

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522197

(P2010-522197A)

(43) 公表日 平成22年7月1日(2010.7.1)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------------|-------------|
| C07C 323/32 (2006.01) | C07C 323/32 | 4C086 |
| C07D 333/34 (2006.01) | C07D 333/34 C S P | 4C206 |
| A61K 31/381 (2006.01) | A61K 31/381 | 4H006 |
| A61K 31/18 (2006.01) | A61K 31/18 | |
| A61K 31/277 (2006.01) | A61K 31/277 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-554715 (P2009-554715)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月19日 (2008. 3. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年9月29日 (2009. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/057519
 (87) 国際公開番号 W02008/115999
 (87) 国際公開日 平成20年9月25日 (2008. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 60/895, 662
 (32) 優先日 平成19年3月19日 (2007. 3. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

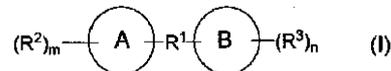
(71) 出願人 506030826
 ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン
 コーポレイテッド
 XENON PHARMACEUTICA
 LS INC.
 カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ
 リティッシュ・コロンビア、バーナビー、
 ギルモア・ウェイ3650番
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

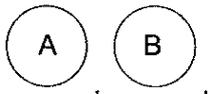
(54) 【発明の名称】 鉄障害を治療するのに有用なピアリアル化合物およびヘテロピアリアル化合物

(57) 【要約】

本発明は、鉄障害を治療するための、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。



式中、



、m、n、R¹、R²およびR³は、本明細書に定義されるとおりである。さらに、本発明は、この化合物を含む医薬組成物、および鉄障害を治療するために上述の化合物を使用する方法に関する。一つの実施形態において、本発明は、既存の薬物治療または将来の薬物治療の効力を高めるために、または許容される治療に関連する有

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとしての化合物。

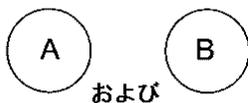
【化 9 7】



〔式中、

n および m は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

【化 9 8】



は、それぞれ独立して、アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹ は、直接結合、-O-、-S(O)_p- (p は、0、1 または 2 である)、-C(R⁴)₂-、-C(O)- または -N(R⁴)- であり；

少なくとも 1 個の R² および少なくとも 1 個の R³ は、独立して、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(O)-N=C[N(R⁴)(R⁵)]N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵ および -R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され；

他の R² および R³ は、存在する場合、それぞれ独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ および -R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである。]

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I a) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

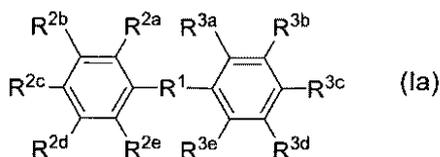
10

20

30

40

【化 9 9】



〔式中、

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。〕

【請求項 3】

R^1 が直接結合であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)$

) $N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は直接結合であり；

R^{2a} および R^{3a} は、同じであり、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2e} および R^{3e} は、同じであり、水素、アルキル、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル

10

20

30

40

50

キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ は直接結合であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 e} および R^{3 e} は、同じであり、水素、アルキル、- R⁶ - C (O) O R⁸ および - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c} および R^{2 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c} および R^{3 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、八口アルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ は直接結合であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 e} および R^{3 e} は、同じであり、水素、アルキル、- R⁶ - C (O) O R⁸ および - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c} および R^{2 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口および八口アルキルからなる群から選択され；

R^{3 b}、R^{3 c} および R^{3 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口および八口アルキルからなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、八口アルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、水素またはアルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

2 - (2' - カルバムイミドイルスルファニルメチル - ビフェニル - 2 - イルメチル) - イソチオウレア；

(6 , 6' - ジメチルビフェニル - 2 , 2' - ジイル) ビス (メチレン) ジカルバムイミドチオエート二臭化水素酸塩；

10

20

30

40

50

ビフェニル - 2, 2', 6, 6' - テトライルテトラキス (メチレン) テトラカルバムイミドチオエート; および

6, 6' - ビス (カルバムイミドイルチオメチル) ビフェニル - 2, 2' - ジカルボン酸ジメチルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ は - O - であり;

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され;

10

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり;

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり;

20

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり;

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり;

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり;

30

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり;

各 R⁹ はアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ は - O - であり;

R^{2 a} および R^{3 a} は、同じであり、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され;

40

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり;

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は

50

、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項8に記載の化合物。

10

【請求項10】

R^1 は - O - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

20

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 は - O - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ および $-R^6-N(R^8)_2$ からなる群から選択され；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ および $-R^6-N(R^8)_2$ からなる群から選択され；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

50

以下のものからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物：

- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - フェノキシ) - ベンジル]
- イソチオウレア；
- 2 - (1 - { 2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニル - エチル) - フェノキシ] - フェニル } - エチル) - イソチオウレア；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ]
- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ]
- 4 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] 10
- 5 - フルオロベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 3 - クロロフェノキシ) -
5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェノキシ) -
5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェノキシ]
ベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 3 - クロロフェノキシ]
ベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] 20
ベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ]
- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェノキシ]
- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェノキシ)
- 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェノキシ)
- 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；および
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ 30
] ベンジルイミドチオカルバメート。

【請求項 1 3】

- R^1 は - S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である) であり；
- R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、- R^6 - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、
- R^6 - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 - O - C (= NR⁴)
) N (R⁴) R⁵、- R^6 - C (O) - N = C [N (R⁴) (R⁵)] N (R⁴) R⁵、
- R^6 - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および
- R^6 - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；
- R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、
八口アルキル、- R^6 - OR⁷、- R^6 - CN、- R^6 - NO₂、- R^6 - N (R⁸)₂ 40
、- R^6 - C (O) OR⁸、- R^6 - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、
- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R^6 - S -
C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 -
C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R^6 - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
- R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、
八口アルキル、- R^6 - OR⁷、- R^6 - CN、- R^6 - NO₂、- R^6 - N (R⁸)₂ 40
、- R^6 - C (O) OR⁸、- R^6 - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、
- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R^6 - S - 50
C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R^6 -
C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R^6 - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

$C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

20

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

40

【請求項 1 5】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$

50

⁹、 $-S(O)_t OR^9$ 、 $-S(O)_p R^8$ および $-S(O)_t N(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

10

【請求項 16】

R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_t OR^9$ 、 $-S(O)_p R^8$ および $-S(O)_t N(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_t OR^9$ 、 $-S(O)_p R^8$ および $-S(O)_t N(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

20

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

以下のものからなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物：

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

40

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチル - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチル - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスル

50

- ファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 6 - メチルフェニルスル
 ファニル) - ベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 , 5 - ジフルオロフェニ
 ルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メチル - フェニルスル
 ファニル) - ベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスル
 ファニル) - ベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロ - フェニルス
 ルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア ; 10
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロ - フェニルス
 ルファニル) - 5 - フルオロベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 , 5 - ジフルオロフェニ
 ルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;
 2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル
] チオ } - 3 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート ;
 2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル
] チオ } - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア ; 20
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - アミノベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - エチルアミノベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - クロロベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ; 30
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチルフェニルスルファニル) ベン
 ジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - クロロベンジル] - イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア ;
 2 - [2 - (2 - メチルカルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル
) ベンジル] - メチルイソチオウレア ; 40
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - (メチルスルホニル) ベンジル] イソチオウレア ;
 2 - ({ 2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - [(ジメチルアミ
 ノ) スルホニル] フェニル } チオ) - 5 - フルオロベンジルイミドチオカルバメート ;
 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) ベン
 ジル] - イソチオウレア ;
 2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル
] チオ } - 4 - (メチルスルホニル) ベンジルイミドチオカルバメート ; および
 2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェニル] 50

チオ } - 5 - シアノベンジルイミドチオカルバメート。

【請求項 18】

R^1 は $-S(O)_2-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 19】

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルホニル) ベンジル] - イソチオウレア；および

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア

からなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 21】

R¹ は - S - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

2 - (6 - ((アミノアミジノ) チオメチル) フェニル) チオ - 1 - ((アミノアミジノ) チオメチル) ベンゼンである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R¹ は - S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^1 は - S - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

2 - (6 - (2 - アミジノエチル)フェニル)チオ - 1 - (2 - アミジノエチル)ベンゼン；

2 - (6 - (アミジノメチル)フェニル)チオ - 1 - (アミジノメチル)ベンゼン；および

2 - (6 - (3 - アミジノプロピル)フェニル)チオ - 1 - (3 - アミジノプロピル)ベンゼン

からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^1 は $-S(O)_p$ - (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - C(=NCN)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 27】

R^1 は - S - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも - $R^6 - C(=NCN)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- $R^6 - OR^7$ 、- $R^6 - CN$ 、- $R^6 - NO_2$ 、- $R^6 - N(R^8)_2$ 、- $R^6 - C(O)OR^8$ 、- $R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)S(O)_tR^9$ 、- $S(O)_tOR^9$ 、- $S(O)_pR^8$ および - $S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- $R^6 - OR^7$ 、- $R^6 - CN$ 、- $R^6 - NO_2$ 、- $R^6 - N(R^8)_2$ 、- $R^6 - C(O)OR^8$ 、- $R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)S(O)_tR^9$ 、- $S(O)_tOR^9$ 、- $S(O)_pR^8$ および - $S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、八口アルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

2 - (6 - ((シアノアミジノ)メチル)フェニル)チオ - 1 - ((シアノアミジノ)メチル)ベンゼン；

2 - (6 - (2 - (シアノアミジノ)エチル)フェニル)チオ - 1 - (2 - (シアノアミジノ)エチル)ベンゼン；および

2 - (6 - (3 - (シアノアミジノ)プロピル)フェニル)チオ - 1 - (3 - (シアノアミジノ)プロピル)ベンゼン

からなる群から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^1 は - $S(O)_p$ - (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも - $R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- $R^6 - OR^7$ 、- $R^6 - CN$ 、- $R^6 - NO_2$ 、- $R^6 - N(R^8)_2$ 、- $R^6 - C(O)OR^8$ 、- $R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)S(O)_tR^9$ 、- $S(O)_tOR^9$ 、- $S(O)_pR^8$ および - $S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、八口、八口アルキル、- $R^6 - OR^7$ 、- $R^6 - CN$ 、- $R^6 - NO_2$ 、- $R^6 - N(R^8)_2$ 、- $R^6 - C(O)OR^8$ 、- $R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)S(O)_tR^9$ 、- $S(O)_tOR^9$ 、- $S(O)_pR^8$ および - $S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、八口アルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置

10

20

30

40

50

換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 30】

R¹ は - S - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

1 - (2 - (2 - (グアニジノメチル) フェニルチオ) ベンジル) グアニジンである、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R¹ は - S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも - R⁶ - C (O) - N = C [N (R⁴) (R⁵)] N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 33】

R¹ は - S - であり；

10

20

30

40

50

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - C(O) - N = C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

2, 2'-チオピス(N-(ジアミノメチレン)ベンズアミド)である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^1 は $-C(O)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7) - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7) - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；
各 R⁹ はアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R¹ は - C (O) - であり；
R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；
R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；
各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハ口アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；
各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；
各 R⁹ はアルキルである、請求項 3 5 に記載の化合物。

10

20

【請求項 3 7】

2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル) ベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル) - 5 - フルオロベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル) - 4 - フルオロベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル) - 4 - クロロベンゼン；および
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル) - 5 - クロロベンゼン
からなる群から選択される、請求項 3 6 に記載の化合物。

30

【請求項 3 8】

R¹ は - C (O) - であり；
R^{2 c} および R^{3 c} は、それぞれ - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；
R^{2 a}、R^{2 b}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
R^{3 a}、R^{3 b}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；
各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハ口アルキル、アルコキシアル

40

50

キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 39】

4, 4 - ジイソチオウレアベンゾフェノンである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

R¹ は - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、 - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、 - R⁶ - O R⁷、 - R⁶ - C N、 - R⁶ - N O₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) O R⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t O R⁹、 - S (O)_p R⁸、 - S (O)_t N (R⁸)₂、 - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、 - R⁶ - O R⁷、 - R⁶ - C N、 - R⁶ - N O₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) O R⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t O R⁹、 - S (O)_p R⁸、 - S (O)_t N (R⁸)₂、 - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハ口アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 41】

R¹ は - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、 - R⁶ - O R⁷、 - R⁶ - C N、 - R⁶ - N O₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) O R⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t O R⁹、 - S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハ口、ハ口アルキル、 - R⁶ - O R⁷、 - R⁶ - C N、 - R⁶ - N O₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) O R⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t O R⁹、 - S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、請求項 40 に記載の化合物。

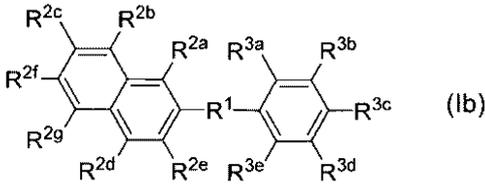
【請求項 42】

2, 2 - (メチルアザンジイル)ビス(2, 1 - フェニレン)ビス(メチレン)ジカルバムイミドチオエートである、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

前記化合物が、式 (I b) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 100】



〔式中、

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (R⁴)₂ -、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f} および R^{2g} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) OR⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t OR⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置

10

20

30

40

50

換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

【請求項 4 4】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

10

20

30

40

50

R^8)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；および

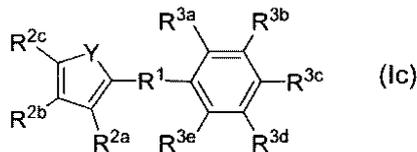
2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] - イソチオウレア

からなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

前記化合物が、式 (I c) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 0 1】



〔式中、

Y は、- O -、- S - または - N (R⁴) - であり；

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (R⁴)₂ -、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2 a}、R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、R^{2 a}、R^{2 b} および R^{2 c} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{3 a}、R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、R^{3 a}、R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリー

ル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである。]

10

【請求項 50】

Y は - S - であり；

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

20

R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸、- S (O)_t N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

30

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

40

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

Y は - S - であり；

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選

50

択され；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、
 $R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各
 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、
 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリ
ル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項50に記載の化合物。

【請求項52】

Y は $-S-$ であり；

R^1 は $-S(O)_p - (p$ は、0、1または2である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、
 $R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各
 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、
 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリ
ル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

Y は $-S-$ であり；

R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、
 $R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各
 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$

、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 52 に記載の化合物。

10

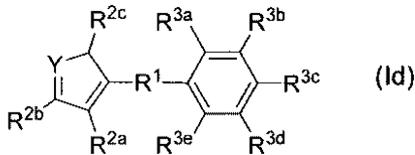
【請求項 54】

(2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメートである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 55】

前記化合物が、式 (Id) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 102】



20

〔式中、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

30

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-$

40

50

$N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリー
ル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合によ
り置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置
換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアル
キル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置
換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置
換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

10

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

【請求項 5 6】

Y は - S - であり；

R^1 は、直接結合、- O -、- S(O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N(R⁴) - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、
- R⁶ - S - C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ - O - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、
- R⁶ - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ - C(=NCN)N(R⁴)R⁵ および - R⁶ - N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から選
択され；

20

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、
- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N(R⁸)₂、- R⁶ - C(O)
OR⁸、- R⁶ - C(O)N(R⁸)₂、- N(R⁸)S(O)_tR⁹、- S(O)_t
OR⁹、- S(O)_pR⁸、- S(O)_tN(R⁸)₂、- R⁶ - S - C(=NR⁴)N
(R⁴)R⁵、- R⁶ - O - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ - C(=NR⁴)N
(R⁴)R⁵ および - R⁶ - N(R⁷) - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から
選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、- R⁶ - OR⁷、- R⁶ - CN、- R⁶ - NO₂、- R⁶ - N(R⁸)₂
、- R⁶ - C(O)OR⁸、- R⁶ - C(O)N(R⁸)₂、- N(R⁸)S(O)_tR⁹
、- S(O)_tOR⁹、- S(O)_pR⁸、- S(O)_tN(R⁸)₂、- R⁶ - S -
C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ - O - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ -
C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ および - R⁶ - N(R⁷) - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵
からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または
2 であり；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリ
ル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

40

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

Y は - S - であり；

R^1 は、直接結合、- O -、- S(O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N(R⁴) - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、
- R⁶ - S - C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、- R⁶ - O - C(=NR⁴)

50

) $N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

Y は - S - であり；

R^1 は $-S(O)_p$ - (p は、0、1または2である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

Y は - S - であり；

R^1 は - S - であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

10

20

30

40

50

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、請求項 58 に記載の化合物。

10

【請求項 60】

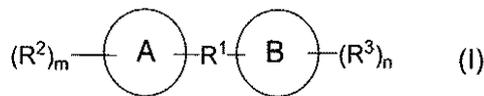
(4 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメートである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

医薬的に許容される賦形剤と、式 (I) の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとしての化合物

20

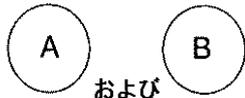
【化 103】



〔式中、

n および m は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

【化 104】



30

は、それぞれ独立して、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

少なくとも 1 個の R^2 および少なくとも 1 個の R^3 は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

40

他の R^2 および R^3 は、存在する場合、それぞれ独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合によ

50

り置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

とを含む、医薬組成物。

【請求項 6 2】

治療有効量の、式 (I) の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとしての化合物：

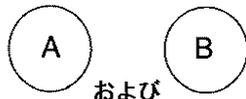
【化 1 0 5】



〔式中、

n および m は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

【化 1 0 6】



は、それぞれ独立して、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

少なくとも 1 個の R^2 および少なくとも 1 個の R^3 は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

他の R^2 および R^3 が存在する場合、他の R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置

10

20

30

40

50

換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

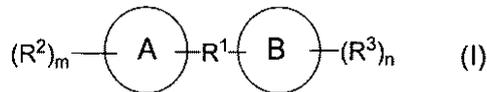
各 R⁹ は、アルキルである。]

を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物の鉄障害を治療する方法。

【請求項 63】

治療有効量の、式 (I) の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとしての化合物：

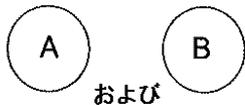
【化 107】



〔式中、

n および m は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

【化 108】



は、それぞれ独立して、アリールまたはヘテロアリールであり；

R¹ は、直接結合、-O-、-S(O)_p- (p は、0、1 または 2 である)、-C(R⁴)₂-、-C(O)- または -N(R⁴)- であり；

少なくとも 1 個の R² および少なくとも 1 個の R³ は、独立して、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(O)-N=C[N(R⁴)(R⁵)]N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵ および -R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され；

他の R² および R³ は、存在する場合、それぞれ独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ および -R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである。]

10

20

30

40

50

を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物において鉄障害に関連する疾患または状態を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、二価金属輸送体 - 1 抑制剤であるピアリール化合物およびヘテロピアリール化合物に関する。したがって、本発明の化合物、およびこの化合物を含む医薬組成物は、哺乳動物の鉄障害を治療するのに有用である。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

鉄は、ヘモグロビン、シトクロムおよびNADH - コエンザイムQレダクターゼを含む基本的なタンパク質群の鍵となる構成物質であるため、生命に必須の金属である。鉄が不足するか、または過剰になると、病気になり、死亡することもあるので、体内で鉄ホメオスタシスを維持することは、健康にとってきわめて重要なものである。

【0003】

二価金属輸送体 - 1 (DMT1) は、自然抵抗性関連マクロファージタンパク質 - 2 (NRAMP2) および二価カチオン輸送体 - 1 (DCT1) としても知られており、体内の鉄濃度維持に関与する、普遍的に発現する膜貫通タンパク質である。DMT1 は、十二指腸での鉄吸収に特に重要であり、十二指腸では、DMT1 は、腸絨毛細胞の細胞質および刷子縁膜に局在化しており、食事に含まれるノンヘム鉄が腸管から腸細胞へ流れるのを媒介する(非特許文献1)。一旦、食事に含まれる鉄が腸壁から吸収されると、体内から鉄を排泄する生理的機能は存在しない。したがって、過剰に吸収された鉄は、主に体内にとどまり、一生涯にわたって蓄積することがある。鉄が過剰に蓄積すると、無視できないレベルの組織損傷が起こり、例えば、肝硬変または肝細胞癌といった疾患のリスクが高まる。したがって、DMT1には、体内での鉄ホメオスタシスを維持するために、主に腸での鉄吸収を制御する役割がある。

【0004】

DMT1活性が、多くの一般的な疾患(例えば、限定されないが、原発性鉄過剰症、特に、遺伝性ヘモクロマトーシスに関連する疾患を含む)と密接に関連していることを示す有力な証拠が存在する(非特許文献2)。さらに、DMT1は、低色素性小球性貧血および関連する障害を患う患者における、腸での鉄過剰吸収に重要な役割を果たす(非特許文献3)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Gunshinら、J. Clin. Invest.、2005、115: 1258 - 1266

【非特許文献2】Rolfesら、Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.、2002、282(4): G598 - 607

【非特許文献3】Morganら、Blood Cell, Molecules, and Diseases、2002、29(3): 384 - 399

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現時点で、DMT1を特異的に調節または制御する薬物様低分子化合物は、3種類しか知られていない(Weltiら、Chem. Biol.、2006、13: 965 - 972)。したがって、哺乳動物(好ましくは、ヒト)の鉄障害、好ましくは原発性鉄過剰症および輸血による鉄過剰症(サラセミアを含む)を、有効に、かつ有害な副作用なく治療

10

20

30

40

50

するのに必要な医学的な需要は満たされていない。本発明は、この臨床的な需要を満たす化合物および方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明は、本発明のピアリール化合物およびヘテロピアリール化合物、およびこの化合物を含み、鉄障害を治療する医薬組成物に関する。

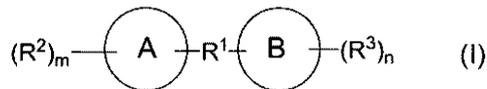
【0008】

したがって、一態様では、本発明は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

10

【0009】

【化1】



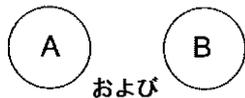
〔式中、

nおよびmは、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

【0010】

20

【化2】



は、それぞれ独立して、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R¹は、直接結合、-O-、-S(O)_p- (pは、0、1または2である)、-C(R⁴)₂-、-C(O)-または-N(R⁴)-であり；

少なくとも1個のR²および少なくとも1個のR³は、独立して、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(O)-N=C[N(R⁴)(R⁵)]N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NCN)N(R⁴)R⁵および-R⁶-N(R⁷)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵からなる群から選択され；

30

他のR²およびR³は、存在する場合、それぞれ独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸、-S(O)_tN(R⁸)₂、-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-O-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵、-R⁶-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵および-R⁶-N(R⁷)-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵からなる群から選択され、各tは、独立して1または2であり、各pは、0、1または2であり；

40

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリーール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリーールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各R⁶は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各R⁷は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリーール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置

50

換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；
各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；
各 R⁹ は、アルキルである。]

別の態様では、本発明は、医薬的に許容される賦形剤と、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物として、あるいは医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグとしての式 (I) の化合物とを含む医薬組成物を提供する。

【0011】

別の態様では、本発明は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の鉄障害を治療する方法を提供する。

10

【0012】

別の態様では、本発明は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、

20

【0013】

別の態様では、本発明は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の身体組織に鉄が蓄積することによる、鉄障害に関連する疾患または状態を治療する方法を提供する。

30

【0014】

別の態様では、本発明は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において、DMT1 活性の増加と関連がある鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を治療する方法を提供する。

40

【0015】

別の態様では、本発明は、DMT1 を抑制するのに有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、哺乳動物細胞とを接触させる工程を含む、細胞（好ましくは哺乳動物細胞）においてDMT1 活性を抑制する方法を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、DMT1 活性を抑制するのに有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する

50

工程を含むか、またはDMT1活性を抑制するのに有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の鉄障害のうち、DMT1活性を抑制することによって緩和する障害を治療する方法を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、既存の薬物治療または将来の薬物治療の効力を高めるために、または許容される治療に関連する有害事象を減らすために、本発明の1つ以上の他の化合物または1つ以上の他の許容される治療を組み合わせた薬物治療、またはその任意の組み合わせを提供する。

10

【0018】

一実施形態では、本発明は、本発明の化合物と、本発明で列挙した兆候を治療するための確立された治療薬または将来の治療薬とを組み合わせた医薬組成物に関する。

【0019】

別の態様では、本発明は、哺乳動物の鉄障害を治療する医薬の調製における、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物の使用、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用、または医薬的に許容される賦形剤と、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物の使用に関する。

20

【発明を実施するための形態】

【0020】

(定義)

本明細書で命名している特定の化学基は、所定の化学基の前に、合計炭素原子数を示す簡単な表記法を付けて記載している場合がある。例えば、 $C_7 \sim C_{12}$ アルキルは、以下に定義するアルキル基のうち、合計炭素原子数が7~12個のものを示しており、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキルは、以下に定義するシクロアルキルアルキル基のうち、合計炭素原子数が4~12個のものを示している。簡単な表記法の合計炭素原子数には、所定の基の置換基に存在する炭素は含まない。

【0021】

上述のものに加え、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、矛盾する意味で明記されていない限り、以下の用語は、以下に示す意味を有する。

30

【0022】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0023】

「シアノ」は、 $-CN$ 基を指す。

【0024】

「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を指す。

【0025】

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

40

【0026】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0027】

「オキシ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0028】

「チオキシ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0029】

「トリフルオロメチル」は、 $-CF_3$ 基を指す。

【0030】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和なものを含まず、炭素

50

原子数は1～12個、好ましくは1～8個、または1～6個の直鎖もしくは分枝の炭化水素鎖を指し、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル(*iso*-プロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(*t*-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどがある。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルキル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (*p*は0～2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (*t*は1～2)のうち1つによって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0031】

「アルケニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1個の二重結合を含有し、炭素原子数は2～12個、好ましくは2～8個の直鎖もしくは分枝の炭化水素鎖を指し、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、例えば、エテニル、プロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどがある。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルケニル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (*p*は0～2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (*t*は1～2)のうち1つによって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0032】

「アルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1個の三重結合を含有し、場合により少なくとも1個の二重結合を含有し、炭素原子数は2～12個、好ましくは2～8個の直鎖もしくは分枝の炭化水素鎖を指し、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどがある。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルキニル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (*t*は1～2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (*p*は0～2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (*t*は1～2)のうち1つ以上によって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまた

10

20

30

40

50

はヘテロアリーールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルである。

【0033】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和なものを含まず、炭素原子数は1～12個の直鎖もしくは分枝の、分子の残りの部分を所定の基につなぐ二価の炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどがある。アルキレン鎖は、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、所定の基へも単結合によって結合している。分子の残りの部分および所定の基へのアルキレン鎖の結合点は、鎖の1個の炭素上または任意の2個の炭素上にあってもよい。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルキレン基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリーール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は1～2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (t は1～2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (p は0～2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は1～2)のうち1つによって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルである。

【0034】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1個の二重結合を含有し、炭素原子数は2～12個の直鎖もしくは分枝の、分子の残りの部分を所定の基につなぐ二価の炭化水素鎖を指し、例えば、エテニレン、プロペニレン、 n -ブテニレンなどがある。アルケニレン鎖は、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、所定の基へは二重結合または単結合によって結合している。分子の残りの部分および所定の基へのアルケニレン鎖の結合点は、鎖の1個の炭素上または任意の2個の炭素上にあってもよい。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルケニレン基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリーール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は1～2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (t は1～2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (p は0～2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は1～2)のうち1つによって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーールアルキルである。

【0035】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1個の三重結合を含有し、炭素原子数は2～12個の直鎖もしくは分枝の、分子の残りの部分を所定の基につなぐ二価の炭化水素鎖を指し、例えば、プロピニレン、 n -ブチニレンなどがある。アルキニレン鎖は、単結合によって分子の残りの部分に結合しており、所定の基へは二重結合または単結合によって結合している。分子の残りの部分

および所定の基へのアルキレン鎖の結合点は、鎖の1個の炭素上または任意の2個の炭素上にあってもよい。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、アルキレン鎖は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は1~2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (t は1~2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (p は0~2)および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は1~2)のうち1つによって場合により置換されていてもよく、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0036】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ の基を指し、 R_a は、上に定義されるような、炭素原子数が1~12個のアルキル基である。アルコキシ基のアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

【0037】

「アルコキシアルキル」は、式 $-R_b-O-R_a$ の基を指し、 R_b は、上に定義されるようなアルキレン鎖であり、 R_a は、上に定義されるようなアルキル基である。酸素原子は、アルキレン鎖の任意の炭素に結合していてもよく、アルキル基内部にあってもよい。アルコキシアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。アルコキシアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

20

【0038】

「アリール」は、水素、6~18個の炭素原子、および少なくとも1個の芳香族環を含む、炭化水素環系を指す。本発明の目的のために、アリール基は、単環系、二環系、三環系または四環系であってもよく、縮合または架橋した環系を含んでいてもよい。アリール基としては、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、 as -インダセン、 s -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導されるアリール基が挙げられる。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、用語「アリール」または前置句「アラ-」(例えば「アラルキル」)は、アリール基が、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は1~2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (t は1~2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (p は0~2)および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は1~2)からなる群から独立して選択される1個以上の置換基によって場合により置換されたアリール基も含まれ、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、 R^{15} は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル

30

40

50

アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0039】

「アラルキル」は、式 - R_b - R_c の基を指し、R_b は、上に定義されるようなアルキレン鎖であり、R_c は、上に定義されるような1個以上のアリール基であり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどがある。アラルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。アラルキル基のアリール部分は、アリール基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

【0040】

「アラルケニル」は、式 - R_d - R_c の基を指し、R_d は、上に定義されるようなアルケニレン鎖であり、R_c は、上に定義されるような1個以上のアリール基である。アラルケニル基のアリール部分は、アリール基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。アラルケニル基のアルケニレン鎖は、アルケニレン鎖について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

10

【0041】

「アラルキニル」は、式 - R_e R_c の基を指し、R_e は、上に定義されるようなアルキニレン鎖であり、R_c は、上に定義されるような1個以上のアリール基である。アラルキニル基のアリール部分は、アリール基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。アラルキニル基のアルキニレン鎖は、アルキニレン鎖について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

20

【0042】

「シクロアルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなる安定な非芳香族の単環または多環の炭化水素基を指し、縮合または架橋した環系であってもよく、炭素原子数は3~15個、好ましくは、3~10個であり、飽和または不飽和であり、単結合によって分子の残りの部分に結合している。単環基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。多環基としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、用語「シクロアルキル」には、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (tは1~2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (tは1~2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (pは0~2) および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (tは1~2) からなる群から独立して選択される1個以上の置換基によって場合により置換されたシクロアルキル基も含まれ、R¹⁴ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、R¹⁵ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、R¹⁶ はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

30

40

【0043】

「シクロアルキルアルキル」は、式 - R_b R_g の基を指し、R_b は、上に定義されるようなアルキレン鎖であり、R_g は、上に定義されるようなシクロアルキル基である。アルキレン鎖およびシクロアルキル基は、上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

50

【0044】

「シクロアルキルアルケニル」は、式 - R_d R_g の基を指し、R_d は、上に定義されるようなアルケニレン鎖であり、R_g は、上に定義されるようなシクロアルキル基である。アルケニレン鎖およびシクロアルキル基は、上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

【0045】

「シクロアルキルアルキニル」は、式 - R_e R_g の基を指し、R_e は、上に定義されるようなアルキニレン基であり、R_g は、上に定義されるようなシクロアルキル基である。アルキニレン鎖およびシクロアルキル基は、上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

10

【0046】

「縮合した」は、本発明の化合物において、既存の環構造に縮合した本明細書に記載の任意の環系を指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環の場合、既存の環構造上にあり、縮合したヘテロシクリル環または縮合したヘテロアリアル環の一部になっている任意の炭素原子が、窒素原子と交換していてもよい。

【0047】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0048】

「ハロアルキル」は、上に定義されるような1個以上のハロ基で置換された、上に定義されるようなアルキル基を指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピル、1 - ブロモメチル - 2 - ブロモエチルなどがある。ハロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

20

【0049】

「ハロアルケニル」は、上に定義されるような1個以上のハロ基で置換された、上に定義されるようなアルケニル基を指す。ハロアルケニル基のアルケニル部分は、アルケニル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

【0050】

「ハロアルキニル」は、上に定義されるような1個以上のハロ基で置換された、上に定義されるようなアルキニル基を指す。ハロアルキニル基のアルキニル部分は、アルキニル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

30

【0051】

「ヘテロシクリル」は、2 ~ 12 個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1 ~ 6 個のヘテロ原子とからなる、安定な3員環 ~ 18 員環の非芳香族環基を指す。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、ヘテロシクリル基は、単環系、二環系、三環系または四環系であってもよく、縮合または架橋した環系を含んでいてもよい。ヘテロシクリル基の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよい。窒素原子は、場合により四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和であってもよい。このようなヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニルおよび1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられる。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、用語「ヘテロシクリル」には、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリアル、アラルキル、

40

50

シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は1~2)、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (t は1~2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (p は0~2)および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は1~2)からなる群から独立して選択される1個以上の置換基によって場合により置換された、上に定義されるようなヘテロシクリル基も含まれ、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、 R^{15} は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルである。

10

【0052】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有し、分子の残りの部分へのヘテロシクリル基の結合点は、ヘテロシクリル基の窒素原子上にある、上に定義されるようなヘテロシクリル基を指す。N-ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。

20

【0053】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R_bR_h$ の基を指し、 R_b は、上に定義されるようなアルキレン鎖であり、 R_h は、上に定義されるようなヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキル基に結合していてもよい。ヘテロシクロアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

30

【0054】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、式 $-R_dR_h$ の基を指し、 R_d は、上に定義されるようなアルケニレン鎖であり、 R_h は、上に定義されるようなヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルケニレン鎖に結合していてもよい。ヘテロシクロアルケニル基のアルケニレン鎖は、アルケニレン基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルケニル基のヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

40

【0055】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、式 $-R_eR_h$ の基を指し、 R_e は、上に定義されるようなアルキニレン鎖であり、 R_h は、上に定義されるようなヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキニル基に結合していてもよい。ヘテロシクロアルキニル基のアルキニレン鎖は、アルキニレン基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキニル基のヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように、場合により置換されていてもよい。

50

【0056】

「ヘテロアリアル」は、水素原子と、1~13個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1~6個のヘテロ原子とを含み、少なくとも1個の芳香族環を含む、5員環~14員環系を指す。本発明の目的のために、ヘテロアリアル基は、単環系、二環系、三環系または四環系であってもよく、縮合または架橋した環系を含んでいても

よい。ヘテロアリアル基の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよい。窒素原子は、場合により四級化されていてもよい。例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピニル、1 , 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノイル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノイル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4 , 6] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、カルパゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノイル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピリダジニル、1 - フェニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフェニル (すなわちチエニル) が挙げられる。本明細書で他の意味であると明確に述べられていない限り、用語「ヘテロアリアル」には、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (t は 1 ~ 2)、 $-R^{15}-N=C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (t は 1 ~ 2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (p は 0 ~ 2) および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (t は 1 ~ 2) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基によって場合により置換された、上に定義されるようなヘテロアリアル基も含まれ、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、 R^{15} は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^{16} はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルである。

【 0 0 5 7 】

「N - ヘテロアリアル」は、少なくとも 1 個の窒素を含有し、分子の残りの部分へのヘテロアリアル基の結合点は、ヘテロアリアル基の窒素原子上にある、上に定義されるようなヘテロアリアル基を指す。N - ヘテロアリアル基は、ヘテロアリアル基について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。

【 0 0 5 8 】

「ヘテロアリアルアルキル」は、式 $-R_bR_i$ の基を指し、 R_b は、上に定義されるようなアルキレン鎖であり、 R_i は、上に定義されるようなヘテロアリアル基である。ヘテロアリアルアルキル基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロアリアルアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。

【 0 0 5 9 】

「ヘテロアリアルアルケニル」は、式 $-R_dR_i$ の基を指し、 R_d は、上に定義される

10

20

30

40

50

ようなアルケニレン鎖であり、 R_i は、上に定義されるようなヘテロアリアル基である。ヘテロアリアルアルケニル基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロアリアルアルケニル基のアルケニレン鎖は、アルケニレン鎖について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。

【0060】

「ヘテロアリアルアルキニル」は、式 - $R_e R_i$ の基を指し、 R_e は、上に定義されるようなアルキニレン鎖であり、 R_i は、上に定義されるようなヘテロアリアル基である。ヘテロアリアルアルキニル基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上に記載されるように、場合により置換されていてもよい。ヘテロアリアルアルキニル基のアル

10

【0061】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上のヒドロキシ基で置換された、上に定義されるようなアルキル基を指す。

【0062】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または加溶媒分解によって、生物学的に活性な本発明の化合物に変換可能な化合物を示すことを意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、医薬的に許容される、本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、処置の必要な被検体に投与される時には不活性であってもよいが、*in vivo*で、本発明の活性な化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、*in vivo*で、例えば、血中での加水分解によって、迅速に本発明の活性な化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳動物の臓器において、溶解度、組織適合性または遅延放出性において利点を有することが多い (Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照)。プロドラッグに関する考察は、Higuchi, T.ら、「Prodrugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、第14巻および Bioreversible Carriers in Drug Design、Ed. Edward B. Roche、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987 (両文献とも、本明細書にその全体が参考として組み込まれる) に記載されている。

20

30

【0063】

さらに、用語「プロドラッグ」は、任意の共有結合した担体を含む意味があり、このプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると、本発明の活性な化合物が *in vivo* で放出される。本発明の化合物のプロドラッグを、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製してもよい。この修飾は、通常の手続きで、または *in vivo* で開裂し、本発明の親化合物を与えるような修飾である。プロドラッグとしては、本発明の化合物のヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が任意の基に結合し、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると、開裂して、それぞれ、遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を生成するような化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、限定されないが、本発明の化合物中のアルコールの酢酸誘導体、ギ酸誘導体および安息香酸誘導体、またはアミン官能基のアミド誘導体などが挙げられる。

40

【0064】

さらに、本明細書に開示される発明は、1個以上の原子が、異なる原子量または原子数を有する原子で同位体標識された、すべての医薬的に許容される式 (I) の化合物を包含する意図がある。開示化合物に組み込むことが可能な同位体元素の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 35

50

S、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I が挙げられる。これらの放射能標識された化合物は、例えば、DMT1の薬理的に重要な作用部位に対する結合親和性を特性決定することによって、化合物の有効性を決定または測定するのに有用である。特定の同位体標識された式(I)の化合物(例えば、放射性同位体元素を組み込んだ化合物)は、薬物および/または基質の組織分布試験に有用である。放射性同位体元素であるトリチウム(すなわち ^3H)および炭素-14(すなわち ^{14}C)は、組み込むのが容易で、検出手段が存在するため、この目的に特に有用である。

【0065】

重い同位体元素(例えば、重水素、すなわち ^2H)で置換することは、代謝安定性が高いことから、特定の治療利点を得られる場合があり(例えば、*in vivo*での半減期が伸びる、または投薬必要量を減らすことができる)、ある環境下では好ましい場合がある。

10

【0066】

陽電子を放出する同位体元素(例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N)で置換することは、基質の受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影(PET)試験に有用である。同位体標識された式(I)の化合物は、一般的に、当業者に既知の従来技術で、または以下に記載の調製例および実施例に記載のプロセスと類似のプロセスで、ここで使用している標識されていない試薬の代わりに、適切な同位体標識された試薬を用い、調製することができる。

【0067】

さらに、本明細書に開示した発明は、開示した化合物の*in vivo*代謝産物を包含することも意図している。このような産物は、例えば、投与した化合物を、主に酵素プロセスによって酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化することなどから得てもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物に、代謝産物が得られるのに十分な時間投与するプロセスによって産生された化合物を含む。この産物は、典型的には、放射能標識された本発明の化合物を、動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、サル)またはヒトに検出可能な投薬量で投与し、代謝が起こるのに十分な時間放置し、尿、血液または他の生体サンプルから変換産物を単離することによって同定される。

20

【0068】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度までの純度に単離するのに耐えられ、有効な治療薬剤に配合するのに耐えられるほど強い化合物を示すことを意図している。

30

【0069】

「哺乳動物」としては、ヒト、および、実験動物およびペットのような家畜動物(例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ)および非家畜動物(例えば、野生動物など)が挙げられる。

【0070】

「任意の」または「場合により」は、この語句の後に記載される状況が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その記載が、この事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されたアリアル」は、アリアル基が置換されていても置換されていなくてもよいことを意味し、この記載には、置換アリアル基と、置換基をもたないアリアル基の両方が含まれることを意味する。官能基が「場合により置換された」と記載されている場合、さらに、官能基上の置換基が「場合により置換された」とも記載されている場合などは、本発明の目的では、このような繰り返しは5回までに限定され、好ましくは、このような繰り返しは、2回までに限定される。

40

【0071】

「医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」としては、限定されないが、米国食品医薬品局で、ヒトまたは家畜動物への使用が許容されるものであるとして承認された任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料/着色剤

50

、香味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定化剤、等張化剤、溶媒または乳化剤が挙げられる。

【0072】

「医薬的に許容される塩」は、酸性付加塩および塩基性付加塩の両方を含む。

【0073】

「医薬的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生体への有効性および性質を保持しているが、生物学的にまたは他の意味で望ましくないものではなく、無機酸および有機酸を用いて合成される塩を指す。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられ、有機酸としては、限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー-10-スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、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-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などが挙げられる。

10

20

【0074】

「医薬的に許容される塩基性付加塩」は、遊離酸の生体への有効性および性質を保持しているが、生物学的にまたは他の意味で望ましくないものではない塩を指す。塩基性付加塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することによって調製される。無機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられる。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、一級アミン、二級アミンおよび三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンの塩および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

30

40

【0075】

結晶化の際に、本発明の化合物の溶媒和物が生成することが多い。本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」は、本発明の1つ以上の化合物と、1つ以上の溶媒分子とを含む集合体を指す。溶媒は水であってもよく、その場合には、溶媒和物は、水和物であってもよい。あるいは、溶媒は、有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、水和物および対応する溶媒和形態として存在してもよい。水和物には、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物、および対応する溶媒和形態などがある。本発明の化合物は、真の溶媒和物であってもよいし、他の場合には、本発明の化合物は、単に偶発的に水を保持していてもよいし、水および他の偶発的な溶媒の混合物であ

50

ってもよい。「医薬組成物」は、本発明の化合物と、哺乳動物（例えばヒト）に生体活性のある化合物を送達するために、当該技術分野で一般的に許容される媒体との配合物を指す。このような媒体としては、あらゆる医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤が挙げられる。

【0076】

「治療有効量」は、哺乳動物（好ましくはヒト）に投与された場合に、哺乳動物（好ましくはヒト）において、以下に定義されるような、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を治療するのに十分有効な本発明の化合物の量を指す。「治療有効量」に相当する本発明の化合物の量は、化合物、鉄障害、疾患または状態およびその重篤度、投与様式、治療される哺乳動物の年齢によって変わるが、当業者自身の知識および本開示内容から、当業者ならば通常の作業でこの量を決定することができる。好ましくは、本発明の目的では、「治療有効量」は、DMT1活性を抑制するのに十分な、本発明の化合物の量である。

10

【0077】

「治療する」または「治療」は、本明細書で使用する場合、哺乳動物（好ましくはヒト）の鉄障害、または哺乳動物（好ましくはヒト）の鉄障害に関連する疾患または状態の治療を含み、

(i) 哺乳動物が、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を発症するのを予防すること、

(ii) 哺乳動物において、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を抑制すること（すなわち、進行を阻止すること）

(iii) 哺乳動物において、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を軽減すること（すなわち、上述の鉄障害、上述の疾患または状態を回復させること）、または

(iv) 哺乳動物において、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態から生じた症状を軽減すること、すなわち、元々の鉄障害、疾患または状態に対処することなく、痛みを軽減すること）、または

(v) 鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を患う哺乳動物において、血清鉄濃度、トランスフェリン飽和度、血清フェリチン、肝臓および/または体内の鉄濃度を正常値に回復および/または維持することを含む。

20

30

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「疾患」および「状態」は、ほぼ同じ意味で使用されてもよく、または「状態」は、特定の疾病または状態の原因物質がわかっておらず（その結果、病因論がうまく機能せず）、したがって、疾患であるとまでは認識されていないが、望ましくない状態または症状があるという点で、「疾患」とは異なっているが、多かれ少なかれ、特定の症状は医師によって特定されている。

【0079】

本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩は、1個以上の不斉中心を含有してもよく、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体形態を生じてもよく、絶対的な立体化学の観点から、(R)-体または(S)-体、アミノ酸の場合には(D)-体または(L)-体と称されてもよい。本発明は、あらゆるこのような可能な異性体、およびそのラセミ対および光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性な(+)異性体および(-)異性体、(R)-異性体および(S)-異性体、または(D)-異性体および(L)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製されてもよく、または従来技術（例えば、クロマトグラフィーおよび分別晶出）を用いて分解されてもよい。個々のエナンチオマーを精製/単離する従来技術としては、適切な光学的に純粋な前駆体からキラル合成するか、またはラセミ体（または塩または誘導体のラセミ体）を分解する技術（例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC））が挙げられる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン性二重結合または他の幾何学的非対称中心を含有する場合、他の意味であると特定されていない限り、化合物は、E型幾何異性体および

40

50

Z型幾何異性体を含むことが意図される。同様に、あらゆる互変異性体形態を含むことも意図される。

【0080】

「立体異性体」は、同じ結合で結合した同じ原子でできているが、三次元構造が異なり、お互いに変更できない化合物を指す。本発明は、種々の立体異性体およびその混合物を含み、お互いに重ね合わせることでできない鏡像体である2個の立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【0081】

「互変異性体」は、同じ分子のある原子から別の原子へのプロトンシフトを指す。本発明は、上述の任意の化合物の互変異性体を含む。

10

【0082】

式(I)の中間体化合物および上述の化学種のあらゆる多形体および晶相も、本発明の範囲内に含まれる。

【0083】

本明細書で使用する化学命名プロトコルおよび構造図は、I.U.P.A.C.命名システムを改変したものであり、ChemDraw Version 10.0ソフトウェアの命名プログラム(CambridgeSoft)を用いている。本発明の化合物は、本明細書では、中心コア構造(例えば、ピアリアル構造またはヘテロピアリアル構造)の誘導体として命名している。本明細書で使用される複雑な化学名の場合、置換基を、接続している基より先に命名している。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有する、エチル骨格を含む。化学構造図では、いくつかの炭素を除き、全ての結合を特定し、価数を満足するのに十分な水素原子が結合していると推定する。

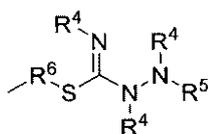
20

【0084】

置換基で括弧を使用するのは、本明細書では、スペースを節約するためである。したがって、置換基での括弧の使用は、括弧の中の基が、その括弧の前に書かれた原子に直接接続していることを示す。例えば、 R^1 の選択枝の1つは、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 基である。この基の式は、以下のようにあらわすことができる。

【0085】

【化3】



30

したがって、例えば、式(Ia)の化合物(本明細書に記載される式(I)の化合物のうち、 R^1 が $-S-$ であり; R^{2a} および R^{3a} が、それぞれ(アミノ(イミノ)メチル)チオメチルであり; R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3d} および R^{3e} が、それぞれ水素であり; R^{2c} がフルオロであり、 R^{3c} がトリフルオロメチルである化合物)、すなわち、以下の式を有する化合物

【0086】

40

$R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7) - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

式 (I a) の化合物のうち、一実施形態は、 R^1 が直接結合であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7) - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6 - S - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - O - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6 - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6 - N(R^7) - C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

10

20

30

40

50

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 0 9 0 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、R¹ は直接結合であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、同じであり、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 e} および R^{3 e} は、同じであり、水素、アルキル、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c} および R^{2 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c} および R^{3 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 0 9 1 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、R¹ は直接結合であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 e} および R^{3 e} は、同じであり、水素、アルキル、- R⁶ - C (O) O R⁸ および - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c} および R^{2 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c} および R^{3 d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置

10

20

30

40

50

換されたヘテロアールまたは場合により置換されたヘテロアールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0092】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は直接結合であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2e} および R^{3e} は、同じであり、水素、アルキル、 $-R^6-C(O)OR^8$ および $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアールまたは場合により置換されたヘテロアールアルキルであり；

各 R^8 は、水素またはアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0093】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、

2 - (2' - カルバムイミドイルスルファニルメチル - ビフェニル - 2 - イルメチル) - イソチオウレア；

(6, 6' - ジメチルビフェニル - 2, 2' - ジイル) ビス(メチレン)ジカルバムイミドチオエート二臭化水素酸塩；

ビフェニル - 2, 2', 6, 6' - テトライルテトラキス(メチレン)テトラカルバムイミドチオエート；および

6, 6' - ビス(カルバムイミドイルチオメチル)ビフェニル - 2, 2' - ジカルボン酸ジメチルからなる群から選択される化合物である。

【0094】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-O-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-$

10

20

30

40

50

$C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

10

【0095】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-O-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、同じであり、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

20

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0096】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-O-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

40

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

50

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 0 9 7 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、R¹ は - O - であり；

10

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} および R^{2 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂ および - R⁶ - N (R⁸)₂ からなる群から選択され；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂ および - R⁶ - N (R⁸)₂ からなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

20

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 0 9 8 】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、以下のものからなる群から選択される化合物である。

【 0 0 9 9 】

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - フェノキシ) - ベンジル] - イソチオウレア；

30

2 - (1 - { 2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニル - エチル) - フェノキシ] - フェニル } - エチル) - イソチオウレア；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ] - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] - 4 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] - 5 - フルオロベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 3 - クロロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；

40

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェノキシ] ベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 3 - クロロフェノキシ] ベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] ベンジルイミドチオカルバメート；

2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ]

50

- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート ;
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェノキシ]
- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート ;
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェノキシ)
- 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;
- 2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェノキシ)
- 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ; および
- 2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ]
- ベンジルイミドチオカルバメート。

【 0 1 0 0 】

10

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり ;

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され ;

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり ;

20

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり ;

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり ;

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり ;

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり ;

40

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり ;

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 1 0 1 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり ;

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され ;

50

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0102】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0103】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$

、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0104】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、以下のものからなる群から選択される化合物である。

【0105】

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチル - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチル - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 6 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 , 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メチル - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] - イソチオウレア；

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 , 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア；

2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；

2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート；

10

20

30

40

50

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - アミノベンジル] - イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - エチルアミノベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - クロロベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチル - 4 - クロロフェニルスル
 ファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチルフェニルスルファニル) ベン
 ジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - クロロベンジル] - イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5
 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - メチルカルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル
) ベンジル] - メチルイソチオウレア ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスル
 ファニル) - 5 - (メチルスルホニル) ベンジル] イソチオウレア ;

2 - ({ 2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - [(ジメチルアミ
 ノ) スルホニル] フェニル } チオ) - 5 - フルオロベンジルイミドチオカルバメート ;

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) ベン
 ジル] - イソチオウレア ;

2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル
] チオ } - 4 - (メチルスルホニル) ベンジルイミドチオカルバメート ; および

2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェニル]
 チオ } - 5 - シアノベンジルイミドチオカルバメート。

【 0 1 0 6 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_2-$ であり ;

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり ;

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
 ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$
 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
 から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり ;

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
 ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$
 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
 から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり ;

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり ;

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり ;

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換され
 たシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換され
 たアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0107】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルホニル) ベンジル] - イソチオウレア；および

2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレアからなる群から選択される化合物である

10

【0108】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群

20

から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群

から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0109】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群

40

から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群

から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

50

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0110】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、2 - (6 - ((アミノアミジノ)チオメチル)フェニル)チオ - 1 - ((アミノアミジノ)チオメチル)ベンゼンである。

10

【0111】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

20

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0112】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

40

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換され

50

たシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0113】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、

2 - (6 - (2 - アミジノエチル) フェニル) チオ - 1 - (2 - アミジノエチル) ベンゼン；

2 - (6 - (アミジノメチル) フェニル) チオ - 1 - (アミジノメチル) ベンゼン；および

2 - (6 - (3 - アミジノプロピル) フェニル) チオ - 1 - (3 - アミジノプロピル) ベンゼンからなる群から選択される化合物である。

【0114】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0115】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0116】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、

2 - (6 - ((シアノアミジノ)メチル)フェニル)チオ - 1 - ((シアノアミジノ)メチル)ベンゼン；

2 - (6 - (2 - (シアノアミジノ)エチル)フェニル)チオ - 1 - (2 - (シアノアミジノ)エチル)ベンゼン；および

2 - (6 - (3 - (シアノアミジノ)プロピル)フェニル)チオ - 1 - (3 - (シアノアミジノ)プロピル)ベンゼンからなる群から選択される化合物である。

【0117】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0118】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6 - N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6 - OR^7$ 、 $-R^6 - CN$ 、 $-R^6 - NO_2$ 、 $-R^6 - N(R^8)_2$ 、 $-R^6 - C(O)OR^8$ 、 $-R^6 - C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

10

20

30

40

50

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

10

【0119】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、1 - (2 - (2 - (グアニジノメチル)フェニルチオ)ベンジル)グアニジンである。

【0120】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

20

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

40

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0121】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(O)-N=C[N(R^4)(R^5)]N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

50

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

10

【0122】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、2, 2'-チオビス(N-(ジアミノメチレン)ベンズアミド)である。

【0123】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-C(O)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

20

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

30

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【0124】

50

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-C(O)-$ であり；
 R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；
 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、
 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、
 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；
各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアル
キル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置
換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置
換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；
各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；
各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

10

20

【0125】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル)
ベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル)
- 5 - フルオロベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル)
- 4 - フルオロベンゼン；
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル)
- 4 - クロロベンゼン；および
2 - (6 - (アミジノチオメチル) フェニル) カルボニル - 1 - (アミジノチオメチル)
- 5 - クロロベンゼンからなる群から選択される化合物である。

30

【0126】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-C(O)-$ であり；
 R^{2c} および R^{3c} は、それぞれ $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、
 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、
ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、
 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、
 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群
から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；
 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；
各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアル
キル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアル
キル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置
換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置
換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

40

50

キル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 1 2 7 】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、4,4-ジイソチオウレアベンゾフェノンである。

【 0 1 2 8 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリアルまたは場合により置換されたヘテロアリアルアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

【 0 1 2 9 】

式 (I a) の化合物のうち、別の実施形態は、 R^1 は $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$

10

20

30

40

50

、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 はアルキルである、式 (I a) の化合物である。

10

【0130】

式 (I a) の化合物の一実施形態は、2, 2 - (メチルアザンジイル) ビス (2, 1 - フェニレン) ビス (メチレン) ジカルバムイミドチオエートである。

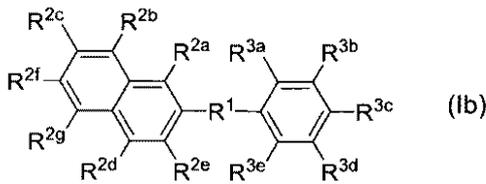
【0131】

「課題を解決するための手段」に記載の式 (I) の化合物のうち、別の実施形態は、式 (I b) の化合物である。

【0132】

【化6】

20



〔式中、

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

30

40

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1

50

個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

式 (I b) の化合物の中で、一実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I b) の化合物である。

【0133】

式 (I b) の化合物の中で、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)$

10

20

30

40

50

) $N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I b) の化合物である。

【0134】

式 (I b) の化合物の中で、別の実施形態は、 R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I b) の化合物である。

【0135】

式 (I b) の化合物の中で、別の実施形態は、 R^1 は $-S-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} および R^{2g} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I b) の化合物である。

【0136】

式 (I b) の化合物の中で、別の実施形態は、

2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ベンジル] - イソチオウレア；および

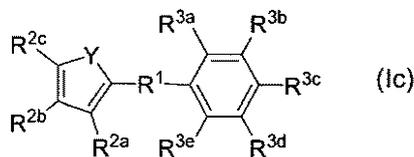
2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] - イソチオウレアからなる群から選択される化合物である。

【0137】

「課題を解決するための手段」に記載の式 (I) の化合物のうち、別の実施形態は、式 (I c) の化合物である。

【0138】

【化7】



〔式中、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C($

10

20

30

40

50

= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{3 a}、 R^{3 b}、 R^{3 c}、 R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 - R⁶ - OR⁷、 - R⁶ - CN、 - R⁶ - NO₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) OR⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t OR⁹、 - S (O)_p R⁸、 - S (O)_t N (R⁸)₂、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり、R^{3 a}、 R^{3 b}、 R^{3 c}、 R^{3 d} および R^{3 e} のうち、少なくとも1個は、独立して、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

10

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

20

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである。]

式 (I c) の化合物の中で、一実施形態は、Y は - S - であり；

R¹ は、直接結合、 - O - 、 - S (O)_p - (p は、0、1または2である)、 - C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NCN) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

30

R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 - R⁶ - OR⁷、 - R⁶ - CN、 - R⁶ - NO₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) OR⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t OR⁹、 - S (O)_p R⁸、 - S (O)_t N (R⁸)₂、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

40

R^{3 b}、 R^{3 c}、 R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 - R⁶ - OR⁷、 - R⁶ - CN、 - R⁶ - NO₂、 - R⁶ - N (R⁸)₂、 - R⁶ - C (O) OR⁸、 - R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、 - N (R⁸) S (O)_t R⁹、 - S (O)_t OR⁹、 - S (O)_p R⁸、 - S (O)_t N (R⁸)₂、 - R⁶ - S - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - O - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵、 - R⁶ - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) - C (= NR⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され、各 t は、独立して1または2であり、各 p は、0、1または2であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

50

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I c) の化合物である。

【 0 1 3 9 】

式 (I c) の化合物の中で、別の実施形態は、Y は - S - であり；

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、それぞれ独立して、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - O - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵、- R⁶ - C (= N C N) N (R⁴) R⁵ および - R⁶ - N (R⁷) C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ からなる群から選択され；

R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I c) の化合物である。

【 0 1 4 0 】

式 (I c) の化合物の中で、別の実施形態は、Y は - S - であり；

R¹ は - S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I c) の化合物である。

【 0 1 4 1 】

式 (I c) の化合物の中で、別の実施形態は、Y は - S - であり；

10

R¹ は - S - であり；

R^{2 a} および R^{3 a} は、両方とも - R⁶ - S - C (= N R⁴) N (R⁴) R⁵ であり；

R^{2 b} および R^{2 c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3 b}、R^{3 c}、R^{3 d} および R^{3 e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁶ - O R⁷、- R⁶ - C N、- R⁶ - N O₂、- R⁶ - N (R⁸)₂、- R⁶ - C (O) O R⁸、- R⁶ - C (O) N (R⁸)₂、- N (R⁸) S (O)_t R⁹、- S (O)_t O R⁹、- S (O)_p R⁸ および - S (O)_t N (R⁸)₂ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

20

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、水素またはアルキルであり；

30

各 R⁹ は、アルキルである、式 (I c) の化合物である。

【 0 1 4 2 】

式 (I c) の化合物の中で、別の実施形態は、(2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメートである。

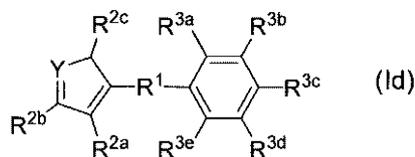
【 0 1 4 3 】

「課題を解決するための手段」に記載の式 (I) の化合物のうち、別の実施形態は、式 (I d) の化合物である。

【 0 1 4 4 】

【 化 8 】

40



〔 式中、

Y は、- O -、- S - または - N (R⁴) - であり；

R¹ は、直接結合、- O -、- S (O)_p - (p は、0、1 または 2 である)、- C (O) - または - N (R⁴) - であり；

50

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} のうち、少なくとも 1 個は、独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである。]

式 (I d) の化合物の中で、一実施形態は、 Y は $-S-$ であり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$

、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、 $-S(O)_tN(R^8)_2$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I d) の化合物である。

【0145】

式 (I d) の化合物の中で、別の実施形態は、 Y は $-S-$ であり；

R^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である)、 $-C(O)-$ または $-N(R^4)-$ であり；

R^{2a} および R^{3a} は、それぞれ独立して、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-O-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ 、 $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ および $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_tOR^9$ 、 $-S(O)_pR^8$ および $-S(O)_tN(R^8)_2$ からなる群から選択され、各 t は、独立して 1 または 2 であり、各 p は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^8 は、独立して、水素またはアルキルであり；

各 R^9 は、アルキルである、式 (I d) の化合物である。

【0146】

式 (I d) の化合物の中で、別の実施形態は、 Y は $-S-$ であり；

R^1 は $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) であり；

R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり；

R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-N(R^8)_2$ 、 $-R^6-C(O)OR^8$ 、 $-R^6-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_t$

OR⁹、-S(O)_pR⁸および-S(O)_tN(R⁸)₂からなる群から選択され、各tは、独立して1または2であり、各pは、0、1または2であり；

R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}およびR^{3e}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸および-S(O)_tN(R⁸)₂からなる群から選択され、各tは、独立して1または2であり、各pは、0、1または2であり；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各R⁶は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各R⁷は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各R⁸は、独立して、水素またはアルキルであり；

各R⁹は、アルキルである、式(I d)の化合物である。

【0147】

式(I d)の化合物の中で、別の実施形態は、Yは-S-であり；

R¹は-S-であり；

R^{2a}およびR^{3a}は、両方とも-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵であり；

R^{2b}およびR^{2c}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸および-S(O)_tN(R⁸)₂からなる群から選択され、各tは、独立して1または2であり、各pは、0、1または2であり；

R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}およびR^{3e}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁶-OR⁷、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-N(R⁸)₂、-R⁶-C(O)OR⁸、-R⁶-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)S(O)_tR⁹、-S(O)_tOR⁹、-S(O)_pR⁸および-S(O)_tN(R⁸)₂からなる群から選択され、各tは、独立して1または2であり、各pは、0、1または2であり；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

各R⁶は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

各R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルキルアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各R⁸は、独立して、水素またはアルキルであり；

各R⁹は、アルキルである、式(I d)の化合物である。

【0148】

式(I d)の化合物の中で、別の実施形態は、(4-{[2-({[アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル)-4-フルオロフェニル]チオ}-3-チエニル)メチルイミドチオカルバメートである。

【0149】

本発明の別の態様は、医薬的に許容される賦形剤と、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての「課題を解決するための手段」に記載の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む、医薬組成物である。

【0150】

本発明のこの態様の一実施形態は、医薬的に許容される賦形剤と、治療有効量の、立体

10

20

30

40

50

異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物である。

【0151】

本発明のこの態様の別の実施形態は、医薬的に許容される賦形剤と、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の式(II)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物である。

【0152】

本発明の別の態様は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物(好ましくはヒト)の鉄障害、または哺乳動物(好ましくはヒト)の鉄障害に関連する疾患または状態を治療する方法である。

10

【0153】

この態様の一実施形態は、上述の鉄障害に関連する疾患または状態が、哺乳動物の身体組織に鉄が蓄積したことによるものである場合である。

20

【0154】

この態様の別の実施形態は、上述の鉄障害が、原発性鉄過剰症である場合である。

【0155】

この実施形態の中で、好ましい実施形態は、原発性鉄過剰症が、遺伝性ヘモクロマトーシス、若年性ヘモクロマトーシス、フェロポーチン病、新生児ヘモクロマトーシス、パンツ-鉄沈着症、アフリカ型鉄過剰症、gracile症候群、運動失調およびフリードライヒ失調症からなる群から独立して選択される場合である。さらに好ましい実施形態は、原発性鉄過剰症が、遺伝性ヘモクロマトーシスである場合である。

【0156】

この態様の別の実施形態は、上述の鉄障害が、二次性鉄過剰症である場合である。

30

【0157】

この態様の別の実施形態は、上述の鉄障害が、輸血による鉄過剰症である場合である。

【0158】

この態様の別の実施形態は、上述の疾患または状態が、独立して、サラセミア(および、メジャー、マイナーおよび中間型)、小球性低色素性貧血、鎌状赤血球貧血、鉄結合性小球性貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球異形成貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、遺伝性無トランスフェリン血症、セルロプラスミン欠損症、骨髄異形成症候群、肺ヘモジデリン沈着症、無セルロプラスミン血症およびX染色体連鎖鉄芽球性貧血からなる群から選択される場合である。

40

【0159】

この態様の別の実施形態は、上述の鉄過剰症に関連する疾患または状態が、独立して、神経変性疾患(ALS、プリオン病、パーキンソン病およびアルツハイマー病を含む)、心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、虚血性脳血管障害および虚血性卒中を含む)、炎症(ウイルス性肝炎による、関節炎および疾患の進行を含む)、癌、インスリン耐性、非アルコール性肝疾患、アルコール性肝疾患および感染症(HIV、マラリアおよびエルシニア感染症を含む)からなる群から選択される場合である。

【0160】

本発明の別の実施形態は、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含むか、または治

50

療有効量の、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての上述の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を処置の必要な哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物（好ましくはヒト）において、DMT1活性に関連する鉄障害を治療する方法、または哺乳動物（好ましくはヒト）において、DMT1活性に関連する疾患または状態を治療する方法である。

【0161】

この実施形態の中で、一実施形態は、DMT1活性を高め調節する（すなわち、正常なDMT1活性レベルと比較し、DMT1活性レベルが高まる）場合である。

【0162】

この実施形態の中で、別の実施形態は、哺乳動物に投与する治療有効量が、DMT1を抑制する量である場合である。

【0163】

本発明の特定の化合物の実施形態を、以下の章でさらに詳しく記載する。

（本発明の化合物の実用性および試験方法）

本発明は、哺乳動物（好ましくはヒト）において、DMT1活性を調節（好ましくは、抑制）することによって、鉄障害を治療するのに有用であり、本明細書に記載され、上の「発明が解決しようとする課題」に記載されるような化合物、およびこの化合物を含む医薬組成物に関する。

【0164】

用語「鉄障害」は、哺乳動物（好ましくはヒト）において、体内の鉄濃度が、特定の動物の正常範囲から逸脱している（すなわち、異常な鉄濃度である）状態、例えば、哺乳動物において、正常な血清鉄濃度と比較した場合、血清鉄濃度が高いか、または低い状態、または哺乳動物において、正常な肝臓での鉄濃度と比較した場合、肝臓での鉄濃度が高いか、または低い状態を指す。血清鉄濃度が異常であることは、比色分析を用いて血清の鉄量を直接測定することによって決定するか、または標準的なトランスフェリン飽和アッセイ（血液中で鉄を運ぶタンパク質に、どれほど鉄が結合しているかがわかる）によって決定するか、または標準的な血清フェリチン分析によって決定することができる。例えば、トランスフェリン飽和度が45%以上だと、通常は、血清鉄濃度が異常に高くなっていることを示す。肝臓での鉄濃度が異常であることは、肝臓生検で得た組織から、肝臓の鉄含有量を測定するか、またはMRIおよび/またはSQUIDのような造影技術によって決定することができる。他の組織（例えば、脳、心臓）での鉄濃度も、上述の造影技術および他の造影技術によって概算してもよい。好ましくは、本発明の目的では、鉄濃度が異常であるとは、血清または組織の鉄濃度が高いことである。

【0165】

したがって、用語「鉄障害」は、鉄欠乏症および鉄過剰症の両方を含む。好ましくは、鉄障害は、鉄過剰障害であり、例えば、原発性鉄過剰症（限定されないが、遺伝性ヘモクロマトーシス、若年性ヘモクロマトーシス、フェロポーチン病、新生児ヘモクロマトーシス、バンツー鉄沈着症、アフリカ型鉄過剰症、gracile症候群、運動失調およびフリードライヒ失調症、および患者には輸血経験がない場合もあるが、赤血球が過剰に働くことにより鉄が過剰となり、腸からの鉄吸収量が増す、以下に列挙するあらゆる貧血を含む）、および多くの個々の貧血（限定されないが、サラセミア（および、メジャー、マイナーおよび中間型）、小球性低色素性貧血、鎌状赤血球貧血、鉄結合性小球性貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球異形成貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、遺伝性無トランスフェリン血症、セルロプラスミン欠損症、骨髄異形成症候群、肺ヘモジデリン沈着症、無セルロプラスミン血症およびX染色体連鎖鉄芽球性貧血を含む）を治療するために輸血を繰り返すことによって生じる場合がある二次性（または輸血による）鉄過剰症である。

【0166】

本発明を実施する際に特定の目的となる鉄障害は、鉄濃度が正常値よりも高い、哺乳動

10

20

30

40

50

物の鉄過剰症である。この鉄過剰症としては、限定されないが、原発性鉄過剰症（限定されないが、遺伝性ヘモクロマトーシス、若年性ヘモクロマトーシス、フェロポーチン病、新生児ヘモクロマトーシス、パンツ－鉄沈着症、アフリカ型鉄過剰症、*gracile* 症候群、運動失調およびフリードライヒ失調症、および患者には輸血経験がない場合もあるが、赤血球の過剰に働くことにより鉄が過剰となり、腸からの鉄吸収量が増す、以下に列挙するあらゆる貧血を含む）、および二次性（または輸血による）鉄過剰症（限定されないが、サラセミア（ および 、メジャー、マイナーおよび中間型）、小球性低色素性貧血、鎌状赤血球貧血、鉄結合性小球性貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球異形成貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症、ビルビン酸キナーゼ欠損症、遺伝性無トランスフェリン血症、セルロプラスミン欠損症、骨髄異形成症候群、肺ヘモジデリン沈着症、無セルロプラスミン血症およびX染色体連鎖鉄芽球性貧血が挙げられる。鉄過剰症は、神経変性疾患（ALS、プリオン病、パーキンソン病およびアルツハイマー病を含む）、心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、虚血性脳血管障害および虚血性卒中を含む）、炎症（ウイルス性肝炎による、関節炎および疾患の進行を含む）、癌、インスリン耐性、非アルコール性肝疾患、アルコール性肝疾患および感染症（HIV、マラリアおよびエルシニア感染症を含む）で観察される病状の一部によるものであってもよい。

10

【0167】

本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、DMT1活性を調節（好ましくは、抑制）することによって、鉄障害を治療するのに有用である。DMT1を高めに調節する（すなわち、活性を高める）ことが、遺伝的な異常によって生じる鉄障害（例えば、遺伝性ヘモクロマトーシス）に対し、何らかの役割を果たすという証拠がある。遺伝性ヘモクロマトーシスは、腸からの鉄が過剰吸収されることによる鉄過剰症である。遺伝性ヘモクロマトーシスは、食事由来の鉄分が毒性レベルまでゆっくりと蓄積していき、組織損傷および複数臓器の機能不全を生じることを特徴とする。患者（典型的には男性）は、肝硬変、肝癌、関節炎、性腺機能低下症、糖尿病および心筋ミオパチーをさまざまな組み合わせで患っている40～50代で、ヘモクロマトーシスの症状が進行する。生化学プロフィールから、トランスフェリン飽和度が45%より高くなっており、血清フェリチンが高くなっていることがわかる。遺伝性ヘモクロマトーシスの原因となる遺伝的欠陥は、染色体6p21のヘモクロマトーシス遺伝子（HFE）の変異である。遺伝性ヘモクロマトーシスを患う北欧系の90%は、1個のミスセンス変異（HFE遺伝子のエクソン4のC282Y）がホモ接合型である。

20

30

【0168】

DMT1活性は、鉄が制限された貧血の程度、十二指腸でのDMT1発現量の増加、およびその延長線上で、DMT1による鉄吸収量の増加と直接的な相関関係があるため、小球性低色素性貧血、サラセミア、鉄結合性小球性貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、遺伝性低色素性貧血、先天性赤血球異形成貧血、ビルビン酸キナーゼ欠損症、遺伝性無トランスフェリン血症および特定の骨髄異形成症候群の病因および病状にも関与している（Morganら、*Blood Cells Molecules and Diseases*、2002、29：384-399）。

40

【0169】

DMT1が、鉄過剰症のような鉄障害に対し、何らかの役割を果たすという証拠もある。鉄過剰症のリスク因子としては、例えば、赤身肉、鉄サプリメントまたは鉄が強化された食物の過剰摂取が挙げられる。鉄過剰症は、鉄製の調理器の使用、未精製の水道水の飲用、経口避妊薬の使用、輸血および喫煙によっても生じることがある。DMT1の発現パターンおよび機能は、鉄過剰症および他の関連する疾病を治療する候補標的であることを示している。

【0170】

小腸に加え、DMT1は、腎臓でも高濃度で発現し、このことは、腎臓での鉄の移動に加え、場合によっては濾過された鉄の再吸収に対し、DMT1が何らかの役割を果たすことを示唆しており（Fergusonら、*Am. J. Physiol. Renal. Ph*

50

ysiol.、2001、280:F803-F814)、トランスフェリンによって鉄が末梢組織に運ばれることにも関与している(Flemingら、Proc. Natl. Acad. Sci.、1998、85:1148-1153)。DMT1抑制剤は、全身への暴露量が増える様式で投与すると、腎臓で発現するDMT1を抑制することによって、尿によって鉄を迅速に排泄するのに有用な場合がある。

【0171】

DMT1は、脳への鉄の流れの制御にも役割を果たすと考えられる。脳内の鉄が過剰になることは、脳の病気(例えば、アルツハイマー病)に何らかの役割を果たすといういくつかの示唆があるため、DMT1抑制剤は、全身への暴露量が増える様式で投与すると、脳に吸収される鉄の量を減らすように作用することがあり、血液脳関門または脳内で何らかの役割を果たす場合がある(Lehmannら、2006、J. Med. Genet.、2006、43(10):e52; Schenckら、Top. Magn. Reson. Imaging.、2006、17(1):41-50)。

10

【0172】

研究から、DMT1活性が失われている変異マウス(mk/mk)では、腸からの鉄吸収が行われなため、小球性低色素性貧血、重度の鉄欠乏性貧血が進行することがわかっている。対照的に、遺伝性ヘモクロマトーシスのhfe^{-/-}ノックアウトマウスモデルは、腸からの鉄吸収量が増え、体全体での鉄取り込み量が増えることを特徴とする。hfe^{-/-}:mk/mkの二重変異を有するマウスは、HFE遺伝子とDMT1遺伝子の両方に変異があり、鉄を取り込むことができない。このことは、DMT1タンパク質による鉄の流れを遮断することによって、ヘモクロマトーシス(hfe^{-/-})を予防することが可能なことを示す(Levyら、J. Clin. Invest.、2000、105:1209-16)。それに加えて、ヒト遺伝性ヘモクロマトーシス患者の研究から、DMT1は、腸の刷子縁で不適切に上に調節されることがわかっている。遺伝性ヘモクロマトーシスでDMT1が異常に過剰に発現することは、この状態の主な病態生理学に必須の項目である(Zollerら、Gastroenterology、2001、120:1412-1419)。上述の知見から、DMT1が、一般的に鉄過剰症の治療標的となり、特に、遺伝性ヘモクロマトーシスの治療標的となる。DMT1が鉄過剰症の治療標的であるというさらなる裏付けとしては、過剰に取り込まれる鉄が、ヘム鉄ではなく、第一(ノンヘム)鉄の形態であることが臨床試験でわかっている(Lynchら、Blood、1989、74:2187-2193)。

20

30

【0173】

任意の特定の作用機序に束縛されることを望まないが、本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、鉄の流れの調節または制御をつかさどるDMT1タンパク質の領域と直接的に相互作用することによって、鉄障害の治療に有用である。この直接的な相互作用は、この化合物が、密接に関連する輸送体である自然抵抗性関連マクロファージタンパク質-1(NRAMPI)におけるカチオンの流れを強力に抑制する薬剤ではないという事実によって裏付けられる。一般的に、本発明の化合物は、DMT1の活性が低くなるように調節し、DMT1が、細胞膜を通してノンヘム鉄を吸収させる能力を抑制する。したがって、本発明の化合物は、DMT1抑制剤であると考えられ、DMT1活性を調節(好ましくは抑制)することによって改善する鉄障害の治療に有用である。本発明の化合物は、DMT1抑制剤として、哺乳動物(好ましくはヒト)の正常な血清鉄濃度またはわずかに異常な血清鉄濃度を下げるのにも有用であり、血清鉄濃度を下げることは、哺乳動物(好ましくはヒト)に治療利益(例えば、卒中後の神経保護活性)を与える。

40

【0174】

本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、身体組織へ鉄が蓄積することによる遺伝性ヘモクロマトーシスに関連する哺乳動物の症状、疾患および/または状態(例えば、関節炎、肝疾患、心疾患、インポテンス、早期閉経、異常な皮膚色素沈着、甲状腺の機能不全、膵臓の損傷、糖尿病および副腎の損傷)を治療または予防するのに有用である(Sethら、Annu. Rev. Med.、2000、51:443-4

50

64)。

【0175】

本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、他の形態のヘモクロマトーシス（例えば、限定されないが、若年性ヘモクロマトーシスおよび新生児ヘモクロマトーシスが挙げられる）を治療または予防するのにも有用である。若年性ヘモクロマトーシスは、かなり若い時期に発症し、低年齢から過剰に鉄が堆積することによって、内分泌機能異常、関節疾患および心臓の異常といったかなり重篤な症状を示す。新生児ヘモクロマトーシスは、胎児の肝臓に鉄が蓄積する、妊娠時の胎児の珍しい状態である。

【0176】

本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、輸血による鉄過剰症を治療または予防するのにも有用である。長期にわたる輸血は、サラセミアメジャー、骨髄機能不全、および鎌状赤血球貧血と他の関連する障害の合併症を治療する確立された方法である。多量輸血をすると、全身に鉄が蓄積する。身体から鉄を自然に排除する方法は存在しないため、輸血した血液に含まれる過剰な鉄が蓄積し、鉄過剰状態を引き起こし、この状態は、組織および臓器（特に、肝臓、心臓および脾臓）にとって毒性である。輸血による鉄過剰症は、典型的には、臓器の機能不全によって患者が早期に亡くなってしまふ。輸血による鉄過剰症は、残念ながら鉄の吸収量が高くなることによって進行が早まり、赤血球の産生を促進するために体が鉄濃度を上げようとし、上述の疾患状態によって危険な状態となる。DMT1活性を抑制することによって鉄吸収量を減らすと、輸血による鉄過剰症に関連する鉄の過剰取り込みが減ることがあり、このことは、この疾患の治療にDMT1抑制剤を使用する裏付けになる。

【0177】

それに加え、鉄が、炎症および組織損傷を起こす可能性がある反応性酸素種（遊離ラジカル）を発生させる能力によって、本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物は、DMT1活性を調節（好ましくは抑制）することによって、血清鉄濃度を下げる能力に起因して、抗炎症剤または神経保護剤としても有用な可能性がある。

【0178】

本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物が、DMT1活性を調節（好ましくは抑制）する全般的な価値は、本明細書に記載のアッセイまたは以下の「生物学に関する実施例」の章に記載のアッセイを用いて決定することができる。あるいは、本発明の化合物、および本発明の化合物を含む医薬組成物が、ヒトの鉄障害を治療する全般的な価値は、鉄障害を治療する化合物の効力を示す、産業的に標準な動物モデルで確立してもよい。

【0179】

特に、本発明の化合物が、DMT1活性を調節（好ましくは抑制）する能力の特定は、鉄 (Fe^{2+}) の取り込み量の減少を測定する種々の *in vitro* アッセイおよび *in vivo* アッセイを用いて評価することができる。このプロトコルの1つは、DMT1活性を調節する能力について、化学薬剤をスクリーニングし、その化学薬剤を調節剤として特定することを含む。DMT1の *in vitro* 活性は、細胞を用いたアッセイで、イオンの流れを直接的に測定する（放射能標識された鉄 ^{55}Fe を用いる）ことによって、または細胞透過性の鉄フルオロフォア（例えばカルセイン）の蛍光を測定することによって測定することができる。DMT1を過剰に発現する安定な細胞株を ^{55}Fe と接触させるか、またはカルセインとともに取り込ませ、次いで化合物を適用する。 ^{55}Fe の流れが減少すること、または蛍光の消光が見られないことは、所与の調節剤が、DMT1機能を抑制していることを示す（Picardら、*J. Biol. Chem.*、2000、275(46):35738-45およびWetliら、*Chem. Biol.* 2006年9月; 13(9):965-72)。あるいは、別の形態では、アフリカツメガエル卵母細胞または他の細胞系で、DMT1を用いた電気生理学的技術を使用し、鉄または他の金属の流れを測定することができる（Gunshinら、*Nature*、1997、381:388(6641):482-8)。

10

20

30

40

50

【0180】

他のアッセイは、内因性DMT1を発現する腸細胞または腸組織を含み、蛍光、放射能標識された鉄または電気生理学のような同じ検出技術を用いてもよい。このアッセイにヒトCaco2細胞株を使用してもよい(Alvarez-Hernandezら、*Biochimica et Biophysica Acta*、1991、1070:205-208)。このアッセイは、デスフェロキサミン存在下、細胞を鉄不足状態にし、DMT1発現量を高めに調節するように行うことができる。あるいは、鉄を取り込む輪状の腸として(Rajaraら、*Cell Biochemistry and Function*、1987、5:69-76; Leppertら、*J. of Pharm. Sci.*、1994、83:976-981)、または*ex vivo*で腸片として(Vaghelilら、*Reprod. Nutr. Dev.*、1998、38:559-566)、腸組織を使用してもよい。上皮層を通る鉄の流れは、Ussingチャンバで評価することができる。このアッセイでは、鉄が豊富な動物または鉄が不足している動物から組織を切除することができる。それに加えて、その組織のヘム鉄吸収能とノンヘム鉄吸収能を測定することができる。

10

【0181】

これらのアッセイは、トランスフェクトされた細胞、または天然の内因性環境または組み換え環境で、目的のチャネルを発現する細胞または組織で行うことができる。本明細書に開示の化合物を試験する他の方法も、当業者は容易に知ることができ、利用可能である。

20

【0182】

本発明の化合物を種々の*in vivo*モデルで試験し、有害事象は最小限にとどめつつ、哺乳動物の特定の鉄障害(特に、鉄過剰症)を改善するか否かを決定することもできる。本明細書に開示のアッセイおよびまたは以下の「生物学に関する実施例」の章に記載のアッセイは、本発明の化合物の*in vivo*活性を評価するのに有用である。

【0183】

例えば、典型的な鉄過剰症のラットモデルは、上述の速度で鉄不足状態を確立し、DMT1発現およびDMT1活性を高めに調節し、鉄吸収量を増加させることによって作り出すことができる。このモデルを使用し、鉄不足状態のラットで血清鉄濃度が上昇することによって示されるように、本発明の化合物がDMT1活性を調節(好ましくは抑制)する能力を示すことができる。このラットモデルで、遺伝性ヘモクロマトーシスのような鉄過剰障害を患うヒト、およびサラセミアを患うヒトで観察されるDMT1の過剰発現および鉄の過剰吸収を模倣するために、鉄不足状態を誘発する。

30

【0184】

あるいは、鉄不足状態(したがって、過剰吸収状態)を、食事(例えば、フェニルヒドラジンで処置)によって誘発してもよく、または静脈切開術によって誘発してもよい(Refinoraら、*Am. J. Clin. Nutr.* 1983、37:904-909; Redondoら、*Lab. Animal Sci.* 1995、45:578-583; Frazerら、*Gastroenterology*、2002、123:835-844)。あるいは、赤血球産生を刺激する低酸素状態を作り出すことによって、鉄の吸収を刺激することもできる(Rajaraら、*Br. J. Haematol.*、1988、68:373-378)。このモデルでは、十二指腸への鉄の流れが減少していることを迅速に測定することによって、または化合物に慢性的に暴露させ、血清の鉄量、トランスフェリン飽和度、フェリチンおよび肝臓の鉄量によって測定されるような鉄取り込み量が減少するかどうかを監視することによって、化合物の効力を評価することができる。あるいは、放射能活性な鉄を経口投与し、その吸収を追跡することによって、この動物の鉄の流れを測定することができる。上述の実験は、鉄が豊富な動物で行うこともできるが、パラメータを変更してもあまり顕著に違いはなく、化合物の効力を判断するのは難しい。

40

【0185】

鉄過剰症の遺伝的ラットモデルは、DMT1抑制剤が、将来的な鉄の取り込みを予防す

50

る効力を示す別の形態である。このモデルは、遺伝性ヘモクロマトーシス (Levyら、Blood、1999、94:9-11、1999)、若年性ヘモクロマトーシス (Huangら、J. Clin. Invest.、2005 115:2187-2191)、
- 2 - ミクログロブリン (de Sousaら、Immun. Lett.、1994、39:105-111、1994)、サラセミア (Ciavattaら、Proc. Nat. Acad. Sci.、1995、92:9259-9263)、低トランスフェリン血症 (Cravenら、Proc. Nat. Acad. Sci.、1987、U S A . 84 (10):3457-61) および他の小球性低色素性貧血のような種々のト鉄過剰症に適用可能である。十二指腸への鉄の流れが減少していることを迅速に測定することによって、または化合物に慢性的に暴露させ、血清の鉄量、トランスフェリン飽和度、フェリチンおよび肝臓の鉄量によって測定されるような鉄取り込み量が減少するか否かを監視することによって、化合物の効力を評価することができる。あるいは、放射能活性な鉄を経口投与し、その吸収を追跡することによって、この動物の鉄の流れを測定することができる。

10

20

30

40

50

【0186】

典型的には、本発明の良好な治療薬剤は、以下の基準のいくつかまたはすべてを満たす。経口アベイラビリティは5%未満でなければならない。動物モデルの効力は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 体重未満~約100 mg/Kg 体重であり、標的となるヒトへの投薬量は、体重1 Kg あたり0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ~約100 mg/Kg であるが、この範囲以外の投薬量も可能である(「 mg/Kg 」は、投与対象の被検体の体重1キログラムあたりの化合物のミリグラムを意味する)。治療指数(すなわち、治療効果のある投薬量に対する、毒性のある投薬量の比率)は、100より大きくあるべきである。効能(IC_{50} 値であらわす)は、10 μM 未満、好ましくは1 μM 未満、最も好ましくは50 nM 未満である。 IC_{50} (「抑制濃度 - 50%」)は、本発明のアッセイにおいて、所定時間にDMT1を50%抑制するのに必要な化合物の量の測定値である。

【0187】

本発明の別の使用では、本発明の化合物を、鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を治療するのに有用な他の化合物を発見するための比較対象の例示的な薬剤として、*in vitro* 試験または *in vivo* 試験で使用することができる。

【0188】

本発明の別の使用では、本発明の化合物は、哺乳動物の鉄障害、または鉄障害に関連する疾患もしくは状態を治療する医薬の調製に使用することができる。

(本発明の医薬組成物および投与)

さらに、本発明は、本明細書に開示した本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。一実施形態では、本発明は、動物(好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者)に投与した場合に、鉄障害を治療するために、DMT1を調節(好ましくは、抑制)するのに有効な量の本発明の化合物と、医薬的に許容される賦形剤、担体または希釈剤とを含む組成物に関する。

【0189】

本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を純粋な形態または適切な医薬組成物で投与することは、類似の実用性を有する薬剤を投与するのに許容される任意の態様によって行うことができる。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と、適切な医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを混合することによって調製することができ、固体、半固体、液体または気体の形態の製剤(例えば、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐剤、注射液、吸入剤、ゲル、マイクロスフェアおよびエアロゾル)に処方化してもよい。このような医薬組成物の典型的な投与形態としては、限定されないが、経口投与、局所投与、経皮投与、吸入投与、非経口投与、舌下投与、直腸投与、腔内投与および経鼻投与が挙げられる。本明細書で使用する非経口との用語は、皮下、静脈、筋肉、胸骨への注射または注入の技術を含む。本発明の医薬組成物は、患者に組成物を投与する際に、生体利用可能であるように活性成分を含有するように配合される。被検体または患者に投与す

る組成物は、1つ以上の投薬形態をなしていてもよく、例えば、錠剤は、単一投薬形態であってもよく、本発明の化合物をエアロゾル形態にして、複数の投薬形態を容器に入れてもよい。このような投薬形態を調製する実際の方法は当業者に既知であるか、または当業者に明らかであり、例えば、The Science and Practice of Pharmacy、第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science、2000)を参照。投与される組成物は、いかなる場合でも、本発明の教示にしたがって、目的の疾患または状態を治療するために、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む。

【0190】

さらに、本明細書で有用な医薬組成物は、医薬的に許容される担体(任意の適切な希釈剤または賦形剤)を含有し、組成物を摂取する個体にとって有害な抗体を生じさせない任意の薬剤を含み、過度な毒性を与えることなく投与されてもよい。医薬的に許容される担体としては、限定されないが、液体(例えば、水、食塩水、グリセロールおよびエタノールなど)が挙げられる。医薬的に許容される担体、希釈剤および他の賦形剤に関する十分な考察は、REMI NGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N. J. 現行版)に記載されている。

10

【0191】

本発明の医薬組成物は、固体または液体の形態であってもよい。1つの態様では、担体は、粒子であり、組成物は、例えば、錠剤または粉末の形態である。担体は、液体であってもよく、組成物は、例えば、経口シロップ、注射用液体またはエアロゾルであり、例えば、吸入投与に有用である。

20

【0192】

経口投与を目的とする場合、医薬組成物は、好ましくは、固体または液体の形態であり、半固体、半液体、懸濁物およびゲルの形態は、固体または液体として、この形態に含まれると考える。

【0193】

経口投与用の固体組成物として、医薬組成物は、粉末、顆粒、加圧錠剤、丸薬、カプセル、チューイングガム、ウェハなどの形態に処方化してもよい。このような固体組成物は、典型的には、1個以上の不活性希釈剤または食用担体を含有する。それに加え、以下の1つ以上の物質が存在してもよい。バインダー(例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微晶質セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン)、賦形剤(例えば、デンプン、ラクトースまたはデキストリン)、崩壊剤(例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、トウモロコシデンプンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotex)、流動促進剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)、甘味剤(例えば、ショ糖またはサッカリン)、香味剤(例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味剤)および着色剤。

30

【0194】

医薬組成物がカプセル(例えばゼラチンカプセル)の形態である場合、上述の物質に加え、ポリエチレングリコールまたは油のような液体担体を含有してもよい。

【0195】

医薬組成物は、液体の形態であってもよく、例えば、エリキシル剤、シロップ、溶液、エマルションまたは懸濁物の形態であってもよい。この液体は、例えば、経口投与用であってもよく、または注射用であってもよい。経口投与を目的とする場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加え、甘味剤、防腐剤、染料/着色剤および香味向上剤のうち1つ以上を含有してもよい。注射投与を目的とする組成物では、界面活性剤、防腐剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定化剤および等張化剤のうち1つ以上を含んでもよい。

40

【0196】

本発明の液体医薬組成物は、溶液であるか、懸濁物であるかまたは他の形態であるかを問わず、滅菌希釈剤(例えば、注射用水、食塩水溶液、好ましくは、生理食塩水、Ringer溶液、等張性塩化ナトリウム、固定化油(例えば、溶媒または懸濁媒体として役立

50

つ合成モノグリセリドまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒、抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）、キレート化剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）、緩衝液（例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液）、および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような等張性を調節する薬剤のうち、1つ以上のアジュバントを含んでもよい。非経口製剤は、ガラス製またはプラスチック製の、アンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与用バイアルに入れることができる。生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用医薬組成物は、好ましくは、滅菌である。

【0197】

非経口投与用または経口投与用の本発明の液体医薬組成物は、適切な投薬量が得られる量の本発明の化合物を含有すべきである。典型的には、本発明の化合物の量は、組成物中で少なくとも0.01%である。経口投与を目的とする場合、この量は、組成物の0.1~約70重量%の範囲で変動してもよい。好ましい経口医薬組成物は、本発明の化合物を約4%~約50%含有する。本発明の好ましい医薬組成物および製剤は、本発明の希釈の前に、化合物を0.01~10重量%含有する。

【0198】

本発明の医薬組成物は、局所投与を目的としている場合、担体は、溶液、エマルション、軟膏またはゲル基剤を含むことが適している場合がある。基剤は、例えば、ペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、ハチミツロウ、鉱物油、希釈剤（例えば、水およびアルコール）および乳化剤および安定化剤のうち1つ以上を含んでもよい。増粘剤は、局所投与医薬組成物中に存在してもよい。経皮投与を目的とする場合、組成物は、経皮パッチまたはイオン導入デバイスを含んでもよい。局所処方物は、本発明の化合物を約0.1~約10% w/v（単位容積あたりの重量）を含有してもよい。

【0199】

本発明の医薬組成物は、直腸投与を目的としてもよく、例えば、坐剤の形態では、腸で溶解し、薬物を放出する。直腸投与用組成物は、刺激のない適切な賦形剤として、油性基剤を含有してもよい。このような基剤としては、限定されないが、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0200】

本発明の医薬組成物は、固体投薬形態または液体投薬形態の物理形態を変える、種々の材料を含んでもよい。例えば、組成物は、活性成分の周りにコーティング殻を形成する物質を含んでもよい。コーティング殻を形成する材料は、典型的には不活性であり、例えば、糖、シェラックおよび他の腸溶性コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセルに包まれていてもよい。

【0201】

固体形態または液体形態の本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に結合し、化合物の送達を助ける薬剤を含んでもよい。この能力をもって作用可能な適切な薬剤としては、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、タンパク質またはリボソームが挙げられる。

【0202】

本発明の医薬組成物は、エアロゾルとして投与可能な投薬単位からなってもよい。用語エアロゾルは、コロイド状の性質をもつものから、加圧パッケージからなるシステムまでの幅広い種々のシステムを示すために使用される。送達は、液化ガスまたは圧縮ガスによってであってもよく、活性成分を分注する適切なポンプシステムによってであってもよい。本発明の化合物のエアロゾルは、活性成分を送達するために、単相系、二相系または三相系で送達されてもよい。エアロゾルの送達には、必要な容器、アクチベータ、バルブ、副次的な容器などを含み、これらは一緒になってキットを形成してもよい。当業者は、過度な実験をすることなく、好ましいエアロゾルを決定することができる。

【0203】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、医薬分野で周知の方法論によって調製されてもよい。例えば、注射投与を目的とする医薬組成物は、本発明の化合物と、滅菌蒸留水とを溶液を形成するように混合することによって調製することができる。界面活性剤は、均一溶液または懸濁物を形成しやすくするように加えられてもよい。界面活性剤は、本発明の化合物と非共有結合によって相互作用する化合物であり、水性送達系で化合物を溶解するか、または均質な懸濁物を形成しやすくする。

【0204】

本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩は、治療有効量で投与され、この量は、使用する特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性および活性の持続時間、患者の年齢、体重、全身的な健康状態、性別および食事、投与態様および投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の障害または状態の重篤度、および被検体が受ける治療を含む種々の因子によって変わる。一般的に、治療的に有効な1日の投薬量は、(70Kgの哺乳動物の場合)、約0.001mg/Kg(すなわち0.07mg)~約100mg/Kg(すなわち7.0g)であり、好ましくは、治療的に有効な投薬量は、(70Kgの哺乳動物の場合)、約0.01mg/Kg(すなわち0.7mg)~約50mg/Kg(すなわち3.5g)であり、さらに好ましくは、治療的に有効な投薬量は、(70Kgの哺乳動物の場合)、約1mg/Kg(すなわち70mg)~約25mg/Kg(すなわち1.75g)である。

10

【0205】

本明細書に記載の有効投薬量の範囲は、限定する意図はなく、好ましい投薬範囲をあらわしたものである。しかし、最も好ましい投薬量は、関連分野の当業者に理解され、決定されるように、個々の被検体に合わせて変わる(例えば、Berkow et al. 編集、The Merck Manual、第16版、Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al. 編集、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版、Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y. (2001); Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics、第3版、ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987)、Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston (1985); Osolciら編集、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992))。

20

30

【0206】

それぞれの治療に必要な合計投薬量は、所望な場合、1日の間に、複数回の投薬で投与してもよいし、1回の投薬で投与してもよい。一般的には、化合物の最適投薬量未満の少なめの量で治療を開始する。その後、その状況下で最適な効果が得られるまで、投薬量を少しずつ増加させていく。診断的な医薬化合物または医薬組成物は、単独で投与してもよく、その病変に関する他の診断薬および/または医薬、またはその病変の症状に関する他の診断薬および/または医薬と組み合わせて投与してもよい。本発明の化合物および/または組成物を投与する受容者は、任意の脊椎動物(例えば、哺乳動物)であってもよい。哺乳動物の中で、好ましい受容体は、Orders Primata(ヒト、類人猿、サルを含む)、Arteriodactyla(ウマ、ヤギ、ウシ、ヒツジ、ブタを含む)、Rodenta(マウス、ラット、ウサギおよびハムスターを含む)およびCarnivora(ネコおよびイヌを含む)である。鳥類の中で、好ましい受容者は、シチメンチヨウ、ニワトリなどの鳥類である。最も好ましい受容者はヒトである。

40

【0207】

50

局所適用の場合、本発明の有効量の医薬組成物を、治療対象の末梢ニューロンに隣接する標的領域（例えば、皮膚表面、粘膜など）に投与することが好ましい。投与量は、一般的に、1回の適用で、化合物を約0.0001mg～約1gであり、この量は、治療対象の面積、診断用途であるか、予防用途であるか、治療用途であるか、症状の重篤度、使用する局所ビヒクルの性質によって変わる。好ましい局所製剤は、軟膏であり、軟膏基剤1ccあたり、活性成分0.001～約50mgを使用する。医薬組成物を、経皮組成物または経皮送達デバイス（「パッチ」）として処方化してもよい。このような組成物としては、例えば、バッキング剤、活性化化合物用容器、制御膜、ライナーおよび接触接着剤が挙げられる。このような経皮パッチを使用し、連続的にパルス投与してもよく、または、所望な場合、要求に応じて本発明の化合物を送達してもよい。

10

【0208】

本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を用い、患者に投与した後に、迅速に放出されるように処方化されてもよいし、徐放性放出または遅延性放出されるように処方化されてもよい。薬物の放出制御送達システムとしては、等張性ポンプシステム、およびポリマーコーティングされた容器または薬物-ポリマーマトリックス配合物を含有する崩壊システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号および第4,326,525号、およびP. J. Kuzmaら、Regional Anesthesia 22(6):543-551(1997)に記載されている（これらすべての文献は、本明細書に参考として組み込まれる）。

20

【0209】

さらに、本発明の組成物は、局所治療、全身治療および鼻から脳への治療のために、経鼻薬物送達システムによって送達されてもよい。粒子分注制御（Controlled Particle Dispersion）（CPD）TM技術、従来の経鼻スプレー瓶、吸入器または噴霧器は、当業者に既知であり、嗅神経量基および副鼻腔を標的とすることによって、効果的に薬物を局所送達および全身送達する。

20

【0210】

さらに、本発明は、ヒト女性または動物のメスに投与するのに適した腔投与用シェル送達デバイスまたはコア送達デバイスに関する。このデバイスは、ポリマーマトリックスの中に活性医薬成分が入っており、周囲をシースで覆われており、PCT出願公開番号第WO 98/50016号に記載されるように、テストステロンに使用するデバイスとよく似た、実質的に日々ゼロ次パターンで化合物を放出することができる。

30

【0211】

眼球送達のための現行法としては、局所投与（点眼）、結膜下注射、眼周囲への注射、硝子体内注射、外科移植およびイオン導入（少量の電流を使用し、イオン化した薬物を身体組織に移動させる）が挙げられる。当業者は、安全で有効な眼内投与用化合物と、適切な賦形剤とを組み合わせる。

【0212】

最も適した経路は、治療対象となる状態の性質および重篤度に依存する。さらに、当業者は、投与方法の決定（例えば、経口投与、静脈内投与、吸入、舌下投与、直腸投与など）、投薬形態、適切な医薬賦形剤、および処置を必要とする被検体に化合物を送達することに関連する他の要素について、よく知っている。

40

（組み合わせ治療）

鉄障害の治療において、本発明の化合物を、本発明の1つ以上の他の化合物または1つ以上の他の治療薬剤または任意のこれらの組み合わせと有用に組み合わせてもよい。例えば、本発明の化合物を、他の治療薬剤と組み合わせると同時に、連続して、または別個に投与してもよい。他の治療薬剤としては、限定されないが、鉄キレート剤、例えば、デフェラシロクス（ICL-670）、デフェリプロンおよびデフェロキサミン；エリスロポエチン（EPO）、例えばrh-EPOが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、DMT1活性抑制剤として、鉄過剰症を治療する静脈切開治療と組み合わせることもできる。

【0213】

50

本明細書で使用する場合、「組み合わせ」は、本発明の1つ以上の化合物と、本発明の1つ以上の他の化合物または1つ以上のさらなる治療薬剤との任意の混合物または組み合わせを指す。他の意味をあらわす内容であると明確に記載されていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と1つ以上の治療薬剤とを同時または連続して投与することを含んでもよい。他の意味をあらわす内容であると明確に記載されていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と、別の治療薬剤との投与経路を含んでもよい。他の意味をあらわす内容であると明確に記載されていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と、別の治療薬剤との配合物を含んでもよい。投薬形態、投与経路および医薬組成物としては、限定されないが、本明細書に記載されるものが挙げられる。

10

(部品のキット)

さらに、本発明は、本発明の1つ以上の化合物を含む医薬組成物を含有するキットを提供する。さらに、キットは、疼痛を治療するためにイオンチャネルの活性を調節する医薬組成物を使用するための指示と、本明細書に開示されるような他の器具とを含む。好ましくは、市販のパッケージは、医薬組成物の1つ以上の単位投薬量を含む。例えば、このような投薬形態は、静脈注射液を調製するのに十分な量であってもよい。光感受性および/または空気感受性の化合物は、特別な包装および/または配合物が必要な場合があることは、当業者には明らかである。例えば、光を通さない包装を使用してもよく、および/または周囲空気と接触しないように密閉してもよく、および/または適切なコーティングまたは賦形剤を配合してもよい。

20

(本発明の化合物の調製)

以下の反応スキームは、本発明の化合物(すなわち、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)の製造方法を記載している。

【 0 2 1 4 】

【 化 9 】

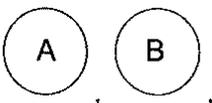


30

[式中、

【 0 2 1 5 】

【 化 1 0 】



、 m、 n、 R¹、 R² および R³ は、式 (I) の化合物について「課題を解決するための手段」で定義されるとおりである]

以下の記載、図示した式の置換基および/または変数の組み合わせは、組み合わせることによって安定な化合物が得られる場合のみが許容されることが理解される。

40

【 0 2 1 6 】

以下に記載のプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、適切な保護基によって保護されなければならない場合もあることが、当業者にも理解されるであろう。このような官能基としては、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシの適切な保護基としては、トリアルキルシリルまたはジアルキルアルキルシリル(例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノの適切な保護基としては、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトの適切な保護基としては、-C(O)-R''(R''は、アルキ

50

ル、アリールまたはアリールアルキルである)、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸の適切な保護基としては、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。

【0217】

保護基は、当業者に既知の標準的な技術および本明細書に記載の技術にしたがって、付加し、除去してもよい。

【0218】

保護基の使用は、Greene, T. W. および P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006)、第4版、Wiley に詳細に記載されている。保護基は、Wang 樹脂または2-クロロトリチル-クロリド樹脂のようなポリマー樹脂であってもよい。

10

【0219】

本発明の化合物を保護した誘導体は、それ自体は薬理活性を有していないかもしれないが、哺乳動物に投与されると、体内で代謝され、薬理活性を有する本発明の化合物を生成することは、当業者にも理解されるであろう。したがって、このような誘導体は、「プロドラッグ」と記述されてもよい。本発明の化合物のあらゆるプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0220】

以下の反応スキームに、本発明の化合物の製造方法を示す。当業者が、以下に示すような類似の方法または当業者に既知の方法によって本発明の化合物を製造可能であることが、理解される。さらに、当業者は、以下に示すような類似の方法で、適切な出発物質を用い、必要な場合には合成パラメータを変えることによって、以下に明示されていない本発明の化合物を製造可能であることも、理解される。一般的に、出発成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI および Fluorochem USA などのような供給業者から得ることができるか、または、当業者に既知の原料から合成することができる(例えば、Smith, M. B. および J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版(Wiley, 2000年12月))か、または本明細書に記載するように調製することができる。

20

30

【0221】

以下に記載の反応スキームで使用する出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。

【0222】

以下の反応スキームでは、R基(例えば、R¹、R^{2a} および R^{3a})は、他の意味であると明確に定義されていない限り、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic) および式(Id)の化合物について「課題を解決するための手段」で定義されるとおりである。

40

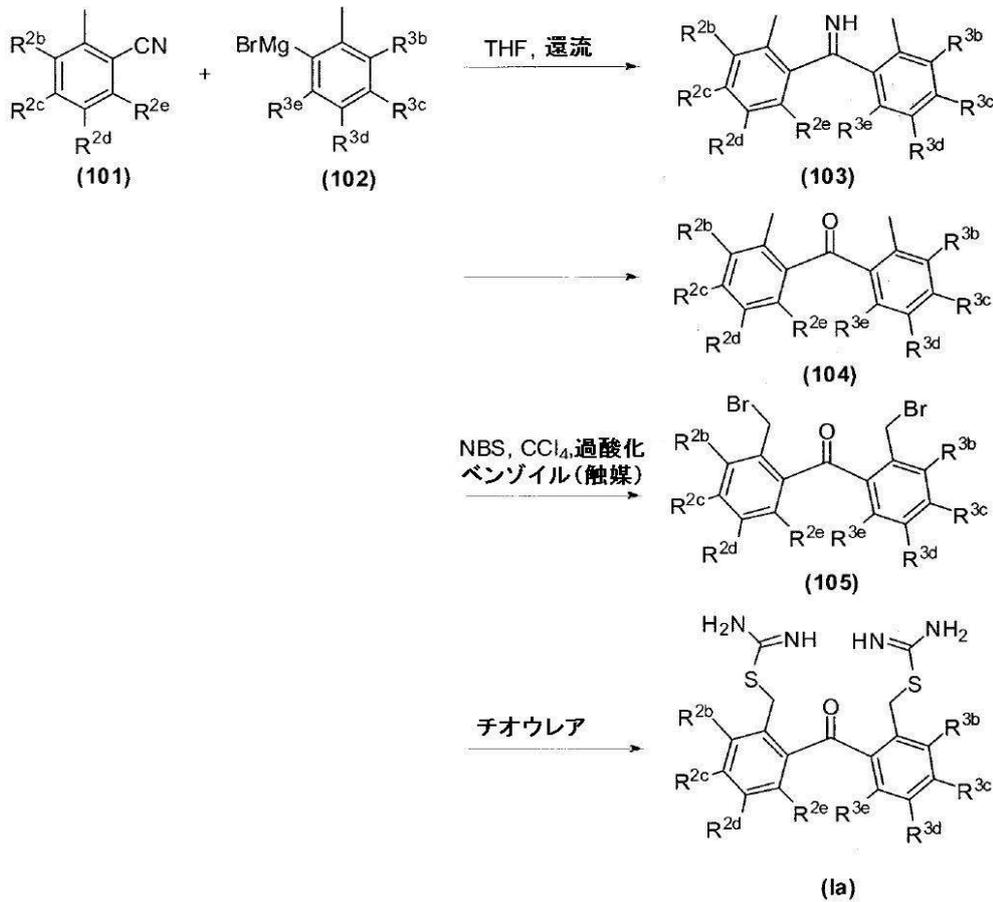
(A. 式(Ia)の化合物の調製)

「発明を実施するための形態」に記載される式(Ia)の化合物は、「課題を解決するための手段」に記載される式(I)の化合物であり、以下の反応スキーム1に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、R¹は-C(O)-であり、R^{2a} および R^{3a} は、両方とも-R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵であり(R⁴はそれぞれ水素であり、R⁵は水素であり、R⁶はメチレンであり)、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりである。

【0223】

【化 1 1】

反応スキーム1



10

20

30

40

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1 で、以下のように調製する。

【0224】

式 (101) のシアノ化合物を、還流下、式 (102) の Grignard 試薬と反応させ、式 (103) のイミン化合物を得て、これを加水分解し、酸性条件下で式 (104) のケトン化合物を得る。式 (104) の化合物を N - プロモスクシンイミドで臭素化し、式 (105) のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式 (I a) の化合物を得る。

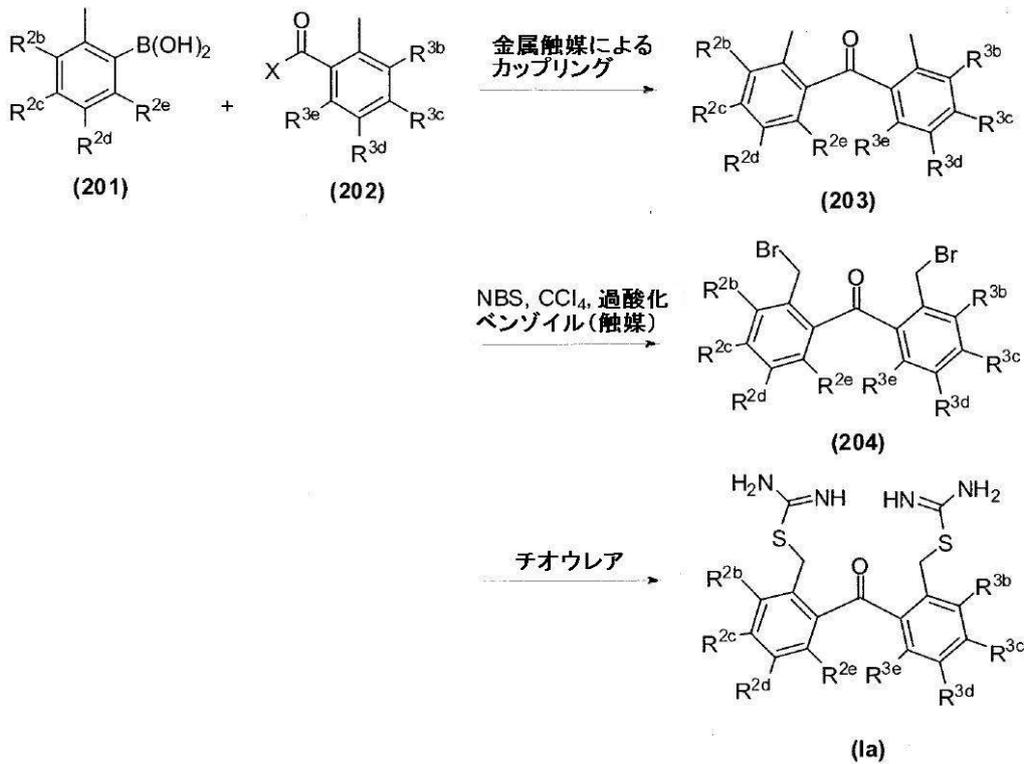
【0225】

あるいは、本発明の式 (I a) の化合物は、以下の反応スキーム 1 A に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は $-C(O)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり (R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、X は、クロロまたはプロモである。

【0226】

【化 1 2】

反応スキーム1A



10

20

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1 A で、以下のように調製する。

【0227】

金属触媒によるカップリング反応条件で、金属触媒 (例えば、限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)) および塩基 (例えば、限定されないが、炭酸セシウム) 存在下、式 (201) のボロン酸を、式 (202) の酸ハロゲン化物とカップリングさせ、式 (203) のケトン化合物を得る。式 (203) の化合物を N-プロモスクシンイミドで臭素化し、式 (204) のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式 (I a) の化合物を得る。

30

【0228】

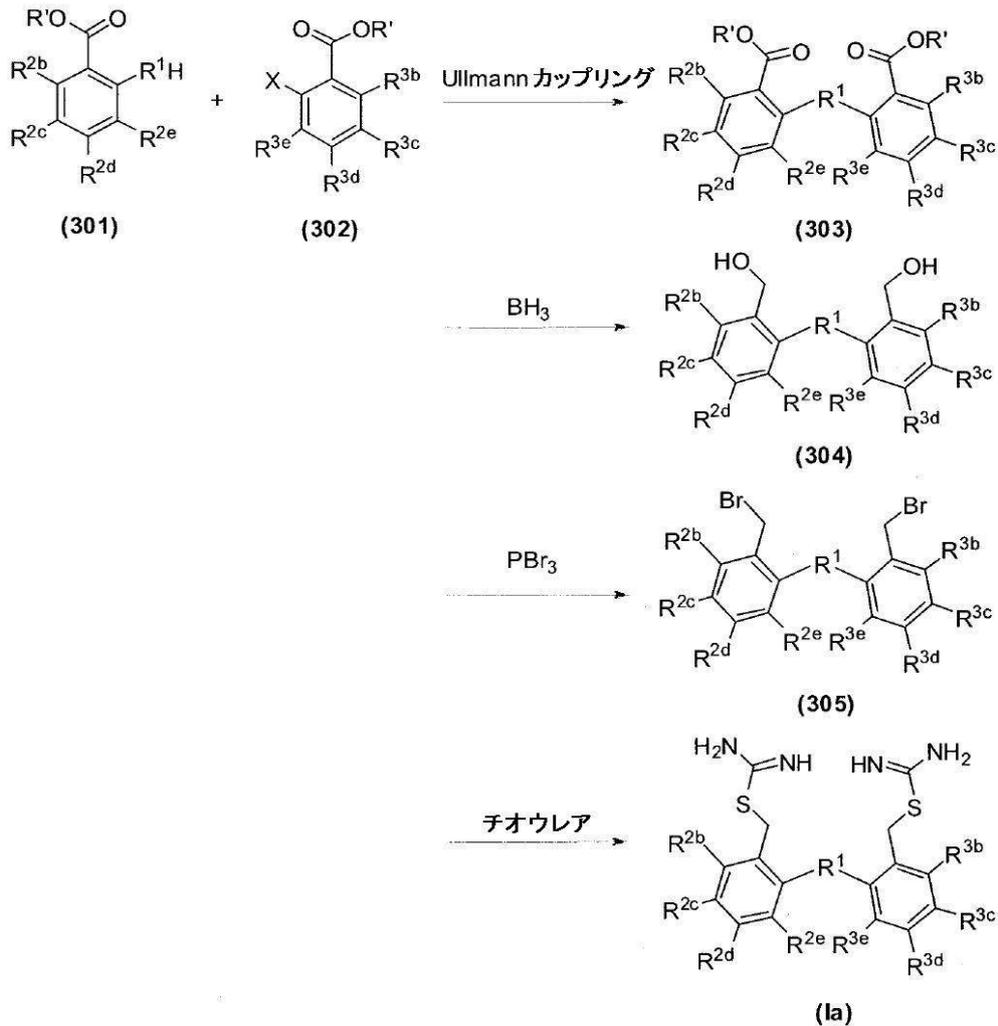
あるいは、本発明の式 (I a) の化合物は、以下の反応スキーム 1 B に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり (R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはプロモであり、 R' は、独立して、アルキルまたはアラキルである。

40

【0229】

【化 1 3】

反応スキーム1B



10

20

30

40

50

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1 B で、以下のように調製する。

【0230】

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120~200 で、式 (301) の化合物を式 (302) の化合物とカップリングさせ、式 (303) の二塩基酸化合物を得る。この二塩基酸を還元剤 (例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体) で還元し、ジヒドロキシル化合物 (304) を得る。式 (304) のジヒドロキシル化合物と、三臭化リンとを反応させ、式 (305) のジブromo化合物を得て、次いで、ブromo基をチオウレアと交換し、本発明の式 (I a) の化合物を得る。

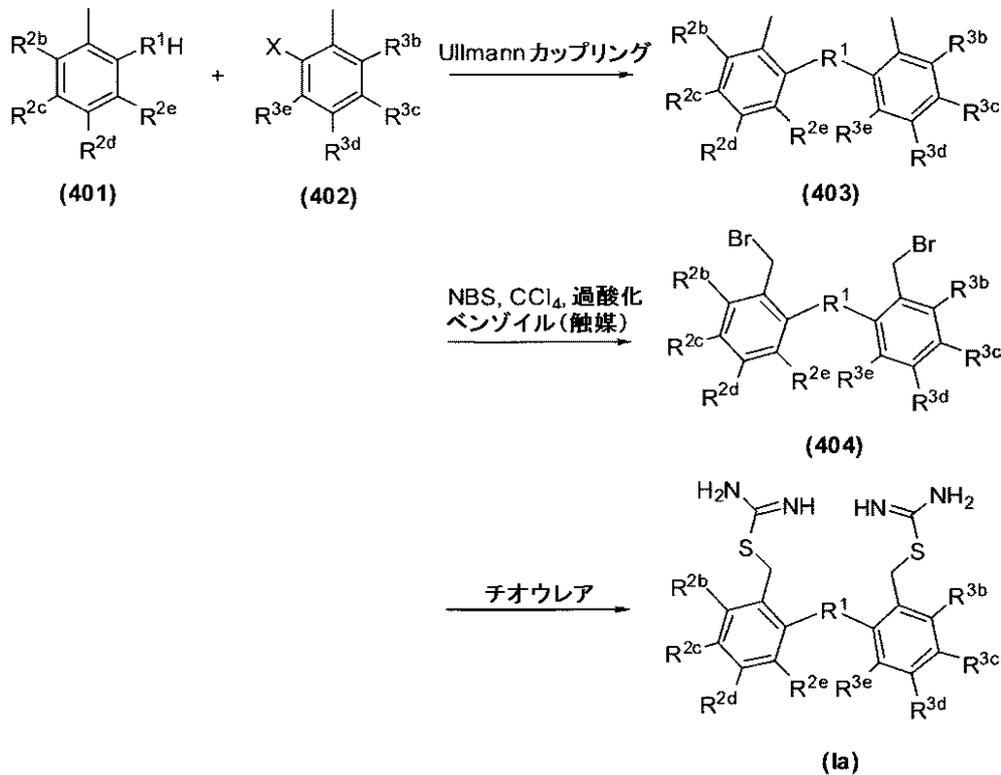
【0231】

あるいは、本発明の式 (I a) の化合物は、以下の反応スキーム 1 C に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ (p は、0、1 または 2 である) または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-\text{R}^6-\text{S}-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ であり (R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはブromoである。

【 0 2 3 2 】

【 化 1 4 】

スキーム1C



10

20

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1 C で、以下のように調製する。

【 0 2 3 3 】

Ullmannカップリング条件で、Cu存在下、120~200 で、式 (401) の化合物を式 (402) の化合物とカップリングさせ、式 (403) のジアール化合物を得る。式 (403) の化合物をN-ブロモスクシンイミドで臭素化し、式 (404) のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式 (I a) の化合物を得る。

30

【 0 2 3 4 】

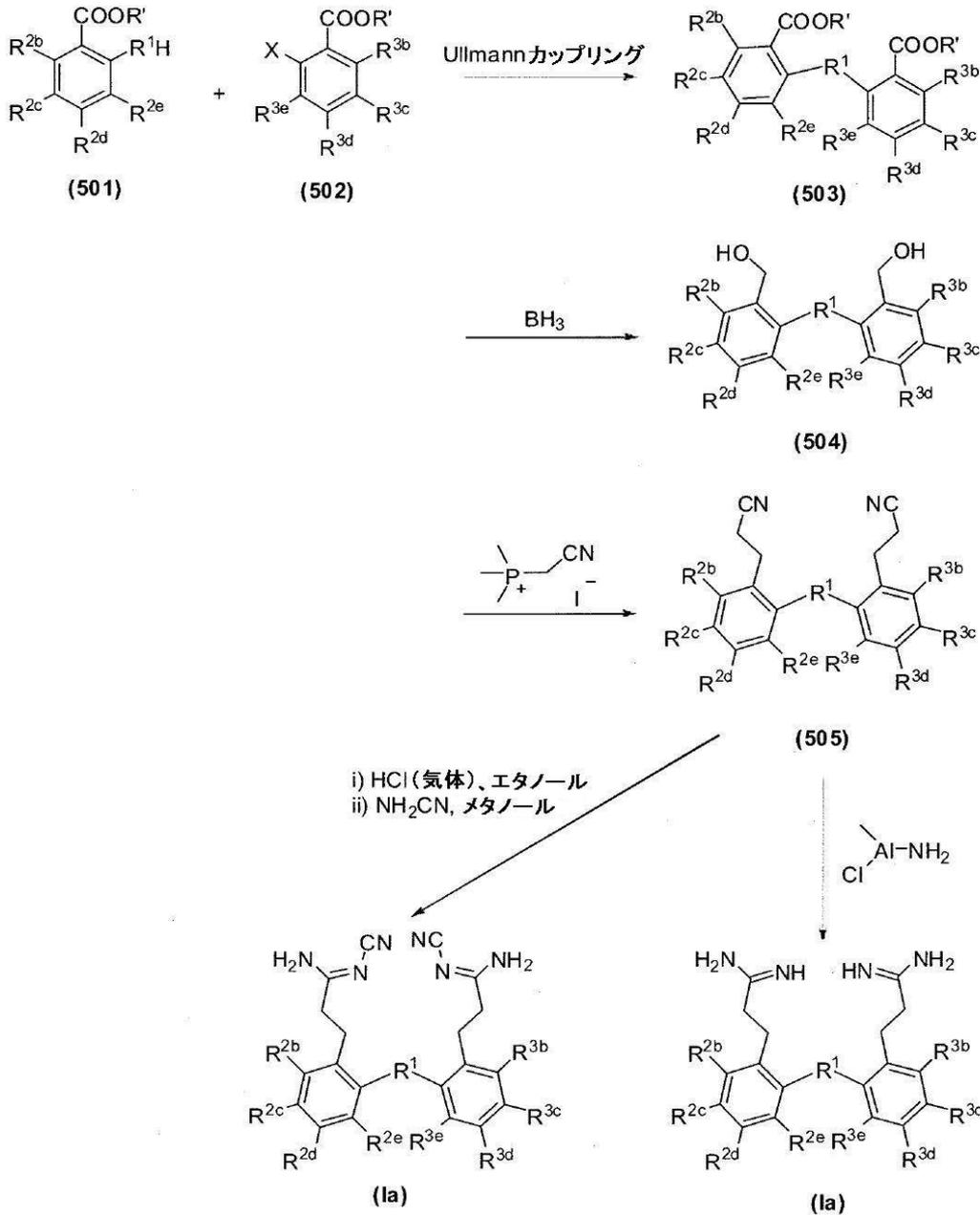
あるいは、本発明の式 (I a) の化合物は、以下の反応スキーム 1 D に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である) または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ であるか (R^4 は水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はエチレンであり)、または R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり (R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はエチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはプロモであり、 R^1 はアルキルである。

40

【 0 2 3 5 】

【化15】

反応スキーム1D



10

20

30

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(Ia)の化合物は、スキーム1Dで、以下のように調製する。

40

【0236】

Ullmannカップリング条件で、銅存在下、120~200で、式(501)の化合物を式(502)の化合物とカップリングさせ、式(503)の化合物を得る。式(503)の化合物のカルボキシレート基を還元剤(例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体)で還元し、式(504)のジヒドロキシル化合物を得る。式(504)の化合物を、塩基(例えば、限定されないが、ジイソプロピルエチルアミン)存在下、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨードと反応させ、式(505)のシアノ化合物を得る。式(505)の化合物を、アミノ(メチル)アルミニウムクロリドと反応させ、 R^{2a} および R^{3a} が両方とも $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ である(

50

R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はエチレンである)、式 (I a) の化合物を得る。あるいは、式 (505) の化合物を、アルコール溶媒 (例えば、限定されないが、エタノール) 中、塩酸ガスで処理し、次いでシアンアミドと反応させ、 R^{2a} および R^{3a} が両方とも $-R^6-C(=NCN)N(R^4)R^5$ である (R^4 は水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はエチレンである)、式 (I a) の化合物を得る。

【0237】

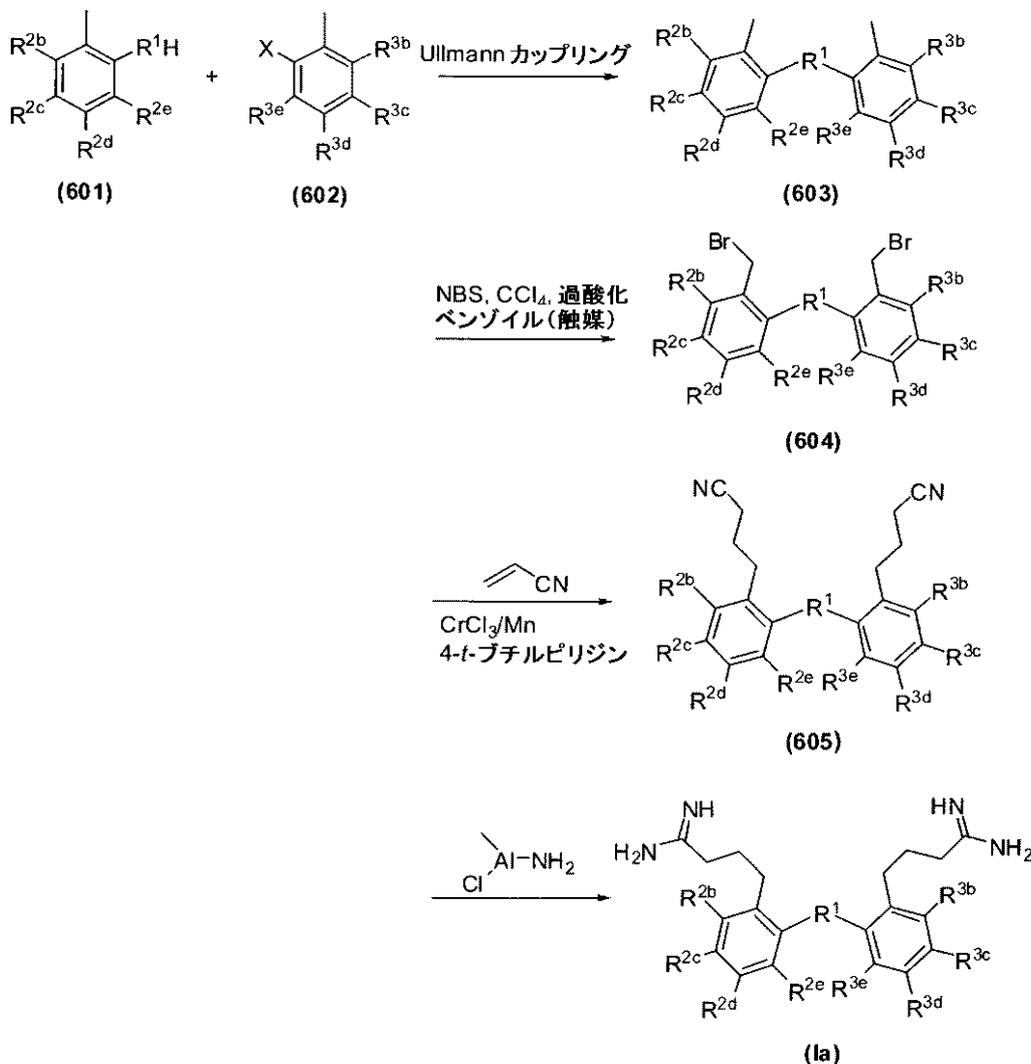
あるいは、本発明の式 (I a) の化合物は、以下の反応スキーム 1E に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1 または 2 である) または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり (R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はプロピレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはプロモである。

10

【0238】

【化16】

反応スキーム1E



20

30

40

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1E で、以下のように調製する。

【0239】

50

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120～200 で、式(601)の化合物を式(602)の化合物とカップリングさせ、式(603)のジアリール化合物を得る。化合物(603)をN-ブロモスクシンイミドで臭素化し、式(604)のジブロモ化合物を得て、次いで、クロム(III)によるカップリング反応によって、アクリロニトリルとカップリングさせ、式(605)の化合物を得る。式(505)の化合物をアミノ(メチル)アルミニウムクロリドと反応させ、本発明の式(Ia)の化合物を得る。

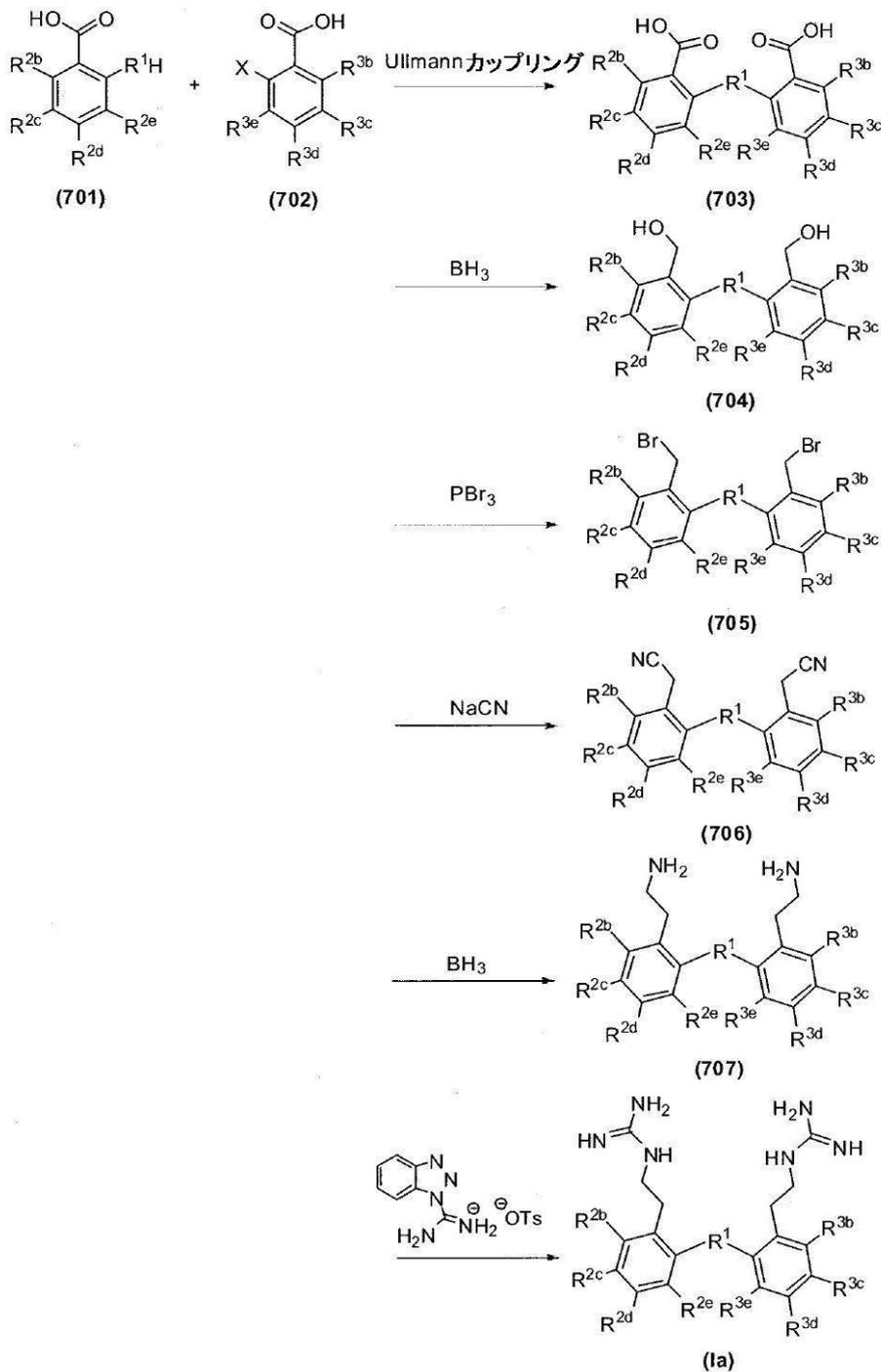
【0240】

あるいは、本発明の式(Ia)の化合物は、以下の反応スキーム1Fに記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である)または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-N(R^7)C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり(R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はエチレンであり、 R^7 は水素であり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはプロモである。

【0241】

【化 17】

反応スキーム1F



10

20

30

40

50

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (I a) の化合物は、スキーム 1F で、以下のように調製する。

【0242】

Ullmannカップリング条件で、銅存在下、120~200 で、式 (701) の化合物を式 (702) の化合物とカップリングさせ、式 (703) の二塩基酸化合物を得る。式 (703) の化合物のカルボキシレート基を還元剤 (例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体) で還元し、式 (704) のジヒドロキシル化合物を得る

。式(704)の化合物のヒドロキシル基をプロモ基と交換し、式(705)のジプロモ化合物を得る。次いで、このプロモ基をシアノ基と交換し、式(706)の化合物を得て、これを、還元剤(例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体)で還元し、式(707)のジアミノ化合物を得る。塩基(例えば、限定されないが、ジイソプロピルエチルアミン)存在下、式(707)の化合物とアミジニウム試薬(例えば、限定されないが、1-ベンゾトリアゾールカルボキサミジニウムトシレート)とを反応させ、本発明の式(Ia)の化合物を得る。

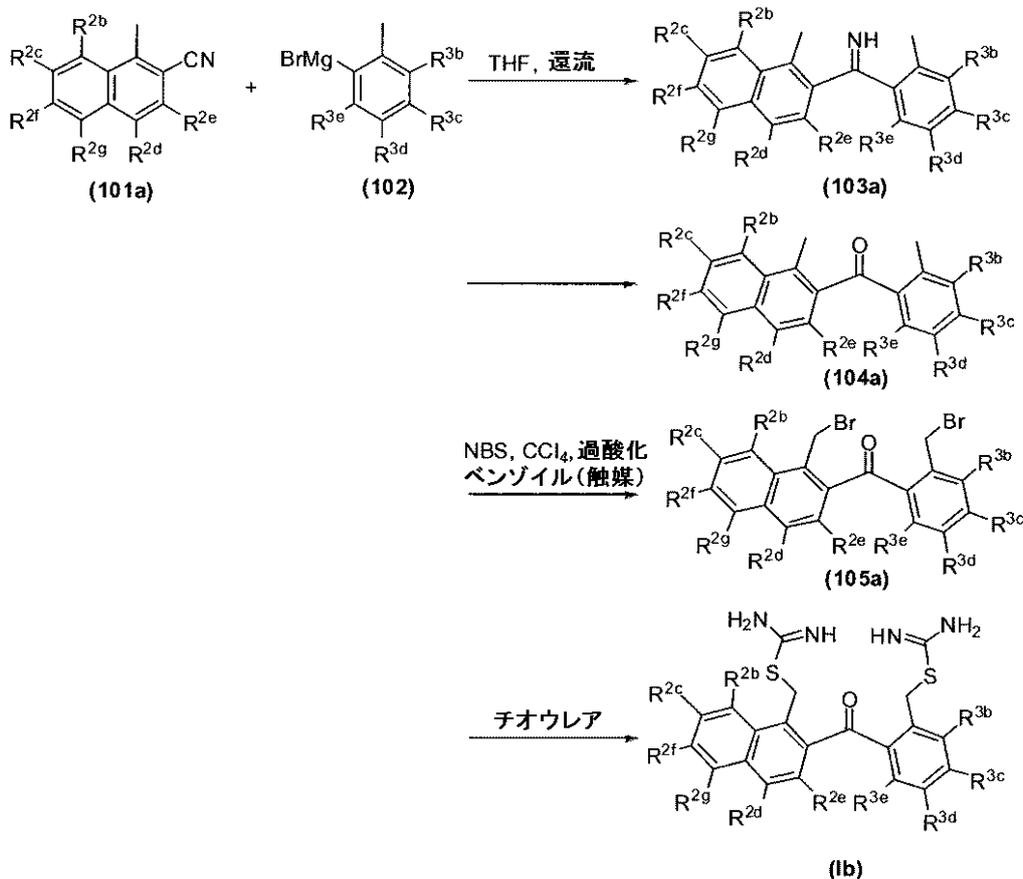
(B. 式(Ib)の化合物の調製)

「発明を実施するための形態」に記載される式(Ib)の化合物は、「課題を解決するための手段」に記載される式(I)の化合物であり、以下の反応スキーム2に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は-C(O)-であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり(R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりである。

【0243】

【化18】

反応スキーム2



上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(Ib)の化合物は、スキーム2で、以下のように調製する。

【0244】

式(101a)のシアノ化合物を、還流下、式(102)のGrignard試薬と反応させ、式(103a)のイミン化合物を得て、これを加水分解し、酸性条件下で式(104a)のケトン化合物を得る。式(104a)の化合物をN-プロモスクシンイミドで

臭素化し、式(105a)のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式(Ib)の化合物を得る。

【0245】

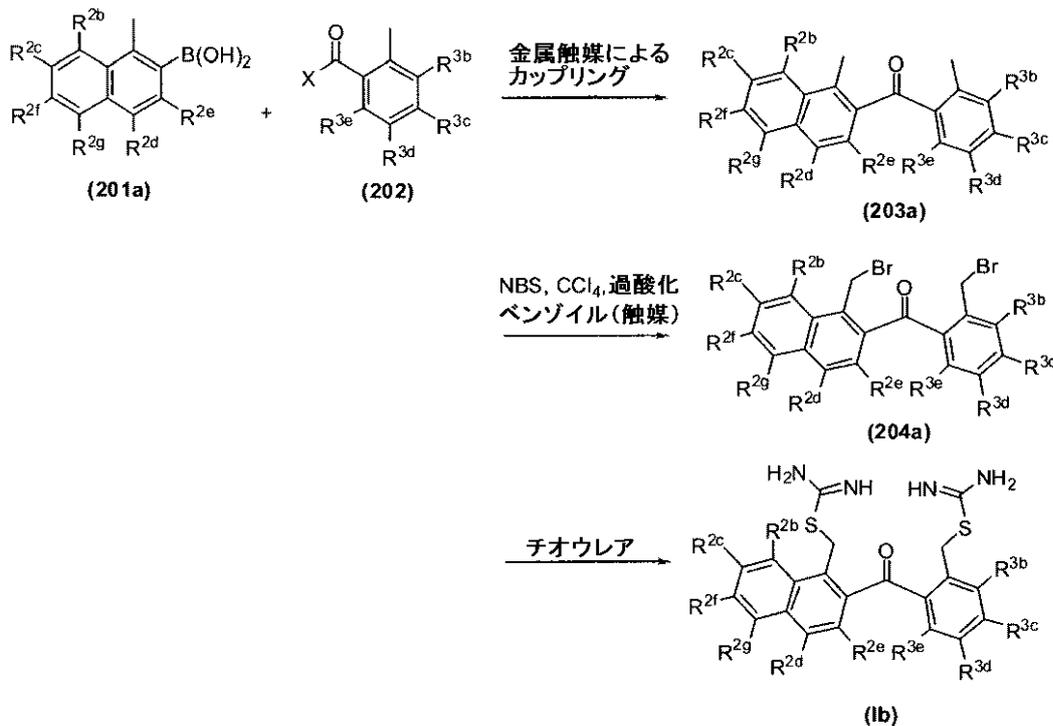
あるいは、本発明の式(Ib)の化合物は、以下の反応スキーム2Aに記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は $-C(O)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり(R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、Xは、クロロまたはプロモである。

10

【0246】

【化19】

反応スキーム2A



20

30

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(Ib)の化合物は、スキーム2Aで、以下のように調製する。

【0247】

金属触媒によるカップリング反応条件で、金属触媒(例えば、限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))および塩基(例えば、限定されないが、炭酸セシウム)存在下、式(201a)のボロン酸を式(202)の酸ハロゲン化物とカップリングさせ、式(203a)のケトン化合物を得る。式(203a)の化合物をN-プロモスクシンイミドで臭素化し、式(204a)のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式(Ib)の化合物を得る。

40

【0248】

あるいは、本発明の式(Ib)の化合物は、以下の反応スキーム2Bに記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である)または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり(R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f}

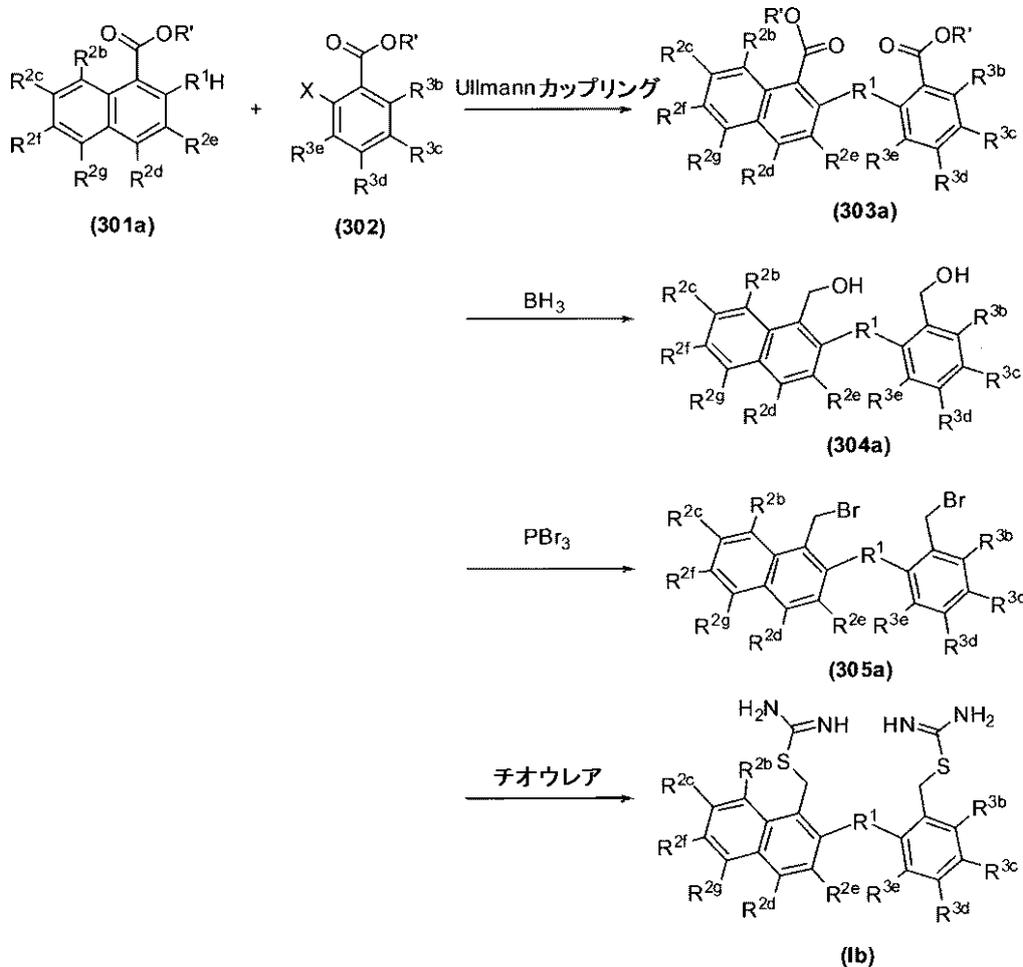
50

、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、 X は、クロロまたはプロモであり、 R' は、独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【0249】

【化20】

反応スキーム2B



10

20

30

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(Ib)の化合物は、スキーム2Bで、以下のように調製する。

【0250】

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120~200 で、式(301a)の化合物を式(302)の化合物とカップリングさせ、式(303a)の二塩基酸化合物を得る。この二塩基酸を還元剤(例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体)で還元し、ジヒドロキシル化合物(304a)を得る。式(304a)のジヒドロキシル化合物と、三臭化リンとを反応させ、式(305a)のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式(Ib)の化合物を得る。

40

【0251】

あるいは、本発明の式(Ib)の化合物は、以下の反応スキーム2Cに記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、 R^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (p は、0、1または2である)または $-N(R^4)-$ であり、 R^{2a} および R^{3a} は、両方とも $-R^6-S-C(=NR^4)N(R^4)R^5$ であり(R^4 はそれぞれ水素であり、 R^5 は水素であり、 R^6 はメチレンであり)、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための

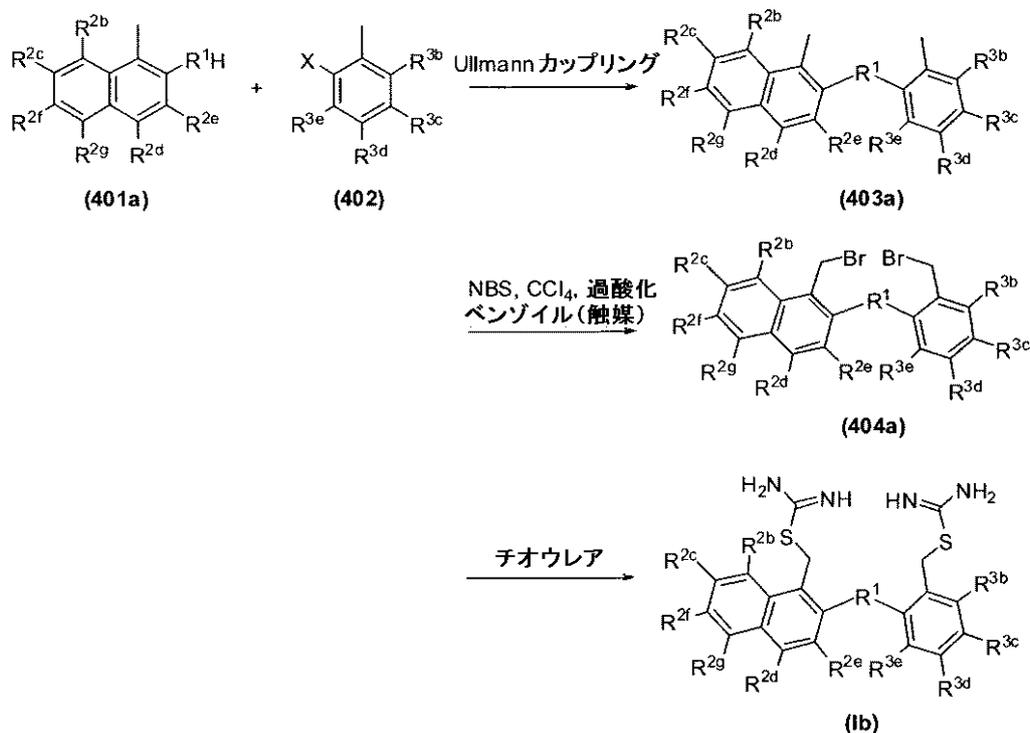
50

形態」に記載されるとおりであり、Xは、クロロまたはプロモである。

【0252】

【化21】

反応スキーム2C



10

20

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(Ib)の化合物は、スキーム2Cで、以下のように調製する。

【0253】

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120~200 で、式(401a)の化合物を式(402)の化合物とカップリングさせ、式(403a)のジアリール化合物を得る。式(403a)の化合物をN-プロモスクシンイミドで臭素化し、式(404a)のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式(Ib)の化合物を得る。

30

(C. 式(Ic)の化合物の調製)

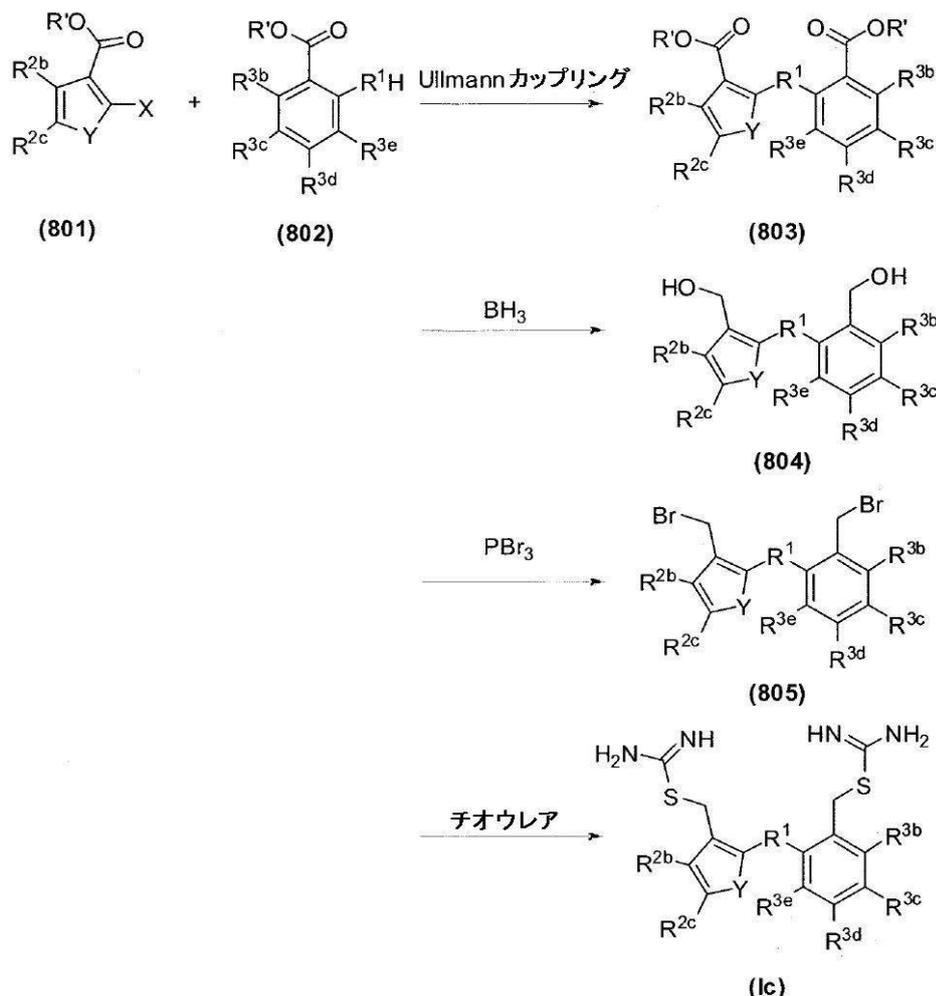
「発明を実施するための形態」に記載される式(Ic)の化合物は、「課題を解決するための手段」に記載される式(I)の化合物であり、以下の反応スキーム3に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、R¹は、-O-、-S(O)_p- (pは、0、1または2である)または-N(R⁴)-であり、R^{2a}およびR^{3a}は、両方とも-R⁶-S-C(=NR⁴)-N(R⁴)-R⁵であり(R⁴はそれぞれ水素であり、R⁵は水素であり、R⁶はメチレンであり)、Y、R^{2b}、R^{2c}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}およびR^{3e}は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、Xはクロロまたはプロモであり、R'は、それぞれ独立して、アルキルまたはアラルキルである。

40

【0254】

【化 2 2】

反応スキーム3



10

20

30

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式 (Ic) の化合物は、スキーム 3 で、以下のように調製する。

【0255】

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120~200 で、式 (801a) の化合物を式 (802) の化合物とカップリングさせ、式 (803) の二塩基酸化合物を得る。この二塩基酸を還元剤 (例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体) で還元し、式 (804) のジヒドロキシル化合物を得る。三臭化リンを用い、式 (804) のジヒドロキシル基をプロモ基と交換し、式 (805) のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式 (Ic) の化合物を得る。

40

(D. 式 (Id) の化合物の調製)

「発明を実施するための形態」に記載される式 (Id) の化合物は、「課題を解決するための手段」に記載される式 (I) の化合物であり、以下の反応スキーム 4 に記載される一般的な手順にしたがって合成することができる。式中、R¹ は、-O-、-S(O)_p- (p は、0、1 または 2 である) または -N(R⁴)- であり、R^{2a} および R^{3a} は、両方とも -R⁶-S-C(=NR⁴)N(R⁴)R⁵ であり (R⁴ はそれぞれ水素であり、R⁵ は水素であり、R⁶ はメチレンであり)、Y、R^{2b}、R^{2c}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d} および R^{3e} は、それぞれ、「発明を実施するための形態」に記載されるとおりであり、X はクロロまたはプロモであり、R' は、それぞれ独立して、アルキルまたはア

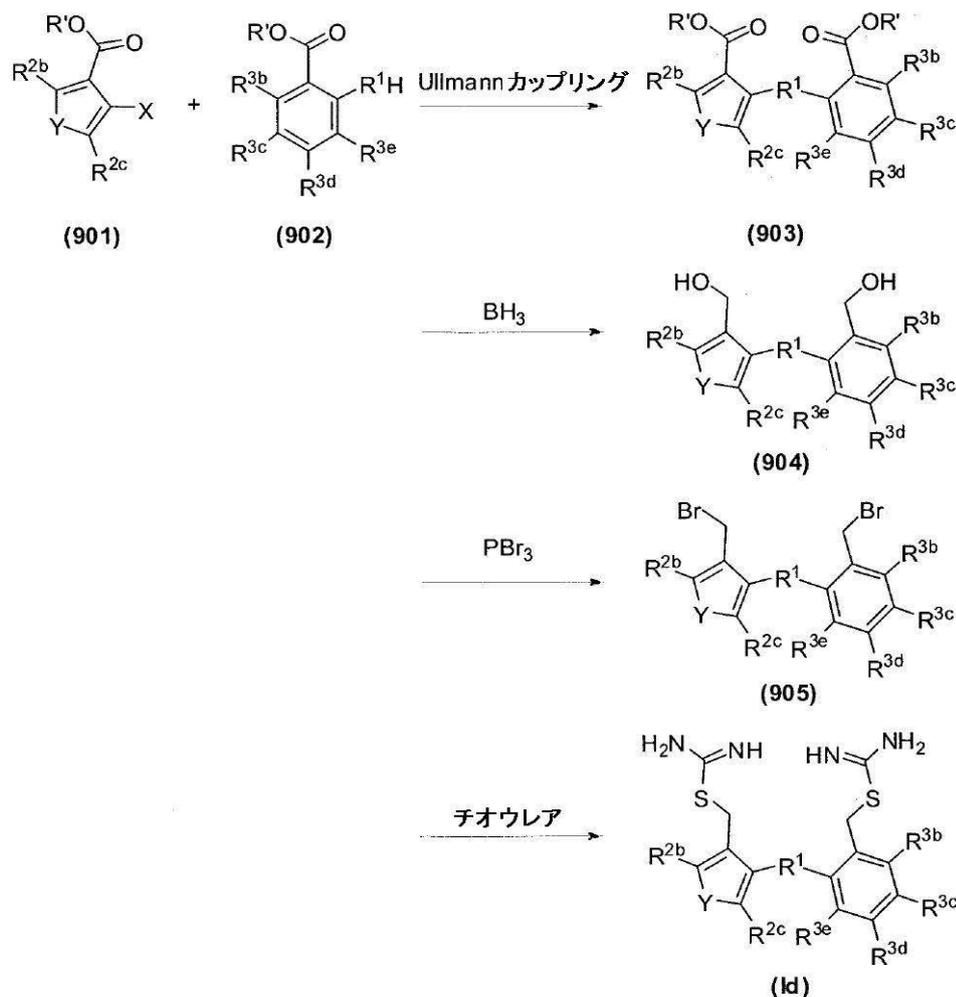
50

ラルキルである。

【0256】

【化23】

反応スキーム4



10

20

30

上の反応スキームの出発物質は、市販されているか、または当業者に既知の方法にしたがって調製することができるか、または本明細書に開示した方法によって調製することができる。一般的に、式(I d)の化合物は、スキーム4で、以下のように調製する。

【0257】

Ullmannカップリング条件で、銅粉末存在下、120~200 で、式(901)の化合物を式(902)の化合物とカップリングさせ、式(903)の二塩基酸化合物を得る。この二塩基酸化合物を還元剤(例えば、限定されないが、ボラン-テトラヒドロフラン錯体)で還元し、ジヒドロキシル化合物(904)を得る。式(904)のジヒドロキシル化合物のヒドロキシル基を三臭化リンで交換し、式(905)のジプロモ化合物を得て、次いで、プロモ基をチオウレアと交換し、本発明の式(I d)の化合物を得る。

40

【0258】

上で調製したような本発明のあらゆる化合物および以下に記載するように調製した本発明のあらゆる化合物のうち、遊離塩基または酸形態で存在するものは、当業者に既知の方法によって、適切な無機塩基または有機塩基または無機酸または有機酸で処理することによって、医薬的に許容される塩に変換されてもよい。本明細書で調製した化合物の塩は、当業者に既知の標準的な技術によって、遊離塩基または遊離酸に変換されてもよい。

【0259】

式(I)の化合物を調製するのに使用する中間体の調製に関する以下の調製法、および

50

式(I)の化合物の調製に関する以下の実施例は、本発明の実施に役立つ道しるべとして提供されるものであり、本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【実施例】

【0260】

(調製例1)

(1-(1-ヒドロキシエチル)-2-(6-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの調製)

ビス(2-ホルミルフェニル)エーテル(2.26g、10.00mmol)を乾燥エーテル中で攪拌し、この混合物に、臭化メチルマグネシウム溶液(3M溶液8.40mL、25.0mmol)を滴下した。この混合物を還流するまでゆっくりと加熱し、還流下
10
で1時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、塩化アンモニウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させ、1-(1-ヒドロキシエチル)-2-(6-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンを収率84%で得た(2.17g)。
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.58-7.52(m, 2H), 7.27-7.12(m, 4H), 6.83-6.77(m, 2H), 5.21(q, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.45-2.32(m, 2H), 1.56(d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H)。

【0261】

(調製例2)

(2,2'-チオジ安息香酸の調製)

2-プロモ安息香酸(4.02g、20.00mmol)、2-メルカプト安息香酸(3.08g、20.00mmol)、炭酸カリウム(5.85g、42.00mmol)および銅粉末(1.27g、20.00mmol)を水(20mL)中で混合し、密閉管中、130~140で3時間加熱し、冷却し、濾過した。濃塩酸を用いて濾液を酸性にし、2,2'-チオジ安息香酸を白色固体として収率98%(5.40g)で得た：mp
20
226-227; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.10(s, 2H), 7.80(dd, $J=7.6, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.36-7.28(m, 2H), 7.07(dd, $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$, 2H)。

【0262】

(調製例2.1)

(6,6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ-5-フルオロ安息香酸と反応させ、6,6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)を無色固体として収率92%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.45(s, 2H), 7.61(dd, $J=9.1, 2.9\text{ Hz}$, 2H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.11(dd, $J=8.5, 5.3\text{ Hz}$, 1H); $\text{MS (ES}^+)$ m/z (M-1) 309.0。
30

【0263】

(調製例2.2)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸を無色固体として収率91%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.28(br s, 2H), 7.86-7.79(m, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.44-7.22(m, 4H), 6.95-6.86(m, 1H)。
40

【0264】

(調製例2.3)

10

20

30

40

50

(2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 4 - メチル安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - プロモ安息香酸の代わりに2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸を用い、2 - メルカプト安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 4 - メチル安息香酸を無色固体として収率96%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.01 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

【0265】

(調製例2.4)

(2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 5 - メトキシ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - プロモ安息香酸の代わりに2 - プロモ - 5 - メトキシ安息香酸を用い、2 - メルカプト安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 5 - メトキシ安息香酸を無色固体として収率93%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.11 (s, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.72 - 6.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0266】

(調製例2.5)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - メチル安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - メチル安息香酸を無色固体として収率92%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.1 (s, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.16 (s, 3H)。

【0267】

(調製例2.6)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メトキシ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモ - 5 - メトキシ安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メトキシ安息香酸を無色固体として収率89%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.30 (s, 2H), 7.59 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)。

【0268】

(調製例2.7)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - クロロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモ - 4 - クロロ安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - クロロ安息香酸を無色固体として収率95%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.0 (s, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

10

20

30

40

50

【0269】

(調製例2.8)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-3-メチル安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-プロモ安息香酸の代わりに2-プロモ-3-メチル安息香酸を用い、2-メルカプト安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-3-メチル安息香酸を無色固体として収率92%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.09 (s, 2H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

10

【0270】

(調製例2.9)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-メチル安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-プロモ安息香酸の代わりに2-プロモ-5-メチル安息香酸を用い、2-メルカプト安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-メチル安息香酸を無色固体として収率90%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.07 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

20

【0271】

(調製例2.10)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-クロロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-プロモ安息香酸の代わりに2-プロモ-4-クロロ安息香酸を用い、2-メルカプト安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-クロロ安息香酸を無色固体として収率95%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.28 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

30

【0272】

(調製例2.11)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-フルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-プロモ安息香酸の代わりに2-プロモ-4-フルオロ安息香酸を用い、2-メルカプト安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-フルオロ安息香酸を無色固体として収率91%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.20 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H)。

40

【0273】

(調製例2.12)

(2-(2-カルボキシフェニルチオ)-1-ナフトエ酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-プロモ安息香酸の代わりに2-プロモナフトエ酸を用い、2-メルカプト安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシフェニルチオ)-1-ナフトエ酸を無色固体として収率94%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.20 (s, 2H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.29 - 6.26 (m, 1H)。

50

【0274】

(調製例2.13)

(2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-1-ナフトエ酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモナフトエ酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-1-ナフトエ酸を無色固体として収率91%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.65(s, 1H), 13.41(s, 1H), 8.21(d, J=8.5Hz, 1H), 8.20-8.15(m, 2H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.66-7.57(m, 2H), 7.18-7.05(m, 1H), 6.32(dd, J=5.2, 9.0Hz, 1H)。

10

【0275】

(調製例2.14)

(2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-フルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ-4-フルオロ安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-フルオロ安息香酸を無色固体として収率96%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.33(s, 2H), 7.95(dd, J=8.7, 6.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.46-7.38(m, 1H), 7.11-7.01(m, 1H), 6.40(dd, J=10.3, 2.5Hz, 1H)。

20

【0276】

(調製例2.15)

(2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジフルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ-4,5-ジフルオロ安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジフルオロ安息香酸を無色固体として収率92%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.52(s, 2H), 7.89(dd, J=10.9, 8.4Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.45-7.32(m, 2H), 6.85(dd, J=11.4, 7.5Hz, 1H)。

30

【0277】

(調製例2.16)

(2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ-5-ニトロ安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸を黄色固体として収率93%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.65(s, 2H), 8.60(s, 1H), 8.14(dd, J=8.9, 1.5Hz, 1H), 7.78-7.61(m, 2H), 7.57-7.45(m, 1H), 6.83(d, J=8.9Hz, 1H)。

40

【0278】

(調製例2.17)

(2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸を用い、2-プロモ-3-ニトロ安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ安息香酸を黄色固体として収率73%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13

50

. 62 (br s, 2H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H)。

【0279】

(調製例 2.18)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに 5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を無色固体として収率 95% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.51 (br s, 2H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

10

【0280】

(調製例 2.19)

(5 - アセトアミド - 2 - (2 - カルボキシフェニルチオ)安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - プロモ安息香酸の代わりに 5 - アセトアミド - 2 - プロモ安息香酸を用い、2 - メルカプト安息香酸と反応させ、5 - アセトアミド - 2 - (2 - カルボキシフェニルチオ)安息香酸を無色固体として収率 98% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.66 (br s, 2H), 10.22 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。

20

【0281】

(調製例 2.20)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - クロロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに 5 - クロロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモ - 5 - フルオロ安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - クロロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を無色固体として収率 92% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.55 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H); MS (ES -) m/z 325.1 (M - 1)。

30

【0282】

(調製例 2.21)

(6, 6' - チオビス(3 - クロロ安息香酸)の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに 5 - クロロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモ - 5 - クロロ安息香酸と反応させ、6, 6' - チオビス(3 - クロロ安息香酸)を無色固体として収率 86% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.50 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

40

【0283】

(調製例 2.22)

(2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の調製)

50

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 -メルカプト安息香酸の代わりに 5 -フルオロ - 2 -メルカプト安息香酸を用い、2 -プロモ - 5 -フルオロフェニル酢酸と反応させ、2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 -フルオロフェニルチオ) - 5 -フルオロ安息香酸を無色固体として収率 98% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.64 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H)。

【0284】

(調製例 2.23)

(2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 -クロロフェニルチオ) - 5 -フルオロ安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 -メルカプト安息香酸の代わりに 5 -フルオロ - 2 -メルカプト安息香酸を用い、2 -プロモ - 5 -クロロフェニル酢酸と反応させ、2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 -クロロフェニルチオ) - 5 -フルオロ安息香酸を無色固体として収率 95% で得た。MS (ES -) m/z 339.1 (M - 1)。

【0285】

(調製例 2.24)

(2 - (2 - (カルボキシメチル) フェニルチオ) 安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 -プロモ安息香酸の代わりに 2 -プロモフェニル酢酸を用い、2 -メルカプト安息香酸と反応させ、2 - (2 - (カルボキシメチル) フェニルチオ) 安息香酸を無色固体として収率 83% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.78 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H)。

【0286】

(調製例 2.25)

(2 - (2 -カルボキシフェニルチオ) - 5 -クロロ安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 -メルカプト安息香酸の代わりに 5 -クロロ - 2 -メルカプト安息香酸を用い、2 -プロモ安息香酸と反応させ、2 - (2 -カルボキシフェニルチオ) - 5 -クロロ安息香酸を無色固体として収率 91% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.29 (s, 2H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 9.2, 8.1, 2.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

【0287】

(調製例 2.26)

(2 - (2 -カルボキシフェニルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸の調製)

調製例 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 -プロモ安息香酸の代わりに 2 -クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を用い、2 -メルカプト安息香酸と反応させ、2 - (2 -カルボキシフェニルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を無色固体として収率 88% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.63 (s, 2H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.8, 6.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 2.8, 6.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

【0288】

(調製例 2.27)

10

20

30

40

50

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を無色固体として収率53%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.67 (br s, 2H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H)。

【0289】

(調製例2.28)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル安息香酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を無色固体として収率89%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.65 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 6H)。

【0290】

(調製例2.29)

(4 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ)チオフエン - 3 - カルボン酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、4 - プロモチオフエン - 3 - カルボン酸と反応させ、4 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ)チオフエン - 3 - カルボン酸を無色固体として収率90%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.05 (br s, 2H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.33 - 7.21 (, 1H), 6.86 (br s, 1H)。

【0291】

(調製例2.30)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ)チオフエン - 3 - カルボン酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - プロモチオフエン - 3 - カルボン酸と反応させ、2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ)チオフエン - 3 - カルボン酸を無色固体として収率91%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.05 (br s, 2H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 1H)。

【0292】

(調製例2.31)

(2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - (メチルスルホニル)安息香酸の調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メルカプト安息香酸の代わりに5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸を用い、2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル

10

20

30

40

50

)安息香酸と反応させ、2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-(メチルスルホニル)安息香酸を無色固体として収率85%で得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 13.93-13.01(m, 2H), 8.04-7.96(m, 1H), 7.92-7.85(m, 1H), 7.77-7.66(m, 1H), 7.63-7.52(m, 1H), 7.43-7.28(m, 2H), 3.04(s, 3H); MS(ES-) m/z 369.1(M-1)。

【0293】

(調製例2.32)

(4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの調製)

調製例2の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-メルカプト安息香酸の代わりに4-クロロ-2-メチルチオフェノールを用い、4-プロモ-3-メチルベンゾニトリルと反応させ、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルを無色固体として収率41%で得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.70(s, 1H), 7.55(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.49(dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.42(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.63(d, J=8.3 Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

【0294】

(調製例3)

(2,2'-チオジ安息香酸ジメチルの調製)

2,2'-チオジ安息香酸(1.37 g、5.00 mmol)のメタノール(40.0 mL)溶液を攪拌し、これに塩化チオニル数滴を加えた。混合物を還流温度で2時間攪拌した。メタノールを除去し、固体残さをエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。2,2'-チオジ安息香酸ジメチルを無色固体として収率98%で単離した(1.48 g)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.82(dd, J=7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.12(dd, J=7.7, 1.6 Hz, 2H), 3.73(s, 6H)。

【0295】

(調製例3.1)

(6,6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)ジメチルの調製)

調製例3の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸の代わりに6,6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)を用い、6,6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)ジメチルを白色固体として収率88%で得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.66(dd, J=9.0, 2.9 Hz, 2H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.17(dd, J=9.0, 5.3 Hz, 2H), 3.75(s, 6H)。

【0296】

(調製例3.2)

(5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルの調製)

調製例3の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸の代わりに2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸を用い、5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルを無色固体として収率93%で得た。MS(ES+) m/z 321.1(M+1)。

【0297】

(調製例3.3)

(5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェニルチオ)安息香酸メチルの調製)

調製例3の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸の代わ

10

20

30

40

50

りに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸を用い、5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェニルチオ)安息香酸メチルを無色固体として収率87%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.62(d, J=2.6Hz, 1H), 8.17(dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.76(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.5, 5.3Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

【0298】

(調製例3.4)

(5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)安息香酸メチルの調製)

10

調製例3の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸の代わりに2-(2-カルボキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸を用い、5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)安息香酸メチルを無色固体として収率94%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.14(d, J=1.6Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 2H), 7.65(dd, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 1H), 6.92(d, J=8.5Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

【0299】

(調製例3.5)

(5-アミノ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルの調製)

20

調製例3の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸の代わりに5-アセトアミド-2-(2-カルボキシフェニルチオ)安息香酸を用い、5-アミノ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルを収率86%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.83(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.5, 7.3, 1.5Hz, 1H), 7.20-7.08(m, 2H), 6.91(d, J=2.6Hz, 1H), 6.71(dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 6.67(dd, J=8.2, 0.9Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.59(s, 3H)。

30

【0300】

(調製例4)

(1-(ヒドロキシメチル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

2, 2'-チオジ安息香酸ジメチル(1.20g, 3.97mmol)を、エーテル/テトラヒドロフラン混合物(1/1, 40.0mL)に溶解し、この溶液を攪拌して水酸化リチウムアルミニウム(0.68g)を加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム溶液を加え、混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、1-(ヒドロキシメチル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンを油状物として収率97%で得た(0.95g)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.49-7.43(m, 2H), 7.32-7.09(m, 6H), 4.74(s, 4H), 2.15(s, 2H)。

40

【0301】

(調製例4.1)

(5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フルオロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに6, 6'-チオビス(3-フルオロ安息香酸)ジメチルを用い、5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フルオロ-6-(ヒドロキシメチル)フェ

50

ニル)チオ)ベンゼンを無色固体として収率84%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.25(dd, J=2.9, 9.3Hz, 2H), 7.08(dd, J=5.5, 8.6Hz, 2H), 6.95-6.85(m, 2H), 4.71(s, 4H)。

【0302】

(調製例4.2)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルを用い、(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)-メタノールを無色固体として収率88%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.42(dd, J=7.4, 1.4Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 7.17(ddd, J=9.0, 7.1, 1.4Hz, 1H), 6.94(dd, J=7.7, 1.0Hz, 2H), 4.76(s, 2H), 4.69(s, 2H)。

10

【0303】

(調製例4.3)

((2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

20

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-メチル安息香酸メチルを用い、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率80%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.50(d, J=7.5Hz, 1H), 7.41(d, J=7.7Hz, 1H), 7.26(t, J=7.0Hz, 1H), 7.14(dd, J=11.0, 7.8Hz, 1H), 6.93(dd, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 5.31(t, J=5.1Hz, 1H), 5.23(t, J=5.1Hz, 1H), 4.52(d, J=5.1Hz, 2H), 4.46(d, J=5.1Hz, 2H), 2.16(s, 3H)。

30

【0304】

(調製例4.4)

((2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシフェニルチオ)-5-メトキシ安息香酸を用い、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率85%で得た。MS(ES+) m/z 259.1(M-17)。

【0305】

(調製例4.5)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

40

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2,2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-メチル安息香酸を用い、(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率76%で得た。MS(ES+) m/z 261.1(M-17)。

【0306】

(調製例4.6)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニルチオ)フェ

50

ニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-5-メトキシ安息香酸を用い、(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率88%で得た。MS(E S+) m/z 277.1(M-17)。

【0307】

(調製例4.7)

((4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-クロロ安息香酸を用い、(4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率98%で得た。MS(E S+) m/z 281.1(M-17), 283.1(M-17)。

【0308】

(調製例4.8)

((2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシ-6-メチルフェニルチオ)安息香酸を用い、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率88%で得た。MS(E S+) m/z 243.1(M-17)。

【0309】

(調製例4.9)

((4,5-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4,5-ジフルオロ安息香酸を用い、(4,5-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率74%で得た。MS(E S+) m/z 265.1(M-17)。

【0310】

(調製例4.10)

((2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシ-5-メチルフェニルチオ)安息香酸を用い、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率74%で得た。MS(E S+) m/z 243.1(M-17)。

【0311】

(調製例4.11)

((4-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに2-(2-カルボキシフェニルチオ)-4-クロロ安息香酸を用い、(4-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率79%で得た。MS(E S+) m/z 263.1(M-17), 265.1(M-17)。

【0312】

10

20

30

40

50

(調製例 4 . 1 2)

((4 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 4 - フルオロ安息香酸を用い、(4 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 7 5 % で得た。MS (ES +) m / z 2 4 7 . 1 (M - 1 7) 。

【 0 3 1 3 】

(調製例 4 . 1 3)

((2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2 - (2 - カルボキシフェニルチオ) - 1 - ナフトエ酸を用い、(2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 7 8 % で得た。MS (ES +) m / z 2 7 9 . 1 (M - 1 7) 。

【 0 3 1 4 】

(調製例 4 . 1 4)

((5 - フルオロ - 2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 1 - ナフトエ酸を用い、(5 - フルオロ - 2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 8 1 % で得た。MS (ES +) m / z 2 9 7 . 1 (M - 1 7) 。

【 0 3 1 5 】

(調製例 4 . 1 5)

((4 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 - フルオロ安息香酸を用い、(4 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 8 9 % で得た。MS (ES +) m / z 2 6 5 . 1 (M - 1 7) 。

【 0 3 1 6 】

(調製例 4 . 1 6)

((4 , 5 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2 - (2 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニルチオ) - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸を用い、(4 , 5 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 7 9 % で得た。MS (ES +) m / z 2 8 3 . 1 (M - 1 7) 。

【 0 3 1 7 】

(調製例 4 . 1 7)

((5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 , 2 ' - チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 5 - フルオロ - 2 - (2 - (メトキシカルボニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - フェニルチオ) 安息香酸メチルを用い、(5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを無色固

10

20

30

40

50

体として収率 98% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。

【0318】

(調製例 4.18)

((5-アミノ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 5-アミノ-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニルチオ)安息香酸メチルを用い、(5-アミノ-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)-メタノールを無色固体として収率 91% で得た。MS (ES+) m/z 262.1 (M+1)。

【0319】

(調製例 4.19)

(1-(ヒドロキシメチル)-2-((6-ヒドロキシメチルフェニル)(メチル)アミノ)ベンゼンの調製)

調製例 4 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2'-チオジ安息香酸ジメチルの代わりに 2, 2'-(メチルアザンジイル)ジ安息香酸ジメチルを用い、1-(ヒドロキシメチル)-2-((6-ヒドロキシメチルフェニル)(メチル)アミノ)ベンゼンを無色油状物として収率 88% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 5.04 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H)。

【0320】

(調製例 5)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-ニトロフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

ホウ化水素ナトリウム (0.39 g, 10.30 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁物に、70 °C で 5-フルオロ-2-(2-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェニルチオ)安息香酸メチル (0.94 g, 2.57 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌した。メタノール (5 mL) を滴下した。混合物を周囲温度まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた。混合物を 1.5 時間攪拌した。有機層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-ニトロフェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率 88% で得た (0.71 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.44 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.44 (s, 2H)。

【0321】

(調製例 6)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-ニトロフェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸 (1.45 g, 4.30 mmol) のテトラヒドロフラン (55 mL) 溶液を攪拌し、これにボランテトラヒドロフラン錯体溶液 (1 M テトラヒドロフラン溶液 14.00 mL, 14.00

10

20

30

40

50

mmol)を加えた。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、メタノール(15 mL)を加えた。減圧下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル(75 mL)に溶解した。この溶液を水および炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-ニトロフェニルチオ)フェニル)メタノールを暗色油状物として収率73%で得た(1.02 g)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.85-7.80(m, 2H), 7.72-7.63(m, 1H), 7.24(dd, J=9.9, 2.8 Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 1H), 6.73(dd, J=8.6, 5.5 Hz, 1H), 5.53(t, J=5.5 Hz, 2H), 4.49(d, J=5.5 Hz, 2H), 4.39(d, J=5.5 Hz, 2H)。

【0322】

(調製例6.1)

((5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに2-(2-カルボキシ-4-クロロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、(5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色油状物として収率51%で得た。MS(ES+) m/z 281.1(M-17), 283.1(M-17)。

【0323】

(調製例6.2)

((5-(エチルアミノ)-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに5-アセトアミド-2-(2-カルボキシフェニルチオ)安息香酸を用い、ボランと反応させ、(5-(エチルアミノ)-2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色油状物として収率52%で得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.41-7.36(m, 1H), 7.11(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.09-6.98(m, 2H), 6.83(d, J=2.5 Hz, 1H), 6.53(dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.44(dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 5.24(s, 1H), 5.06(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.11-2.91(m, 2H), 1.14(t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0324】

(調製例6.3)

(5-クロロ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに6,6'-チオビス(3-クロロ安息香酸)を用い、ボランと反応させ、5-クロロ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンを無色固体として収率98%で得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.52(d, J=2.5 Hz, 2H), 7.27(dd, J=8.3, 2.5 Hz, 2H), 7.02(d, J=8.3 Hz, 2H), 5.46(t, J=5.5 Hz, 2H), 4.47(d, J=5.5 Hz, 4H)。

【0325】

(調製例6.4)

(2-(5-フルオロ-2-{[4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-フェニル]

10

20

30

40

50

チオ } フェニル) エタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、2 - (5 - フルオロ - 2 - { [4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - フェニル] チオ } フェニル) エタノールを無色固体として収率 86 % で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.29 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)。

【 0326 】

(調製例 6.5)

(2 - (5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) エタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - (2 - (カルボキシメチル) - 4 - クロロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、2 - (5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) エタノールを無色固体として収率 86 % で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.19 - 7.06 (m, 1 H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)。

【 0327 】

(調製例 6.6)

(2 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) エタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - (2 - (カルボキシメチル) フェニルチオ) 安息香酸を用い、ボランと反応させ、2 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) エタノールを無色油状物として収率 89 % で得た。MS (ES+) m/z 243.1 (M - 17)。

【 0328 】

(調製例 6.7)

((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - [(2 - カルボキシフェニル) チオ] - 5 - クロロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、(5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを無色固体として収率 85 % で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.60 - 7.50 (m, 2 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.22 (ddd, J = 8.9, 7.9, 2.0 Hz, 2 H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 4.48 (d, J = 3.9 Hz, 4 H)。

【 0329 】

(調製例 6.8)

((2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニト

10

20

30

40

50

ロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - [(2 - カルボキシフェニル)チオ] - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸を用い、ボランと反応させ、(2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率 83% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.58 (s, 2H)。

【0330】

(調製例 6.9)

((5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メチルスルホニル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - (2 - カルボキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、(5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メチルスルホニル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを無色固体として収率 80% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.7, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H)。

【0331】

(調製例 6.10)

((4 - (4 - フルオロ) - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ) - 3 - (ヒドロキシメチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2 - (2 - カルボキシ - 4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)フェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸を用い、ボランと反応させ、(4 - (4 - フルオロ) - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ) - 3 - (ヒドロキシメチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミドを粘性油状物として収率 88% で得た。MS (ES+) m/z 355.1 (M - 17)。

【0332】

(調製例 6.11)

(1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 2, 2' - スルホニルジ安息香酸を用い、ボランと反応させ、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンを無色固体として収率 88% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.81 - 7.68 (m, 4H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 5.39 (t, J = 5.66 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.42 Hz, 4H)。

【0333】

(調製例 6.12)

(5 - フルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンの調製)

調製例 6 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - (2 - カルボキシ - 6 - ニトロフェニルチオ) - 5 - フルオロ安息香酸の代わりに 6, 6' - スルホニルビス(3 - フ

10

20

30

40

50

ルオロ安息香酸)を用い、ボランと反応させ、5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フルオロ-6-ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンを無色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。MS(E S+) m/z 297.1(M - 17)。

【0334】

(調製例6.13)

(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに2-(2-(6-カルボキシメチルフェニル)チオ)フェニル)酢酸を用い、ボランと反応させ、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)チオ)ベンゼンを粘性油状物として収率73%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.30(dd, J=7.5, 1.3Hz, 2H), 7.24-7.17(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.94(dd, J=7.5, 1.3Hz, 2H), 4.67(br s, 2H), 3.56(t, J=7.2Hz, 4H), 2.84(t, J=7.2Hz, 4H)。

10

【0335】

(調製例6.14)

((5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに4-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)チオフェン-3-カルボン酸を用い、ボランと反応させ、(5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イルチオ)フェニル)メタノールを粘性油状物として収率72%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.68(d, J=5.4Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.9, 2.9Hz, 1H), 7.19(d, J=5.5Hz, 1H), 7.06-6.96(m, 1H), 6.89(dd, J=8.6, 5.5Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 5.20(s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.42(s, 2H)。

20

30

【0336】

(調製例6.15)

((5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)チオフェン-3-カルボン酸を用い、ボランと反応させ、(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イルチオ)フェニル)メタノールを粘性油状物として収率81%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.52(d, J=3.3Hz, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.25(dd, J=2.8, 8.5Hz, 1H), 7.05-6.96(m, 1H), 6.92(dd, J=5.5, 8.5Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 4.38(br s, 2H), 4.25(d, J=1.0Hz, 2H)。

40

【0337】

(調製例6.16)

((5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-(メチルスルホニル)フェニルチオ)フェニル)メタノールの調製)

調製例6の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2-(2-カルボキシ-6-ニトロフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸の代わりに2-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニルチオ)-4-(メチルスルホニル)安息香酸を用い、ボランと反応させ、(5

50

-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-(メチルスルホニル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを粘性油状物として収率44%で得た。MS(ES+)m/z 325.1(M-17)。

【0338】

(調製例7)

(ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの調製)

(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-フルオロフェニルチオ)-5-フルオロフェニル)メタノール(0.71g、2.51mmol)の乾燥エーテル(40.0mL)溶液を攪拌し、三臭化リン(2.04g、7.52mmol)を一度に加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンを無色固体として収率95%で得た(1.00g)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.19(dd, J=9.2, 2.3Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.7, 5.5Hz, 2H), 6.97-6.89(m, 2H), 4.62(s, 4H)。

10

【0339】

(調製例7.1)

((2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(プロモメチル)-4-ニトロフェニル)スルファンの調製)

調製例7の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-フルオロフェニルチオ)-5-フルオロフェニル)メタノールの代わりに(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-ニトロフェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、三臭化リンと反応させ、(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(プロモメチル)-4-ニトロフェニル)スルファンを無色固体として収率66%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.22-7.16(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.98-6.88(m, 2H), 4.62(s, 4H)。

20

【0340】

(調製例7.2)

(3-プロモメチル-4-(2-プロモメチル-4-フルオロフェニルチオ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製)

調製例7の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-フルオロフェニルチオ)-5-フルオロフェニル)メタノールの代わりに4-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニルチオ)-3-(ヒドロキシメチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを用い、三臭化リンと反応させ、3-プロモメチル-4-(2-プロモメチル-4-フルオロフェニルチオ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを無色固体として収率66%で得た。MS(ES+)m/z 498.1(M+1)。

30

【0341】

(調製例7.3)

(2,2'-スルホニルビス((プロモメチル)ベンゼン)の調製)

調製例4の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(2-(2-(ヒドロキシメチル)-4-フルオロフェニルチオ)-5-フルオロフェニル)メタノールの代わりに1-(ヒドロキシメチル)-2-(6-ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンを用い、三臭化リンと反応させ、2,2'-スルホニルビス((プロモメチル)ベンゼン)を淡桃色固体として収率47%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.04(dd, J=7.9, 1.1Hz, 2H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.67-7.60(m, 4H), 4.83(s, 4H)。

40

【0342】

(調製例7.4)

(4,4'-スルホニルビス(3-(プロモメチル)-1-フルオロベンゼン)の調製)

50

調製例 7 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - フルオロフェニル)メタノールの代わりに 5 - フルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシメチルフェニル)スルホニル)ベンゼンを用い、三臭化リンと反応させ、4, 4' - スルホニルビス(3 - (プロモメチル) - 1 - フルオロベンゼン)を無色固体として収率 21% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 8.17 (dd, $J = 5.6, 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 2.7, 9.6$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J = 2.7, 8.2, 8.7$ Hz, 2H), 4.78 (s, 4H)。

【0343】

(調製例 8)

(2, 2' - (メチルアザンジイル)ジ安息香酸ジメチルの調製)

N - メチルアントラニル酸メチル (5.00 g, 30.27 mmol) および 2 - ヨード安息香酸メチル (7.62 g, 29.09 mmol) をジブチルエーテル (50 mL) に溶解した。炭酸カリウム (2.80 g, 20.0 mmol)、銅粉末 (0.53 g, 8.34 mmol) およびヨウ化銅 (0.42 g, 2.21 mmol) を加えた。混合物を還流下で 70 時間加熱し、冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルに溶解し、水で洗浄し、乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、2, 2' - (メチルアザンジイル)ジ安息香酸ジメチルを無色固体として収率 15% で得た (1.32 g)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.21 (ddd, $J = 8.3, 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.01 (s, 3H)。

【0344】

(調製例 9)

(2, 2' - スルホニルジ安息香酸の調製)

2, 2' - チオジ安息香酸 (0.55 g, 2.00 mmol) を、過ヨウ素酸ナトリウム (1.30 g, 6.00 mmol) に水 (15 mL) を加えたものと混合した。混合物を 140 の油浴で 3 時間加熱し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.40 g, 6.00 mmol) をさらに加えた。混合物を 2 時間加熱し、減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣を熱メタノールで抽出した。抽出物を合わせ、減圧下で濃縮し、2, 2' - スルホニルジ安息香酸を無色固体として収率 98% で得た (0.60 g)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 13.56 (s, 2H), 8.00 (dd, $J = 1.2, 7.7$ Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 6H)。

【0345】

(調製例 9.1)

(6, 6' - スルホニルビス(3 - フルオロ安息香酸)の調製)

調製例 9 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2, 2' - チオジ安息香酸の代わりに 6, 6' - チオビス(3 - フルオロ安息香酸)を用い、6, 6' - スルホニルビス(3 - フルオロ安息香酸)を無色固体として収率 95% で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 13.76 (s, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 4H)。

【0346】

(調製例 10)

(2 - (2 - ((6 - カルボキシメチルフェニル)チオ)フェニル)酢酸の調製)

2 - (2 - ((6 - シアノメチルフェニル)チオ)フェニル)アセトニトリル (2.00 g, 7.57 mmol) を、水酸化ナトリウム水溶液 (1.21 g, 30.3 mmol, 40 mL) 中、還流下で 7 時間攪拌した。濃塩酸で混合物を酸性にし、得られた固体を濾過によって集め、乾燥し、2 - (2 - ((6 - カルボキシメチルフェニル)チオ) - フェニル)酢酸を無色固体として収率 95% で得た (2.17 g)。 $^1\text{H NMR}$ (300

10

20

30

40

50

MHz, DMSO-d₆) 12.36 (s, 2H), 7.31 (dd, J = 1.5, 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 1.5, 7.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H)。

【0347】

(調製例11)

(3-(クロロメチル)-4-(2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニルチオ)チオフェンの調製)

(5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イルチオ)フェニル)メタノール(0.64g、2.37mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を攪拌し、塩化チオニル(2.80mL、23.00mmol)を加え、混合物を周囲温度に

10

16時間維持し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮し、3-(クロロメチル)-4-(2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニルチオ)チオフェンを桃色油状物として収率98%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

【0348】

(調製例11.1)

(3-(クロロメチル)-2-(2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニルチオ)チオフェンの調製)

20

調製例11の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イルチオ)フェニル)メタノールの代わりに(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イルチオ)フェニル)メタノールを用い、3-(クロロメチル)-2-(2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニルチオ)チオフェンを緑色がかかった油状物として収率98%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)。

30

【0349】

(調製例11.2)

((2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(クロロメチル)-5-(メチルスルホニル)フェニル)スルファンの調製)

調製例11の手順にしたがい、重要な改変ではないが、(5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イルチオ)フェニル)メタノールの代わりに(2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシメチルフェニルチオ)-5-メタンスルホニルフェニル)メタノールを用い、(2-(クロロメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(クロロメチル)-5-(メチルスルホニル)フェニル)スルファンを桃色固体として収率84%で得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.12 (s, 3H)。

40

【0350】

(調製例12)

(4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルベンゼンの調製)

ヨウ化第一銅(0.19g、1.00mmol)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(0.42g、3.00mmol)、炭酸セシウム(3.25g、10.00mmol)、5-クロロ-2-メチルフェノール(1.07g、7.50mmol)および1-プロモ

50

- 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (1 . 3 2 g 、 5 . 0 0 m m o l) をジオキサン (1 0 m L) 中で混合し、密閉容器中、1 2 0 で1 6 時間加熱し、周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し (2 0 m L × 2 回) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーでヘキサンを用いて溶出させて精製し、4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルベンゼンを淡黄色固体として収率 3 9 % で得た (0 . 4 2 g) 。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 8 9 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d d , J = 8 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。

10

【 0 3 5 1 】

(調製例 1 2 . 1)

(4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェノキシ) ベンゼンの調製)

調製例 1 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンの代わりに 2 - ヨード - 4 - ニトロトルエンを用い、5 - クロロ - 2 - メチルフェノールと反応させ、4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェノキシ) ベンゼンを無色固体として収率 3 0 % で得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 8 9 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 2 . 2 , H z , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d d , J = 8 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。

20

【 0 3 5 2 】

(調製例 1 2 . 2)

(1 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルベンゼンの調製)

調製例 1 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンの代わりに 2 - クロロ - 6 - ヨードトルエンを用い、4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシトルエンと反応させ、1 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルベンゼンを無色固体として収率 7 5 % で得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 0 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 9 2 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (d d d , J = 8 . 7 , 8 . 7 , 3 . 1 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 8 . 9 , 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 5 0 (b r d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。

30

【 0 3 5 3 】

(調製例 1 2 . 3)

(4 - クロロ - 1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルベンゼンの調製)

調製例 1 2 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンの代わりに 2 - クロロ - 5 - ヨードトルエンを用い、4 - フルオロ - 2 - メチルフェノールと反応させ、4 - クロロ - 1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルベンゼンを無色固体として収率 5 2 % で得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 1 9 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d d , J = 8 . 9 , 3 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (d d d , J = 8 . 7 , 8 . 7 , 3 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d d , J = 8 . 9 , 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 5 1 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。

40

【 0 3 5 4 】

(調製例 1 2 . 4)

50

(4-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルベンゼンの調製)

調製例12の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ブロモ-4-フルオロトルエンを用い、4-フルオロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルベンゼンを無色固体として収率66%で得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.14(dd, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.96(dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.76(m, 2H), 6.65(ddd, J=8.2, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.26(dd, J=10.2, 2.5 Hz, 1H), 2.26(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

【0355】

(調製例12.5)

(4,4'-オキシビス(1-フルオロ-3-メチルベンゼン)の調製)

調製例12の手順にしたがい、重要な改変ではないが、5-クロロ-2-メチルフェノールの代わりに4-フルオロ-2-メチルフェノールを用い、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンと反応させ、4,4'-オキシビス(1-フルオロ-3-メチルベンゼン)を無色固体として収率69%で得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 6.93(dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.78(ddd, J=8.5, 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.61(dd, J=8.9, 4.9 Hz, 1H), 2.24(s, 3H)。

【0356】

(調製例12.6)

(4-フルオロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンの調製)

調製例12の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨード-5-ニトロトルエンを用い、4-フルオロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-フルオロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを淡黄色固体として収率88%で得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.14(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.95(dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.91(m, 3H), 6.51(d, J=9.0 Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.14(s, 3H)。

【0357】

(調製例12.7)

(4-クロロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンの調製)

調製例12の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨードトルエンを用い、4-クロロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-クロロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンを無色固体として収率89%で得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.27-7.00(m, 5H), 6.73(dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.62(d, J=8.7 Hz, 1H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

【0358】

(調製例12.8)

(1-クロロ-2-メチル-3-(o-トリルオキシ)ベンゼンの調製)

調製例12の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨードトルエンを用い、3-クロロ-2-メチルフェノールと反応させ、1-クロロ-2-メチル-3-(o-トリルオキシ)ベンゼンを無色固体として収率86%で得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.30-6.98(m, 5H), 6.74(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.60(d, J=8.1 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

【0359】

10

20

30

40

50

(調製例 12.9)

(4-クロロ-1-メチル-2-(o-トリルオキシ)ベンゼンの調製)

調製例 12 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨードトルエンを用い、5-クロロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-クロロ-1-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンを無色固体として収率75%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31-7.04 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0360】

(調製例 12.10)

(4-クロロ-1-メチル-2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンの調製)

調製例 12 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨード-5-ニトロトルエンを用い、5-クロロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-クロロ-1-メチル-2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを無色固体として収率58%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.19-8.14 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0361】

(調製例 12.11)

(4-クロロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンの調製)

調製例 12 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨード-5-ニトロトルエンを用い、4-クロロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-クロロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを無色固体として収率43%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.17-8.13 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0362】

(調製例 12.12)

(4-フルオロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンの調製)

調製例 12 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼンの代わりに2-ヨードトルエンを用い、4-フルオロ-2-メチルフェノールと反応させ、4-フルオロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンを無色固体として収率77%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.29-6.62 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【0363】

(調製例 13)

(3-(プロモメチル)-4-(2-(プロモメチル)-4-クロロフェニルチオ)ベンゾニトリルの調製)

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリル(1.20 g、4.38 mmol)を四塩化炭素(35 mL)中で攪拌して懸濁させ、これに、新しく再結晶化させたN-プロモスクシンイミド(1.59 g、8.80 mmol)を加え、次いで過酸化ベンゾイル(0.10 g、0.44 mmol)を加えた。混合物を還流下で12時間攪拌し、ジクロロメタン(70 mL)で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し

10

20

30

40

50

、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルで微粉化し、3-(プロモメチル)-4-(2-(プロモメチル)-4-クロロフェニルチオ)-ベンゾニトリルを無色固体として収率20%で得た(0.385g)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.03(d, J=1.8Hz, 1H), 7.81(d, J=2.3Hz, 1H), 7.64(dd, J=1.8, 8.3Hz, 1H), 7.50-7.38(m, 2H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.74(s, 2H)。

【0364】

(調製例13.1)

(1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-クロロベンゼンを白色固体として収率26%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.19(dd, J=8.5, 3.0Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.05-6.96(m, 1H), 6.88(dd, J=8.0, 3.7Hz, 1H), 6.68-6.60(m, 1H), 4.79(s, 2H), 4.53(s, 2H)。

【0365】

(調製例13.2)

(1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-5-クロロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-1-メチル-2-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)ベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-5-クロロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンを白色固体として収率12%で得た。R_f=0.25(ヘキサン)。

【0366】

(調製例13.3)

(2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-3-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに1-クロロ-3-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-3-クロロベンゼンを白色固体として収率50%で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.25-7.13(m, 3H), 6.99(ddd, J=7.8, 7.8, 2.9Hz, 1H), 6.87(dd, J=8.9, 4.7Hz, 1H), 6.66-6.58(m, 1H), 4.79(s, 2H), 4.51(s, 2H)。

【0367】

(調製例13.4)

(2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-クロロフェノキシ)-4-フルオロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-クロロフェノキシ)-4-フルオロベンゼンを白色固体として収率37%で得た。¹H NMR(300MHz

10

20

30

40

50

z, CDCl₃) 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 8.9, 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)。

【0368】

(調製例13.5)

(1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-フルオロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-フルオロベンゼンを白色固体として収率28%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.40 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 8.2, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.0 (s, 2H)。

10

【0369】

(調製例13.6)

(4,4'-オキシビス(3-(プロモメチル)-1-フルオロベンゼン)の調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4,4'-オキシビス(1-フルオロ-3-メチルベンゼン)を用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、4,4'-オキシビス(3-(プロモメチル)-1-フルオロベンゼン)を白色固体として収率10%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.17 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 4.55 (s, 4H)。

20

【0370】

(調製例13.7)

(2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-フルオロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンを無色固体として収率38%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.8, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)。

30

40

【0371】

(調製例13.8)

(2,2'-オキシビス((プロモメチル)ベンゼン)の調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに2,2'-オキシビス(メチルベンゼン)を用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、2,2'-オキシビス((プロモメチル)ベンゼン)を無色固体として収率23%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.47 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.27 (ddd

50

, $J = 7.8, 7.8, 1.8 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 7.12 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.9 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 6.84 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 4.65 (s, 4 H)。

【0372】

(調製例13.9)

(2-(ブロモメチル)-1-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-4-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンを用い、N-ブロモスクシンイミドと反応させ、2-(ブロモメチル)-1-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-4-クロロベンゼンを無色固体として収率28%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $7.51 - 7.42$ (m, 2 H), $7.33 - 7.09$ (m, 3 H), 6.83 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.76 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 4.61 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H)。

10

【0373】

(調製例13.10)

(2-(ブロモメチル)-1-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-3-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに1-クロロ-2-メチル-3-(o-トリルオキシ)ベンゼンを用い、N-ブロモスクシンイミドと反応させ、2-(ブロモメチル)-1-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-3-クロロベンゼンを無色固体として収率25%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $7.34 - 7.12$ (m, 4 H), 6.89 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.72 (dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 4.81 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H)。

20

【0374】

(調製例13.11)

(1-(ブロモメチル)-2-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-4-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-1-メチル-2-(o-トリルオキシ)ベンゼンを用い、N-ブロモスクシンイミドと反応させ、1-(ブロモメチル)-2-(2-(ブロモメチル)フェノキシ)-4-クロロベンゼンを無色固体として収率24%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.39 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.18 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.08 (dd, $J = 8.1, 2.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.90 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.78 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 4.61 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H)。

30

40

【0375】

(調製例13.12)

(1-(ブロモメチル)-2-(2-(ブロモメチル)-4-ニトロフェノキシ)-4-クロロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-1-メチル-2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを用い、N-ブロモスクシンイミドと反応させ、1-(ブロモメチル)-2-(2-(ブロモメチル)-4-ニトロフェノキシ)-4-クロロベンゼンを無色固体として収率19%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.38 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 8.16 (d, $J = 9.0, 2$

50

. 7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

【0376】

(調製例13.13)

(2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)-4-クロロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンの調製)

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-クロロ-2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-ニトロフェノキシ)-4-クロロベンゼンを無色固体として収率35%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)。

10

【0377】

(調製例13.14)

(2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)フェノキシ)-4-フルオロベンゼンの調製)

20

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりに4-フルオロ-2-メチル-1-(o-トリルオキシ)ベンゼンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)フェノキシ)-4-フルオロベンゼンを無色固体として収率37%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 6.82 (m, 5H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H)。

【0378】

(調製例13.15)

(ビス(2-(プロモメチル)フェニル)スルファンの調製)

30

調製例13の手順にしたがい、重要な改変ではないが、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルチオ)-3-メチルベンゾニトリルの代わりにジ-o-トリルスルファンを用い、N-プロモスクシンイミドと反応させ、ビス(2-(プロモメチル)フェニル)スルファンを無色固体として収率97%で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.29 - 7.11 (m, 6H), 4.69 (s, 4H)。

【0379】

(調製例14)

(1-(ヒドロキシメチル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

40

(A.2, 2'-チオジ安息香酸の調製)

2-(2-シアノフェニルチオ)安息香酸(72.00 g, 282.35 mmol)の水(600 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(40.00 g, 1000.00 mmol)を加えた。混合物を16時間還流させ、周囲温度まで冷却し、濾過した。得られた固体をエーテルで洗浄し(100 mL x 2回)、高減圧下80 で乾燥し、2, 2'-チオジ安息香酸を白色固体として収率97%で得た(74.88 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.12 (s, 2H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 273.2 (M-1)。

50

(B. 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

2, 2' - チオジ安息香酸 (50.00 g、182.46 mmol) のテトラヒドロフラン (130 mL) を氷冷し、これにボランテトラヒドロフラン溶液 (1 M 溶液 570 mL、570.70 mmol) を滴下した。温度を周囲温度まで上げ、窒素下で 16 時間攪拌した。反応混合物をメタノール (100 mL) でゆっくりと希釈し、次いで水 (400 mL) を加えた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性になると、白色固体が析出した。メタノールを減圧下で除去し、残渣を濾過した。得られた固体を高減圧下 60 で乾燥し、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼンを白色固体として収率 95% で得た (42.46 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 6H), 4.74 (s, 4H), 2.15 (s, 2H); MS (ES+) m/z 230 (M - 17)。

10

【0380】

(調製例 15)

(1 - (2 - アミノエチル) - 2 - ((6 - (2 - アミノエチル)フェニル)チオ)ベンゼン二塩酸塩の調製)

(A. ビス(2 - (プロモメチル)フェニル)スルファンの調製)

1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼン (41.00 g、166.62 mmol) のエーテル (1000 mL) 溶液に、三臭化リン (31.43 mL、333.24 mmol) を滴下した。窒素下、混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、砕いた氷 (300 g) を加えた。有機層を分離し、小さなシリカゲル栓で濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルから再結晶化させ、ビス(2 - (プロモメチル)フェニル)スルファンを白色固体として収率 77% で得た (47.50 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 6H) 4.69 (s, 4H)。

20

(B. 1 - (シアノメチル) - 2 - ((6 - (シアノメチル)フェニル)チオ)ベンゼン二塩酸塩の合成)

ビス(2 - (プロモメチル)フェニル)スルファン (31.90 g、86.24 mmol) およびシアン化ナトリウム (8.88 g、181.10 mmol) を、水 (5 mL) およびエタノール (150 mL) と混合し、これを窒素下で 16 時間還流させた。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (1000 mL) で希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させ、1 - (シアノメチル) - 2 - ((6 - (シアノメチル)フェニル)チオ)ベンゼンを淡黄色固体として収率 88% で得た (20.00 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H); MS (ES+) m/z 287.2 (M + 23)。

30

(C. 1 - (2 - アミノエチル) - 2 - ((6 - (2 - アミノエチル)フェニル)チオ)ベンゼン二塩酸塩の調製)

40

1 - (シアノメチル) - 2 - ((6 - (シアノメチル)フェニル)チオ)ベンゼン (12.00 g、45.33 mmol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液を氷冷し、これにボランテトラヒドロフラン溶液 (1 M 溶液 120.00 mL、120.00 mmol) を滴下した。窒素下、反応混合物を還流下で 16 時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、水 (110 mL) を加えてゆっくりと反応を停止させた。塩酸 (37%) をゆっくり加え、溶液 pH を約 2 に調節し、酸性にすると白色固体が得られた。得られた混合物を 16 時間攪拌し、エーテル (500 mL) で希釈し、濾過した。固体を集め、高減圧下 60 で乾燥し、1 - (2 - アミノエチル) - 2 - ((6 - (2 - アミノエチル)フェニル)チオ)ベンゼン二塩酸塩を白色固体として収率 51% で得た (8.00 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.45 - 8.16 (br s, 6H), 7.45 -

50

7.21 (m, 6H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 137.7, 133.2, 131.2, 129.8, 127.9, 30.7; MS (ES+) m/z 273.4 (M+1)。

【0381】

(調製例16)

(1-(2-シアノエチル)-2-((6-(2-シアノエチル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

1-(ヒドロキシメチル)-2-((6-(ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼン(0.49 g、2.00 mmol)および(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨード(2.48 g、10.2 mmol、F. Zaragozaら、J. Org. Chem. 2001、66、2518-2521に従って調製)のプロピオニトリル(8.0 mL)溶液を攪拌し、これにジイソプロピルエチルアミン(2.2 mL、12.6 mmol)を周囲温度でゆっくりと加えた。混合物を97 で24時間攪拌し、水(0.40 mL、22.2 mmol)を加えた。混合物を97 でさらに15時間攪拌し、水(25 mL)および濃塩酸(2.0 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した(30 mL x 3回)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、1/5)で精製し、1-(2-シアノエチル)-2-((6-(2-シアノエチル)フェニル)チオ)ベンゼンを無色固体として収率43%で得た(0.25 g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.20 (ddd, J = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) 138.5, 133.6, 132.1, 130.3, 128.7, 128.2, 118.9, 29.9, 18.1; MS (ES+) m/z 293.3 (M+1)。

10

20

【0382】

(調製例17)

(1-(3-シアノプロピル)-2-((6-(3-シアノプロピル)フェニル)チオ)ベンゼンの調製)

塩化マンガンおよび塩化クロム(III)の混合物にアルゴンを20分間流した後、テトラヒドロフラン(10 mL)、4-tert-ブチルピリジン(1.0 mL、6.8 mmol)および水(3.8 μL 、0.27 mmol)を加えた。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、アクリロニトリル(0.45 mL、6.80 mmol)およびビス(2-(プロモメチル)フェニル)スルファン(0.25 g、0.68 mmol)を加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液(25 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した(30 mL x 3回)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、1/5)で精製し、1-(3-シアノプロピル)-2-((6-(3-シアノプロピル)フェニル)チオ)ベンゼンを無色油状物として収率75%(0.16 g)で得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.28 - 7.10 (m, 6H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) 140.5, 134.2, 132.1, 130.1, 127.8, 127.7, 119.5, 32.9, 26.0, 16.8; MS (ES+) m/z 321.3 (M+1)。

30

40

【0383】

(調製例18)

(ジ-オ-トリルメタノンの調製)

(A. ジ-オ-トリルメタンイミンの調製)

50

2 - メチルベンゾニトリル (13.50 mL、115.00 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0 で 2 - メチルフェニルマグネシウムブロミド (55.2 mL、166.0 mmol) を 15 分かけて滴下した。得られた溶液を窒素雰囲気化で加熱して 16 時間還流させ、氷 (50 g) に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し (20 mL × 3 回)、有機層を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル 0 - 20 % の濃度勾配を有するヘキサン溶液で精製し、ジ - o - トリルメタンイミンを透明油状物として収率 97 % で得た (23.10 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.77 (br s, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 8H), 2.26 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO - d₆) 180.6, 131.1, 129.3, 125.9, 20.5; MS (ES+) m/z 210.3 (M+1)。

(B. ジ - o - トリルメタノンの調製)

ジ - o - トリルメタンイミン (19.2 g、91.8 mmol) を 1 - プロパノール (120 mL) および 6 N 塩酸 (80 mL) と混合し、周囲温度で 16 時間攪拌し、1 M 酸化ナトリウム溶液で中和した。混合物をジクロロメタンで抽出し (30 mL × 3 回)、有機層を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル 0 - 20 % の濃度勾配を有するヘキサン溶液で精製し、ジ - o - トリルメタノンをベージュ色固体として収率 82 % で得た (15.70 g)。mp 66 - 67 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.42 - 7.17 (m, 8H), 2.44 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 200.8, 139.0, 138.1, 131.4, 131.1, 130.3, 125.4, 20.7。

【0384】

(調製例 18.1)

((4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル) メタノンの調製)

調製例 18 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メチルフェニルマグネシウムブロミドの代わりに 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニルマグネシウムブロミドを用い、2 - メチルベンゾニトリルと反応させ、次いで酸性条件下で加水分解し、(4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル) メタノンを透明油状物として収率 68 % で得た (2 工程全体で)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.15 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 199.4, 167.7, 162.4, 142.1 (d, J_{C-F} = 8.9 Hz), 139.1, 137.9, 135.0, 133.2 (d, J_{C-F} = 9.3 Hz), 131.2 (d, J_{C-F} = 28.5 Hz), 129.9, 125.5, 118.4 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 112.4, (d, J_{C-F} = 21.4 Hz), 21.0, 20.5。

【0385】

(調製例 18.2)

((5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル) メタノンの調製)

調製例 18 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、2 - メチルフェニルマグネシウムブロミドの代わりに 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルマグネシウムブロミドを用い、2 - メチルベンゾニトリルと反応させ、次いで酸性条件下で加水分解し、(5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル) メタノンを黄色油状物として収率 91 % で得た (2 工程全体で)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 199.3, 162.1, 158.8, 140.5 (d, J_{C-F} = 5.6 Hz), 13

8.6, 137.9, 133.4 (d, $J_{C-F} = 3.5 \text{ Hz}$), 132.8 (d, $J_{C-F} = 7.2 \text{ Hz}$), 131.6 (d, $J_{C-F} = 7.2 \text{ Hz}$), 130.6, 125.6, 117.8 (d, $J_{C-F} = 20.9 \text{ Hz}$), 116.5 (d, $J_{C-F} = 22.4 \text{ Hz}$), 20.8, 19.8。

【0386】

(調製例19)

((5-クロロ-2-メチルフェニル)(o-トリル)メタノンの調製)

5-クロロ-2-メチルフェニルボロン酸(3.00g、17.60mmol)、炭酸セシウム(11.50g、35.20mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフェン)パラジウム(0)(1.02g、0.85mmol)を無水トルエン(60mL)中で混合し、これにo-トルオイルクロリド(4.60mL、35.20mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱し、周囲温度まで冷却し、セライトパッドで濾過した。このパッドを酢酸エチル(50mL)で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル0-20%の濃度勾配を有するヘキサン溶液で精製し、(5-クロロ-2-メチルフェニル)(o-トリル)メタノンを無色油状物として収率75%で得た(3.20g)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.42-7.26(m, 5H), 7.22-7.16(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.34(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) 199.2, 140.7, 138.7, 137.8, 136.2, 132.7, 131.7, 131.7, 131.3, 130.8, 130.7, 129.5, 125.6, 20.9, 20.0。

10

20

【0387】

(調製例19.1)

((4-クロロ-2-メチルフェニル)(o-トリル)メタノンの調製)

調製例19の手順にしたがい、重要な改変ではないが、5-クロロ-2-メチルフェニルボロン酸の代わりに2-メチルフェニルボロン酸を用い、4-クロロ-2-メチルベンゾイルクロリドと反応させ、(4-クロロ-2-メチルフェニル)(o-トリル)メタノンを透明油状物として収率75%で得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.41-7.35(m, 1H), 7.28-7.71(m, 6H), 2.41(s, 6H)。

30

【0388】

(調製例20)

(ビス(2-(プロモメチル)フェニル)メタノンの調製)

ジ-o-トリルメタノン(1.00g、4.80mmol)、N-プロモスクシンイミド(1.69g、9.60mmol)および過酸化ベンゾイル(0.005g)を四塩化炭素(60mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、加熱して3時間還流させた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル0-20%の濃度勾配を有するヘキサン溶液で精製し、(ビス(2-(プロモメチル)フェニル)メタノンを無色固体(0.33g)として収率20%で得た。mp 113-114; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.33-7.27(m, 1H), 7.25-7.17(m, 5H), 6.96-6.83(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.22(t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) 199.4, 167.7, 162.4, 142.1 (d, $J_{C-F} = 8.9 \text{ Hz}$), 139.1, 137.9, 135.0, 133.2 (d, $J_{C-F} = 9.3 \text{ Hz}$), 131.2 (d, $J_{C-F} = 28.5 \text{ Hz}$), 129.9, 125.5, 118.4 (d, $J_{C-F} = 21.3 \text{ Hz}$), 112.4, (d, $J_{C-F} = 21.4 \text{ Hz}$), 21.0, 20.5。

40

【0389】

(調製例20.1)

((2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(プロモメチル)フェニル)

50

メタノンの調製)

調製例 20 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、ジ - o - トリルメタノンの代わりに (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル)メタノンを用い、N - プロモスクシンイミドと反応させ、(2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンを白色固体として収率 17% で得た。mp 98 - 99 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 197.8, 165.9, 142.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 138.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 134.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz), 131.8, 131.4, 131.1, 128.1, 118.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz), 115.0, (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz), 30.7, 30.0。

10

【0390】

(調製例 20.2)

((2 - (プロモメチル) - 5 - フルオロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンの調製)

調製例 20 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、ジ - o - トリルメタノンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル)メタノンを用い、N - プロモスクシンイミドと反応させ、(2 - (プロモメチル) - 5 - フルオロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンを透明油状物として収率 10% で得た。mp 118 - 119 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.53 - 7.50 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.79 (s, 2H)。

20

【0391】

(調製例 20.3)

((2 - (プロモメチル) - 5 - クロロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンの調製)

調製例 20 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、ジ - o - トリルメタノンの代わりに (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル)メタノンを用い、N - プロモスクシンイミドと反応させ、(2 - (プロモメチル) - 5 - クロロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンを無色固体として収率 35% で得た。mp 152 - 153 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.42 - 7.26 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

30

【0392】

(調製例 20.4)

((2 - (プロモメチル) - 4 - クロロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンの調製)

調製例 20 の手順にしたがい、重要な改変ではないが、ジ - o - トリルメタノンの代わりに (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) (o - トリル)メタノンを用い、N - プロモスクシンイミドと反応させ、(2 - (プロモメチル) - 4 - クロロフェニル) (2 - (プロモメチル)フェニル)メタノンを無色固体として収率 20% で得た。mp 152 - 153 ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.77 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 197.4, 139.8, 138.8, 137.0, 136.8, 134.1, 132.7, 132.4, 131.8, 131.7, 131.6, 130.9, 128.3, 30.6, 29.6。

40

【0393】

(調製例 21)

50

(2 - (2 - ((6 - シアノメチルフェニル)チオ)フェニル)アセトニトリルの調製)
 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル)フェニル)チオ)ベンゼン (3.55 g, 14.40 mmol) のクロロホルム (50 mL) 溶液を攪拌し、周囲温度で塩化チオニル (10.50 g, 144.00 mmol) を一度に加えた。混合物を周囲温度で5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に溶解した。このエタノール溶液を周囲温度で攪拌しながら、シアン化ナトリウム (2.10 g, 43.20 mmol) の水 (5 mL) 溶液をエタノール溶液に加えた。混合物を16時間還流させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで、酢酸エチル/ヘキサン (1/5) で溶出させて精製し、2 - (2 - ((6 - シアノメチルフェニル)チオ)フェニル)アセトニトリルを無色油状物として収率54%で得た (2.1 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.12 (m, 6H), 4.77 (s, 4H)

10

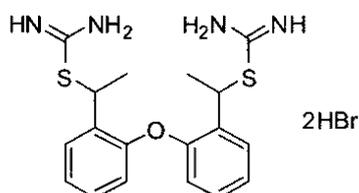
(実施例1)

(2 - (1 - {2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルエチル)フェノキシ]フェニル}エチル) - イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0394】

【化24】

20



チオウレア (0.17 g, 0.22 mmol) を水中で攪拌して懸濁させ、48% 臭化水素酸水溶液を加えた。混合物を10分間攪拌した後、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼン (0.26 g, 0.10 mmol) を一度に加えた。混合物を80 で3時間攪拌し、周囲温度まで冷却した。この混合物にエーテル (2.0 mL) を加えた。濾過によって固体を集め、風乾し、2 - (1 - {2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルエチル)フェノキシ]フェニル}エチル)イソチオウレア二臭化水素酸塩を収率54%で得た (0.19 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.22 (s, 4H), 9.03 (s, 4H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 358.6 (M + 1)。

30

【0395】

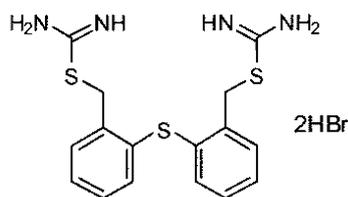
(実施例1.1)

40

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0396】

【化 2 5】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チオ) ベンゼンを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 74% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (s, 4H), 9.10 (s, 4H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 4.65 (s, 4H); MS (ES+) m/z 363.6 (M+1)。

10

【0397】

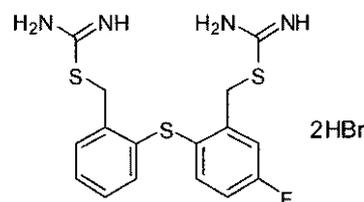
(実施例 1.2)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

20

【0398】

【化 2 6】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 69% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.23 (s, 4H), 9.06 (s, 4H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+) m/z 381.1 (M+1)。

30

【0399】

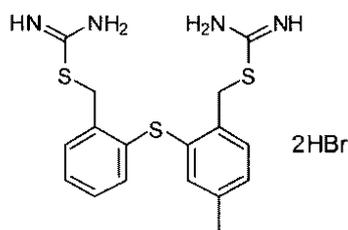
(実施例 1.3)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチルフェニルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

40

【0400】

【化 2 7】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 35% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.24 (br s, 4H), 9.09 (br s, 4H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377.1 (M + 1)。

10

【0401】

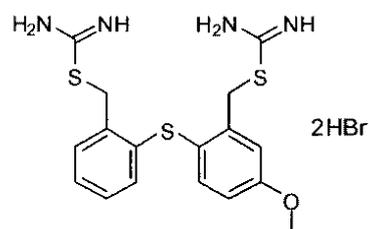
(実施例 1.4)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

20

【0402】

【化 2 8】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 57% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.23 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 393.1 (M + 1)。

30

40

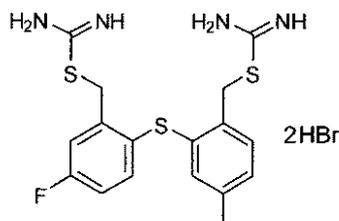
【0403】

(実施例 1.5)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチルフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0404】

【化 29】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - メチルフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 32% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.23 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 2.6, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ES+) m/z 395.1 (M+1)。

10

【0405】

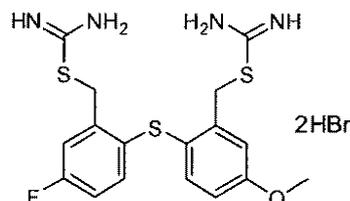
(実施例 1.6)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

20

【0406】

【化 30】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メトキシフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 91% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.27 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 7.44 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 411.1 (M+1)。

30

40

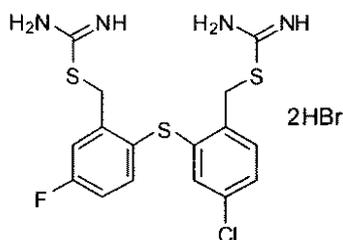
【0407】

(実施例 1.7)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0408】

【化 3 1】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 82% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.45 - 7.73 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H); MS (ES+) m/z 415.1 (M + 1)。

10

【0409】

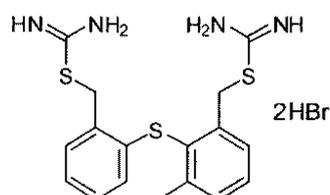
(実施例 1.8)

20

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 6 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0410】

【化 3 2】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 6 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 93% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.27 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 4H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 6.50 - 6.30 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377.1 (M + 1)。

40

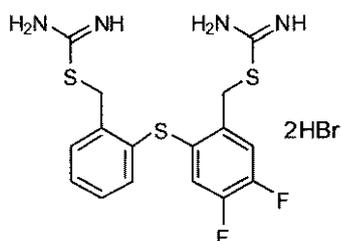
【0411】

(実施例 1.9)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4, 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0412】

【化 3 3】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (4, 5 - ジフルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4, 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 94% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.27 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.9, 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 10.6, 7.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+) m/z 399.1 (M + 1)

10

20

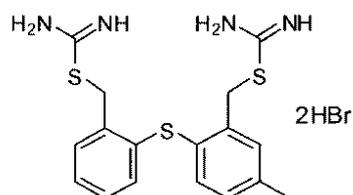
【0413】

(実施例 1.10)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0414】

【化 3 4】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - メチルフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 93% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.20 (s, 4H), 9.04 (s, 4H), 7.52 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377.1 (M + 1)。

30

40

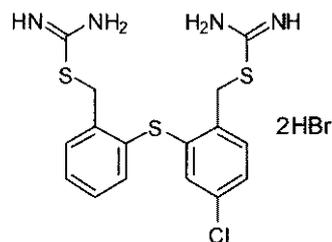
【0415】

(実施例 1.11)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロフェニルスルファニル) - ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0416】

【化 3 5】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (4 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - クロロフェニルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 53% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.25 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 7.63 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.3, 4.3, 1.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+) m/z 397.1 (M + 1)。

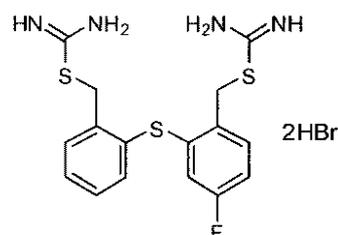
【0417】

(実施例 1.12)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェニルスルファニル) ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0418】

【化 3 6】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (4 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) フェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェニルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 53% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.24 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); MS (ES+) m/z 381.1 (M + 1)。

【0419】

(実施例 1.13)

(2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) ベンジル] - イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0420】

10

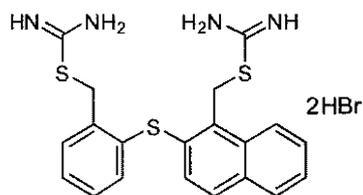
20

30

40

50

【化 3 7】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 24% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.34 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.16 (dd, J = 11.7, 5.3 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H); MS (ES+) m/z 413.1 (M+1)。

10

20

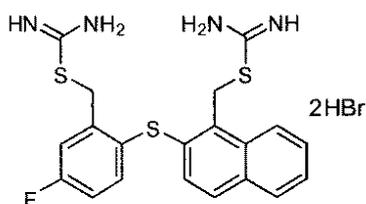
【0421】

(実施例 1.14)

(2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0422】

【化 3 8】



30

40

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (1 - (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (1 - カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 92% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.38 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 7.90 - 8.10 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H); MS (ES+) m/z 431.1 (M+1)。

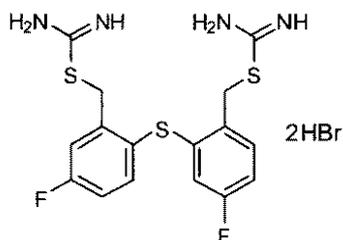
【0423】

(実施例 1.15)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0424】

【化 3 9】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに((4 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 82% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.23 (s, 4H), 9.07 (s, 4H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+) m/z 399.1 (M + 1)。

10

【0425】

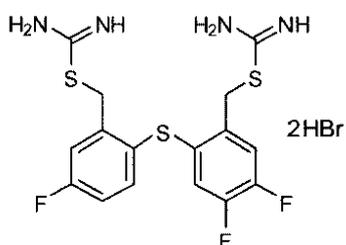
(実施例 1.16)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4, 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

20

【0426】

【化 4 0】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに(4, 5 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4, 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 94% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.74 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 1.5 Hz, 4H); MS (ES+) m/z 417.1 (M + 1)。

40

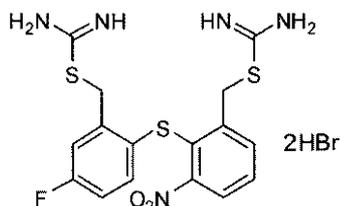
【0427】

(実施例 1.17)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 3 - ニトロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0428】

【化 4 1】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ニトロフェニルチオ) フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4, 5 - ジフルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 86% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.49 - 8.85 (m, 8H), 8.01 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.61 (s, 2H); MS (ES+) m/z 426.1 (M+1)。

10

【0429】

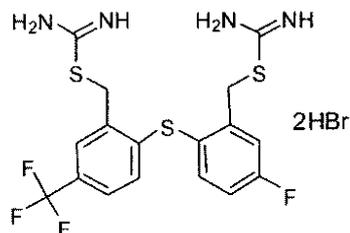
(実施例 1.18)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

20

【0430】

【化 4 2】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) - フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 88% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.42 - 8.92 (m, 8H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.0, 168.9, 164.7, 161.4, 143.0, 141.6, 139.3, 134.1, 129.7, 127.1, 122.4, 119.0, 118.7, 118.1, 117.9, 33.7, 33.3; ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -60.9, -109.7; MS (ES+) m/z 449.1 (M+1)。

40

【0431】

(実施例 1.19)

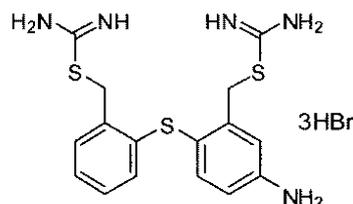
(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5

50

- アミノベンジル] - イソチオウレア三臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 3 2 】

【 化 4 3 】



10

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに(5 - アミノ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5 - アミノベンジル] - イソチオウレア三臭化水素酸塩を無色固体として収率 97% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.45 - 8.81 (m, 8 H), 8.92 (s, 1 H), 7.60 - 7.41 (m, 2 H), 7.32 - 7.20 (m, 3 H), 7.17 - 7.07 (m, 2 H), 6.98 - 6.81 (m, 2 H), 4.70 - 4.53 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H); MS (ES+) m/z 378.1 (M + 1)。

【 0 4 3 3 】

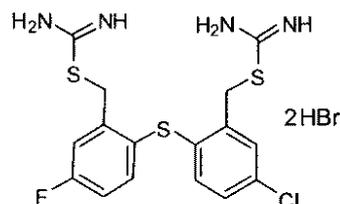
20

(実施例 1 . 2 0)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 3 4 】

【 化 4 4 】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに(5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 88% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.24 (d, J = 10.0 Hz, 4 H), 9.07 (d, J = 10.0 Hz, 4 H), 7.66 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.39 - 7.21 (m, 3 H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H); MS (ES+) m/z 415.1 (M + 1)。

40

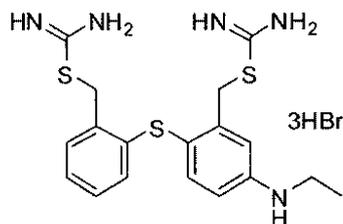
【 0 4 3 5 】

(実施例 1 . 2 1)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5 - エチルアミノベンジル] イソチオウレア三臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 3 6 】

【化 4 5】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (2 - { [4 - (エチルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] チオ } フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5 - エチルアミノベンジル] イソチオウレア三臭化水素酸塩を無色固体として収率 90 % で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.35 - 8.83 (m, 8H), 7.50 - 7.09 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.77 - 6.64 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 406.1 (M + 1)。

10

【0437】

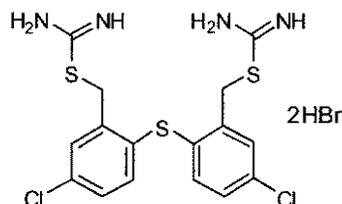
(実施例 1.22)

20

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスルファニル) - 5 - クロロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0438】

【化 4 6】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに 5 - クロロ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((4 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チオ) ベンゼンを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェニルスルファニル) - 5 - クロロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 93 % で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.24 (s, 4H), 9.08 (s, 4H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H); MS (ES+) m/z 431.1 (M + 1), 433.1 (M + 1)。

40

【0439】

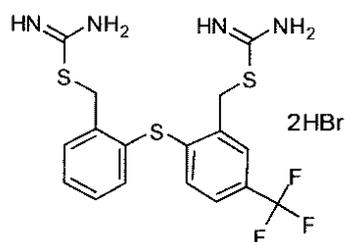
(実施例 1.23)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルエチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0440】

【 0 4 4 8 】

【 化 5 1 】



10

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに(2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)フェニル)メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 94% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.35 - 9.06 (m, 8 H), 7.95 (s, 1 H), 7.70 - 7.40 (m, 5 H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO - d₆) 169.2, 169.0, 142.9, 138.1, 136.3, 134.6, 132.0, 132.0, 131.8, 130.8, 130.3, 127.7, 126.6, 33.9, 33.3; MS (ES+) m/z 431.1 (M + 1)。

20

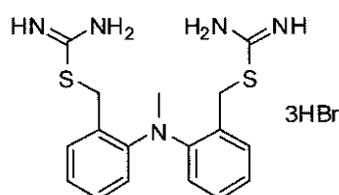
【 0 4 4 9 】

(実施例 1 . 2 8)

(2 , 2 ' - (メチルアザンジイル)ビス(2, 1 - フェニレン)ビス(メチレン)ジカルバムイミドチオエート三臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 5 0 】

【 化 5 2 】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - ヒドロキシメチルフェニル)(メチル)アミノ)ベンゼンを用い、2, 2' - (メチルアザンジイル)ビス(2, 1 - フェニレン)ビス(メチレン)ジカルバムイミドチオエート三臭化水素酸塩を無色固体として収率 75% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.40 - 8.67 (m, 8 H), 7.52 - 6.76 (m, 8 H), 5.74 (s, 1 H), 4.17 (s, 4 H), 3.16 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 360.2 (M + 1)。

40

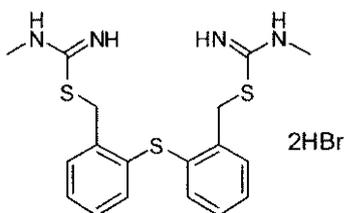
【 0 4 5 1 】

(実施例 1 . 2 9)

(2 - [2 - (2 - メチルカルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル] - メチルイソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 5 2 】

【化 5 3】



実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ((6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チオ) ベンゼンを用い、チオウレアの代わりにメチルチオウレアを用い、2 - [2 - (2 - メチルカルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル) ベンジル] - メチルイソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 97% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 9.48 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 4.67 (s, 4H), 2.87 (d, J = 5.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 165.9, 136.0, 135.1, 133.2, 131.5, 130.3, 128.9, 34.5, 31.2; MS (ES+) m/z 391.1 (M+1)。

10

20

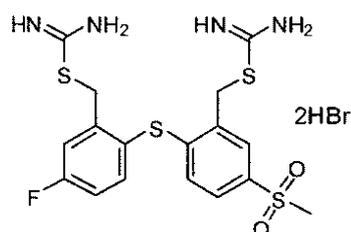
【0453】

(実施例 1.30)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - (メチルスルホニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0454】

【化 5 4】



30

実施例 1 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) ベンゼンの代わりに (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニルチオ) - フェニル) メタノールを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - フルオロフェニルスルファニル) - 5 - (メチルスルホニル) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 75% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.36 (s, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.18 (s, 2H), 9.08 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.0, 163.2 (d, J_{C-F} = 249.6 Hz), 144.6, 142.0 (d, J_{C-F} = 8.6 Hz), 139.7 (d, J_{C-F} = 9.2 Hz), 139.0, 133.8, 129.3, 128.2, 126.7, 126.7 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz), 119.0 (d, J_{C-F} = 23.3 Hz), 118.1 (d, J_{C-F} = 21.4 Hz), 4

40

50

4.1, 33.8, 33.4; MS (ES+) m/z 459.1 (M+1).

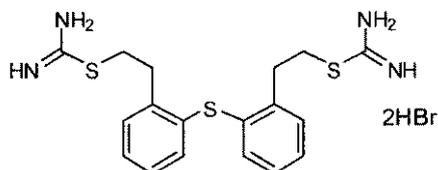
【0455】

(実施例1.31)

(2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0456】

【化55】



10

実施例1に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、1-(1-ヒドロキシエチル)-2-(6-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゼンの代わりに1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)チオベンゼンを用い、2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率79%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.13 (br s, 4H), 9.00 (br s, 4H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.9, 139.5, 134.2, 132.2, 130.9, 128.7, 128.4, 32.3, 30.9; MS (ES+) m/z 391.1 (M+1).

20

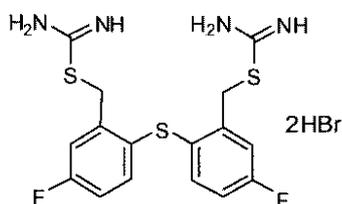
【0457】

(実施例2)

(2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0458】

【化56】



30

ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファン(1.13 g、2.77 mmol)のエタノール(35.0 mL)溶液を攪拌し、これにチオウレア(0.42 g、5.54 mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌し、乾燥するまで蒸発させた。白色残渣をエタノール/アセトニトリル(1/5)から結晶化させ、2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩を収率82%で得た(0.91 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (br s, 4H), 9.08 (br s, 4H), 7.50 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.1, 161.9 (d, J_{C-F} = 246.9 Hz), 138.5 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 135.7 (d, J_{C-F} = 8.6 Hz), 130.9 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz)

40

50

z), 118.4 (d, $J_{C-F} = 23.3$ Hz), 117.5 (d, $J_{C-F} = 21.8$ Hz), 33.7; MS (ES+) m/z 399.1 (M+1)。

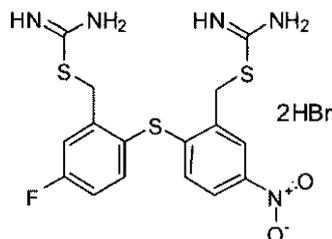
【0459】

(実施例2.1)

(2- { [2- ({ [アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル) - 4-フルオロフェニル]チオ} - 5-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【0460】

【化57】



10

実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)(2-(プロモメチル)-4-ニトロフェニル)スルファンを用い、2- { [2- ({ [アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル) - 4-フルオロフェニル]チオ} - 5-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率90%で得た(0.56g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.52-8.99 (m, 8H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 168.9, 163.5 (d, $J_{C-F} = 250.7$ Hz), 147.2, 145.7, 142.3 (d, $J_{C-F} = 8.7$ Hz), 140.2 (d, $J_{C-F} = 9.6$ Hz), 133.7, 128.8, 126.0 (d, $J_{C-F} = 3.1$ Hz), 125.5, 124.5, 119.2 (d, $J_{C-F} = 22.9$ Hz), 118.2 (d, $J_{C-F} = 21.8$ Hz, 1C), 33.8, 33.1; MS (ES+) m/z 426.1 (M+1)。

20

30

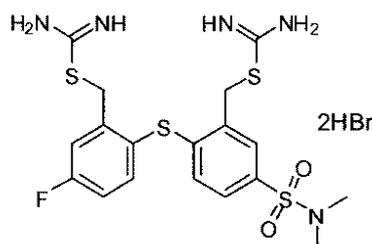
【0461】

(実施例2.2)

(2- ({ 2- ({ [アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル) - 4- [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル}チオ) - 5-フルオロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【0462】

【化58】



40

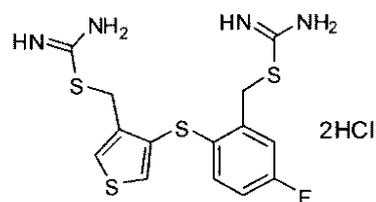
実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに3-プロモメチル-4-(2-プロモメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを用い、2- ({ 2- ({ [アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル) - 4- [(ジメチル

50

((4 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメート二塩酸塩の合成)

【 0 4 6 8 】

【 化 6 1 】



10

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 3 - (クロロメチル) - 4 - (2 - (クロロメチル) - 4 - フルオロフェニルチオ) チオフェンを用い、(4 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメート二塩酸塩を無色固体として収率 98% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.53 - 9.14 (m, 8 H), 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.10 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO - d₆) 169.6, 169.4, 161.3 (d, J_{C-F} = 245.2 Hz), 136.5 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz), 135.8, 133.3, 132.7 (d, J_{C-F} = 8.5 Hz), 132.0 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz), 128.4, 127.9, 118.2 (d, J_{C-F} = 23.0 Hz), 117.2 (d, J_{C-F} = 23.0 Hz), 33.4, 28.8; MS (ES+) m/z 367.1 (M+1)。

20

【 0 4 6 9 】

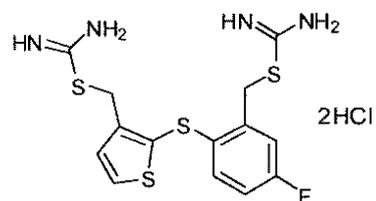
(実施例 2 . 6)

((2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメート二塩酸塩の合成)

30

【 0 4 7 0 】

【 化 6 2 】



実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 3 - (クロロメチル) - 2 - (2 - (クロロメチル) - 4 - フルオロフェニルチオ) チオフェンを用い、(2 - { [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェニル] チオ } - 3 - チエニル) メチルイミドチオカルバメート二塩酸塩を無色固体として収率 94% で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.70 - 9.25 (m, 8 H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.23 - 7.08 (m, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO - d₆) 169.5, 169.2, 161.3 (d, J_{C-F} = 245.8 Hz), 146.0, 141.2, 136.3 (d, J_{C-F} =

40

50

ルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率94%で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.41 - 8.93 (m, 8H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 168.8, 143.9, 140.8, 138.4, 135.4, 134.6, 134.2, 133.2, 131.6, 130.7, 130.3, 130.1, 118.5, 109.5, 33.5, 33.1; MS (ES+) m/z 423.1 (M+1)。

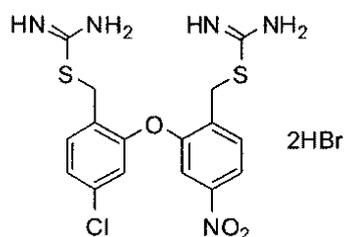
【0475】

(実施例2.9)

(2-[2-({[アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル)-5-クロロフェノキシ]-4-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【0476】

【化65】



実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-5-クロロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンを用い、2-[2-({[アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル)-5-クロロフェノキシ]-4-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率65%で得た。mp > 220; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.11 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 168.8, 168.7, 153.6, 152.7, 147.5, 134.2, 131.1, 130.7, 130.5, 124.0, 123.2, 117.8, 117.3, 110.4, 28.3, 28.2; MS (ES+) m/z 426.2 (M+1) and 428.1 (M+1)。

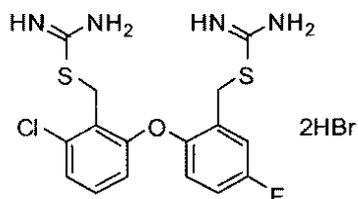
【0477】

(実施例2.10)

(2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル)-3-クロロフェノキシ]-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0478】

【化66】



実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに1-(プロモメチル)-2-(2-(プロ

10

20

30

40

50

モメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - クロロベンゼンを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 3 - クロロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率90%で得た。mp 204 - 206 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 7.42 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.53 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) 169.5, 168.9, 159.3, 156.0, 148.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 134.1, 129.3, 126.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 123.2, 120.9, 119.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.7$ Hz), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.5$ Hz), 115.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz), 114.1, 28.6, 26.7; MS (ES+) m/z 399.2 (M+1) 401.2 (M+1)。

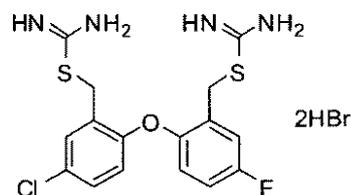
【0479】

(実施例2.11)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0480】

【化67】



実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル)スルファンの代わりに1 - (プロモメチル) - 2 - (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - クロロベンゼンを用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率90%で得た。mp > 230 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (td, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) 169.0, 168.9, 159.1, 155.9, 152.5, 148.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 129.2, 128.6, 127.1, 126.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 125.1, 119.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz), 117.1, 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.5$ Hz), 115.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz), 28.5 (m, 2C); MS (ES+) m/z 399.2 (M+1) and 401.2 (M+1)。

【0481】

(実施例2.12)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - フルオロベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0482】

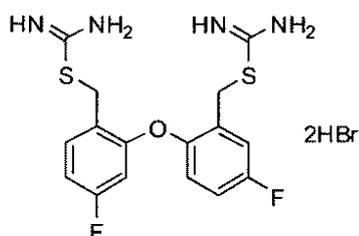
10

20

30

40

【化 6 8】



実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-フルオロベンゼンを用い、2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-フルオロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率87%で得た。mp > 240 ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.57 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.6, 169.3, 164.6, 161.3, 160.3, 157.1, 156.5 (d, J_{C-F} = 10.1 Hz), 150.0 (d, J_{C-F} = 2.6 Hz), 133.1 (d, J_{C-F} = 9.8 Hz), 129.1 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 121.6, 118.20 (d, J_{C-F} = 24.7 Hz), 117.4 (d, J_{C-F} = 23.2 Hz), 110.95 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 105.0 (d, J_{C-F} = 25.8 Hz), 29.89; MS (ES+) m/z 383.4 (M+1)。

10

20

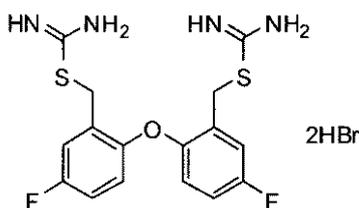
【0483】

(実施例 2.13)

(2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

【0484】

【化 6 9】



30

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに4,4'-オキシビス(3-(プロモメチル)-1-フルオロベンゼン)を用い、2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率84%で得た。mp > 230 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.28 - 8.96 (m, 8H), 7.46 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.3, 156.6, 151.2 (d, J_{C-F} = 2.3 Hz), 128.1 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 120.1 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 118.1 (d, J_{C-F} = 24.0 Hz), 117.2 (d, J_{C-F} = 23.2 Hz), 29.95; MS (ES+) m/z 383.4 (M+1)。

40

【0485】

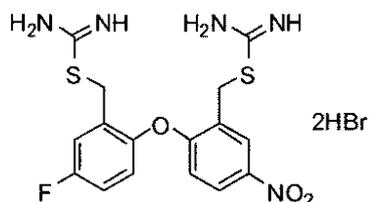
50

(実施例 2 . 1 4)

(2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ] - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 8 6 】

【 化 7 0 】



10

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 2 - (プロモメチル) - 1 - (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - ニトロベンゼンを用い、2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ] - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率 8 8 % で得た。mp > 2 2 0 ; ^1H NMR (3 0 0 MHz , CD_3OD) 8 . 4 9 (d , $J = 2 . 7$ Hz , 1 H) , 8 . 2 4 (dd , $J = 9 . 0$, 2 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 4 4 (dd , $J = 9 . 0$, 3 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 6 . 9 1 (d , $J = 9 . 3$ Hz , 1 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 4 . 5 2 (s , 2 H) ; ^{13}C NMR (7 5 MHz , CD_3OD) 1 7 1 . 7 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 1 1 . 6$ Hz) , 1 6 2 . 9 , 1 6 2 . 0 , 1 5 9 . 6 , 1 5 0 . 2 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 2 . 9$ Hz) , 1 4 4 . 4 , 1 3 0 . 1 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 8 . 2$ Hz) , 1 2 7 . 7 , 1 2 7 . 2 , 1 2 6 . 8 , 1 2 4 . 0 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 8 . 9$ Hz) , 1 1 9 . 2 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 2 4 . 5$ Hz) , 1 1 8 . 7 (d , $J_{\text{C}-\text{F}} = 2 3 . 6$ Hz) , 3 1 . 4 , 3 1 . 3 ; MS (ES +) m / z 4 1 0 . 2 (M + 1) 。

20

【 0 4 8 7 】

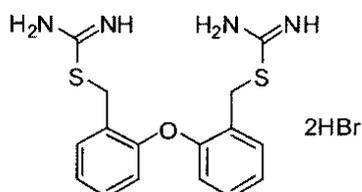
(実施例 2 . 1 5)

(2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチルフェノキシ) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩の合成)

30

【 0 4 8 8 】

【 化 7 1 】



40

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 2 , 2 ' - オキシビス ((プロモメチル) ベンゼン) を用い、2 - [2 - (2 - カルバムイミドイルスルファニルメチル - フェノキシ) ベンジル] イソチオウレア二臭化水素酸塩を無色固体として収率 3 9 % で得た。mp > 2 2 0 ; ^1H NMR (3 0 0 MHz , CD_3OD) 7 . 5 6 (dd , $J = 7 . 5$, 1 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 8 8 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 2 H) , 4 . 5 7 (s , 4 H) ; ^{13}C NMR (7 5 MHz , CD_3OD) 1 7 2 . 4 , 1 5 6 . 2 , 1 3 2 . 6 , 1 3 1 . 7 , 1 2 6 . 1 , 1 2 5 . 6 , 1 1 9 . 5 , 3 1 . 8 ; MS (ES +) m / z 3 4 7 . 2 (M + 1) 。

50

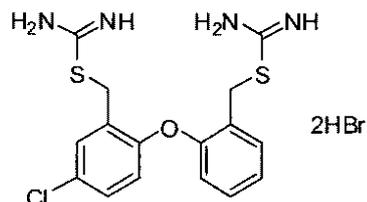
【 0 4 8 9 】

(実 施 例 2 . 1 6)

(2 - [2 - ({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 4 - ク ロ ロ フ ェ ノ キ シ] ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

【 0 4 9 0 】

【 化 7 2 】



10

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)フェノキシ)-4-クロロベンゼンを用い、2-[2-({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 4 - ク ロ ロ フ ェ ノ キ シ] ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 を 無 色 固 体 と し て 収 率 8 8 % で 得 た。mp > 220 ; ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 6 2 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 2 3 (d d , J = 7 . 5 , 7 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (s , 4 H) ; ¹³C NMR (7 5 M H z , C D ₃ O D) 1 7 2 . 3 , 1 7 2 . 0 , 1 5 5 . 9 , 1 5 5 . 2 , 1 3 2 . 8 , 1 3 2 . 1 , 1 3 1 . 9 , 1 3 1 . 5 , 1 3 0 . 1 , 1 2 8 . 3 , 1 2 6 . 4 , 1 2 6 . 0 , 1 2 0 . 7 , 1 1 9 . 9 , 3 1 . 8 , 3 1 . 4 ; MS (ES +) m / z 3 8 1 . 2 (M + 1) 。

20

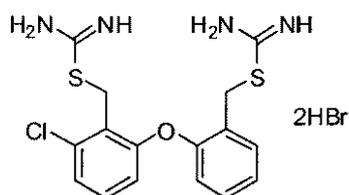
【 0 4 9 1 】

(実 施 例 2 . 1 7)

(2 - [2 - ({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 3 - ク ロ ロ フ ェ ノ キ シ] ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

【 0 4 9 2 】

【 化 7 3 】



30

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに2-(プロモメチル)-1-(2-(プロモメチル)フェノキシ)-3-クロロベンゼンを用い、2-[2-({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 3 - ク ロ ロ フ ェ ノ キ シ] ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 を 無 色 固 体 と し て 収 率 9 3 % で 得 た。mp 1 5 0 - 1 5 2 ; ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 6 0 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 2 2 (m , 4 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) , 4 . 5 8 (s , 2 H) ; ¹³C NMR (7 5 M H z , C D ₃ O D) 1 7 2 . 5 , 1 7 2 . 2 , 1 5 7 . 7 , 1 5 5 . 7 , 1 3 7 . 0 , 1 3 2 . 9 , 1 3 2 . 2 , 1 3 1 . 9 , 1 2 6 . 5 , 1 2 6 . 3 , 1 2 6 . 2 , 1 2 4 . 2 , 1 2 0 . 2 , 1 1 7 . 6 , 3 1 . 8 , 2 9 . 6 ; MS (ES +) m / z 3 8 1 . 2 (M + 1) 。

40

【 0 4 9 3 】

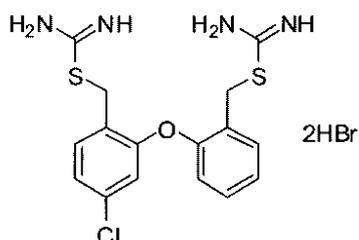
50

(実施例 2 . 1 8)

(2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ]
ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 9 4 】

【 化 7 4 】



10

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 1 - (プロモメチル) - 2 - (2 - (プロモメチル) フェノキシ) - 4 - クロロベンゼンを用い、2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率 7 4 % で得た。mp > 2 2 0 ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , CD_3OD) 7 . 6 3 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 2 8 (dd , $J = 7 . 8 , 7 . 8$ Hz , 1 H) , 7 . 2 1 (dd , $J = 8 . 1 , 1 . 5$ Hz , 1 H) , 6 . 9 8 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 6 . 8 1 (d , $J = 1 . 5$ Hz , 1 H) , 4 . 5 9 (s , 2 H) , 4 . 5 6 (s , 2 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 MHz , CD_3OD) 1 7 2 . 3 , 1 7 2 . 2 , 1 5 7 . 2 , 1 5 5 . 4 , 1 3 6 . 8 , 1 3 3 . 7 , 1 3 2 . 9 , 1 3 2 . 0 , 1 2 6 . 7 , 1 2 6 . 5 , 1 2 5 . 4 , 1 2 4 . 9 , 1 2 0 . 3 , 1 1 9 . 0 , 3 1 . 7 , 3 1 . 4 ; MS (ES +) m / z 3 8 1 . 2 (M + 1) 。

20

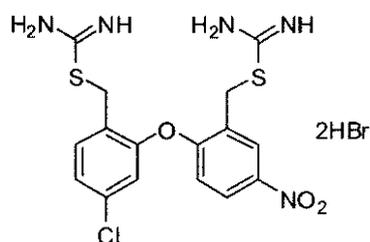
【 0 4 9 5 】

(実施例 2 . 1 9)

(2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ]
- 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【 0 4 9 6 】

【 化 7 5 】



40

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 1 - (プロモメチル) - 2 - (2 - (プロモメチル) - 4 - ニトロフェノキシ) - 4 - クロロベンゼンを用い、2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 5 - クロロフェノキシ] - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率 8 4 % で得た。mp > 2 2 0 ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , CD_3OD) 8 . 5 1 (d , $J = 2 . 7$ Hz , 1 H) , 8 . 2 7 (dd , $J = 9 . 0 , 2 . 7$ Hz , 1 H) , 7 . 6 5 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 1 H) , 7 . 3 7 (dd , $J = 8 . 4 , 2 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 1 9 (d , $J = 2 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 0 1 (d , $J = 9 . 0$ Hz , 1 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 4 . 5 6 (s , 2 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 MHz , CD_3OD) 1 7 1 . 7 , 1 6 1

50

. 2 , 1 5 5 . 1 , 1 4 4 . 9 , 1 3 7 . 1 , 1 3 4 . 1 , 1 2 7 . 8 , 1 2 7 . 5 , 1 2 7 . 4 , 1 2 7 . 3 , 1 2 6 . 6 , 1 2 1 . 8 , 1 1 8 . 1 , 3 1 . 4 , 3 1 . 2 ; M S (E S +) m / z 4 2 6 . 2 (M + 1) , 4 2 8 . 2 (M + 1) 。

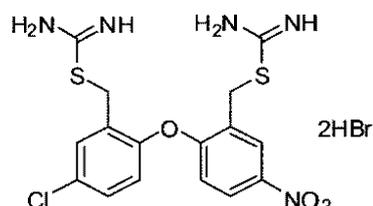
【 0 4 9 7 】

(実 施 例 2 . 2 0)

(2 - [2 - ({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 4 - ク ロ ロ フ ェ ノ キ シ] - 5 - ニ ト ロ ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

【 0 4 9 8 】

【 化 7 6 】



10

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 2 - (プロモメチル) - 1 - (2 - (プロモメチル) - 4 - クロロフェノキシ) - 4 - ニトロベンゼンを用い、2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - クロロフェノキシ] - 5 - ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を無色固体として収率 9 1 % で得た。mp > 2 2 0 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8 . 5 1 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (s , 2 H) ; ¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D ₃ O D) 1 7 1 . 7 , 1 7 1 . 6 , 1 6 1 . 5 , 1 5 3 . 1 , 1 4 4 . 7 , 1 3 2 . 6 , 1 3 2 . 2 , 1 3 2 . 0 , 1 2 9 . 9 , 1 2 7 . 8 , 1 2 7 . 3 , 1 2 3 . 3 , 1 1 7 . 9 , 3 1 . 4 , 3 1 . 3 ; M S (E S +) m / z 4 2 6 . 2 (M + 1) , 4 2 8 . 2 (M + 1) 。

20

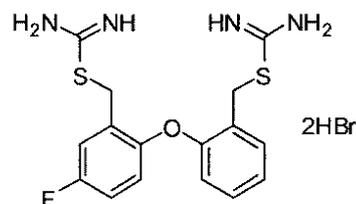
【 0 4 9 9 】

(実 施 例 2 . 2 1)

(2 - [2 - ({ [ア ミ ノ (イ ミ ノ) メ チ ル] チ オ } メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ノ キ シ] ベ ン ジ ル イ ミ ド チ オ カ ル バ メ ー ト 二 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

【 0 5 0 0 】

【 化 7 7 】



40

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス (2 - (プロモメチル) - 4 - フルオロフェニル) スルファンの代わりに 2 - (プロモメチル) - 1 - (2 - (プロモメチル) フェノキシ) - 4 - フルオロベンゼンを用い、2 - [2 - ({ [アミノ (イミノ) メチル] チオ } メチル) - 4 - フルオロフェノキシ] ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩を収率 8 7 % で得た。mp > 2 2 0 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 0 - 8 . 9 0 (b r s , 8 H) , 7 . 5 7 (d d , J = 7 . 5 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 9 . 0 , 3 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 1 5 (m , 3 H) , 6 . 9 0 (d d , J = 9 . 0 , 4 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 0

50

- テトライルテトラキス(メチレン)テトラカルバムイミドチオエート四臭化水素酸塩を、微細な無色粉末として収率53%で得た。mp 233 - 235 (エタノール/アセトニトリル); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (br s, 16H), 7.69 - 7.55 (m, 6H), 4.06 (s, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 168.9, 135.9, 133.5, 130.6, 129.9, 33.4; MS (ES+) m/z 507.2 (M+1)。

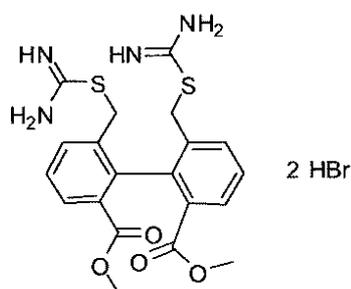
【0505】

(実施例2.24)

(6,6'-ビス(カルバムイミドイルチオメチル)ピフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチル二臭化水素酸塩の合成)

【0506】

【化80】



実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに6,6'-ビス(プロモメチル)ピフェニル-2,2'-ジカルボキシレート(Mislowら、J. Am. Chem. Soc. 1964; 86(9):1710-1733にしたがって調製)を用い、6,6'-ビス(カルバムイミドイルチオメチル)ピフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチル二臭化水素酸塩を無色固体として収率93%で得た。mp 222 - 225 (エタノール/t-ブチルメチルエーテル); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.93 (br s, 8H), 8.00 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 169.1, 165.8, 139.4, 134.5, 132.6, 130.2, 129.9, 128.6, 51.9, 33.2; MS (ES+) m/z 447.2 (M+1)。

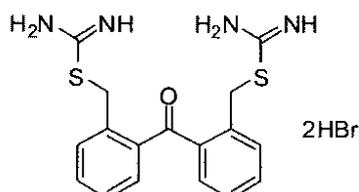
【0507】

(実施例2.25)

(2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩の合成)

【0508】

【化81】



実施例2に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりにビス(2-(プロモメチル)フェニル)メタノンを用い、2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩を無色固体として収率40%で得た。mp 23

10

20

30

40

50

9 - 2 4 0 (d e c .) ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 2 1 (b r s , 4 H) , 9 . 0 4 (b r s , 4 H) , 7 . 6 3 (m , 4 H) , 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 4 H) ; ^{13}C NMR (7 5 M H z , D M S O - d ₆) 1 9 9 . 1 , 1 6 9 . 5 , 1 3 7 . 5 , 1 3 5 . 9 , 1 3 3 . 1 , 1 3 2 . 3 , 1 3 1 . 9 , 1 2 8 . 7 , 3 2 ; MS (E S +) m / z 3 5 9 . 2 (M + 1) 。

【 0 5 0 9 】

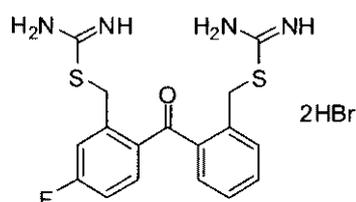
(実 施 例 2 . 2 6)

(2 - (6 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) フ ェ ニ ル) カ ル ボ ニ ル - 1 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) - 5 - フ ル オ ロ ベ ン ゼ ン ニ 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

10

【 0 5 1 0 】

【 化 8 2 】



実 施 例 2 に 記 載 の 手 順 に 従 い 、 重 要 な 改 変 で は な い が 、 ビ ス (2 - (プ ロ モ メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ス ル フ ァ ン の 代 わ り に (2 - (プ ロ モ メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) (2 - (プ ロ モ メ チ ル) フ ェ ニ ル) メ タ ノ ン を 用 い 、 2 - (6 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) フ ェ ニ ル) カ ル ボ ニ ル - 1 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) - 5 - フ ル オ ロ ベ ン ゼ ン ニ 臭 化 水 素 酸 塩 を 無 色 固 体 と し て 収 率 3 7 % で 得 た 。 m p > 2 5 0 ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 3 5 - 9 . 8 5 (m , 8 H) , 7 . 7 2 - 7 . 5 9 (m , 3 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 2 8 (m , 3 H) , 4 . 7 1 (s , 2 H) , 4 . 6 6 (s , 2 H) ; ^{13}C NMR (7 5 M H z , D M S O - d ₆) 1 9 7 . 9 , 1 6 9 . 5 , 1 6 9 . 3 , 1 3 9 . 9 (d , J _{C - F} = 8 . 5 H z) , 1 3 7 . 5 , 1 3 5 . 8 , 1 3 5 . 5 (d , J _{C - F} = 9 . 5 H z) , 1 3 3 . 9 , (d , J _{C - F} = 3 . 0 H z) , 1 3 3 . 0 , 1 3 2 . 1 , 1 3 1 . 8 , 1 2 8 . 7 , 1 1 9 . 0 (d , J _{C - F} = 2 3 . 1 H z) , 1 1 5 . 5 (d , J _{C - F} = 2 1 . 4 H z) , 3 2 . 8 , 3 2 . 5 ; MS (E S +) m / z 3 7 7 . 2 (M + 1) 。

20

30

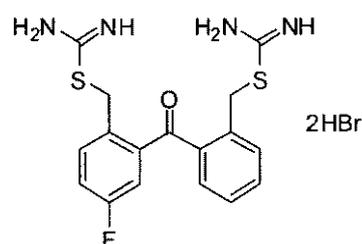
【 0 5 1 1 】

(実 施 例 2 . 2 7)

(2 - (6 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) フ ェ ニ ル) カ ル ボ ニ ル - 1 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ ベ ン ゼ ン ニ 臭 化 水 素 酸 塩 の 合 成)

【 0 5 1 2 】

【 化 8 3 】



40

実 施 例 2 に 記 載 の 手 順 に 従 い 、 重 要 な 改 変 で は な い が 、 ビ ス (2 - (プ ロ モ メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ス ル フ ァ ン の 代 わ り に (2 - (プ ロ モ メ チ ル) - 5 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) (2 - (プ ロ モ メ チ ル) フ ェ ニ ル) メ タ ノ ン を 用 い 、 2 - (6 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) フ ェ ニ ル) カ ル ボ ニ ル - 1 - (ア ミ ジ ノ チ オ メ チ ル) - 4 - フ ル オ ロ ベ ン ゼ ン ニ

50

臭化水素酸塩を無色固体として収率 58% で得た。mp > 250 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9.31 - 8.91 (m, 8H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 197.7, 169.4, 169.3, 164.1, 161.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 139.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.2$ Hz), 136.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 134.2, 134.1, 133.5, 132.7, 131.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 128.8, 119.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 118.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz), 33.0, 32.1; MS (ES+) m/z 377.2 (M+1)。

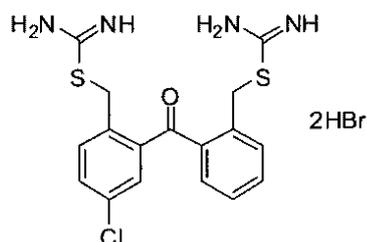
【0513】

(実施例 2.28)

(2-(6-(アミノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミノチオメチル))-4-クロロベンゼン二臭化水素酸塩の合成)

【0514】

【化84】



実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに(2-(プロモメチル)-5-クロロフェニル)(2-(プロモメチル)フェニル)メタノンを用い、2-(6-(アミノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミノチオメチル)-4-クロロベンゼン二臭化水素酸塩を無色固体として収率 68% で得た。mp > 250 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9.36 - 9.04 (m, 8H), 7.80 - 7.67 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) 97.6, 169.5, 169.2, 139.5, 136.5, 136.4, 134.6, 133.6, 133.5, 133.1, 132.7, 132.6, 131.9, 131.2, 128.8, 33.0, 32.2; MS (ES+) m/z 393.1 (M+1)。

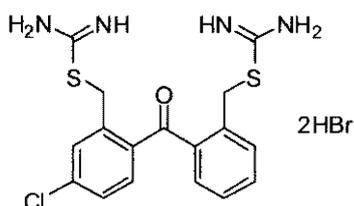
【0515】

(実施例 2.29)

(2-(6-(アミノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミノチオメチル))-5-クロロベンゼン二臭化水素酸塩の合成)

【0516】

【化85】



10

20

30

40

50

実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに(2-(プロモメチル)-4-クロロフェニル)(2-(プロモメチル)フェニル)メタノンを用い、2-(6-(アミノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミノチオメチル)-5-クロロベンゼン二臭化水素酸塩を無色固体として収率16%で得た。mp > 250 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.24-8.92 (m, 8H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 4.62 (s, 4H); (75 MHz, DMSO-d₆) 198.1, 169.4, 169.2, 138.6, 137.4, 137.1, 136.1, 136.0, 134.2, 133.2, 132.3, 131.8, 131.4, 128.7, 128.6, 32.8, 32.4; MS (ES+) m/z 393.2 (M+1)。

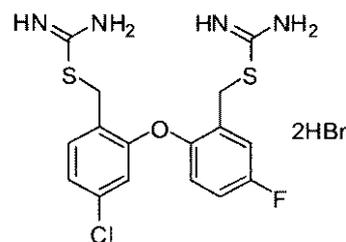
【0517】

(実施例 2.30)

(2-[2-({[アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル)-5-クロロフェノキシ]-5-フルオロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩の合成)

【0518】

【化86】



実施例 2 に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、ビス(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)スルファンの代わりに1-(プロモメチル)-2-(2-(プロモメチル)-4-フルオロフェノキシ)-4-クロロベンゼンを用い、2-(6-(アミノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミノチオメチル)-5-クロロベンゼン二臭化水素酸塩を無色固体として収率93%で得た。mp > 220 ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.39-7.25 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 169.5, 168.9, 158.6 (d, J_{C-F} = 92.5 Hz), 155.0, 148.6 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz), 134.1, 129.3, 126.1 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz), 123.2, 120.9, 119.5 (d, J_{C-F} = 8.7 Hz), 116.1 (d, J_{C-F} = 24.5 Hz), 115.4 (d, J_{C-F} = 23.6 Hz), 114.1, 28.5, 26.6; MS (ES+) m/z 399.2 (M+1), 401.2 (M+1)。

【0519】

(実施例 3)

(2-(6-(アミノアミノ)チオメチル)フェニル)チオ-1-(アミノアミノ)チオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩の合成)

【0520】

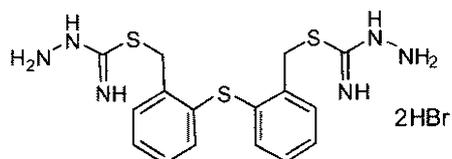
10

20

30

40

【化 8 7】



ビス(2-(プロモメチル)フェニル)スルファン(0.74 g、2.00 mmol)のエタノール(24 mL)溶液に、チオセミカルバジド(0.37 g、4.08 mmol)を加えた。混合物を80℃で1時間維持し、周囲温度まで冷却した。エタノールを減圧下で除去した。沈澱を減圧下80℃で16時間乾燥させ、2-(6-(アミノアミジノ)チオメチル)フェニル)チオ-1-(アミノアミジノ)チオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩を無色固体として収率80%で得た(0.64 g)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.82(m, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.29-7.20(m, 4H), 7.07-7.04(m, 2H), 4.50(s, 4H); ¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆) 165.1, 136.6, 135.0, 133.1, 131.4, 130.0, 128.7, 33.7; MS(ES+) m/z 393.1(M+1)。

10

【0521】

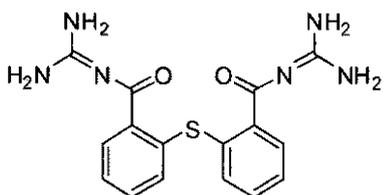
(実施例4)

(2,2'-チオビス(N-(ジアミノメチレン)ベンズアミド)の合成)

20

【0522】

【化 8 8】



2,2'-チオジ安息香酸(0.55 g、2.00 mmol)およびN-メチルホルホルン(0.48 mL、4.4 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液を氷冷却し、これにクロロギ酸イソブチル(0.52 mL、4.0 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物に、塩酸グアニジン(0.95 g、10 mmol)およびナトリウムメトキシド(0.54 g、10.00 mmol)から作成したグアニジン(0.59 g、10 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)と混合したものを周囲温度で加えた。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=4/1)で精製し、2,2'-チオビス(N-(ジアミノメチレン)ベンズアミド)を無色固体として収率8%で得た(0.055 g)。mp > 220℃; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 7.78-7.70(m, 2H), 7.58-7.35(m, 6H); ¹³C NMR(75 MHz, CD₃OD) 170.1, 156.8, 136.8, 136.2, 134.9, 134.0, 130.1, 129.2; MS(ES+) m/z 357.3(M+1)。

30

40

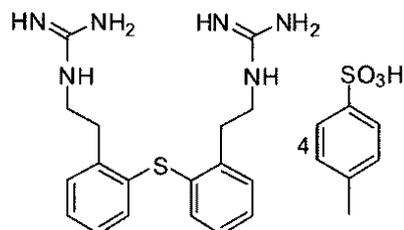
【0523】

(実施例5)

(1-(2-(2-(グアニジノメチル)フェニルチオ)ベンジル)グアニジン(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)の合成)

【0524】

【化 8 9】



1 - (2 - アミノエチル) - 2 - ((6 - (2 - アミノエチル) フェニル) チオ) ベンゼン二塩酸塩 (0 . 3 5 g 、 1 . 0 m m o l) および 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - ジカルボキシミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩 (A . K a t r i z s k y ら、 S y n t h . C o m m u n . 1 9 9 5 ; 2 5 (8) : 1 1 7 3 - 1 1 8 6 にしたがって調製) (0 . 6 7 g 、 2 . 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) と混合し、これに周囲温度でジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 0 m L 、 4 . 0 0 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール = 4 / 1) で精製し、1 - (2 - (2 - (グアニジノメチル) フェニルチオ) ベンジル) グアニジン (4 - メチルベンゼンスルホン酸塩) を無色固体として収率 2 % で得た (0 . 0 4 g) 。 mp > 2 0 0 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 6 9 (d , J = 8 . 1 H z , 8 H) , 7 . 3 8 - 7 . 0 3 (m , 1 6 H) , 3 . 4 5 (t , J = 6 . 6 H z , 4 H) , 3 . 0 4 (t , J = 6 . 6 H z , 4 H) , 2 . 3 6 (s , 1 2 H) ; ¹³ C N M R (7 5 M H z , C D ₃ O D) 1 5 8 . 6 , 1 4 3 . 3 , 1 4 1 . 9 , 1 3 9 . 9 , 1 3 5 . 7 , 1 3 3 . 2 , 1 3 1 . 7 , 1 2 9 . 9 , 1 2 9 . 2 , 1 2 9 . 1 , 1 2 6 . 9 , 4 2 . 7 , 3 4 . 1 , 2 1 . 3 ; M S (E S +) m / z 3 5 7 . 3 (M + 1) 。

10

20

【 0 5 2 5 】

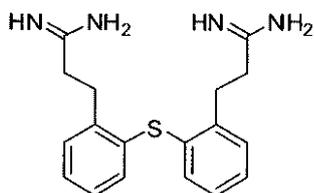
(実施例 6)

(2 - (6 - (2 - アミノエチル) フェニル) チオ - 1 - (2 - アミノエチル) ベンゼンの合成)

【 0 5 2 6 】

【化 9 0】

30



塩化アンモニウム (0 . 2 2 g 、 4 . 1 0 m m o l) をトルエン (5 . 0 m L) 中で攪拌して懸濁させ、これにトリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (2 . 0 M 溶液 2 . 0 5 m L 、 4 . 1 0 m m o l) を 0 で加えた。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで 2 - (6 - (2 - シアノエチル) フェニル) チオ - 1 - (2 - シアノエチル) ベンゼン (0 . 1 2 g 、 0 . 4 1 m m o l) を加えた。混合物を 1 1 0 で 1 6 時間攪拌し、クロロホルムおよびシリカゲルの混合物に注いだ。この混合物を濾過し、固体パッドをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で乾燥し、残渣を i s o - プロパノールおよびアセトンの混合溶液 (2 0 m L / 5 m L) に溶解した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、減圧下で乾燥し、2 - (6 - (2 - アミノエチル) フェニル) チオ - 1 - (2 - アミノエチル) ベンゼンを無色固体として収率 8 2 % で得た (0 . 1 1 g) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 4 1 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 3 H z , 2 H) , 7 . 3 0 (d d d , J = 7 . 6 , 7 . 6 , 1 . 3 H z , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , J = 7 . 6 , 7 . 6 , 1 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 7 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 3 H z , 2 H) , 3 . 2 2 (t

40

50

, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 4 H), 2.86 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 4 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 172.0, 140.7, 135.4, 133.2, 131.1, 129.3, 129.2, 34.1, 31.8; MS (ES+) m/z 327.3 ($M+1$).

【0527】

(実施例6.1)

(2-(6-(アミノメチル)フェニル)チオ-1-(アミノメチル)ベンゼンの合成)

【0528】

【化91】

10



実施例6に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、2-(6-(2-シアノエチル)フェニル)チオ-1-(2-シアノエチル)ベンゼンの代わりに2-(6-(シアノメチル)フェニル)チオ-1-(シアノメチル)ベンゼンを用い、2-(6-(アミノメチル)フェニル)チオ-1-(アミノメチル)ベンゼンを無色固体として収率90%で得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.53-7.32 (m, 6 H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 2 H), 4.08 (s, 4 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 170.9, 135.8, 134.3, 133.6, 132.5, 130.9, 130.0, 37.8; MS (ES+) m/z 299.3 ($M+1$).

20

【0529】

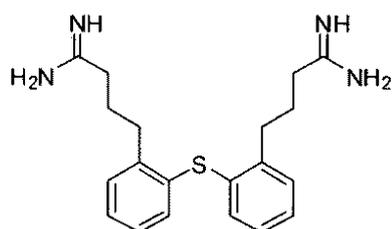
(実施例6.2)

(2-(6-(3-アミノプロピル)フェニル)チオ-1-(3-アミノプロピル)ベンゼンの合成)

【0530】

【化92】

30



実施例6に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、2-(6-(2-シアノエチル)フェニル)チオ-1-(2-シアノエチル)ベンゼンの代わりに2-(6-(3-シアノプロピル)フェニル)チオ-1-(3-シアノプロピル)ベンゼンを用い、2-(6-(3-アミノプロピル)フェニル)チオ-1-(3-アミノプロピル)ベンゼンを無色固体として収率67%で得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.34 (dd, $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.27 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.16 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.05 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.89 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4 H), 2.54 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4 H), 2.10-1.96 (m, 4 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 172.8, 142.6, 135.4, 133.1, 131.2, 129.0, 128.7, 34.1, 33.3, 28.9; MS (ES+) m/z

40

50

344.4 (M + 1)。

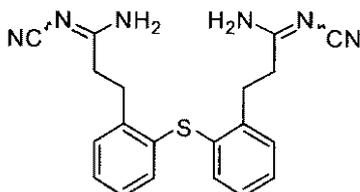
【0531】

(実施例7)

(2-(6-(2-(シアノアミジノ)エチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノアミジノ)エチル)ベンゼンの合成)

【0532】

【化93】



10

2-(6-(2-(シアノエチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノエチル)ベンゼン (0.35 g、1.20 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を、0 で乾燥塩化水素ガスで飽和状態にした。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、溶液を冷たい炭酸カリウム溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し (30 mL x 3回)、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、シアンアミド (0.25 g、6.00 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、2/1) で精製し、2-(6-(2-(シアノアミジノ)エチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノアミジノ)エチル)ベンゼンを無色固体として収率57%で得た (0.26 g)。mp 188 - 190 ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.17 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.09 (br, 4H), 2.94 - 2.61 (br, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 141.6, 135.5, 133.1, 131.2, 129.0, 128.9, 36.5, 32.1; MS (ES+) m/z 377.3 (M + 1)。

20

30

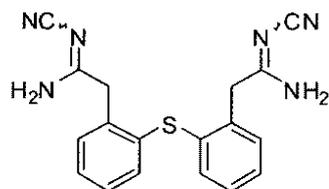
【0533】

(実施例7.1)

(2-(6-(2-(シアノアミジノ)メチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノアミジノ)メチル)ベンゼンの合成)

【0534】

【化94】



40

実施例7に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、2-(6-(2-(シアノエチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノエチル)ベンゼンの代わりに2-(6-(シアノメチル)フェニル)チオ-1-(シアノメチル)ベンゼンを用い、2-(6-(2-(シアノアミジノ)メチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノアミジノ)メチル)ベンゼンを無色固体として収率9%で得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.26 (ddd, J = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.96 (br, 4H); MS (ES+) m/z 349.3 (M + 1)。

50

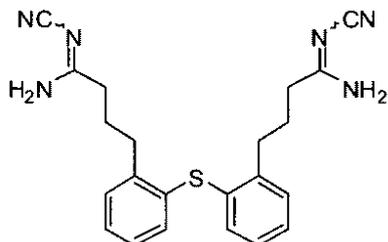
【0535】

(実施例7.2)

(2-(6-(3-(シアノアミノ)プロピル)フェニル)チオ-1-(3-(シアノアミノ)プロピル)ベンゼンの合成)

【0536】

【化95】



10

実施例7に記載の手順に従い、重要な改変ではないが、2-(6-(2-シアノエチル)フェニル)チオ-1-(2-シアノエチル)ベンゼンの代わりに2-(6-(3-シアノプロピル)フェニル)チオ-1-(3-シアノプロピル)ベンゼンを用い、2-(6-(3-(シアノアミノ)プロピル)フェニル)チオ-1-(3-(シアノアミノ)プロピル)ベンゼンを無色固体として収率22%で得た。mp 155-157; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.31 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.6, 2H), 7.04 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.9 Hz, 4H), 2.65-2.34 (br, 4H), 2.00 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 143.1, 135.6, 133.1, 131.1, 128.8, 128.4, 35.5, 34.4, 28.9; MS (ES+) m/z 405.3 (M+1)。

20

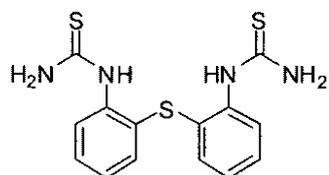
【0537】

(実施例8)

(1,1'-(2,2'-チオビス(2,1-フェニレン))ジチオウレアの合成)

【0538】

【化96】



30

A. 2,2'-チオジアニリン(0.43 g、2.00 mmol)およびベンゾイルイソチオシアネート(0.65 g、4.00 mmol)をアセトン(15.0 mL)中で混合し、周囲温度で1時間攪拌した。白色沈殿を集め、風乾し、N,N'-(2,2'-チオビス(2,1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(チオキソメチレン)ジベンズアミドを収率94%で得た(1.04 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.40 (s, 2H), 11.39-11.03 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 4H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.95 (d, J=5.5 Hz, 4H); MS (ES+) m/z 543.1 (M+1)。

40

【0539】

B. N,N'-(2,2'-チオビス(2,1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(チオキソメチレン)ジベンズアミド(0.88 g、1.61 mmol)の懸濁物を攪拌し、水酸化ナトリウム(0.3 g)の水(15.0 mL)溶液を加えた。混合物を60で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、1,1'-(2,2'-チオビス(2,1-フェニレン))ジチオウレアを無色固体

50

として収率75%で得た(0.41g)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.20(s, 2H), 7.57-7.47(m, 2H), 7.34-7.18(m, 4H), 7.17-7.01(m, 6H); MS(ES+) m/z 335.1(M+1)。

【0540】

(実施例9)

上述のものと類似した様式で、適切に置換された出発物質を利用し、本発明の以下の化合物を調製した。

【0541】

2-(2'-カルバムイミドイルスルファニルメチル-ピフェニル-2-イルメチル)-イソチオウレア;

2-[2-({[アミノ(イミノ)メチル]チオ}メチル)-5-クロロフェノキシ]-5-フルオロベンジルイミドチオカルバメート; および

4,4-ジイソチオウレアベンゾフェノン。

【0542】

(生物学的アッセイ)

本発明の化合物の活性を試験する種々の技術は、当該技術分野で既知である。本明細書に記載の発明をより完全に理解するために、以下に生物学的アッセイについて記載する。これらの実施例は、単に例示のために記載するものであり、本発明をいかなる様式にも限定するものではないことは、理解されるべきである。

【0543】

(生物学に関する実施例1)

(DMT1活性アッセイ(in vitroアッセイ))

この実施例は、内因性または組み換え由来の細胞で安定に発現するDMT1に対し、試験薬剤を試験し、プロファイリングするin vitroアッセイを開示する。このアッセイは、DMT1を過剰に発現する安定な細胞株、または内因性DMT1を発現する腸細胞および腸組織を使用してもよい。DMT1を発現する他の細胞種でDMT1の機能を評価することもできる。最も関連性が高いのは、赤血球(例えば、K562細胞)または肝細胞(例えば、HepG3)である。

【0544】

DMT1の機能は、鉄フルオロフォア(例えば、カルセイン)の蛍光変化の監視、放射能標識された鉄(⁵⁵Feまたは⁵⁹Fe)の取り込み量の監視を含む、多くの様式で評価することができる(Picardら、J. Biol. Chem., 2000, 275(46):35738-45およびWetliら、Chem. Biol., 2006年9月; 13(9):965-72)か、または、細胞または組織への鉄および他の金属の流れまたは移動を、標準的な電気生理学的技術で評価することによって評価することができる(Gunshinら、Nature, 1997, 388(6641):482-8)。

【0545】

上述のアッセイの改変は、インキュベーション時間の改変、細胞および組織の鉄状態の改変(化学キレート剤によって調節可能、または鉄欠乏症の動物から得ることが可能)を含み、検出される金属カチオンおよび反応pHは、一般的に、当業者に既知の従来技術によって作り出すことができる。

【0546】

(生物学に関する実施例2)

(鉄障害を治療するin vivoアッセイ)

この試験では、本発明の化合物が、ラットの十二指腸での第一鉄取り込みを遮断する効力について測定する。動物に鉄が不足した食事を3週間与えることによって、動物を鉄欠乏状態にしておく。この動物では、鉄飽和度およびトランスフェリン飽和度が著しく下がっている。鉄欠乏症の結果、十二指腸でのDMT1発現量は高い状態に調節されている。試験動物に、第一鉄を1mg/kg経口ボラス投与し(すなわち「鉄チャレンジ試験」

10

20

30

40

50

)、チャレンジ1時間前の血清鉄濃度に比べ、濃度が20倍になっている。鉄チャレンジ1時間前に試験動物に化合物を投与すると、鉄チャレンジ1時間後の血清鉄濃度はかなり低下していることがわかった。本発明の化合物は、30 mg / Kg ~ 0.1 mg / Kg の範囲で有効であることが示された。

【0547】

本発明の代表的な化合物は、上述のアッセイで試験する場合、以下の表1に示すようなIC₅₀ (nM) 活性レベルを示した。ここで、「A」は、IC₅₀ 活性レベルが1 nM ~ 10 nMであることを指し、「B」は、IC₅₀ 活性レベルが10 nM ~ 100 nMであることを指し、「C」は、IC₅₀ 活性レベルが100 nM ~ 1.0 μMであることを指し、「D」は、IC₅₀ 活性レベルが1.0 μM以上であることを指す。表1に記載の実施例番号は、本明細書中の実施例番号と対応している。

10

【0548】

【表 1 - 1】

表1

| 実施例番号 | 化合物名 | IC ₅₀ 活性レベル |
|-------|--|------------------------|
| 1 | 2-(1-[2-[2-(1-カルバムイミドイルスルファニルエチル)フェノキシ]-フェニル]エチル)-イソチオウレア | D |
| 1. 1 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 2 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 3 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-メチルフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 4 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-メトキシフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 5 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-メチルフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 6 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-メトキシフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 7 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-クロロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 8 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-6-メチルフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 9 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4, 5-ジフルオロフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 10 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-メチルフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 11 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-クロロフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 12 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-フルオロフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |
| 1. 13 | 2-[2-(1-カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン-2-イルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 14 | 2-[2-(1-カルバムイミドイルスルファニルメチルナフタレン-2-イルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 1. 15 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-フルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレア二臭化水素酸塩 | C |

10

20

30

40

【 0 5 4 9 】

【表 1 - 2】

| 実施例番号 | 化合物名 | IC ₅₀ 活性レベル |
|-------|---|------------------------|
| 1. 16 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4, 5-ジフルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 1. 17 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-3-ニトロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 18 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 19 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-5-アミノベンジル]-イソチオウレア三臭化水素酸塩 | C |
| 1. 20 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-クロロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 1. 21 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-5-エチルアミノベンジル]イソチオウレア三臭化水素酸塩 | D |
| 1. 22 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-クロロフェニルスルファニル)-5-クロロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 23 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルエチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 1. 24 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルエチル-4-クロロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 1. 25 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルエチルフェニルスルファニル)-ベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 26 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-5-クロロベンジル]-イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 1. 27 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 28 | 2, 2'-[メチラザンジイル]ビス(2, 1-フェニレン)ビス(メチレン)ジカルバムイミドチオエート三臭化水素酸塩 | C |
| 1. 29 | 2-[2-(2-メチルカルバムイミドイルスルファニルメチルフェニル-スルファニル)ベンジル]-メチルイソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 1. 30 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-(メチルスルホニル)ベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |

10

20

30

40

【 0 5 5 0 】

【表 1 - 3】

| 実施例番号 | 化合物名 | IC ₅₀ 活性レベル |
|-------|---|------------------------|
| 1. 31 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルファニル)ベンジル]-イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 2 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルファニル)-5-フルオロベンジル]-イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 2. 1 | 2-[[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェニル]チオ]-5-ニトロベンジルイミドチオカルバメートニ臭化水素酸塩 | B |
| 2. 2 | 2-([2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル]チオ)-5-フルオロベンジルイミドチオカルバメートニ臭化水素酸塩 | C |
| 2. 3 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェニルスルホニル)ベンジル]-イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 2. 4 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェニルスルホニル)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 2. 5 | (4-[[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェニル]チオ]-3-チエニル)メチルイミドチオカルバメートニ塩酸塩 | C |
| 2. 6 | (2-[[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェニル]チオ]-3-チエニル)メチルイミドチオカルバメートニ塩酸塩 | D |
| 2. 7 | 2-[[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェニル]チオ]-4-(メチルスルホニル)ベンジルイミドチオカルバメートニ塩酸塩 | D |
| 2. 8 | 2-[[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-クロロフェニル]チオ]-5-シアノベンジルイミドチオカルバメートニ臭化水素酸塩 | D |
| 2. 9 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-5-クロロフェノキシ]-4-ニトロベンジルイミドチオカルバメートニ臭化水素酸塩 | D |
| 2. 10 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-3-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | D |
| 2. 11 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 2. 12 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-5-フルオロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |
| 2. 13 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチル-4-フルオロフェノキシ)-5-フルオロベンジル]イソチオウレアニ臭化水素酸塩 | C |

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

【表 1 - 4】

| 実施例番号 | 化合物名 | IC ₅₀ 活性レベル |
|-------|---|------------------------|
| 2. 14 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェノキシ]-5-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | C |
| 2. 15 | 2-[2-(2-カルバムイミドイルスルファニルメチルフェノキシ)ベンジル]-イソチオウレア二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 16 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-クロロフェノキシ]ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 17 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-3-クロロフェノキシ]ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 18 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-5-クロロフェノキシ]ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 19 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-5-クロロフェノキシ]-5-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 20 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-クロロフェノキシ]-5-ニトロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 21 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-4-フルオロフェノキシ]ベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | C |
| 2. 23 | ピフェニル-2, 2'-6, 6'-テトライルテトラキス(メチレン)テトラカルバムイミドチオエート四臭化水素酸塩 | D |
| 2. 24 | 6, 6'-ビス(カルバムイミドイルチオメチル)ピフェニル-2, 2'-ジカルボン酸ジメチル二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 25 | 2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩 | C |
| 2. 26 | 2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)-5-フルオロベンゼン二臭化水素酸塩 | C |
| 2. 27 | 2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)-4-フルオロベンゼン二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 28 | 2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)-4-クロロベンゼン二臭化水素酸塩二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 29 | 2-(6-(アミジノチオメチル)フェニル)カルボニル-1-(アミジノチオメチル)-5-クロロベンゼン二臭化水素酸塩 | D |
| 2. 30 | 2-[2-([アミノ(イミノ)メチル]チオ)メチル)-5-クロロフェノキシ]-5-フルオロベンジルイミドチオカルバメート二臭化水素酸塩 | C |
| 3 | 2-(6-(アミノアミジノ)チオメチル)フェニル)チオ-1-(アミノアミジノ)チオメチル)ベンゼン二臭化水素酸塩 | D |
| 5 | 1-(2-(2-(グアニジノメチル)フェニルチオ)ベンジル)グアニジン(4-メチルベンゼンスルホン酸塩) | D |
| 6 | 2-(6-(2-アミジノエチル)フェニル)チオ-1-(2-アミジノエチル)ベンゼン | D |
| 6. 1 | 2-(6-(アミジノメチル)フェニル)チオ-1-(アミジノメチル)ベンゼン | D |

10

20

30

40

【 0 5 5 2 】

【表 1 - 5】

| 実施例番号 | 化合物名 | IC ₅₀ 活性レベル |
|-------|---|------------------------|
| 6. 2 | 2-(6-(3-アミジノプロピル)フェニル)チオ-1-(3-アミジノプロピル)ベンゼン | D |
| 7 | 2-(6-(2-(シアノアミジノ)エチル)フェニル)チオ-1-(2-(シアノアミジノ)エチル)ベンゼン | D |
| 7. 1 | 2-(6-((シアノアミジノ)メチル)フェニル)チオ-1-((シアノアミジノ)メチル)ベンゼン | D |
| 7. 2 | 2-(6-(3-(シアノアミジノ)プロピル)フェニル)チオ-1-(3-(シアノアミジノ)プロピル)ベンゼン | D |
| 8 | 1, 1'- (2, 2'-チオビス(2, 1-フェニレン))ジチオウレア | D |
| 9 | 2-(2'-カルバムイミドイルスルファニルメチル-ピフェニル-2-イルメチル)-イソチオウレア | D |

10

20

このアッセイを変形し、長期間試験に使用することができる。この変形例では、動物に鉄が不足した食事を3週間与えることによって、動物を再び鉄欠乏状態にしておく。次いで、ビヒクルまたは本明細書に記載の化合物を毎日投与しつつ、鉄を十分に含む食事動物に与える。ビヒクルを与えた動物は、13日後に、血清の鉄量および他の鉄に関する指標で測定した場合、鉄状態が回復している。しかし、薬物で処置した動物は、化合物が食事からの鉄の取り込みを遮断するため、この期間では回復しない。両モデルで測定可能な他のパラメータとしては、トランスフェリン飽和度、ヘモグロビン、ヘマトクロット、肝臓の鉄およびフェリチンが挙げられる。もっと詳細なアッセイは、第一鉄のボラス投与に対し、放射能活性金属を使用することを含んでもよい。DMT1によって複数の金属が運ばれることを利用し、DMT1によって取り込まれるカチオンに対し、化合物が特異性を有しているか否かを判断してもよい。

【0553】

鉄過剰状態の遺伝的ラットモデルは、DMT1抑制剤が、成長に伴う鉄のさらなる取り込みを予防するという効力を示す別の形態である。このモデルは、遺伝性ヘモクロマトーシス (Levyら、Blood、1999、94:9-11、1999)、若年性ヘモクロマトーシス (Huangら、J. Clin. Invest.、2005 115:2187-2191)、 α -2-ミクログロブリン (de Sousaら、Immun. Lett.、1994、39:105-111、1994)、サラセミア (Ciavattaら、Proc. Nat. Acad. Sci.、1995、92:9259-9263)、低トランスフェリン血症 (Cravenら、Proc. Nat. Acad. Sci.、1987、U.S.A. 84(10):3457-61) および他の小球性低色素性貧血のような種々のヒト鉄過剰症に適用可能である。

30

40

【0554】

このモデルでは、上述のノックアウト動物を繁殖させ、成長に伴って化合物で処置する。放射性物質による流れ試験によって十二指腸を通るイオン流の減少を測定することによって、または化合物に慢性的に暴露させることによって、血清の鉄量、トランスフェリン飽和度、フェリチンおよび肝臓の鉄量によって判断されるように、鉄の取り込み量が減少するか否かを監視することによって、化合物の効力を評価することができる。このモデルは、上述の鉄のボラス投与またはチャレンジ試験をして使用してもよく、または食事から鉄を吸収させてもよい。適切な場合、輸血による鉄過剰症モデルは、サラセミアの治療で臨床的に行われるように、鉄過剰症を悪化させる目的で、げっ歯類に別の動物から鉄を輸血することによって作り出すことができる。

【0555】

本明細書で参照したあらゆる米国特許、米国特許明細書公報、米国特許明細書、米国以

50

外の特許、米国以外の特許明細書および非特許文献は、内容全体が本明細書に参考として組み込まれる。

【 0 5 5 6 】

上述の発明は、理解を助けるためにいくらか詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲内での特定の変更および改変を行ってもよいことは明らかである。したがって、記載の実施形態は、本発明を制限するものではなく、例示と考えるべきであり、本発明は、本明細書に記載の詳細に限定されず、添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲で改変してもよい。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/057519

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|---|--|-----------------------------------|
| INV. | C07C279/20 A61K31/155 | C07C279/28 A61K31/381 |
| | C07C317/42 A61P7/00 | C07C323/43 |
| | | C07D333/34 |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K C07D A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 01/87829 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; GERICKE ROLF [DE]; BEIER NORBERT [DE]) 22 November 2001 (2001-11-22) claims 7-12; examples 2,4 | 1-3, 13, 14, 35, 36, 38, 61 |
| X | EP 0 787 717 A (HOECHST AG [DE]) 6 August 1997 (1997-08-06) examples 1,2,4 | 1,2,61 |
| X | CAVA, KUCZKOWSKI: "1,1'-Spirobibezocyclobutene from an allenic o-quinomethane intermediate" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 92, 1970, pages 5800-5801, XP002486981 compound 5 | 1, 2, 35-37 |
| | ----- -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report | |
| 4 July 2008 | 18/07/2008 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Pérez Carlón, Raquel | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2008/057519

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-------------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 3 247 035 A (HENDERSON LIONEL A) 19 April 1966 (1966-04-19) claim 5 | 1,2 |
| X | KINSELLA ET AL: "Theoretical proton affinities of alpha1 adrenoceptor ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 5, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 1580-1587, XP005257039 ISSN: 0968-0896 compounds 5-8 | 1,2,13, 14,35, 38,40,61 |
| X | US 2 906 773 A (TRAPP WALTER B) 29 September 1959 (1959-09-29) examples | 1,2,8 |
| X | JP 63 166855 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 11 July 1988 (1988-07-11) table 2 | 1,2,61 |
| X | EP 0 417 751 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 20 March 1991 (1991-03-20) examples 3,7,25,26,32,33,58,73,136 | 1,61 |
| X | FR 1 541 946 A (GEIGY AG J R) 11 October 1968 (1968-10-11) examples 1,2 | 1 |
| X | ISHII ET AL: "Researches on the chemotherapy of protozoal infections" JAPANESE MEDICAL JOURNAL,, vol. 1, 1 January 1948 (1948-01-01), pages 30-51, XP009102052 table 8 | 1,2,13 |
| X | KATSURA, IMOUE, TOMISHI, ITOH, ISHIKAWA, TAKASUGI: "Studies on antiulcer drugs. VI. 4-Furyl-2-guanidinothiazoles and related compounds as potent histamine H2-receptor antagonists" CHEM. PHARM. BULL, 1992, pages 2432-2441, XP001538271 compounds I-27-33 | 1,61 |
| X | US 3 636 109 A (HENNIS HENRY E ET AL) 18 January 1972 (1972-01-18) example 2 | 1,2,61 |
| | ----- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/057519

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>WETLI ET AL: "Small-Molecule Screening Identifies the Selanzal Drug Ebseien as a Potent Inhibitor of DMT1-Mediated Iron Uptake" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY; LONDON, GB, vol. 13, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 965-972, XP005657325 ISSN: 1074-5521 cited in the application the whole document</p> | 1-63 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/057519**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 62, 63.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest.

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/057519

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0187829 | A | 22-11-2001 | AU 5834901 A | 26-11-2001 |
| | | | DE 10024319 A1 | 22-11-2001 |
| EP 0787717 | A | 06-08-1997 | AU 1239097 A | 07-08-1997 |
| | | | BR 9700817 A | 07-07-1998 |
| | | | CA 2196388 A1 | 01-08-1997 |
| | | | CZ 9700271 A3 | 13-05-1998 |
| | | | DE 19603425 A1 | 07-08-1997 |
| | | | HR 970057 A2 | 30-04-1998 |
| | | | HU 9700277 A2 | 28-10-1997 |
| | | | JP 9221465 A | 26-08-1997 |
| | | | NO 970406 A | 01-08-1997 |
| | | | NZ 314145 A | 24-11-1997 |
| | | | PL 317844 A1 | 04-08-1997 |
| | | | SK 12797 A3 | 04-02-1998 |
| | | | TR 9700059 A2 | 21-08-1997 |
| | | | TW 430642 B | 21-04-2001 |
| | | | ZA 9700770 A | 31-07-1997 |
| US 3247035 | A | 19-04-1966 | NONE | |
| US 2906773 | A | 29-09-1959 | NONE | |
| JP 63166855 | A | 11-07-1988 | JP 2055426 C | 23-05-1996 |
| | | | JP 7091260 B | 04-10-1995 |
| EP 0417751 | A | 20-03-1991 | AU 641425 B2 | 23-09-1993 |
| | | | AU 6242190 A | 21-03-1991 |
| | | | CA 2025356 A1 | 16-03-1991 |
| | | | HU 59135 A2 | 28-04-1992 |
| | | | IE 903216 A1 | 27-03-1991 |
| | | | JP 1993240 C | 22-11-1995 |
| | | | JP 3141270 A | 17-06-1991 |
| | | | JP 7030056 B | 05-04-1995 |
| | | | NO 904020 A | 18-03-1991 |
| | | | PT 95317 A | 22-05-1991 |
| FR 1541946 | A | 11-10-1968 | NONE | |
| US 3636109 | A | 18-01-1972 | NONE | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 K 31/235 (2006.01) | A 6 1 K 31/235 | |
| A 6 1 K 31/155 (2006.01) | A 6 1 K 31/155 | |
| A 6 1 P 3/12 (2006.01) | A 6 1 P 3/12 | |
| A 6 1 P 7/06 (2006.01) | A 6 1 P 7/06 | |
| C 0 7 C 335/32 (2006.01) | C 0 7 C 335/32 | |
| C 0 7 C 337/06 (2006.01) | C 0 7 C 337/06 | |
| C 0 7 C 323/62 (2006.01) | C 0 7 C 323/62 | |
| C 0 7 C 323/44 (2006.01) | C 0 7 C 323/44 | |
| C 0 7 C 335/16 (2006.01) | C 0 7 C 335/16 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 チャフィーブ, ミカエル
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 チャッカ, ナガスリー
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 シャデュー, ジャン-ジャック
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 フー, チアンミン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 カンボイ, ラジェンダー
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 コドムル, ヴィシュヌムルティ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 ランギル, ジョナサン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 リュー, シーフエン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 サン, チアンユー
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650
- (72) 発明者 スヴィリドフ, セルゲイ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモア ウェイ 3650

(72)発明者 チャン, チャイホイ
カナダ国 プイ5ジー 4ダブリュー8 プリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウェイ 3650

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZC21
4C206 AA01 AA02 AA03 JA74 KA01 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZC21
4H006 AA01 AA03 AB24 TA04 TB14 TB61 TN10 TN20 TN30 TN40
TN50 TN60 TN90

【要約の続き】

害事象を減らすために、本発明の1つ以上の他の化合物または1つ以上の他の許容される治療を組み合わせた薬物治療、またはその任意の組み合わせを提供する。