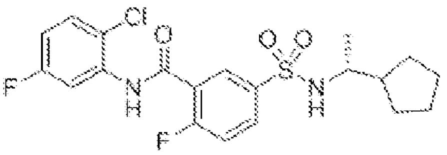
【０６２５】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５４ｍｇ、２９％）として得た

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.30-8.27 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.29-1.12 (m, 2H), 0.97-0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 427.3 (M+ H^+), calculated 427.12

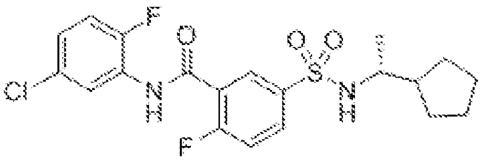
【０６２６】



（Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（２４ｍｇ、１３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.46-8.43 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.97-0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 443.2 (M+ H^+), calculated 443.09

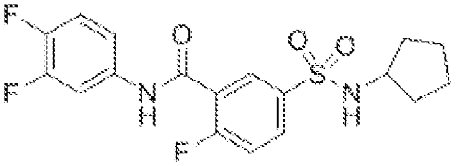
【０６２７】



（Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－５－（Ｎ－（１－シクロペンチルエチル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３０ｍｇ、１６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.32-8.29 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.97-0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 443.2 (M+ H^+), calculated 443.09

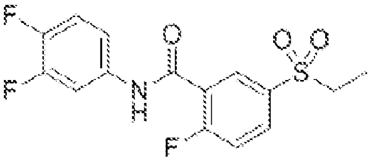
【０６２８】



５－（Ｎ－シクロペンチルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３００ｍｇ、４５％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67-8.65 (m, 1H), 8.64-8.37 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 4.72-4.13 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.69-1.26 (m, 6H); MS (ES) m/z: 399.1 (M+ H^+), calculated 399.09

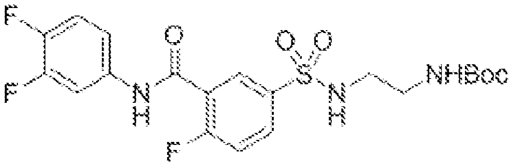
【０６２９】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（エチルスルホニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１５５．５ｍｇ、９６．４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.27-8.24 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.86-7.79 (m,. 1H), 7.57-7.51 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 1.28-1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 344.2 (M+ H^+), calculated 344.05

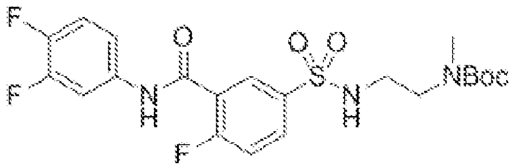
【０６３０】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（５４．６ｍｇ、４０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.20-8.17 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.98-2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES) m/z: 496.2 (M+ Na^+), calculated 496.12

【０６３１】

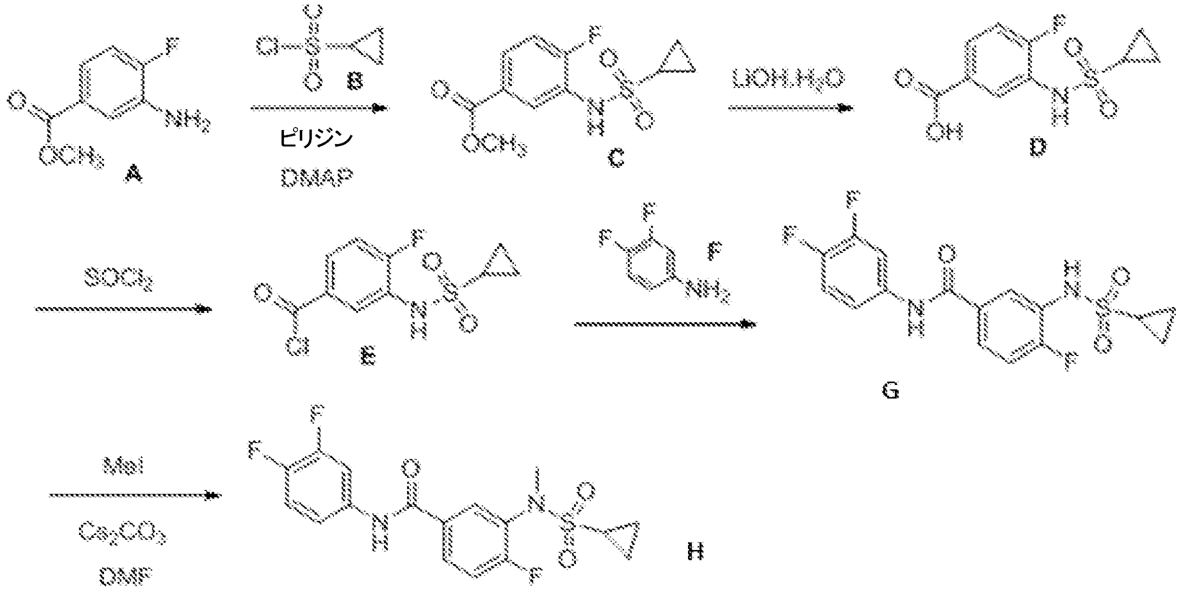


ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）エチル）（メチル）カルバメート：一般的手順Ｉと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１０２ｍｇ、７２％）として得た。

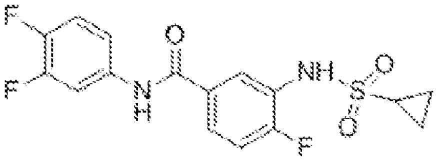
^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH):

8.19-8.18 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 3H); MS (ES) m/z: 510.2 (M+ Na^+), calculated 510.14

【０６３２】
実施例１０：一般的手順Ｊ：



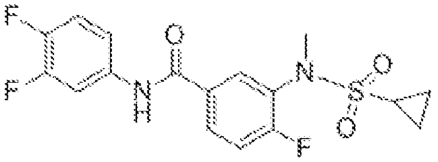
Ａ（０．２５５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）をピリジン中に溶解し、Ｂ（０．３４４ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（９２．２ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を、１１０℃で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物をCH_2Cl_2で抽出し、１Ｎ　ＨＣｌ、２Ｎ　H_2SO_4、次いで、H_2Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）して、濃縮して、粗生成物Ｃを得て、それを直接、次工程に使用した。生成物ＣをジオキサンおよびH_2O中、ＬｉＯＨ・H_2Oで、一夜、処理した。溶媒を蒸発させて、１Ｎ　ＨＣｌを用いて弱酸性ｐＨに調節し、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥し、濃縮して生成物Ｄを得た。一夜乾燥後、Ｄ（０．３７ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を、$SOCl_2$（５ｍＬ）中、２時間、還流させ、過剰の$SOCl_2$を蒸発後、乾燥して、Ｅ（０．４１８８ｇ）を得た。それから、残渣ＥをＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解し、Ｆ（１９５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＤＩＥＡ（０．６ｍＬ）（ＤＩＥＡは、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである）を添加した。混合物を、室温で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。ｉｓｃｏ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製後、０．３３７ｇ（６３％）の最終生成物Ｇを得た。Ｇ（２０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（１当量）およびCs_2CO_3（１９．３ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で、一夜、撹拌した。溶媒を蒸発させて、分取用ＴＬＣで精製して生成物Ｈ（１８．３ｍｇ、８８％）を得た。
【０６３３】



３－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｊと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３３６．７ｍｇ、６３％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 8.11-8.09 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H); MS (ES) m/z: 371.2 (M+ H^{+}), calculated 371.06

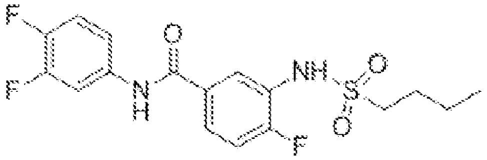
【０６３４】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（Ｎ－エチルシクロプロパンスルホンアミド）ベンズアミド：一般的手順Ｊと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（１８．３ｍｇ、８８．４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 8.11-8.07 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 4H); MS (ES) m/z: 385.2 (M+ H^{+}), calculated 385.08

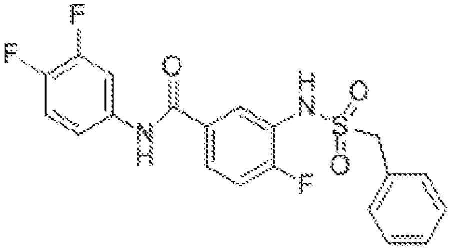
【０６３５】



３－（ブチルスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｊと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（９４．８ｍｇ、７９％）として得た。

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): 8.09-8.06 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.39-7.20 (m, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 0.96-0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 387.2 (M+ H^{+}), calculated 387.09

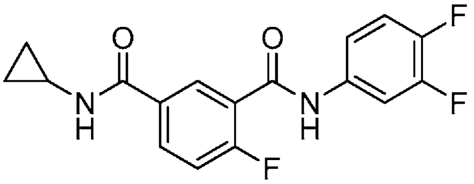
【０６３６】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロ－３－（フェニルメチルスルホンアミド）ベンズアミド：一般的手順Ｊと同様な方法で、最終化合物を、白色固体（３０．４ｍｇ、２４％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 7.93-7.90 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 5H), 4.51 (s, 2H); MS (ES) m/z: 421.2 (M+ H^+), calculated 421.08

【０６３７】



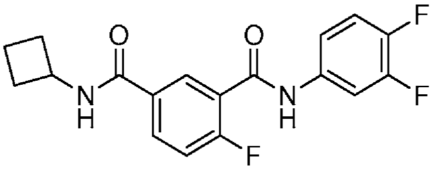
実施例１１：一般的手順Ｋ：Ｎ^{1}－シクロプロピル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミド：マイクロ波用バイアル（バイオタージ）中に、Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－ヨードベンズアミド（１００．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（８．９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（８２．７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（３４．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および水（１ｍＬ）を投入した。混合物を密封し、排気し、アルゴンで再充填した。シクロプロパンアミン（０．０９ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）を該混合物に添加し、それから、マイクロ波反応器で、１５分間、１００℃で加熱した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）で２回、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$および食塩水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣を、酢酸エチルとヘキサン（２：８～１：１）の勾配で溶離し、シリカゲル（２４ｇ）で精製して、淡黄色固体の化合物（２２．２ｍｇ、２５％）を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-MeOD): δ 8.21 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 12.0, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.04 (m, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H); Calculated for $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$, 334.09; observed MS (ESI) (m/z) 335.1 $(M + 1)^+$

【０６３８】

次の化合物は、Ｎ^{1}－シクロプロピル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミドの合成方法である一般的手順Ｋに従うことにより調製され得る。

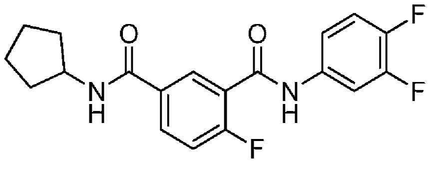
【０６３９】



Ｎ^{1}－シクロブチル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミド：収率：３８％。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$-MeOD): δ 8.26 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 12.0, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30-7.14 (m, 3H), 4.55-4.40 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H); Calculated for $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$, 348.11; MS (ESI) (m/z) observed 349.1 $(M + 1)^+$

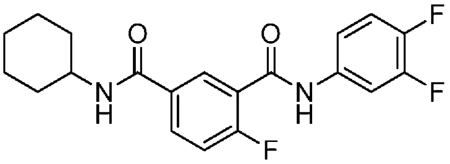
【０６４０】



Ｎ^{1}－シクロペンチル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミド：収率、２７％。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$-MeOD): δ 8.15 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.8, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 12.3, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.04 (m, 3H), 4.36-4.20 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.75-1.38 (m, 6H); Calculated for $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2$, 362.12; observed MS (ESI) (m/z) 363.2 $(M + 1)^+$

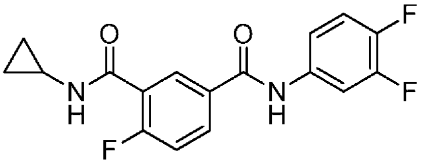
【０６４１】



Ｎ^{1}－シクロヘキシル－Ｎ^{3}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミド：収率、３０％。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$-MeOD): δ 8.22-8.15 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.24-7.04 (m, 3H), 3.92-3.76 (m, 1H), 2.00-1.00 (m, 10H); Calculated for $C_{20}H_{19}F_3N_2O_2$, 376.14; observed MS (ESI) (m/z) 377.2 $(M + 1)^+$

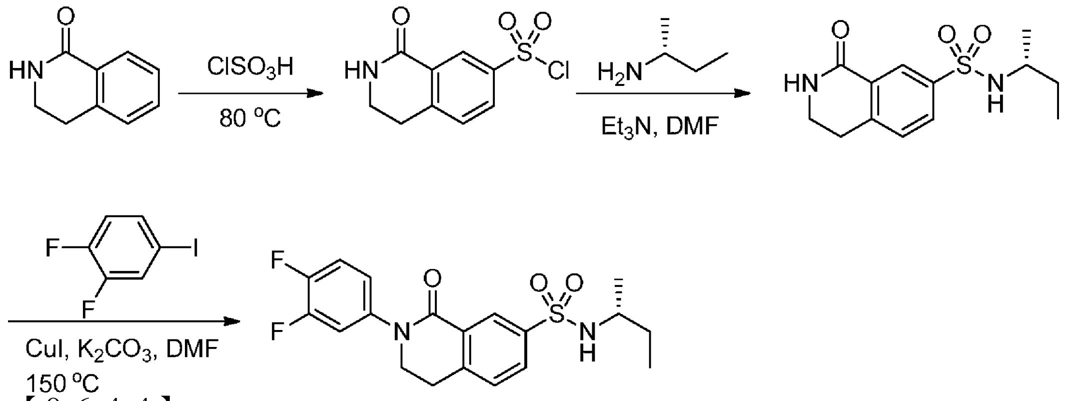
【０６４２】



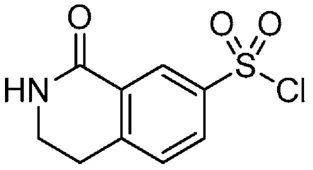
Ｎ^{3}－シクロプロピル－Ｎ^{1}－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロイソフタルアミド：マイクロ波用バイアル（バイオタージ）中に、３－ブロモ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド（８６．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（８．９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（８２．７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、キサントホス（１５．０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（３４．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および水（２ｍＬ）を投入した。混合物を、密封し、排気し、アルゴンで再充填した。シクロプロパンアミン（０．０９ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）を、該混合物に添加し、それから、マイクロ波反応器で、１５分間、１７０℃で加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）で２回、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$および食塩水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣を、酢酸エチルとヘキサン（１：９～３：７）の勾配で溶離し、シリカゲル（２４ｇ）で精製して、淡黄色固体の化合物（２６．０ｍｇ、３０％）を得た。

^{1}H NMR
(300 MHz, $CDCl_3$-MeOD): δ 8.31 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.21-7.02 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H); Calculated for $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$, 334.09; observed MS (ESI) (m/z) 335.2 $(M + 1)^+$

【０６４３】

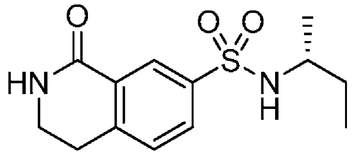


【０６４４】



塩化１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホニル：３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を、塩化スルフロ酸（sulfurochloridic acid）（３ｍＬ）中に溶解した。溶液を、８０℃で、４時間加熱し、室温まで冷却した。混合物を、分液ロート内の氷上に注ぎ、塩化メチレン（１０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を、水、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。濃縮して白色固体を得て、それを直接、次工程で使用した。計算値（$C_9H_8ClNO_3S$）244.99；実測値 MS (ESI) (m/z) 246.0 (M + 1)$^+$。

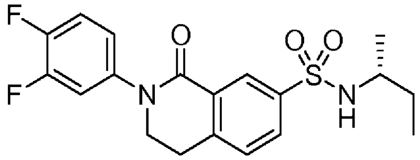
【０６４５】



（Ｒ）－Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホンアミド：上記で得られた白色固体を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中に溶解し、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－ブタン－２－アミン（０．４１ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．１ｍＬ、８ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、室温で添加した。この温度で、３０分後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ、５ｍＬｘ２）、飽和$NaHCO_3$、食塩水で洗浄して、濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（１：１～１：０）の勾配で、シリカゲル（４０ｇ）により精製して、白色固体として所望の生成物（３００ｍｇ、２工程で５２％）を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H, CONH), 7.86 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, SO2NH), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 3.10-2.95 (m, 3H), 1.30 (dt, J = 14.1, 7.6 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H); Calculated for $C_{13}H_{18}N_2O_3S$, 282.1; observed MS (ESI) (m/z) 283.2 (M + 1)$^+$

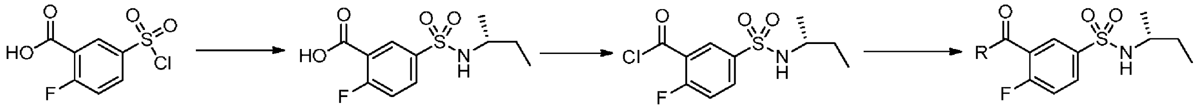
【０６４６】



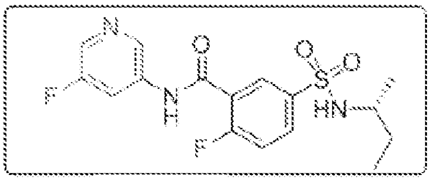
（Ｒ）－Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－１－オキソ

－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホンアミド：圧力管に、（Ｒ）－Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－スルホンアミド（１３５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１，２－ジフルオロ－４－ヨードベンゼン（２３０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（９．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（５ｍＬ）を投入した。混合物を、真空で脱気して、Ｈｅを再充填して、それから、１５０℃で、５日間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、アンモニア（１０％）および食塩水で洗浄して、濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（１：９～１：１）の勾配で、シリカゲル（２４ｇ）により精製して、淡黄色固体として所望の生成物（８２．４ｍｇ、４４％）を得た。
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.19 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 1.373 (td, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H); Calculated for $C_{19}H_{20}F_2N_2O_3S$, 394.1; observed MS (ESI) (m/z) 395.2 $(M + 1)^+$

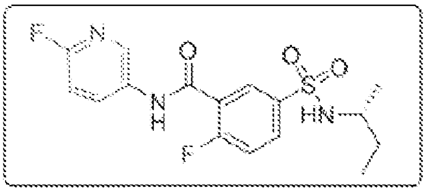
【０６４７】
実施例１２：一般的手順Ｌ：



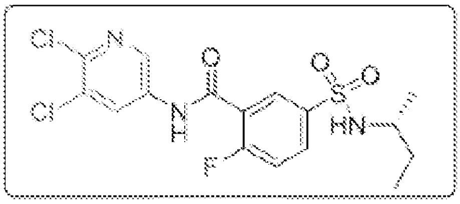
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ安息香酸、５－（クロロスルホニル）－２－フルオロ安息香酸（２３９ｍｇ）を、CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中に溶解して、反応混合物を、０℃まで冷却した。それから、Et_3N（４０５ｍｇ）を添加して、１５分間撹拌後、（Ｒ）－ブタン－２－アミン（７３ｍｇ）を添加した。得られた混合物を、該反応が完結するまで、３時間撹拌した。溶媒を取り除き、粗生成物を、さらに精製しないで使用した。
【０６４８】
塩化（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロベンゾイル、（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ安息香酸（３００ｍｇ）を、$SOCl_2$（１５ｍｌ）中に添加して、反応混合物を７５℃まで加熱し、反応が完結するまで、１時間撹拌した。溶媒を取り除き、生成物、塩化（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロベンゾイルを、さらに精製しないで次工程で使用した。
【０６４９】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－Ｒ－ベンズアミド：塩化（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロベンゾイル（４００ｍｇ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、それから、Et_3N（４０５ｍｇ）およびRNH_2（２２４ｍｇ）を添加した。反応混合物を８５℃まで加熱し、反応が完結するまで、５時間撹拌した。反応混合物の溶媒を取り除き、得られた粗生成物を、シリカカラム（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：３）により精製して、生成物、（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－Ｒ－ベンズアミドを得た。該化合物を、ＬＣ－ＭＳにより確認した。
【０６５０】
次の１６個の化合物を、上記一般的手順を使用して合成した。



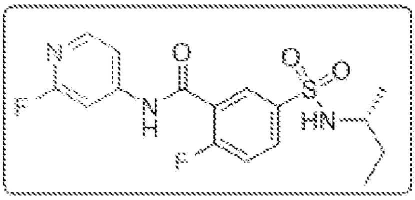
化合物 A



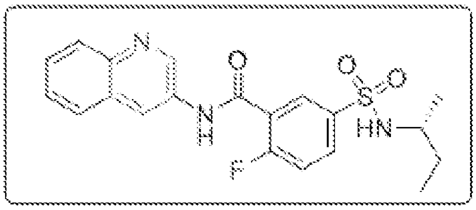
化合物 B



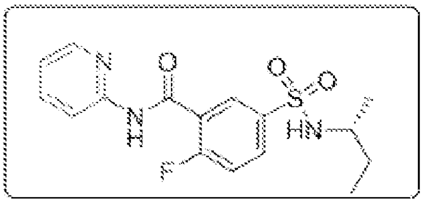
化合物 C



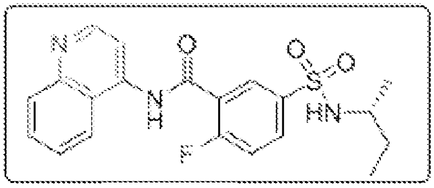
化合物 D

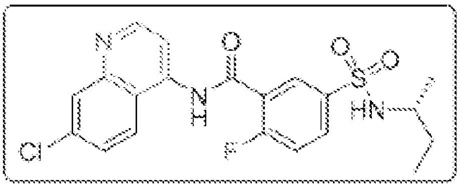


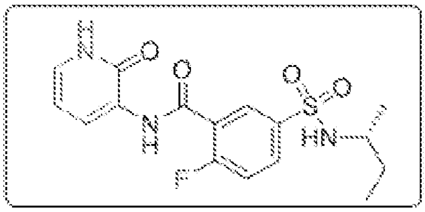
化合物 E

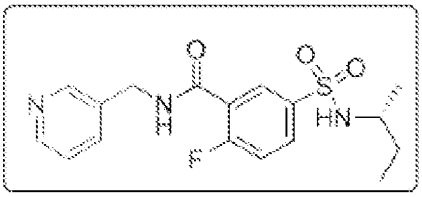


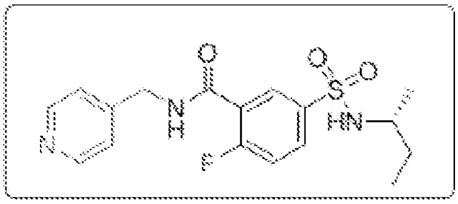
化合物 F

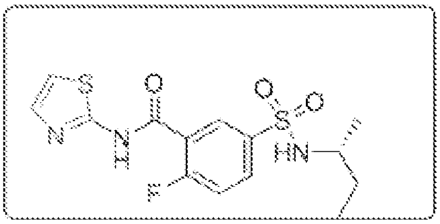

化合物Ｇ

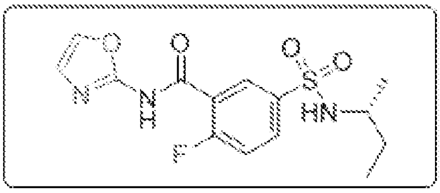

化合物Ｈ

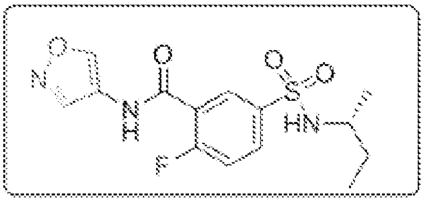

化合物Ｉ

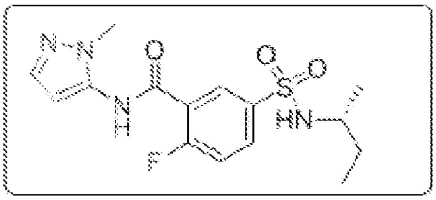

化合物Ｊ

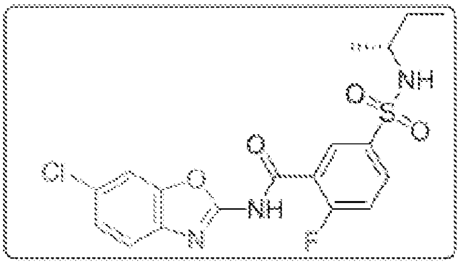

化合物Ｋ


化合物Ｌ


化合物Ｍ


化合物Ｎ


化合物Ｏ


化合物Ｐ

【０６５１】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物Ａ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。ＭＳ計算値：３６９．１；ＭＳ実測値：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５２】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（６－フルオロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物Ｂ）、オフホワイトの固体で５０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。ＭＳ計算値：３６９．１；ＭＳ実測値：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

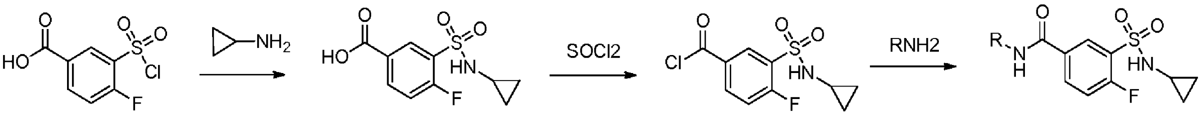
【０６５３】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（５，６－ジクロロピリジン－３－イル）－２－フルオロベンズアミド（化合物Ｃ）、オフホワイトの固体で２０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。

【０６５４】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロピリジン－４－イル）ベンズアミド（化合物Ｄ）、オフホワイトの固体で１４ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。ＭＳ計算値：３６９．１；ＭＳ実測値：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６５５】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（キノリン－３－イル）ベンズアミド（化合物Ｅ）、オフホワイトの固体で５０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６５６】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド（化合物Ｆ）、オフホワイトの固体で６０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６５７】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（キノリン－４－イル）ベンズアミド（化合物Ｇ）、オフホワイトの固体で５５ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。ＭＳ計算値：４０１．４；ＭＳ実測値：４０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６５８】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（７－クロロキノリン－４－イル）－２－フルオロベンズアミド（化合物Ｈ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６５９】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物Ｉ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６０】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｊ）、オフホワイトの固体で５０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６１】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物Ｋ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。ＭＳ計算値：３６５．４；ＭＳ実測値：３６６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６６２】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンズアミド（化合物Ｌ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６３】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（オキサゾール－２－イル）ベンズアミド（化合物Ｍ）、オフホワイトの固体で２２ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６４】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（イソオキサゾール－４－イル）ベンズアミド（化合物Ｎ）、オフホワイトの固体で２２ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６５】
（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンズアミド（化合物Ｏ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。
【０６６６】

（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－Ｎ－（６－クロロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－２－フルオロベンズアミド（化合物Ｐ）、オフホワイトの固体で１５ｍｇ、ＨＰＬＣ純度：９０％。

【０６６７】

実施例１３：一般的手順Ｍ：



３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ安息香酸、５－（クロロスルホニル）－２－フルオロ安息香酸（２３９ｍｇ）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）中に溶解し、反応混合物を０℃まで冷却した。それから、Ｅｔ$_3$Ｎ（４０５ｍｇ）を添加し、１５分間撹拌後、シクロプロパンアミン（５７．１ｍｇ）を、添加した。反応混合物を、反応が完結するまで3時間撹拌した。溶媒を取り除き、粗生成物の３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ安息香酸を、白色固体として得た。それを、さらに精製しないで使用した。

【０６６８】

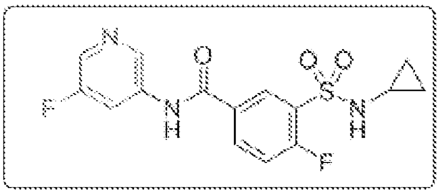
塩化３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロベンゾイル、３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ安息香酸（３００ｍｇ）を、ＳＯＣｌ$_2$（１５ｍｌ）中に、添加し、反応混合物を、７５℃まで加熱し、反応が完結するまで、１時間撹拌した。溶媒を取り除き、生成物、オフホワイトの固体の塩化３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロベンゾイルを、精製しないで、次工程で使用した。

【０６６９】

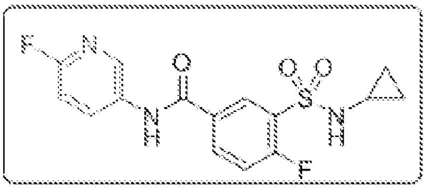
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－Ｒ－ベンズアミド、塩化３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロベンゾイル（４００ｍｇ）を、ＴＨＦ（２０ｍｌ）中に溶解し、それから、Ｅｔ$_3$Ｎ（４０５ｍｇ）およびＲＮＨ$_2$（１１２ｍｇ）を添加した。反応混合物を、８５℃まで加熱し、反応が完結するまで5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を取り除き、得られた粗生成物を、シリカカラム（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：３）により精製して、生成物の３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－Ｒ－ベンズアミドを得た。化合物を、ＬＣ－ＭＳおよび^{1}Ｈ－ＮＭＲにより確認した。

【０６７０】

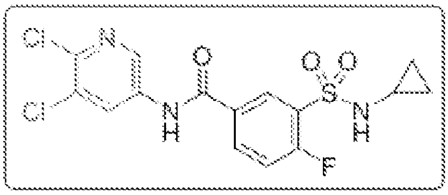
次の１６個の化合物を、上記一般的手順を使用して合成した。



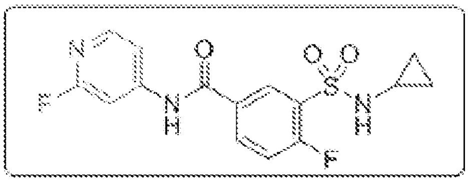
化合物 AA



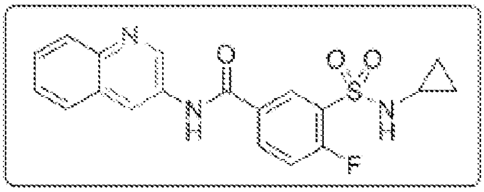
化合物 BB



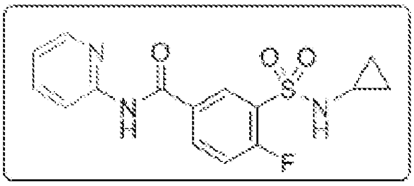
化合物 CC



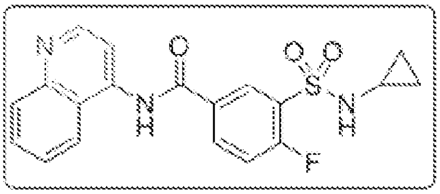
化合物 DD



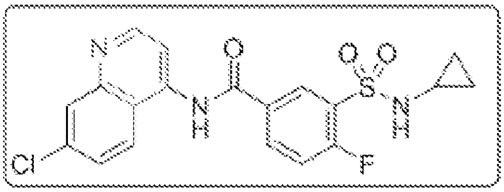
化合物 EE



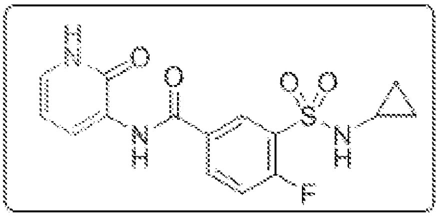
化合物 FF



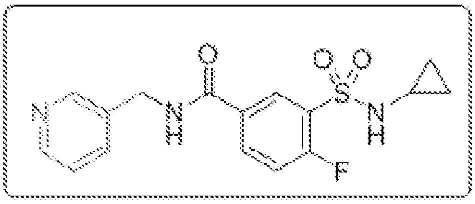
化合物 GG



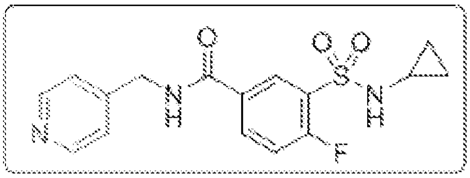
化合物 HH

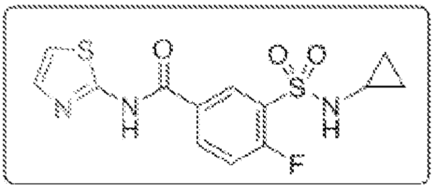


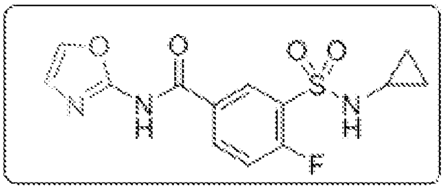
化合物 II

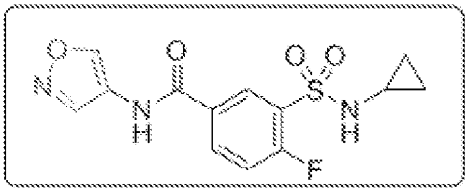


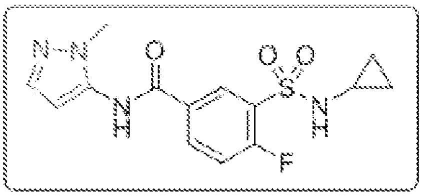
化合物 JJ

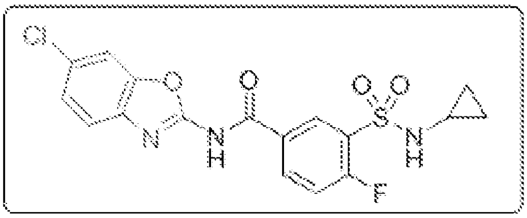

化合物 KK


化合物 LL


化合物 MM


化合物 NN


化合物 OO


化合物 PP

【０６７１】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物ＡＡ）、白色固体で１００ｍｇ、ＭＳ：Ｍ＋Ｈ$^+$３５４。

【０６７２】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（６－フルオロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物ＢＢ）、オフホワイトの固体で１００ｍｇ、Ｍ＋Ｈ$^+$３５４。

【０６７３】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－Ｎ－（５，６－ジクロロピリジン－３－イル）－４－フルオロベンズアミド（化合物ＣＣ）、オフホワイトの固体で１００ｍｇ、Ｍ＋Ｈ$^+$４０４。

【０６７４】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロピリジン－４－イル）ベンズアミド（化合物ＤＤ）、オフホワイトの固体で６０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ$^+$３５４。

【０６７５】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（キノリン－３－イル）ベンズアミド（化合物ＥＥ）、オフホワイトの固体で１１０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ$^+$３８６。^{1}HNMR ($CDCl_3$, Bruker Avance 400 MHz) δ: 0.41-0.48 (2H, m), 0.51-0.56 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 8.01(1H, d, J = 5.6 Hz), 8.39-8.42 (2H, m), 8.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.83 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.99 (1H, brs)

【０６７６】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド（化合物ＦＦ）、オフホワイトの固体で１００ｍｇ、Ｍ＋Ｈ$^+$３３６。

【０６７７】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（キノリン－４－イ

ル）ベンズアミド（化合物ＧＧ）、オフホワイトの固体で１００ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３８６。
[1]HNMR ($CDCl_3$, Bruker Avance 400 MHz) δ: 0.41-0.48 (2H, m), 0.51-0.60 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.71 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.81 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.2Hz) 8.42-8.48 (2H, m), 8.51 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 8.91 (1H, d, J = 3.6Hz), 10.95 (1H, brs)

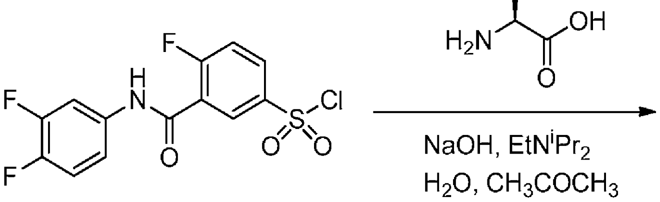
【０６７８】
Ｎ－（７－クロロキノリン－４－イル）－３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロベンズアミド（化合物ＨＨ）、オフホワイトの固体で１２０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋４２０。
[1]HNMR ($CDCl_3$, Bruker Avance 400 MHz)
δ: 0.35-0.41 (2H, m), 0.44-0.51 (2H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.11 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 8.28-8.32(1H, m), 8.42-8.47 (2H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.93-8.96 (1H, m), 11.00 (1H, brs)

【０６７９】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ベンズアミド（化合物ＩＩ）、オフホワイトの固体で１２０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３５２。
【０６８０】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ベンズアミド（化合物ＪＪ）、オフホワイトの固体で６０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３５０。
【０６８１】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ベンズアミド（化合物ＫＫ）、オフホワイトの固体で１００ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３５０。
[1]HNMR ($CDCl_3$, Bruker Avance 400 MHz) δ: 0.35-0.41 (2H, m), 0.44-0.51 (2H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 4.51 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.26 (1H, brs), 8.37-8.40 (2H, m), 8.49-8.53 (2H, m), 9.44 (1H, t, *J* = 4.0 Hz)
【０６８２】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（チアゾール－２－イル）ベンズアミド（化合物ＬＬ）、オフホワイトの固体で９０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３４２。
【０６８３】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（オキサゾール－２－イル）ベンズアミド（化合物ＭＭ）、オフホワイトの固体で１５ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３２６。
【０６８４】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（イソオキサゾール－４－イル）ベンズアミド（化合物ＮＮ）、オフホワイトの固体で１０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３２６。
【０６８５】
３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンズアミド（化合物ＯＯ）、オフホワイトの固体で１１０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋３３９。
【０６８６】
Ｎ－（６－クロロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－３－（Ｎ－シクロプロピル

スルファモイル）－４－フルオロベンズアミド（化合物ＰＰ）、オフホワイトの固体で４０ｍｇ、Ｍ＋Ｈ＋４１０。

【０６８７】

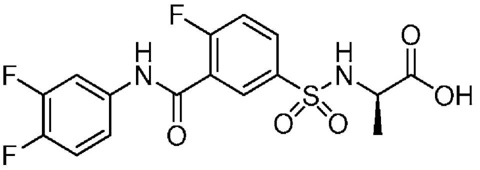
実施例１４：一般的手順Ｎ：



（Ｓ）－２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）プロパン酸：バイアル（２ｍｌ）に、Ｌ－アラニン（２５．５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（２Ｍ、０．１５ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）を投入した。混合物を０℃まで冷却し、塩化スルホニル（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、次いで、ＥｔＮ^{i}Ｐｒ$_{2}$（０．０５５ｍｌ、０．３１ｍｍｏｌ）およびアセトン（０．１５ｍｌ）で処理して、透明の溶液を得た。混合物を、０℃で１５分間撹拌し、それから、室温で６時間撹拌した。揮発分を真空で除去して、残渣を、水（１ｍｌ）で希釈し、ＮａＯＨ（２Ｍ、０．１５ｍｌ）で塩基性化して、ジエチルエーテルで抽出した。水相を、濃ＨＣｌでｐＨ１まで酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を、食塩水で洗浄して濃縮した。残渣を、アセトニトリル中に溶解して、１５分で、水中アセトニトリル（２０％～１００％）の勾配を用いて分取ＨＰＬＣで精製した。凍結乾燥後、白色固体を得た（４５ｍｇ、３９％）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.63 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 3H); Calculated for $C_{16}H_{13}F_3N_2O_5S$, 402.05; observed MS (ESI) (m/z) 403.2 $(M + 1)^+$

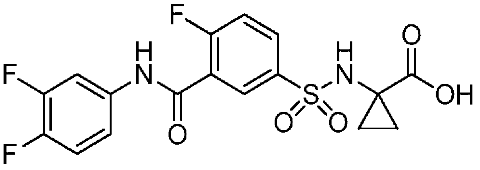
【０６８８】



（Ｒ）－２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）プロパン酸：一般的手順Ｎで記載されたものと類似の手順により調製した。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.20 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 13.0, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 1H), 3.98 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H); Calculated for $C_{16}H_{13}F_3N_2O_5S$, 402.05; observed MS (ESI) (m/z) 403.2 $(M + 1)^+$

【０６８９】

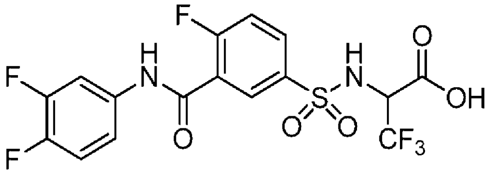


１－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニル

スルホンアミド）シクロプロパンカルボン酸：一般的手順Nで記載されたものと類似の手順により調製した。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.20 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (ddd, *J* = 8.5, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 12.7, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 2H); Calculated for $C_{17}H_{13}F_3N_2O_5S$, 414.05; observed MS (ESI) (m/z) 415.1 $(M + 1)^+$

【０６９０】

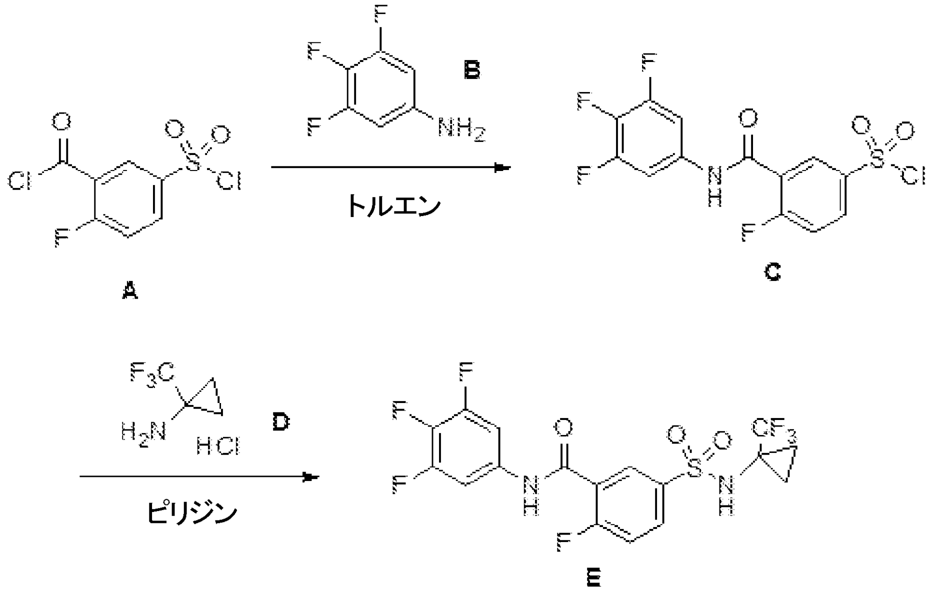


２－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）－３，３，３－トリフルオロプロパン酸：一般的手順Nで記載されたものと類似の手順により調製した。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.25 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.8, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 12.7, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 1H), 4.79 (q, J + 7.9 Hz, 1H); Calculated for $C_{16}H_{10}F_6N_2O_5S$, 456.02; observed MS (ESI) (m/z) 457.2 $(M + 1)^+$

【０６９１】

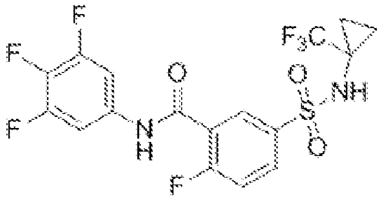
実施例１５：一般的手順Ｏ



Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：３，４，５－トリフルオロアニリン（０．６１８ｇ、０．００４２ｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液（０℃）に、塩化５－クロロスルホニル－２－フルオロベンゾイル（１．０８ｇ、０．００４２ｍｏｌ）（一般的手順Ｂの第一工程で調製した）のトルエン（５ｍＬ）溶液を滴下して添加した。混合物を、室温で、一夜撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、化合物、塩化３－（３，４，５－トリフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（１．１４ｇ、７４％）を得た。真空下、一夜乾燥後、塩化３－（３，４，５－トリフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、および１－トリフルオロメチル－シクロプロピルアミン・ＨＣｌ（３９ｍｇ、

０．２４ｍｍｏｌ）のピリジン（０．２ｍＬ）溶液の混合物を、室温で一夜撹拌した。その後試薬を蒸発させて、残渣を、ＥｔＯＡｃ中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで洗浄し、それから食塩水で洗浄し、乾燥し、クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、白色固体として、所望の生成物（５８．２ｍｇ、８０％）を得た。

^{1}HNMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.20-8.18 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 1.22 (m, 4H); MS (ES) m/z: 457.2 (M+ H^+), calculated 457.04

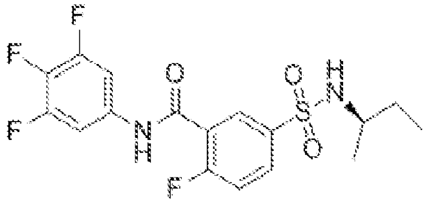


【０６９２】

２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフリオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（５８．２ｍｇ、８０％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.20-8.18 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 1.22 (m, 4H); MS (ES) m/z: 457.2 (M+ H^+), calculated 457.04

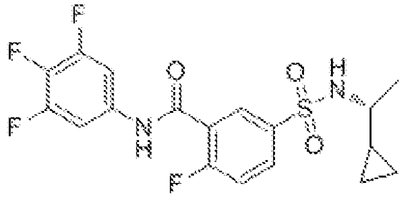
【０６９３】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（２９ｍｇ、４２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.22-8.19 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.01-0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83-0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 405.2 (M+ H^+), calculated 405.08

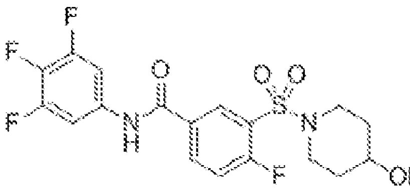
【０６９４】



（Ｒ）－５－（Ｎ－（１－シクロプロピルエチル）スルファモイル）－２－フルオロ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（２３．１ｍｇ、３６％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.24-8.21 (m, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.14-1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.82-0.76 (m, 1H), 0.48-0.40 (m, 1H), 0.35-0.29 (m, 1H), 0.19-0.14 (m, 1H), 0.06-0.03 (m, 1H); MS (ES) m/z: 417.2 (M+ H^+), calculated 417.08

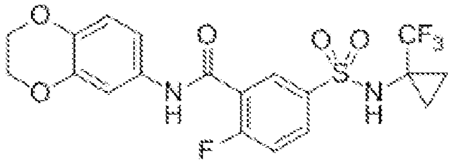
【０６９５】



４－フルオロ－３－（（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）スルホニル）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（５３ｍｇ、７７％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.42-8.39 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H); MS (ES) m/z: 433.2 (M+ H^+), calculated 433.08

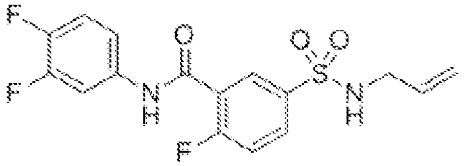
【０６９６】



Ｎ－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（７３ｍｇ、６９．２％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.19-8.16 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.47-7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.83-6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 1.24 (s, 4H); MS (ES) m/z: 461.2 (M+ H^+), calculated 461.07

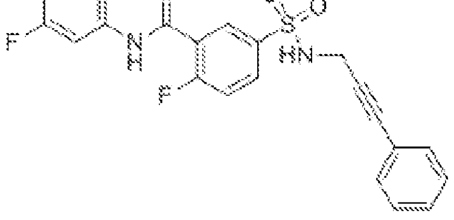
【０６９７】



５－（Ｎ－アリルスルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で、最終化合物を、白色固体（６．４ｍｇ、１２％）として得た。

^{1}HNMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.20-8.17 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.87-4.84 (m, 2H); MS (ES) m/z: 371.2 (M+ H^+), calculated 371.06

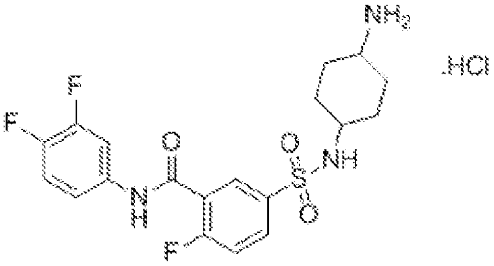
【０６９８】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（３－フェニルプロパ－２－イン－１－イル）スルファモイル）ベンズアミド：一般的手順Ｏと同様な手順で

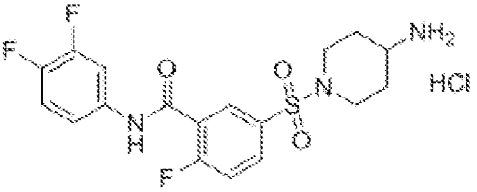
、最終化合物を、白色固体（５８．８ｍｇ、６５．２％）として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.33-8.30 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.41-7.19 (m, 8H), 4.07 (s, 2H); MS (ES) m/z: 445.2 (M+ H^+), calculated 445.08

【０６９９】
実施例１６：一般的手順Ｐ



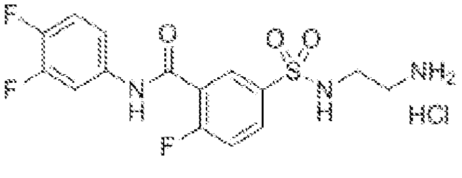
５－（Ｎ－（４－アミノシクロヘキシル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロフェニルスルホンアミド）シクロヘキシル）カルバメート（２５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を、４Ｎ　ＨＣｌのジオキサン（０．５ｍＬ）溶液で処理した。混合物を、室温で一夜撹拌した。白色固体を濾過し、エーテルで洗浄し、ＨＣｌ塩（２５ｍｇ、１００％）として、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): 8.24-8.21 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.87-1.56 (m, 8H); MS (ES) m/z: 428.2 (M+ H^+), calculated 428.12

【０７００】



５－（（４－アミノピペリジン－１－イル）スルホニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド塩酸塩：一般的手順Ｐと同様な方法で、最終生成物を、ＨＣｌ塩（４９ｍｇ、１００％）として得た。
^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.14-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H); MS (ES) m/z: 414.2 (M+ H^+), calculated 414.10

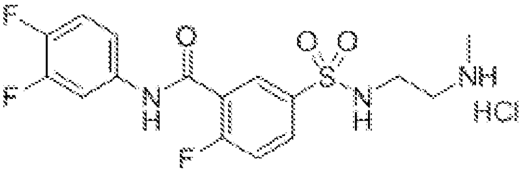
【０７０１】



５－（Ｎ－（２－アミノエチル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド塩酸塩：一般的手順Ｐと同様な方法で、最終生成物を、ＨＣｌ塩（８．３ｍｇ、３７％）として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, d_4- MeOH): 8.24-8.22 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 4H); MS (ES) m/z: 374.2 (M+ H^+), calculated 374.07

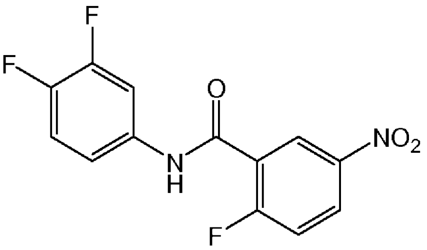
【０７０２】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（２－（メチルアミノ）エチル）スルファモイル）ベンズアミド塩酸塩：一般的手順Ｐと同様な方法で、最終生成物を、ＨＣｌ塩（２０ｍｇ、５６％）として得た。MS (ES) m/z: 388.2 (M+ H^+)、計算値 388.09。

【０７０３】

実施例１７：他の合成

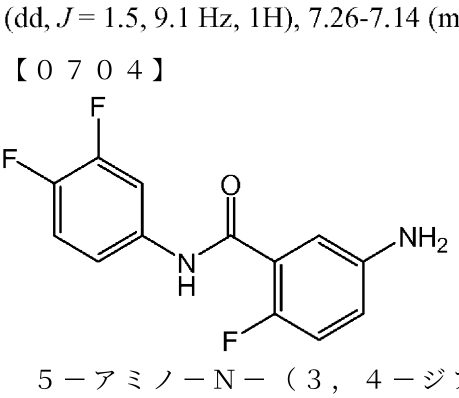


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－ニトロベンズアミド：３，４－ジフルオロアニリン（０．６４ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）およびＮＥｔ$_3$（０．８２ｇ、８．２２ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１８ｍＬ）溶液に、塩化２－フルオロ－５－ニトローベンゾイル（１．００ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１８ｍＬ）溶液を、滴下して添加した。反応物を、１４日間撹拌し、それから濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および希ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）に分配した。有機層を、およびｄ５ｍＬ）、希ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、２Ｎ ＨＣｌ（２ｘ１５ｍＬ）、および食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、淡黄色固体として、所望の生成物（０．９１ｇ、６２％）を得た。

MS: M+H^+ 273. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

8.62 (dd, J = 2.9, 6.7 Hz, 1H), 8.46-841 (m, 1H), 8.35 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 1.5, 9.1 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H)

【０７０４】

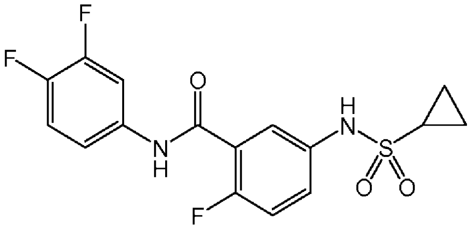


５－アミノ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－ニトロベンゼン（０．５０ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）のメタノール（８ｍＬ）中の混合物を、排気して、それから、水素で３回パージした。反応物を、水素雰囲気下、１６時間撹拌した。反応物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色固体として、所望の

生成物（０．４３ｇ、９６％）を得た。

MS: M+H$^+$ 267. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.46 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.77-6.65 (m, 2H), 5.20 (s, 2H)

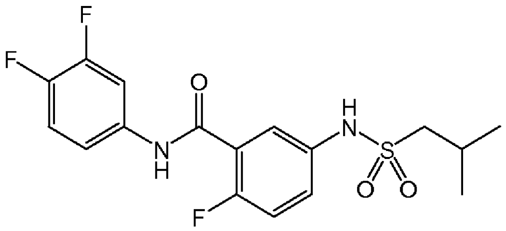
【０７０５】



５－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド：５－アミノ－（Ｎ－３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド（４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液（０℃）に、ＮＥｔ$_3$（３０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）および塩化シクロプロピルースルホニル（２４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、３時間撹拌した。反応物を、０℃まで冷却し、さらにＮＥｔ$_3$（１９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を添加し、塩化シクロプロピルースルホニル（２４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、６０時間した。混合物を、濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として、所望の生成物（４４ｍｇ、７９％）を得た。

MS: M+H$^+$ 371. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): 10.64 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 5H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 4H)

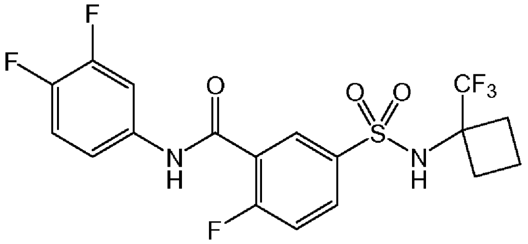
【０７０６】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（２－メチルプロピルスルホンアミド）ベンズアミド：５－アミノ－（Ｎ－３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド（２５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１０ｍｇ）のピリジン（１ｍＬ）中の混合物を、塩化イソブタンースルホニル（１６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を、１１０℃で、１６時間加熱した。さらにＤＭＡＰ（１０ｍｇ）および、塩化イソブタンースルホニル（３２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、１１０℃で、３時間加熱した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として、所望の生成物（１５ｍｇ、４１％）を得た。

MS: M+H$^+$ 387. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.64 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 5H), 2.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H)

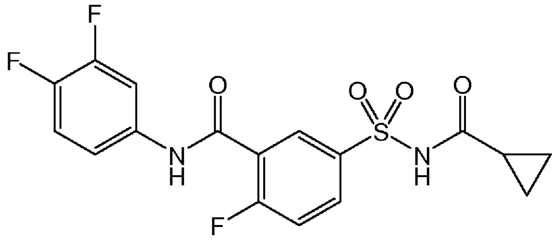
【０７０７】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）スルファモイル）ベンズアミド：塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１０ｍｇ）のピリジン（１ｍＬ）中の混合物を、１－トリフルオロメチル－シクロブタン（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を、９５℃で、４時間、加熱した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、透明なゴム状の所望の生成物（２ｍｇ、５％）を得た。MS:M+H$^+$453。

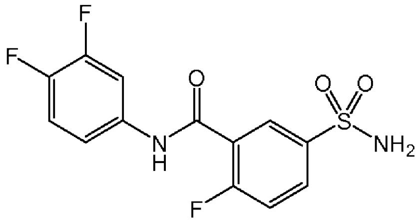
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.22-8.20 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 2H)

【０７０８】



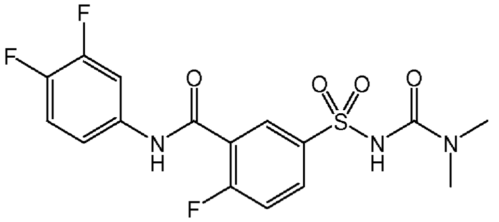
５－（Ｎ－（シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロベンズアミド。シクロプロパンカルボキサミド（２９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液（０℃）に、鉱油中のＮａＨの６０％分散液（１１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、３０分間撹拌した。反応物を、０℃まで冷却し、それから、塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および希ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）に分配した。有機層を、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）して濃縮した。粗物質を、シリカカラム（２０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、次いで、分取ＴＬＣ（７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、透明のゴム状の所望の生成物（３ｍｇ、５％）を得た。MS: M+H$^+$ 399。

【０７０９】



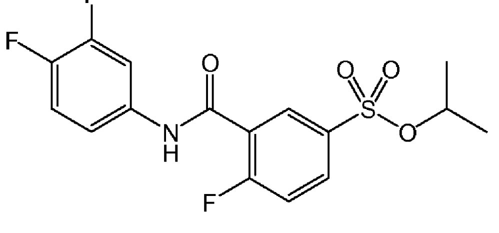
Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－スルファモイルベンズアミド。塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（０．５０ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、２８～３０％アンモニア水溶液（１ｍＬ）を滴下して添加した。反応物を、６０時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（２０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、白色固体として、所望の生成物（４１０ｍｇ、８７％）を得た。MS: M+H$^+$ 331。

【０７１０】



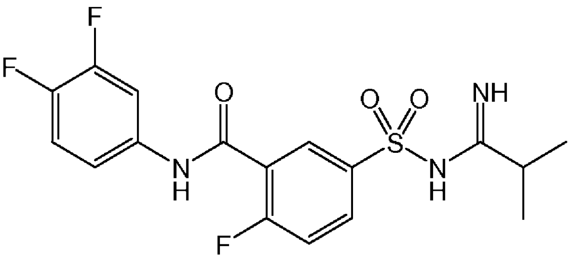
Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（ジメチルカルバモイル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド。Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－スルファモイルベンズアミド（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１０ｍｇ）のピリジン（０．１ｍＬ）中の混合物を、塩化ジメチルカルバモイル（４８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を、９０℃で、２時間加熱した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）して、濃縮した。粗物質を、シリカカラム（１～１０％ＭｅＯＨ／$ＣＨ_2Ｃｌ_2$）により精製して、白色固体として、所望の生成物（１２ｍｇ、２０％）を得た。MS: M+H$^+$ 402。

【０７１１】



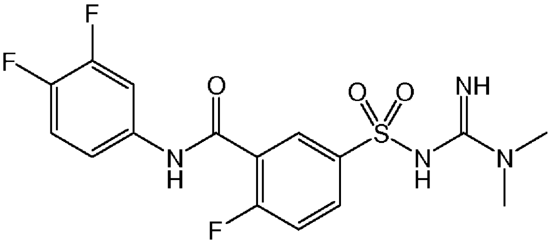
３－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－４－フルオロベンゼンスルホン酸イソプロピル。イソプロパノール（０．１ｍＬ）およびピリジン（０．１ｍＬ）の溶液（０℃）に、塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、小分けして添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、濃縮して、白色固体として、所望の生成物（２２ｍｇ、４２％）を得た。MS: M+H$^+$ 374。

【０７１２】



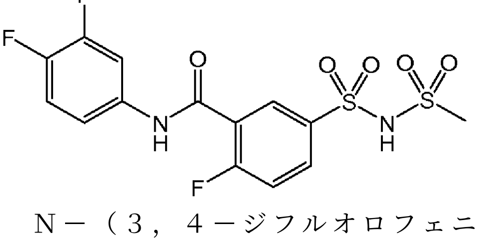
Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（１－イミノ－２－メチルプロピル）スルファモイル）ベンズアミド。２－メチル－プロパンイミドアミド・ＨＣｌ（３５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）中の混合物に、ＮａＯＨの１０Ｎ溶液（４滴）、次いで、塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）溶液を添加した。反応物を、１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および希$ＮａＨＣＯ_3$（５ｍＬ）に分配した。有機層を、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）して、濃縮した。粗物質を、分取ＨＰＬＣにより精製して、オフホワイトの固体として、所望の生成物（２ｍｇ、５％）を得た。MS: $M+H^+$ 400。

【０７１３】



Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（Ｎ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）スルファモイル）－２－フルオロベンズアミド。硫酸１，１－ジメチルグアニジン（７６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および１０ＮのＮａＯＨ水溶液（９滴）の混合物を、４０℃で、１０分間、加熱した。この混合物に、ＴＨＦ（０．３ｍＬ）を添加して、混合物を０℃まで冷却した。冷却した溶液に、塩化３－（３，４－ジフルオロフェニルカルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、２０℃まで温めて、１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および希$ＮａＨＣＯ_3$（５ｍＬ）に分配した。有機層を、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、濃縮して、淡黄色固体として、所望の生成物（３３ｍｇ、５９％）を得た。MS: $M+H^+$ 401。

【０７１４】

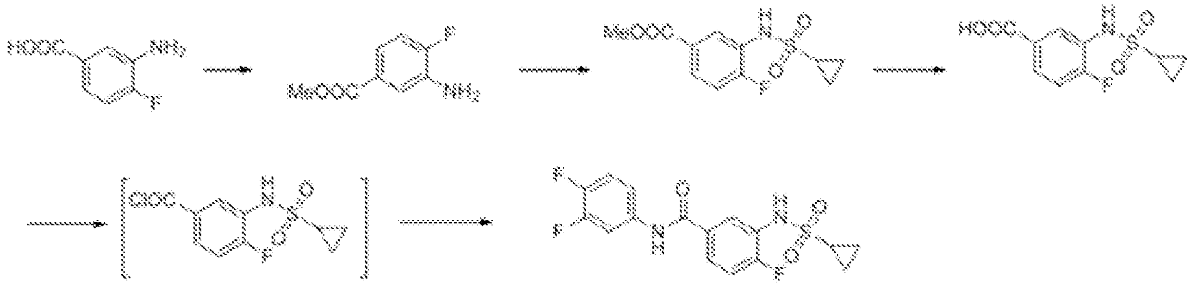


Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－フルオロ－５－（Ｎ－（メチルスルホニル）スルファモイル）ベンズアミド：メタンスルホンアミド（３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および$ＮＥｔ_3$（４０ｍｇ、４０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１ｍＬ）溶液に、塩化３－（３，４－ジフルオロフェニル－カルバモイル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホニル（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、還流させながら、２時間加熱した。混合物を濃縮し、それから、残渣を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）に分配した。有機層を、２Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）、および食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）し、濃縮して、淡褐色固体として、所

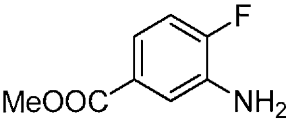
望の生成物（３３ｍｇ、６０％）を得た。MS: M+H$^+$ 409。

【０７１５】

３－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミドの合成

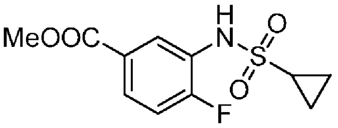


【０７１６】



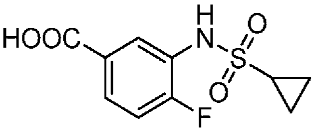
３－アミノ－４－フルオロ安息香酸メチル：３－アミノ－４－フルオロ安息香酸（０．５ｇ）を、メタノール（１０ｍｌ）中に溶解し、それから、濃硫酸（１ｍｌ）を添加した。反応溶液を、反応が完結するまで、還流させながら、加熱した。それから、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、得られた溶液のｐＨを、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液により８に調節した。生成物を、ＥｔＯＡｃ層に抽出し、溶媒を取り除いた。２９０ｍｇの３－アミノ－４－フルオロ安息香酸メチルを得た。

【０７１７】



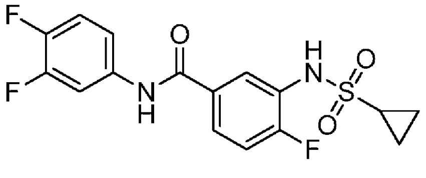
３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸メチル：３－アミノ－４－フルオロ安息香酸メチル（２７５ｍｇ）およびＤＭＡＰ（１００ｍｇ）を、ピリジン（１０ｍｌ）中に溶解した。それから、塩化シクロプロパンスルホニル（３３０ｍｇ）を、その溶液に添加した。反応混合物を、１１０℃まで加熱し、反応が完結するまで、１２時間撹拌した。溶媒を取り除き、固体を、CH_2Cl_2（５０ｍｌ）中に溶解し、次いで、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５０ｍｌ）を添加した。下側の水層を分離して除き、有機層を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥した。CH_2Cl_2を取り除き、２７０ｍｇの３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸メチルを、直接、次工程で使用した。

【０７１８】



３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸：粗３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸メチル（２７０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍｌ）中に溶解し、１０％ＬｉＯＨ溶液（１５ｍｌ）を添加した。反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、一夜撹拌した。溶媒を取り除き、得られた水溶液のｐＨを、１Ｎ　ＨＣｌ溶液により、１．０まで調節した。生成物を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ＥｔＯＡｃ層を、無水Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を取り除き、得られた３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸（２５０ｍｇ）を、直接、次工程で使用した。

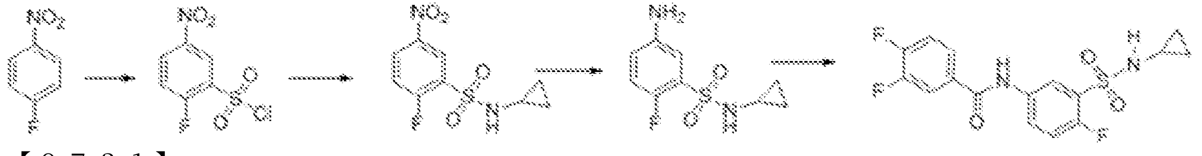
【０７１９】



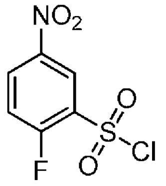
３－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミド：３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロ安息香酸（２５０ｍｇ）を、$SOCl_2$（５ｍｌ）中に溶解し、溶液を、加熱還流し、反応が完結するまで、１時間、維持した。溶媒を取り除き、それから、CH_2Cl_2（１０ｍｌ）を添加した。得られた溶液を、０℃まで冷却し、それから、Et_3N（１ｍｌ）および３，４－ジフルオロアニリン（０．２５ｇ）を添加した。得られた溶液を、反応が完結するまで、環境温度で、一夜撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍｌ）中に注ぎ、下側の水層を分離して除いた。有機層を、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、次いで、食塩水溶液で洗浄し、それから、無水Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を取り除き、粗生成物を、シリカカラムにより、２回、精製した。３５ｍｇの３－（シクロプロパンスルホンアミド）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－フルオロベンズアミドを得た。ＨＰＬＣ純度：９６％。ＬＣ－ＭＳ：計算値：３７０．３；実測値：［Ｍ＋１］＝３７１．３。

【０７２０】

Ｎ－（３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドの合成：

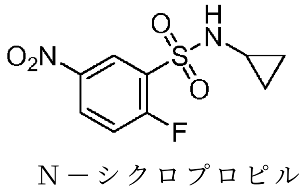


【０７２１】



塩化２－フルオロ－５－ニトロベンゼン－１－スルホニル：１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（２０ｇ）を、クロロスルホン酸（３５ｍｌ）中に溶解し、反応混合物を、１１５℃まで加熱し、反応が完結するまで、９時間撹拌した。それから、反応物を環境温度まで冷却し、氷水（３００ｇ）中に注ぎ、化合物をＥｔＯＡｃに抽出した。水層を分離して除いた。ＥｔＯＡｃ層を、水、それから食塩水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥した。溶媒を取り除き、粗生成物を、シリカカラム（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）により精製した。１５ｇの塩化２－フルオロ－５－ニトロベンゼン－１－スルホニルを得た。

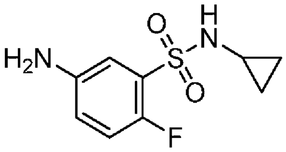
【０７２２】



Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－ニトロベンゼンスルホンアミド：シクロプロピルアミン（７．９２ｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１ｇ）およびCH_2Cl_2（６０ｍｌ）の混合物（０℃）に、CH_2Cl_2（５０ｍｌ）中に溶解した塩化２－フルオロ－５－ニトロベンゼン－１－スルホニル（７．２ｇ）を、滴下して添加し、反応混合物を、反応が完結するまで、０℃で、２時間撹拌した。溶媒を取り除き、粗生成物を、CH_2Cl_2中に溶解し、水で２回洗浄した。粗生成物を、シリカカラム（石

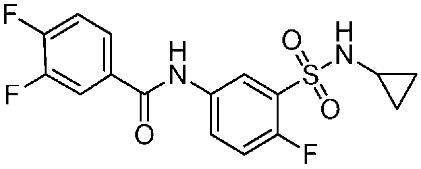
油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３：１）により、精製し、４．３ｇのＮ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－ニトロベンゼンスルホンアミドを得た（収率：６７％）。

【０７２３】



５－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロベンゼンスルホンアミド：Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロ－５－ニトロベンゼンスルホンアミド（２．２ｇ）を、１，４－ジオキサン（４４ｍｌ）中に溶解し、それから、６Ｎ　ＨＣｌ（４．４ｍｌ）およびＳｎＣｌ$_2$（７．７ｇ）を、反応混合物中に添加した。得られた混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、２時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）および水（５０ｍｌ）の混合物中に注ぎ、得られた混合物のｐＨを、２Ｎ　ＮａＯＨにより１１まで調節した。下側の水層を分離して除き、有機層を水で洗浄して、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターにより取り除き、２ｇの５－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロベンゼンスルホンアミドを、褐色油として得た。

【０７２４】

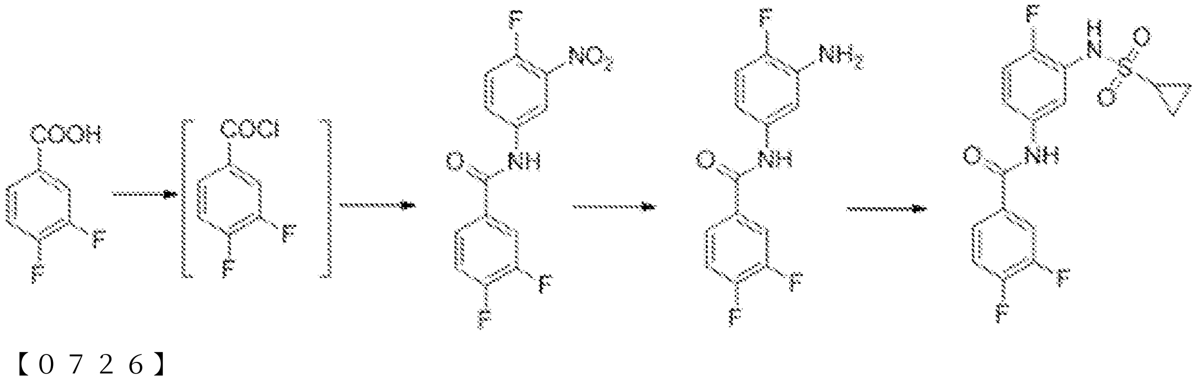


Ｎ－（３－（Ｎ－シクロプロピルスルファモイル）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミド：５－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（２ｇ）、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１．８ｇ）の混合物に、塩化３，４－ジフルオロベンゾイル（１．５ｇ）を、滴下して添加した。得られた反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、２時間撹拌した。生成物を濾過し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で２回洗浄し、真空乾燥器内、５０℃で乾燥した。白色固体として、１．３ｇ。収率６２％。ＨＰＬＣ純度：９６％。ＬＣ－ＭＳ、計算値：３７０．０、実測値：［Ｍ＋１］＝３７１．０。

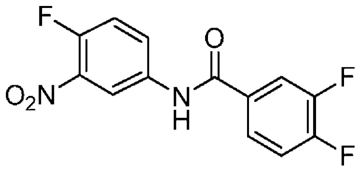
^{1}HNMR (DMSO-d$_6$, Bruker Avance 400 MHz) δ: 0.42 (2H, m), 0.49 (2H, m), 2.25-2.36(1H, m), 7.45-7.48 (1H, t), 7.62-7.67 (1H, dd), 7.89 (1H, brs,), 8.05-8.11 (2H, m), 8.20-8.32 (2H, m), 10.62 (1H, s)

【０７２５】

Ｎ－（３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドの合成：

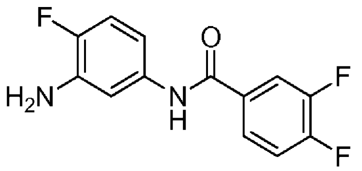


【０７２６】



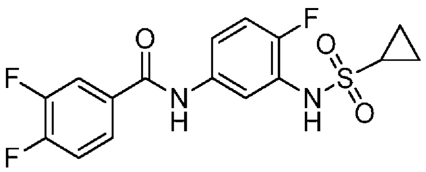
３，４－ジフルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－３－ニトロフェニル）ベンズアミド：３，４－ジフルオロ安息香酸（１ｇ）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍｌ）中に溶解した。その溶液に、塩化オキサリル（１ｍｌ）を添加した。反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、３０分間撹拌した。溶媒を取り除き、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍｌ）を添加し、得られた溶液を、－５℃まで冷却し、それから、Ｅｔ$_3$Ｎ（２ｍｌ）を添加し、次いで、３－ニトロ－４－フルオロアニリン（１ｇ）を添加した。反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、３０分間撹拌した。溶媒を取り除き、３ｇの３，４－ジフルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－３－ニトロフェニル）ベンズアミドを、固体として得た。

【０７２７】



Ｎ－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミド：３，４－ジフルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－３－ニトロフェニル）ベンズアミド（２ｇ）を、１，４－ジオキサン（４０ｍｌ）中に溶解し、それから、６Ｎ　ＨＣｌ（６ｍｌ）およびＳｎＣｌ$_2$（８ｇ）を添加した。反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、４時間撹拌した。反応混合物を、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液中に注ぎ、ＥｔＯＡｃで、２回、抽出した。有機層を、食塩水溶液で洗浄し、溶媒を、ロータリーエバポレーターにより取り除き、１．２４ｇのＮ－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドを、油状で得た。粗生成物を、さらに精製しないで、使用した。

【０７２８】



Ｎ－（３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミド：Ｎ－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミド（１２．４ｇ）を、ピリジン（１５ｍｌ）中に溶解し、それから、ＤＭＡＰ（１００ｍｇ）および塩化シクロプロパンスルホニル（０．６５ｇ）を添加した。反応混合物を、反応が完結するまで、環境温度で、一夜撹拌した。反応混合物を、水（１００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃで、２回、抽出した。有機層を水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を、ロータリーエバポレーターにより取り除き、固体の生成物を、ＭＴＢＥ（２０ｍｌ）中で、スラリーにすることにより、精製した。８００ｍｇのＮ－（３－（シクロプロパンスルホンアミド）－４－フルオロフェニル）－３，４－ジフルオロベンズアミドを、オフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$): δ 7.8-7.10 (m, 6H),

6.6 (bs, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.21 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H). MS (ESI) (m/z) observed (M+1) = 371

HPLC purity: 98%. LC-MS: Calcd: 370.0; Measured: [M+1] = 371.0

【０７２９】

方法

次の方法は、ＨＢＶ感染の阻害剤として、化合物を評価および選択するとき、利用され

得る。
【０７３０】
　本発明のＨＢＶ複製阻害剤は、ＨＢＶ感染に関連する疾病を治療および予防することが可能である。表２１～３９に示した結果は、標準ＭＴＴアッセイ（プロメガ社）を使用して、テトラサイクリン誘導方法で頑強なＨＢＶ複製が支持される不死化したマウスの肝細胞（ＡＭＬ１２）由来安定細胞株（ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０）において、本発明の化合物が、５０μＭまでの測定可能な細胞障害性なしでＨＢＶ複製を阻害することを示した。
【０７３１】
　表２１～３９に示される本開示の化合物の抗ウイルス効果を、ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０細胞で決定した。ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０は、テトラサイクリン誘導方法（Xu et al.）で頑強なＨＢＶ複製が支持される、不死化したマウスの肝細胞（ＡＭＬ１２）由来安定細胞株である。該細胞を、２ｘ１０^{４}細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種し、ｐｇＲＮＡ転写およびＨＢＶ　ＤＮＡ複製を可能にするテトラサイクリンの非存在下、１０％ウシ胎仔血清を含むＤＭＥＭ／Ｆ１２培地中で培養した。播種後１日目に、細胞を、４８時間、未処理のままにするか、または５０μＭ～０．３９μＭの範囲の連続希釈した試験化合物で処理した。それから、１０mMトリス－ＨＣｌ（ｐＨ７．６）、1mM　ＥＤＴＡ、１００mM　ＮａＣｌおよび1％　ＮＰ－４０を含有する１００μｌ溶解バッファーを各ウェル中に添加することによって細胞を溶解し、３７℃で、３０分間インキュベートした。各ウェルからの細胞溶解物の半分の量（５０μｌ）を、０．５Ｎ　ＮａＯＨおよび１．５Ｍ　ＮａＣｌを含有する等体積の変性溶液と合わせた。インキュベーション５分後、１００μｌの中和溶液（1Ｍ　トリス－ＨＣｌ、ｐＨ７．４、１．５Ｍ　ＮａＣｌ）を、各ウェル中に添加した。変性細胞溶解物（全部で２００μｌ）を、９６ウェルドットブロットマニホールド（バイオ・ラッド社）を用いて、ナイロン膜上に適用した。該細胞溶解物中のＨＢＶ　ＤＮＡを、ＨＢＶマイナス鎖ＤＮＡに対して特異的なα－^{３２}Ｐ－ＵＴＰ－標識化リボプローブを用いた、ドットブロットハイブリダイゼーション法により決定した。本開示の化合物の抗ウイルス効果を、ＨＢＶ　ＤＮＡの量を５０％減少させる濃度（ＥＣ$_{５０}$）として表した。
【０７３２】
　ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０細胞における本開示の化合物の細胞障害性の決定：該化合物の細胞障害性を決定するため、ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０細胞を、２ｘ１０^{４}細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種し、ｐｇＲＮＡ転写およびＨＢＶ　ＤＮＡ複製を可能にするテトラサイクリンの非存在下、１０％ウシ胎仔血清を含むＤＭＥＭ／Ｆ１２培地中で培養した。播種後１日目に、細胞を、４８時間、未処理のままにするか、または５０μＭ～０．３９μＭの範囲の連続希釈した試験化合物で処理した。細胞生存率を、製造者（プロメガ社）により提供された方法に従って、ＭＴＴアッセイにより測定した。化合物の細胞障害性を、該細胞の生存率を５０％減少させる化合物の濃度（ＣＣ$_{５０}$）で表した。
【０７３３】
　ヒト肝細胞由来細胞株における、表２１～３９に示される本開示の化合物の抗ウイルス活性の決定：本開示の化合物の、ヒト肝細胞由来細胞、ＨｅｐＤＥＳ１９細胞におけるＨＢＶに対する抗ウイルス活性をさらに確認するため、テトラサイクリン誘導方法（Guo et al., 2007）でＨＢＶ複製が支持されるヒト肝細胞がん細胞株を、５ｘ１０^{５}細胞／ウェルの密度で１２ウェルプレートに播種し、１０％ウシ胎仔血清および１μｇ／ｍｌのテトラサイクリンを含むＤＭＥＭ／Ｆ１２培地中で培養した。播種後２日目に、該細胞を、６日間、モック処理するか、またはテトラサイクリンの非存在下、１０μＭ～０．０１８μＭの範囲の連続希釈した化合物で処理した。処理が完結したら、１０mMトリス－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、1mM　ＥＤＴＡ、1％ＮＰ４０および２％ショ糖を含有する０．５ｍｌの溶解バッファーを、１２ウェルプレートの各ウェル中に添加することによって細胞を溶解し、３７℃、１０分間、インキュベートした。細胞片および細胞核を遠心分離により除去して、上澄みを、１．５Ｍ　ＮａＣｌを含有する１３０μｌの３５％ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）８０００と混合した。氷中、1時間のインキュベート後、ウイルスヌ

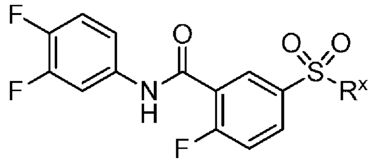
クレオカプシドを、４℃で、５分間、６，０００Ｘｇの遠心分離によりペレット状にし、次いで、０．５ｍｇ／ｍｌプロナーゼ（カルビオケム社）、０．５％ＳＤＳ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、２５ｍＭトリス－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）および１０ｍＭ　ＥＤＴＡを含有する４００μｌの消化用緩衝液中、３７℃で、１時間消化した。消化混合物を、フェノールで２回抽出し、ＤＮＡをエタノールで沈殿させて、ＴＥ緩衝液（１０ｍＭトリス－ＨＣｌ、ｐＨ８．０；０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ）中に溶解した。各ウェルからのＤＮＡ試料の２分の１を、１．５％アガロースゲル中、電気泳動法により分離した。それから、該ゲルを、０．５Ｍ　ＮａＯＨおよび１．５Ｍ　ＮａＣｌを含有する溶液中で変性に付し、次いで、１Ｍトリス－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）および１．５Ｍ　ＮａＣｌを含有する緩衝液中で中和した。それから、２０Ｘ　ＳＳＣ緩衝液中、Ｈｙｂｏｎｄ－ＸＬ膜（ＧＥヘルスケア社）上に、ＤＮＡをブロッティングした。細胞質ＨＢＶコア結合性ＨＢＶ　ＤＮＡの量を、サザンブロットハイブリダイゼーション法により決定し、化合物の抗ウイルス効果を、ＨＢＶ　ＤＮＡの量を５０％（EC_{50}）または９０％（EC_{90}）減少させるその濃度として表した。

【０７３４】

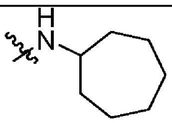
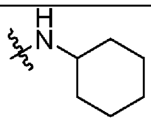
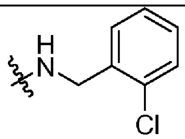
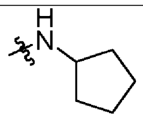
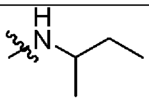
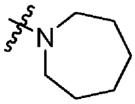
ヒト肝細胞がん由来細胞株における、本開示の化合物の細胞障害性の決定：ＨｅｐＤＥＳ１９細胞を、6×10^{4}細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種し、テトラサイクリンの非存在下、１０％ウシ胎仔血清を含むＤＭＥＭ／Ｆ１２培地中で培養した。播種後１日目に、６日間、未処理のままにするか、または５０μＭ～０．３９μＭの範囲の連続希釈した試験化合物で細胞を処理した。細胞生存率を、製造者（プロメガ社）により提供された方法に従って、ＭＴＴアッセイにより測定した。化合物の細胞障害性を、該細胞の生存率を５０％減少させる化合物の濃度（CC_{50}）として表した。

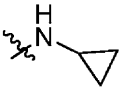
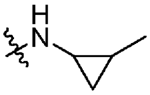
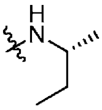
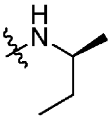
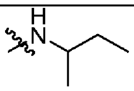
【０７３５】

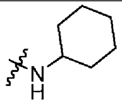
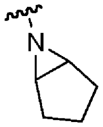
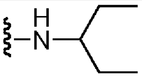
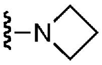
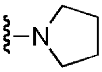
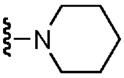
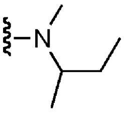
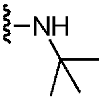
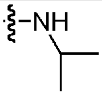
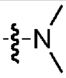
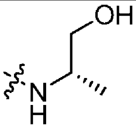
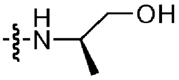
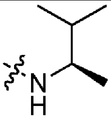
（表２１）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、EC_{50}キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

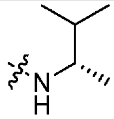
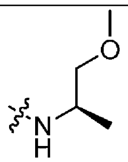
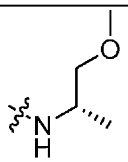
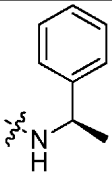
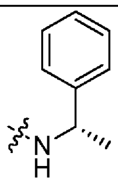
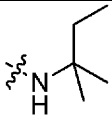
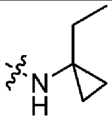
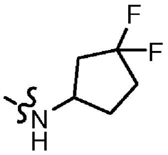
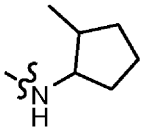


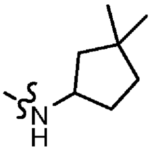
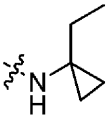
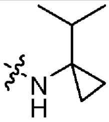
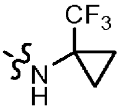
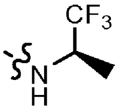
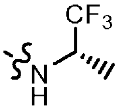
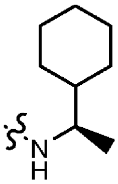
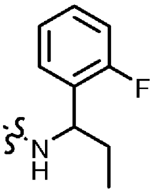
(I)

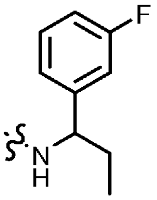
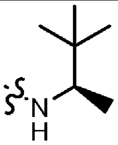
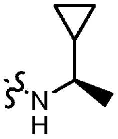
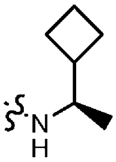
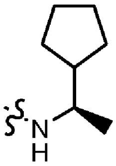
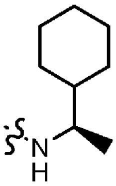
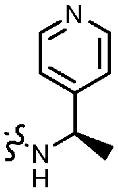
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	2	3
	2	3
	2	3
	3	3
	3	3
	3	3

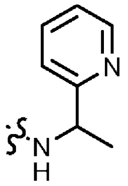
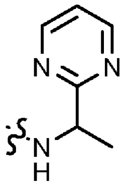
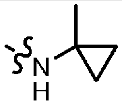
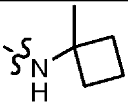
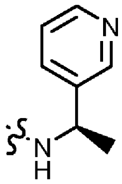
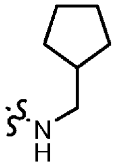
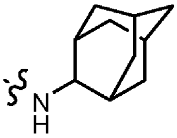
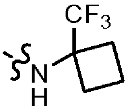
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	1	-
	2	-
	3	3
	3	3
	3	-

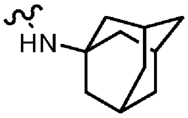
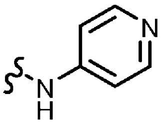
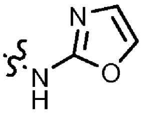
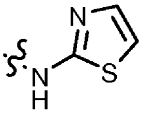
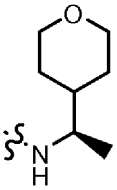
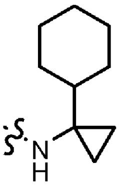
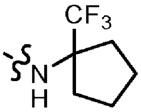
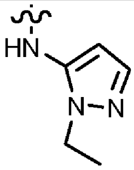
	3	3
	1	-
	3	3
	0	-
	2	-
	1	-
	0	-
	3	2
	3	-
	2	-
	1	-
	3	3
	3	3

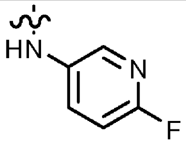
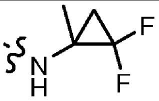
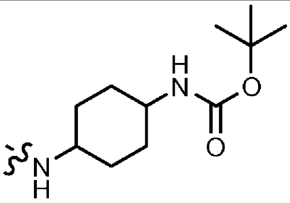
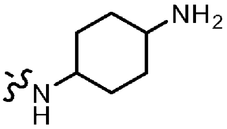
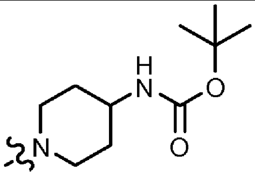
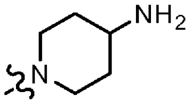
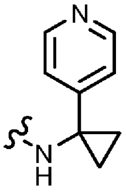
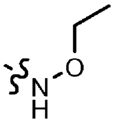
	2	2
	3	3
	2	-
	3	3
	2	-
	3	3
	3	3
	3	-
	3	-

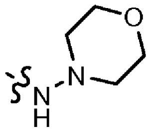
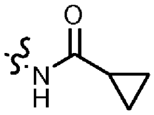
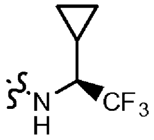
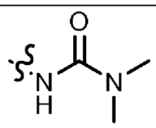
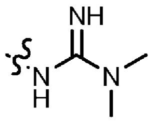
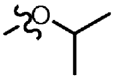
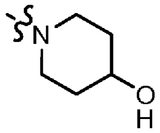
	3	-
	3	3
	3	-
	3	3
	3	-
	3	-
	3	-
	3	-

	3	-
	3	-
	3	3
	3	3
	3	3
	3	3
	3	3

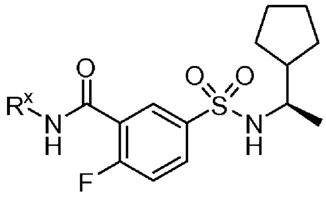
	3	-
	2	-
	3	3
	3	3
	3	3
	3	3
	3	2
	3	3

	2	-
	0	-
	0	-
	0	-
	1	-
	3	3
	3	-
	0	-

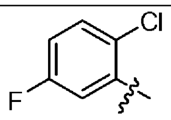
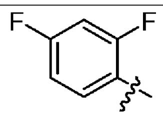
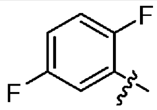
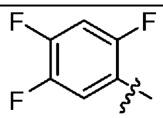
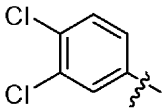
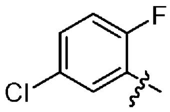
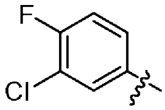
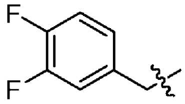
	0	-
	2	-
	3	-
	0	-
	0	-
	0	-
	3	-
	2	-

	0	-
	0	-
	2	-
	3	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

【０７３６】
（表２２）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、EC_{50}キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

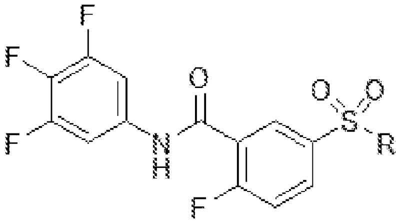


(II)

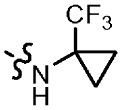
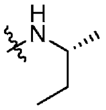
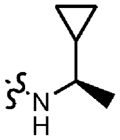
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	0	-
	1	-
	2	-
	2	-
	2	-
	1	-
	3	-
	0	-

【０７３７】

（表２３）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

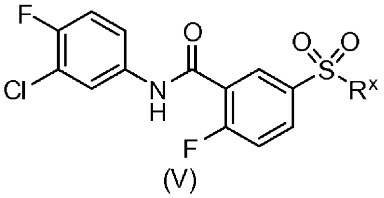


(IV)

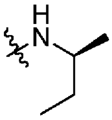
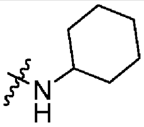
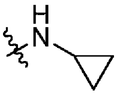
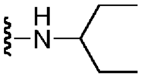
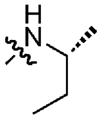
R	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	3	-
	3	-
	3	-

【０７３８】

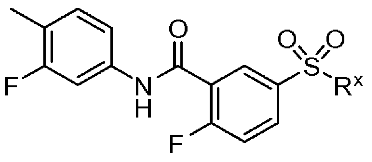
（表２４）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



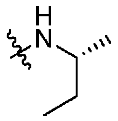
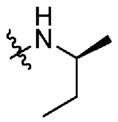
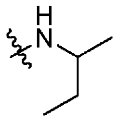
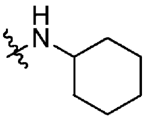
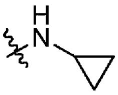
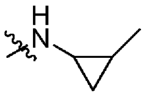
(V)

R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	2	2
	2	-
	1	-
	3	3
	3	-

【０７３９】
（表２５）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

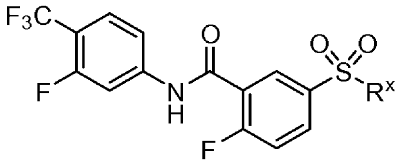


(VI)

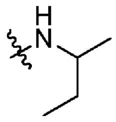
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	1	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

【０７４０】

（表２６）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



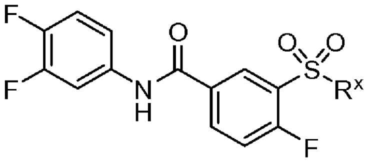
(VII)

R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	0	-

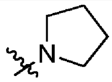
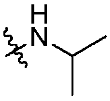
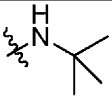
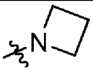
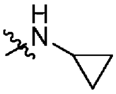
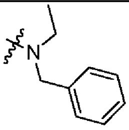
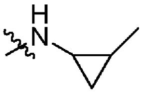
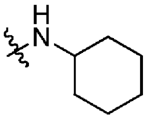
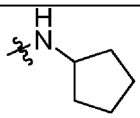
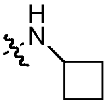
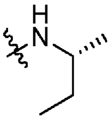
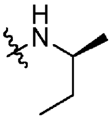
【０７４１】

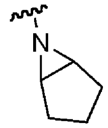
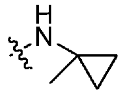
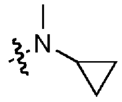
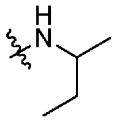
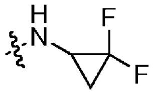
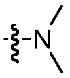
（表２７）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～

5 μM；3=＜1 μM。

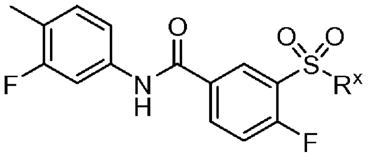


(VIII)

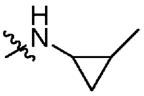
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	3	2
	3	2
	3	2
	3	3
	3	3
	2	3
	3	-
	2	-
	3	-
	3	-
	3	3
	2	-

	0	-
	3	-
	3	2
	2	-
	0	-
	2	-

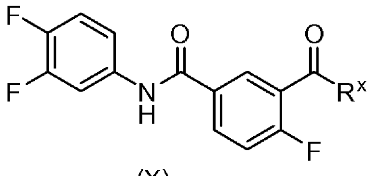
【０７４２】
（表２８）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



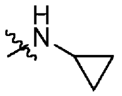
(IX)

R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	0	-

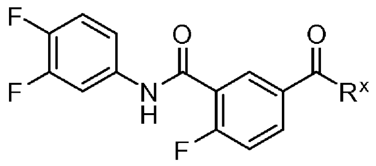
【０７４３】
（表２９）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



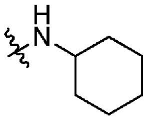
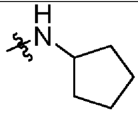
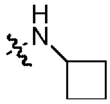
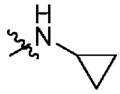
(X)

R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	2	-

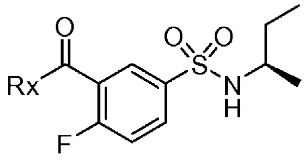
【０７４４】
（表３０）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、EC_{50}キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



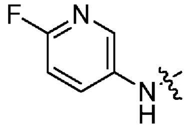
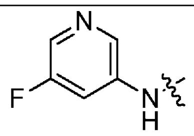
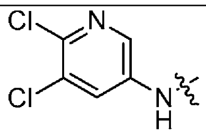
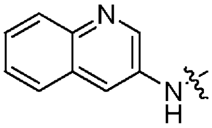
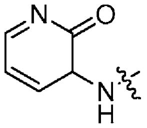
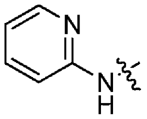
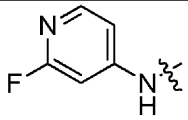
(XI)

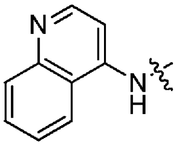
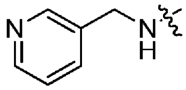
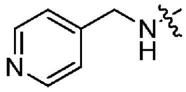
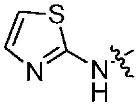
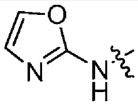
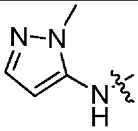
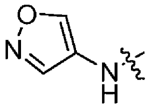
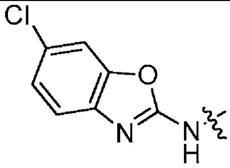
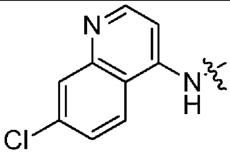
R^x	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	2	-
	0	-
	0	-
	0	-

【０７４５】
（表３１）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、EC_{50}キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



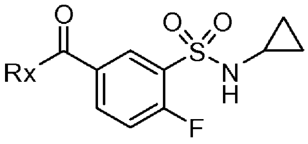
(XII)

Rx	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	2	-
	2	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

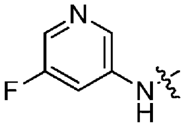
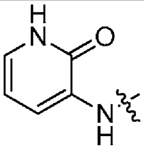
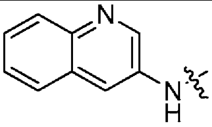
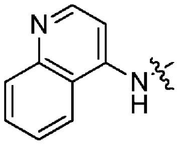
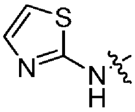
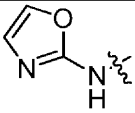
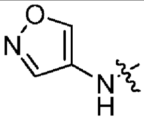
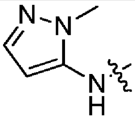
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

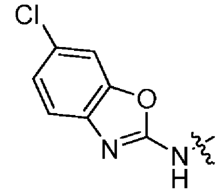
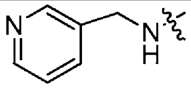
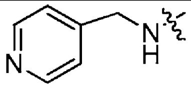
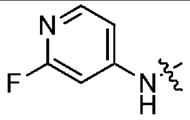
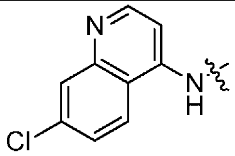
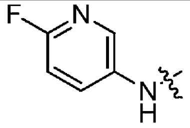
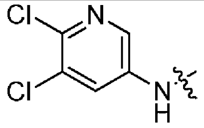
【０７４６】

（表３２）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

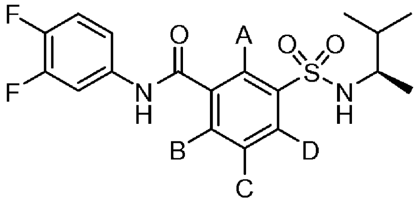


(XIII)

Rx	AML12HBV10	HepDES19
	EC_{50}	EC_{50}
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-
	0	-

【０７４７】
（表３３）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{50}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

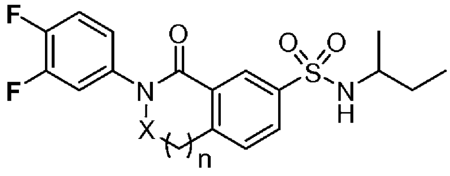


(XIV)

A	B	C	D	AML12HBV10	HepDES19
				EC$_{50}$	EC$_{50}$
H	Cl	H	H	3	-
H	OMe	H	H	3	3
H	F	H	F	2	-
H	Me	H	H	3	3

【０７４８】

（表３４）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

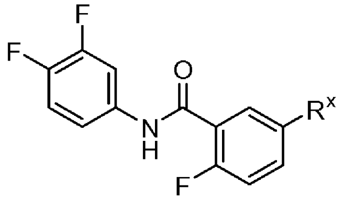


(XV)

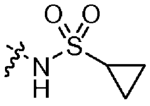
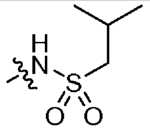
X	n	AML12HBV10	HepDES19
		EC_{50}	EC_{50}
CH2	1	0	-

【０７４９】

（表３５）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。

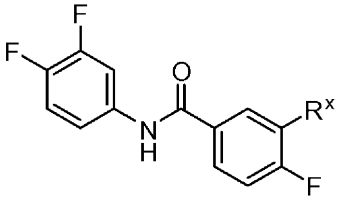


(XVI)

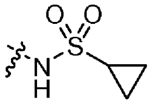
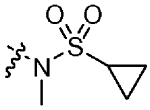
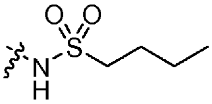
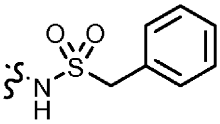
Rx	AML12HBV10	HepDES19
	EC50	EC50
$-NO_2$	1	-
$-NH_2$	1	-
	2	0
	2	-

【０７５０】

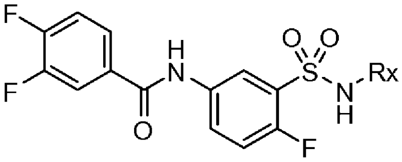
（表３６）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



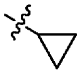
(XVII)

Rx	AML12HBV10 EC50	HepDES19 EC50
$-NO_2$	0	-
$-NH_2$	0	-
	3	2
	0	0
	0	0
	0	0

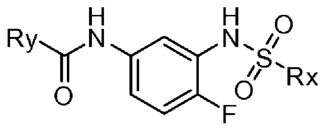
【０７５１】
（表３７）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



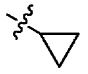
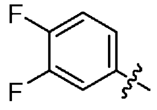
(XVIII)

Rx	AML12HBV10 EC50	HepDES19 EC50
	0	-

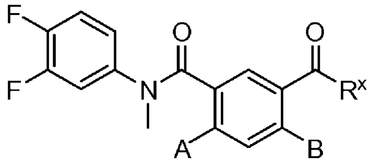
【０７５２】
（表３８）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、ＥＣ$_{５０}$キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



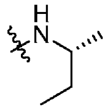
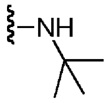
(XIX)

Rx	Ry	AML12HBV10 EC50	HepDES19 EC50
		0	-

【０７５３】
（表３９）ＡＭＬ１２ＨＢＶ１０およびＨｅｐＤＥＳ１９細胞における実例となる化合物の抗ウイルス活性。表中、EC_{50}キー：０＝＞１０μＭ；１＝５～１０μＭ；２＝１～５μＭ；３＝＜１μＭ。



(XX)

R^x	A	B	AML12HBV10	HepDES19
			EC_{50}	EC_{50}
	F	H	2	-
	H	F	0	-

【０７５４】
本発明は、その好ましい具体的な実施形態と関連して、記載されているが、前述の説明および続く実施例が、本発明の範囲を例証するものであり、限定するものではないと理解すべきである。本発明の範囲を逸脱することなく、様々な変更が成され得、均等物が置換され得ることは、当業者に理解され、さらに、他の態様、利点および改変は、本発明に関する当業者にとって明らかであろう。本明細書に記載の実施形態に加えて、本発明は、本明細書に引用された本発明の特徴および本発明の特徴を補完する引用された先行技術文献の特徴の組み合わせからもたらされるそれらの発明を企図し請求の範囲に含む。同様に、いかなる記載の物質、特徴、または製品も、いかなる他の物質、特徴、または製品と組み合わせて使用され得ると理解されるだろうし、かかる組み合わせは、本発明の範囲内であると見なされる。

【０７５５】
本文書中で引用または記載された各特許、特許出願、および出版物の開示は、全ての目的のため、その全文のそれぞれ、参照することにより、本明細書中に組み入れられるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.　　　　　　　　　　　　　ＦＩ

Ａ６１Ｋ	*31/426*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/426	
Ａ６１Ｋ	*31/4468*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4468	
Ａ６１Ｋ	*31/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44	
Ａ６１Ｋ	*31/421*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/421	
Ｃ０７Ｄ	*213/76*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/76	
Ｃ０７Ｄ	*263/50*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	263/50	
Ｃ０７Ｄ	*231/38*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	231/38	Ｚ
Ｃ０７Ｄ	*277/48*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	277/48	
Ｃ０７Ｄ	*211/96*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	211/96	
Ｃ０７Ｄ	*309/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	309/04	
Ａ６１Ｋ	*31/337*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/337	
Ａ６１Ｋ	*31/351*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/351	
Ｃ０７Ｄ	*305/08*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	305/08	
Ｃ０７Ｄ	*239/26*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	239/26	
Ａ６１Ｋ	*31/505*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	
Ａ６１Ｋ	*31/5375*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5375	
Ｃ０７Ｄ	*295/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	295/28	
Ａ６１Ｋ	*31/396*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/396	
Ｃ０７Ｄ	*203/26*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	203/26	
Ａ６１Ｋ	*31/397*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/397	
Ｃ０７Ｄ	*205/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	205/04	
Ａ６１Ｋ	*31/40*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40	
Ａ６１Ｋ	*31/472*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/472	
Ｃ０７Ｄ	*217/22*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	217/22	
Ｃ０７Ｄ	*215/42*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	215/42	
Ｃ０７Ｄ	*263/58*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	263/58	
Ｃ０７Ｃ	*311/14*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/14	
Ｃ０７Ｃ	*311/20*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/20	
Ｃ０７Ｃ	*311/16*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/16	
Ｃ０７Ｃ	*311/17*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/17	
Ｃ０７Ｃ	*311/18*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/18	
Ｃ０７Ｃ	*311/08*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/08	
Ｃ０７Ｃ	*311/19*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	311/19	

(73)特許権者　517408771
アルブータス　バイオファーマ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　１８９７４－３５３１　ペンシルベニア州　ウォーミンスター　ベテランズ　サークル　７０１
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100142929

弁理士　井上　隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤　利光
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林　智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関　雅人
(74)代理人　100114889
弁理士　五十嵐　義弘
(74)代理人　100121072
弁理士　川本　和弥
(72)発明者　スー　シャオドン
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　ドイルスタウン　サマー　ヒル　ドライブ　４５６４
(72)発明者　グオ　ジュータオ
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　ランズデール　オックスフォード　サークル　１４２６
(72)発明者　シャオ　トン
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　エディソン　ウエスト　ローカスト　アベニュー　２０２
(72)発明者　デュ　ヤンミン
アメリカ合衆国　コネティカット州　チェシャー　シプトン　コート　６
(72)発明者　ブロック　ティモシー
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　ドイルスタウン　フォックスクロフト　ドライブ　９０
(72)発明者　ボー　サイモン　デイビッド　ピーター
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　リンゴーズ　マナーズ　ロード　７１
(72)発明者　イエ　ホン
アメリカ合衆国　ペンシルベニア州　ランズデール　カンタベリー　レーン　１２４

審査官　前田　憲彦

(56)参考文献　特表２０１０－５３５１７２（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－２１２１５７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／１２２３９１（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１２／１１７０００（ＷＯ，Ａ１）
特表２０１２－５２６８２０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５２８０５１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５３６８９３（ＪＰ，Ａ）
特開２００８－１８４４０３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５２６１５１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５１１０８４（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０３５５７１１１（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０３５６７７４６（ＵＳ，Ａ）
国際公開第２０１２／０１８６６８（ＷＯ，Ａ１）
特表２００９－５１８４４２（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０２８９１９３８（ＵＳ，Ａ）
国際公開第２０１４／０８９２９６（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１４／０３３１７６（ＷＯ，Ａ１）
特表２００２－５３４４６８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／０５６０１６（ＷＯ，Ａ１）
FEBS Letters，２０００年，467(2,3)，p.201-205

Journal of Pharmacy and Pharmacology, １９６３年, 15(1), p.138-148
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, １９９５年, 43(4), p.582-587

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ　２３３／００
Ａ６１Ｋ　　３１／００
Ｃ０７Ｃ　３１１／００
Ｃ０７Ｄ　２０３／００
Ｃ０７Ｄ　２０５／００
Ｃ０７Ｄ　２１１／００
Ｃ０７Ｄ　２１３／００
Ｃ０７Ｄ　２１５／００
Ｃ０７Ｄ　２１７／００
Ｃ０７Ｄ　２３１／００
Ｃ０７Ｄ　２３９／００
Ｃ０７Ｄ　２６３／００
Ｃ０７Ｄ　２７７／００
Ｃ０７Ｄ　２９５／００
Ｃ０７Ｄ　３０５／００
Ｃ０７Ｄ　３０９／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）