

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 8 No. 83 - 08
A.A. 6348
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

403

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00097752 00000001 Folios: 200
Fecha (99B): 2001-03-02 15:24:43
Trámite: 002 PATENTES & 1 REGISTRO/ 229 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00.097.752

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTO DE ANILLO

FUSIONADO Y USO FARMACEUTICO DEL MISMO"

Solicitante: JAPAN TOBACCO INC.

PRESENTACION DE DOCUMENTOS

Yo, MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito presentar a usted los siguientes documentos:

- Copia auténtica del documento de cesión y poder debidamente legalizado, junto con su traducción oficial, en el que consta así mismo la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Sustitución de poder a nombre de MARGARITA CASTELLANOS.
- Copia certificada del documento de prioridad JAPONES No. 369008/1999 de Diciembre 27 de 1999, junto con su traducción simple de carátula y reivindicaciones.

432
404

En consecuencia atentamente solicito a Ud. se anexasen dichos documentos al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención y se continúe con su trámite.

Del Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Consejo Sup. de la Judicatura
Carrera 9ª. No. 93 - 09 - de Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
xgt/4800

22 MAR. 2001

CESSION PODEROS

El (los) suscrito(s) Hiromasa HASHIMOTO, Kenji MIZUTANI y Atsuhito YOSHIDA

en consideración al pago de la suma de _____

(US\$10.-) que he (mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a JAPAN TOBACCO INC.

una compañía constituida de conformidad con las leyes de 1. Japón

con oficinas en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 1058422, JAPON

todos los derechos y títulos sobre la invención denominada "COMPUESTO DE ANILLO FUSIONADO Y USO FARMACEUTICO DEL MISMO"

El CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión que confiere poder especial pero amplio y suficiente cuanto en derecho se requiere a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas domiciliadas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA, para que conjunta o separadamente gestionen ante las competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de Colombia la obtención del correspondiente certificado de patente para dicha invención.

Los apoderados mencionados podrán realizar todos los actos necesarios o convenientes para los fines indicados y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones: a) obtención de patentes de invención, diseños industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción de su traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 11 de Diciembre del 2000

en Osaka, JAPAN

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned Hiromasa HASHIMOTO, Kenji MIZUTANI and Atsuhito YOSHIDA

In consideration of the sum of _____

(US\$10.-) the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto Japan Tobacco Inc.

a corporation organized under the laws of Japan

having a place of business at 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

all rights and title to the invention related to FUSED RING COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment and that grants special power of attorney, full and sufficient as required by law, to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A. lawyers domiciled in Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA to represent the company, jointly or separately, before the competent National Offices and Authorities of Colombia to apply for and obtain the corresponding letters Patent for said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps that might be convenient or necessary for the purpose above stated, for which purpose we authorize said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and Industrial designs; its extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this 11th day of December, 2000

in Osaka, Japan

Inventors

Hiromasa Hashimoto
Hiromasa HASHIMOTO

Kenji Mizutani
Kenji MIZUTANI

A. Yoshida
Atsuhito YOSHIDA

Japan Tobacco Inc.

Assignee Teruo Daito

Teruo DAITO, Patent Attorney,
General Manager,
Patent Information

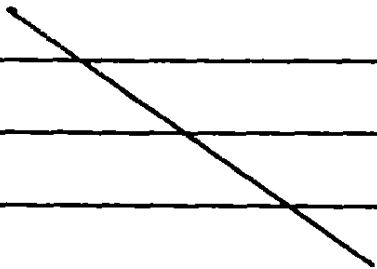
ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels: (571) 610.7420 / 60 / 80 - Fax: (571) 610 0706 - e-mail: acastell@mpscnet.co

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista. Santa Fe de Bogotá
22 MAR 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

406

登簿番号平成12年第	655号
嘱託人橋本宏正、水谷憲二、吉田厚仁及び日本の法の下に合法的に設立され存在している、105-8422日本国東京都港区虎ノ門二丁目2番1号に所在する日本たばこ産業株式会社特許情報室長であり添付の書類に署名する権限を有している大東輝雄の代理人池田敬子は、当公証人の面前でこの譲渡証及び委任状にある上記嘱託人の署名を自認した。 _____	
よってこれを認証する。 _____	
	
平成 12 年 12 月 19 日	
当公証人役場において _____	
大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公証人	竹内 俊一 

ナ
四
右
署
長
戸
届
一
ム
讀
ノ
役
場

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista. Suscribo en Bogotá
22 MAR 2001
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO



Registered No. 655

467

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Keiko Ikeda, an agent of Mr. Hiromasa HASHIMOTO, Mr. Kenji MIZUTANI, Mr. Atsuhito YOSHIDA and Mr. Teruo DAITO, General Manager, Patent Information Dept., of Japan Tobacco Inc. being legally constituted and existing under the laws of Japan and located at 2-1, Toranomom 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan, who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that the said Mr. Hiromasa HASHIMOTO, Mr. Kenji MIZUTANI, Mr. Atsuhito YOSHIDA and Mr. Teruo DAITO acknowledged themselves to have signed to the attached document.

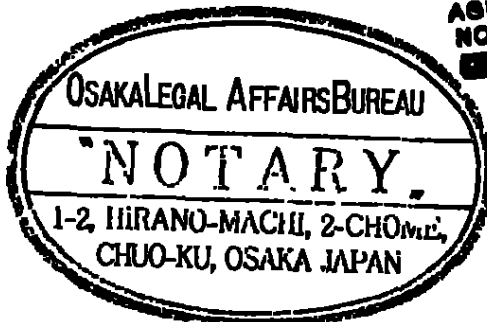
Dated this 19th day of December, 2000

Shunichi Takano

NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome
Chuo-Ku, Osaka Japan

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista. Santa Fe de Bogota
22 MAR 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UN



408

総第 2705 号

証 明

大阪法務局所属公証人 竹内 俊一

平成12年12月19日付

平成12年登録第 655 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

平成12年12月22日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石井宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 00.12.22

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

For legalization by the foreign consul in Japan
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, DEC 22 2000

Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista. Santa Fe de Bogotá

22 MAR 2001

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista. Santa Fe de Bogotá

22 MAR 2001

A USTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

40551910
Juan Pablo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 24 A 10:24

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CONSULADO DE COLOMBIA EN TOKIO, JAPON

12/27/2000 Tokio, Japón, DICIEMBRE 27, 2000
No. 1089

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

que el Señor M. YAMAGISHI, quien autotiza el presente documento, es la
persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a)
la) MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES DE JAPON y que la firm
y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra para sus actos oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del
documento.

P/ Juan P. La Rotta P.
Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$22

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2001 JAN 27 A 9 06
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
4 0 4 6 12
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el
original que tuvo a la
vista. Santafé de Bogotá
22 MAR 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

40

TRADUCCION OFICIAL No. 01-0110

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.

(Anexos a un documento de Cesión con Poder, otorgado por JAPAN TOBACCO INC.)

Registro No. 655

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente con el fin de certificar que Kaiko Ikeda, agente del señor Hiromasa HASHIMOTO, Kenji MISUTANI, Atsuhito YOSHIDA y Teruo DAITO, Gerente General, Depto. de Información de Patentes de Japan Tobacco Inc. la cual está debidamente constituida y existe bajo las leyes del Japón y con domicilio en 2-1, Toranomom 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japón, quien ha sido autorizado para firmar el documento adjunto, manifestado en mi propia presencia que dichos Hiromasa HASHIMOTO, Kenji MIZUTANI, Atsuhito YOSHIDA y Teruo DAITO reconocen ellos mismos haber firmado el documento adjunto.

Dado hoy día 19 de Diciembre de 2000.

(fdo) ilegible

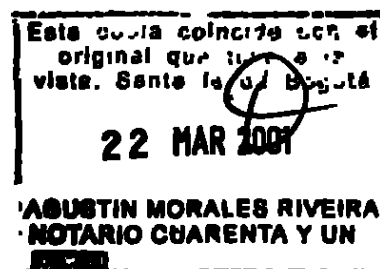
Notario

Oficina de Asuntos legales de Osaka

1-2, Hirano-Machi, 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello :) OFICINA DE ASEUNTOS LEGALES DE OSAKA



Handwritten signature and notes at the bottom right of the page.

NOTARIO – 1-2, Hirano- Machi, 2-Chome

Chuo-KU, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón,
y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 00.12.22

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Para la legalización por el cónsul extranjero en Japón, la presente es para
certificar que el sello impuesto aquí es auténtico.

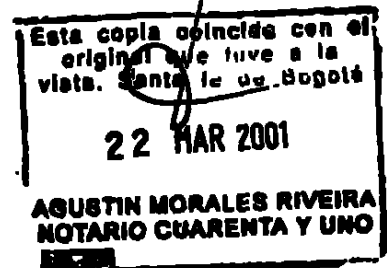
Osaka, Diciembre 22, 2000

(fdo) ilegible

Funcionario

Ministerio de Relaciones Exteriores

(División Consular y de Policía de Emigración)



EN ESPAÑOL legalización de la firma de Masahiro Yamagishi por el Consulado
de Colombia en Tokio, Japón, No. 1089 y 151 de Diciembre. 27, 2000 y
legalización de la firma consular de Juan Pablo LaRotta P. por el Ministerio de
Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 404672 de Enero 22, 2001.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Enero 22, 2001.

DORA DUQUE DE ROSAL
TERCERA SECRETARIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 JAN 24 A ID: 24
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EXTERIORES
495520
Dora B. B. B.
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia es válida
original que tiene a
22 MAR 2001
Mostrar los datos de
Mostrar los datos de
Mostrar los datos de

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

10
412

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: PODER conferido por la sociedad JAPAN TOBACCO INC.

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió la sociedad JAPAN TOBACCO INC.

Debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 24 de Enero del 2001 bajo el No. 405519, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente titulada: COMPUESTO DE ANILLO FUSIONADO Y USO FARMACEUTICO

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.238 de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1980)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta ciudad compareció el Doctor Ximena Castellanos Abondano

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 779330
expedida en Usaquen y la tarjeta profesional
número 52236 del C. 51 con
el presente documento dirigió a _____
y declaró que la firma que aparece en él es suya

Ximena Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C. 16 ENE 2001

AUTORIZO LA ANTERIOR



**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1980)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta ciudad compareció el Doctor Margarita Castellanos

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 77954
expedida en Usaquen y la tarjeta profesional
número 70219 del C. 51 con
el presente documento dirigió a _____
y declaró que la firma que aparece en él es suya

Margarita Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C. 16 ENE 2001

AUTORIZO LA ANTERIOR



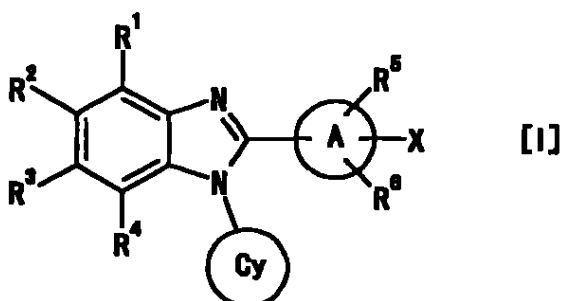
4/13

[Document] SPECIFICATION

[Title of the Invention] Benzimidazole Compound And
Pharmaceutical Use Thereof

[What is Claimed is]

- 5 **[Claim 1]** A therapeutic agent for hepatitis C, which comprises a benzimidazole compound of the following formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient:



10 wherein

R¹, R², R³ and R⁴ are each independently,

- (1) hydrogen atom,
(2) C₁₋₆ alkanoyl,
(3) carboxyl,
15 (4) cyano,
(5) nitro,
(6) C₁₋₆ alkyl optionally substituted by 1 to 3 substituent(s) selected from the following group A,
group A; halogen atom, hydroxyl group, carboxyl, amino,
20 C₁₋₆ alkoxy carbonyl or C₁₋₆ alkylamino,
(7) -COOR^{a1}

wherein R^{a1} is optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above) or C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the
25 following group B,

- group B; halogen atom, C₁₋₆ alkyl, cyano, nitro,
halogenated C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkanoyl, -COOR^{b1},
-CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}-COR^{b2}, -NHSO₂R^{b1}, -OR^{b1},
-SR^{b1}, -SO₂R^{b1} or -SO₂NR^{b1}R^{b2}
30 wherein R^{b1} and R^{b2} are each independently hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,
(8) -CONR^{a2}R^{a3}

44

wherein R^{a2} and R^{a3} are each independently hydrogen atom, C_{1-6} alkoxy or optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(9) $-C(=NR^{a4})NH_2$

5 wherein R^{a4} is hydrogen atom or hydroxyl group,

(10) $-NHR^{a5}$

wherein R^{a5} is hydrogen atom, C_{1-6} alkanoyl or C_{1-6} alkylsulfonyl,

(11) $-OR^{a6}$

10 wherein R^{a6} is hydrogen atom or optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(12) $-SO_2R^{a7}$

wherein R^{a7} is hydroxyl group, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkylamino

15 or

(13) $-P(=O)(OR^{a31})_2$

wherein R^{a31} is hydrogen atom, optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above), and

20 ring Cy is

(1) C_{3-8} cycloalkyl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the following group C, group C; hydroxyl group, halogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy, or

25 (2) C_{3-8} cycloalkenyl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the above group C,

ring A is

(1) C_{6-14} aryl,

(2) C_{3-8} cycloalkyl,

30 (3) C_{3-8} cycloalkenyl or

(4) heterocyclic group having 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom,

R^5 and R^6 are each independently

(1) hydrogen atom,

35 (2) halogen atom,

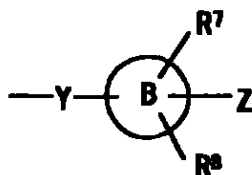
(3) optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or

(4) $-OR^{a8}$

wherein R^{a8} is hydrogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{6-14} aryl C_{1-6}

alkyl, and
X is

- (1) hydrogen atom,
 - (2) halogen atom,
 - 5 (3) cyano,
 - (4) nitro,
 - (5) C₁₋₆ alkanoylamino,
 - (6) C₁₋₆ alkylsulfonyl,
 - (7) optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above),
 - 10 (8) C₂₋₆ alkenyl optionally substituted by 1 to 3
substituent(s) selected from the above group A,
 - (9) -COOR^{a9}
wherein R^{a9} is hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,
 - (10) -CONH-(CH₂)₁-R^{a10}
15 wherein R^{a10} is optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as
defined above), C₁₋₆ alkoxy carbonyl or C₁₋₆ alkanoylamino
and 1 is 0 or an integer of 1 to 6,
 - (11) -OR^{a11}
wherein R^{a11} is hydrogen atom or optionally substituted
20 C₁₋₆ alkyl (as defined above)
- or
- (12)



wherein

25 Y is

- (1') a single bond,
- (2') C₁₋₆ alkylene,
- (3') C₁₋₆ alkenylene,
- (4') -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-,
30 (hereinafter m and n are each independently 0
or an integer of 1 to 6),
- (5') -CO-,
- (6') -CO₂-(CH₂)_n-,
- (7') -CONH-(CH₂)_n-NH-,
- 35 (8') -NHCO₂-,

416

- (9') -NHCONH-,
(10') -O-(CH₂)_n-CO-,
(11') -O-(CH₂)_n-O-,
(12') -SO₂-,
(13') -(CH₂)_n-NR^{a12}-(CH₂)_n-

wherein R^{a12} is

- (1") hydrogen atom,
(2") optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above),
(3") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above)
(4") C₆₋₁₄ aryl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the above group B,
(5") -COR^{b5}

wherein R^{b5} is hydrogen atom, optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above), optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above) or optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above)

- (6") -COOR^{b5} (R^{b5} is as defined above) or
(7") -SO₂R^{b5} (R^{b5} is as defined above),
(14') -NR^{a12}CO- (R^{a12} is as defined above),
(15') -CONR^{a13}-(CH₂)_n-

wherein R^{a13} is hydrogen atom, optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above) or optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above)

- (16') -CONH-CHR^{a14}-

wherein R^{a14} is optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above)

- (17') -O-(CH₂)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH₂)_n-

wherein R^{a15} and R^{a16} are each independently

- (1") hydrogen atom,
(2") carboxyl,
(3") C₁₋₆ alkyl,
(4") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above)

180
417

(5'') optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl
(as defined above)

(6'') -OR^{b6}

wherein R^{b6} is C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl,
or

(7'') -NHR^{b7}

wherein R^{b7} is hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆
alkanoyl or C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyloxycarbonyl,

(18') -(CH₂)_n-NR^{a12}-CHR^{a15}- (R^{a12} and R^{a15} are each as
defined above), or

(19') -NR^{a17}SO₂-

wherein R^{a17} is hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

ring B is

(1') C₆₋₁₄ aryl,

(2') C₃₋₈ cycloalkyl or

(3') heterocyclic group (as defined above),

Z is

(1') hydrogen atom,

(2') halogen atom,

(3') carbamoyl,

(4') cyano,

(5') nitro,

(6') C₁₋₆ alkylamino,

(7') optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined
above),

(8') -COR^{a18},

wherein R^{a18} is optionally substituted C₁₋₆ alkyl
(as defined above) or optionally substituted
C₆₋₁₄ aryl (as defined above),

(9') -COOR^{a19}

wherein R^{a19} is hydrogen atom, optionally
substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above) or
optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as
defined above),

(10') -OR^{a20}

wherein R^{a20} is

(1'') hydrogen atom,

(2'') optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as

defined above),

(3") optionally substituted C₂₋₆ alkenyl (as defined above),

5

(4") C₂₋₆ alkynyl optionally substituted by 1 to 3 substituent(s) selected from the above group A,

(5") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above),

10

(6") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above),

15

(7") optionally substituted heterocyclic group wherein this group is optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the above group B, and has 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, or

20

(8") optionally substituted heterocycle C₁₋₆ alkyl wherein this group is C₁₋₆ alkyl substituted by optionally substituted heterocyclic group, as defined above

25

(11') -O-(CH₂)_p-COR^{a21}

wherein R^{a21} is C₁₋₆ alkylamino or optionally substituted heterocyclic group (as defined above) and p is 0 or an integer of 1 to 6,

(12') -NR^{a22}R^{a23}

wherein R^{a22} and R^{a23} are each independently

30

(1") hydrogen atom,

(2") optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above),

(3") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above)

35

(4") optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above) or

(5") optionally substituted heterocycle C₁₋₆ alkyl (as defined above),

(13') -NHCO-R^{a24}

wherein R^{a24} is optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above), optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above) or optionally substituted heterocyclic group (as defined above)

(14') $-NHSO_2-R^{a25}$
wherein R^{a25} is optionally substituted C_{6-14} aryl or optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

(15') $-SO_2-R^{a25}$
wherein R^{a25} is as defined above, and

(16') $-SO_2-NHR^{a26}$
wherein R^{a26} is hydrogen atom, optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above), or optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

(17') optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above),

(18') optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl (as defined above),

(19') optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above) or

(20') optionally substituted heterocyclic group (as defined above)

R^7 and R^8 are each independently

- (1') hydrogen atom,
- (2') halogen atom,
- (3') nitro,
- (4') cyano,

(5') optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(6') $-OR^{a27}$
wherein R^{a27} is hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

(7') $-COOR^{a27}$
wherein R^{a27} is as defined above,

(8') $-CONR^{a27}R^{a28}$
wherein R^{a27} and R^{a28} are each independently hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

789
420

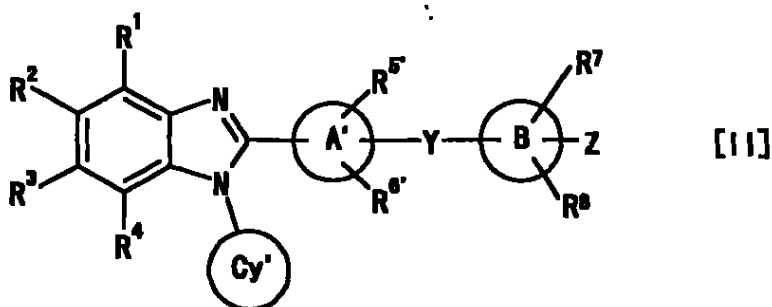
- (9') $-C(=NR^{a33})NH_2$
 wherein R^{a33} is hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,
 (10') $-SO_2R^{a32}$
 wherein R^{a32} is hydrogen atom, C_{1-6} alkyl or
 C_{1-6} alkylamino,
 (11') $-NR^{a29}R^{a30}$
 wherein R^{a29} and R^{a30} are each independently
 hydrogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkanoyl, or
 (12') optionally substituted heterocyclic group (as
 defined above).

5
 10
 [Claim 2] The therapeutic agent of claim 1, wherein at
 least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^4 is carboxyl, $-COOR^{a1}$ (as defined
 above) or $-CONR^{a2}R^{a3}$ (as defined above).

15
 [Claim 3] The therapeutic agent of claim 1 or 2, wherein
 the ring Cy is cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

[Claim 4] The therapeutic agent of claims 1 to 3, wherein
 the ring A is C_{6-14} aryl.

[Claim 5] A benzimidazole compound of the following formula
 [II]



20
 wherein

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently,

- (1) hydrogen atom,
 (2) C_{1-6} alkanoyl,
 25 (3) carboxyl,
 (4) cyano,
 (5) nitro,
 (6) C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 substituent(s)
 selected from the following group A,
 30 group A; halogen atom, hydroxyl group, carboxyl, amino,
 C_{1-6} alkoxy carbonyl or C_{1-6} alkylamino,
 (7) $-COOR^{a1}$

wherein R^{a1} is optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the following group B,

group B; halogen atom, C_{1-6} alkyl, cyano, nitro, halogenated C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, $-COOR^{b1}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}-COR^{b2}$, $-NHSO_2R^{b1}$, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$ or $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ wherein R^{b1} and R^{b2} are each independently hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

(8) $-CONR^{a2}R^{a3}$

wherein R^{a2} and R^{a3} are each independently hydrogen atom, C_{1-6} alkoxy or optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(9) $-C(=NR^{a4})NH_2$

wherein R^{a4} is hydrogen atom or hydroxyl group,

(10) $-NHR^{a5}$

wherein R^{a5} is hydrogen atom, C_{1-6} alkanoyl or C_{1-6} alkylsulfonyl,

(11) $-OR^{a6}$

wherein R^{a6} is hydrogen atom or optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(12) $-SO_2R^{a7}$

wherein R^{a7} is hydroxyl group, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkylamino or

(13) $-P(=O)(OR^{a31})_2$

wherein R^{a31} is hydrogen atom, optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

ring Cy' is

(1) C_{3-8} cycloalkyl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the following group C, group C; hydroxyl group, halogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy,

ring A' is a group selected from phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, cyclohexyl or cyclohexenyl,

$R^{5'}$ and $R^{6'}$ are each independently

70
422

- (1) hydrogen atom,
- (2) halogen atom,
- (3) optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or
- (4) hydroxyl group,

5 Y is

- (1) a single bond,
- (2) C_{1-6} alkylene,
- (3) C_{1-6} alkenylene,
- (4) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,

10 (hereinafter m and n are each independently 0 or an integer of 1 to 6),

- (5) $-CO-$,
- (6) $-CO_2-(CH_2)_n-$,
- (7) $-CONH-(CH_2)_n-NH-$,
- (8) $-NHCO_2-$,
- (9) $-NHCONH-$,
- (10) $-O-(CH_2)_n-CO-$,
- (11) $-O-(CH_2)_n-O-$,
- (12) $-SO_2-$,

15

20

- (13) $-(CH_2)_m-NR^{a12}-(CH_2)_n-$

wherein R^{a12} is

- (1') hydrogen atom,
- (2') optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),
- (3') optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),
- (4') C_{6-14} aryl optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the above group B,
- (5') $-COR^{b5}$

25

30

wherein R^{b5} is hydrogen atom, optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above), optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

35

- (6') $-COOR^{b5}$ (R^{b5} is as defined above) or
- (7') $-SO_2R^{b5}$ (R^{b5} is as defined above),
- (14) $-NR^{a12}CO-$ (R^{a12} is as defined above),
- (15) $-CONR^{a13}-(CH_2)_n-$

wherein R^{a13} is hydrogen atom, optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

(16) $-\text{CONH}-\text{CHR}^{a14}-$

wherein optionally substituted R^{a14} is C_{6-14} aryl (as defined above),

(17) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$

wherein R^{a15} and R^{a16} are each independently

(1') hydrogen atom,

(2') carboxyl,

(3') C_{1-6} alkyl,

(4') optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above),

(5') optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

(6') $-\text{OR}^{b6}$

wherein R^{b6} is C_{1-6} alkyl or C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl, or

(7') $-\text{NHR}^{b7}$

wherein R^{b7} is hydrogen atom, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl or C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyloxycarbonyl,

(18) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{a12}-\text{CHR}^{a15}-$ (R^{a12} and R^{a15} are each as defined above), or

(19) $-\text{NR}^{a17}\text{SO}_2-$

wherein R^{a17} is hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

ring B is

(1) C_{6-14} aryl,

(2) C_{3-8} cycloalkyl or

(3) heterocyclic group (as defined above),

Z is

(1) hydrogen atom,

(2) halogen atom,

(3) carbamoyl,

(4) cyano,

(5) nitro,

(6) C_{1-6} alkylamino,

(7) optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(8) $-\text{COR}^{a18}$,

wherein R^{a18} is optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above),

(9) $-COOR^{a19}$

wherein R^{a19} is hydrogen atom, optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above) or optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

(10) $-OR^{a20}$

wherein R^{a20} is

(1') hydrogen atom,

(2') optionally substituted C_{1-6} alkyl (as defined above),

(3') optionally substituted C_{2-6} alkenyl (as defined above),

(4') C_{2-6} alkynyl optionally substituted by 1 to 3 substituent(s) selected from the above group A,

(5') optionally substituted C_{6-14} aryl (as defined above),

(6') optionally substituted C_{6-14} aryl C_{1-6} alkyl (as defined above),

(7') optionally substituted heterocyclic group wherein this group is optionally substituted by 1 to 5 substituent(s) selected from the above group B, and has 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, or

(8') optionally substituted heterocycle C_{1-6} alkyl wherein this group is C_{1-6} alkyl substituted by optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

(11) $-O-(CH_2)_p-COR^{a21}$

wherein R^{a21} is C_{1-6} alkylamino or optionally substituted heterocyclic group (as defined above) and p is 0 or an integer of 1 to 6,

(12) $-NR^{a22}R^{a23}$

wherein R^{a22} and R^{a23} are each independently

(1') hydrogen atom,

425

(2') optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above),

(3') optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above)

5 (4') optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above) or

(5') optionally substituted heterocycle C₁₋₆ alkyl (as defined above),

(13) -NHCO-R^{a24}

10 wherein R^{a24} is optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above), optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above) or optionally substituted heterocyclic group (as defined above)

(14) -NHSO₂-R^{a25}

15 wherein R^{a25} is optionally substituted C₆₋₁₄ aryl or optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

(15) -SO₂-R^{a25}

wherein R^{a25} is as defined above, and

20 (16) -SO₂-NHR^{a26}

wherein R^{a26} is hydrogen atom, optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above) or optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

25 (17) optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (as defined above),

(18) optionally substituted C₃₋₈ cycloalkyl (as defined above)

(19) optionally substituted C₆₋₁₄ aryl C₁₋₆ alkyl (as defined above) or

(20) optionally substituted heterocyclic group (as defined above),

30

R⁷ and R⁸ are each independently

(1) hydrogen atom,

(2) halogen atom,

(3) nitro,

35 (4) cyano,

(5) optionally substituted C₁₋₆ alkyl (as defined above),

(6) -OR^{a27}

wherein R^{a27} is hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

75
426

(7) $-\text{COOR}^{a27}$

wherein R^{a27} is as defined above,

(8) $-\text{CONR}^{a27}\text{R}^{a28}$

wherein R^{a27} and R^{a28} are each independently

5 hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

(9) $-\text{C}(-\text{NR}^{a33})\text{NH}_2$

wherein R^{a33} is hydrogen atom or C_{1-6} alkyl,

(10) $-\text{SO}_2\text{R}^{a32}$

10 wherein R^{a32} is hydrogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkylamino,

(11) $-\text{NR}^{a29}\text{R}^{a30}$

wherein R^{a29} and R^{a30} are each independently

hydrogen atom, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkanoyl, or

15 (12) optionally substituted heterocyclic group (as defined above)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 6】 The benzimidazole compound of claim 5, wherein at least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^4 is carboxyl or $-\text{COOR}^{a1}$ (as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 【Claim 7】 The benzimidazole compound of claim 5 or 6, wherein the ring Cy' is cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 【Claim 8】 The benzimidazole compound of claims 5 to 7, wherein R^2 is carboxyl and R^1 , R^3 and R^4 are hydrogen atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 9】 The benzimidazole compound of claims 5 to 8, wherein the ring A' is phenyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 【Claim 10】 The benzimidazole compound of claims 5 to 9, wherein the Y is $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NHCO}_2-$, $-\text{CONH}-\text{CHR}^{a14}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{a12}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CONR}^{a13}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ or $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{a12}-\text{CHR}^{a15}-$ (wherein each symbol is as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35 【Claim 11】 The benzimidazole compound of claims 5 to 10, wherein the Y is $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ or $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ (wherein each symbol is as defined above), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27/5
427

【Claim 12】 A pharmaceutical composition comprising a benzimidazole compound of claim 5 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 【Claim 13】 A hepatitis C virus polymerase inhibitor comprising a benzimidazole compound of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Claim 14】 An anti-hepatitis C virus agent comprising a benzimidazole compound of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 【Claim 15】 A therapeutic agent for hepatitis C comprising a benzimidazole compound of claims 5 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

76/50
428

OFICINA DE PATENTES DEL GOBIERNO JAPONES

**Por la presente se certifica que lo que obra anexo a ésta es
copia fiel de la siguiente solicitud como se presentó en esta
oficina.**

Fecha de Presentación: Diciembre 27 de 1999

Número de Solicitud: 11 369008

Solicitante(s): Japan Tobacco Inc.

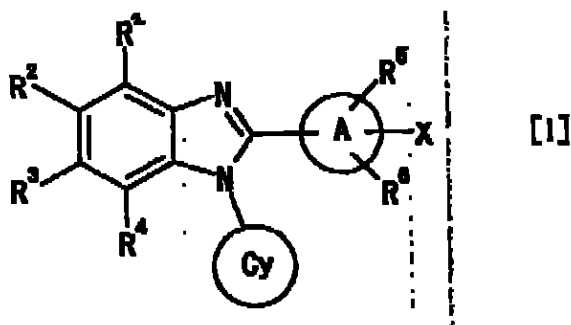
15-12-2000

**Por autoridad del
Comisionado de la Oficina de Patentes**

2000-3105106

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico para la hepatitis C, que comprende un compuesto benzimidazol de la siguiente formula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como ingrediente activo:



donde R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente,

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alcanoilo C₁₋₆,

(3) carboxilo,

(4) ciano,

(5) nitro,

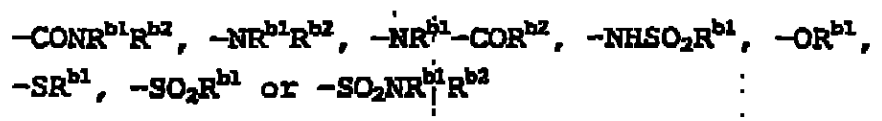
(6) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyente(s) seleccionados del grupo A siguiente,

grupo A; átomo de halógeno, grupo hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆,

(7) -COOR^{a1}

donde R^{a1} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado del grupo B siguiente,

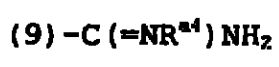
grupo B; átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcanoilo C₁₋₆, -COOR^{b1},



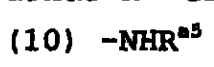
donde R^{b1} y R^{b2} son cada uno un átomo de hidrógeno independiente o un alquilo C_{1-6} ,



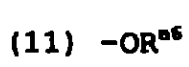
donde R^{a2} y R^{a3} son cada uno un átomo de hidrógeno independiente, alcoxi C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),



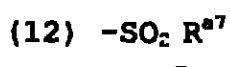
donde R^{a4} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,



donde R^{a5} es un átomo de hidrógeno, alcanoilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6}

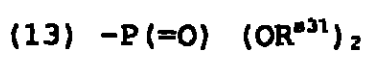


donde R^{a6} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),



donde R^{a7} es un grupo hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} o alquilamino C_{1-6}

o



donde R^{a31} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C_{1-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente), y el anillo Cy es

(1) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado del grupo C que sigue, grupo C; grupo hidroxilo, átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , ó

cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado del grupo anterior C,

29
31
131

el anillo A es

- (1) arilo C₆₋₁₄
- (2) cicloalquilo C₃₋₈
- (3) cicloalquenilo C₃₋₈ o
- (4) un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de halógeno
- (3) alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente (como se definió anteriormente) o
- (4) -OR^{a8}

donde R^{a8} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₄, alquilo C₁₋₆, y

X es

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de halógeno
- (3) ciano
- (4) nitro,
- (5) alcanoilamino C₁₋₆
- (6) alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (7) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, (como se definió anteriormente),
- (8) alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo anterior A
- (9) -COOR^{a9}

donde R^{a9} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆

- (10) -CONH-(CH₂)₁ -R^{a10}

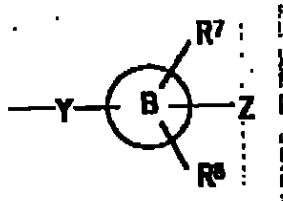
donde R^{a10} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente), alcoxycarbonilo C₁₋₆ ó alcanoilamino C₁₋₆ y 1 es 0 ó un entero de 1 a 6,

- (11) -OR^{a11}

donde R^{a11} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

o

(12)



donde

Y es

(1') un enlace sencillo,

(2') un alquilenos C_{1-6}

(3') un alquilenos C_{1-6}

(4') $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,

(de aquí en adelante m y n son independientemente cada uno 0 ó un entero de 1 a 6),

(5') $-CO-$,

(6') $-CO_2-(CH_2)_n-$,

(7') $-CONH-(CH_2)_n-NH-$,

(8') $-NHCO_2-$,

(9') $-NHCONH-$,

(10') $-O-(CH_2)_n-CO-$,

(11') $-O-(CH_2)_n-O-$,

(12') $-SO_2-$,

(13') $-(CH_2)_m-NR^{a12}-(CH_2)_n-$

donde R^{a12} es

(1'') átomo de hidrógeno,

(2'') alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(3'') arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(4'') arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados del grupo anterior B,

(5'') $-COR^{b5}$

donde R^{b5} es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente), arilo

C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ (como se definió anteriormente)

(6'') -COOR^{b5} (R^{b5} es como se definió anteriormente) ó

(7'') -SO₂R^{b5} (R^{b5} es como se definió anteriormente) ó

(14') -NR^{a12} CO- (R¹² es como se definió anteriormente),

(15') -CONR^{a13} - (CH₂)_n-

donde R^{a13} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) ó un arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(16') -CONH-CHR^{a14}-

donde R^{a14} es un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(17') -O-CH₂)_n -CR^{a15} R^{a16}- (CH₂)_n -

donde R^{a15} y R^{a16} son independientemente cada uno

(1'') átomo de hidrógeno,

(2'') carboxilo,

(3'') alquilo C₁₋₆

(4'') arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(5'') - arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(6'') OR^{b6}

donde R^{b6} es alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆,

(7'') -NHR^{b7}

donde R^{b7} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₄ alquilo carbonilo C₁₋₆,

(18') (CH₂)_n -NR^{a12} -CHR^{a13}- (R^{a12} y R^{a13}) son como se definieron anteriormente),

(19') -NR^{a17} SO₂-

donde R^{a17} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ ó el anillo B es

(1') arilo C₆₋₁₄,

(2') cicloalquilo C₃₋₆ o

(3') grupo heterocíclico (como se definió anteriormente),

Z es

(1') átomo de hidrógeno,

(2') átomo de halógeno

(3') carbamoilo

(4') ciano

(5') nitro

(6') alquilamino C₁₋₆,

(7') alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(8') COR^{a18}

donde R^{a18} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(9') -COOR^{a19}

donde R^{a19} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(10') -OR^{a20}

donde R^{a20} es

(1'') átomo de hidrógeno,

(2'') un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(3'') un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(4'') alquinilo C₂₋₆ opcionalmete sustituido por 1 a 3 sustituyente(s) seleccionados del grupo anterior A,

(5'') arilo C₆₋₁₄ opcionalmete sustituido (como se definió anteriormente).

(6'') arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(7'') grupo heterocíclico opcionalmente sustituido donde este grupo está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados del grupo anterior B, y tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, ó

(8'') alquilo C₁₋₆ heterocíclico opcionalmente sustituido donde este grupo es alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, como se definió anteriormente,

(11') -O-(CH₂)_p-COR^{a21},

donde R^{a21} es alquilamino C₁₋₆

• un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) y p es 0 o un entero de 1 a 6,

(12') NR^{a22} R^{a23}

donde R^{a22} y R^{a23} son cada uno independientemente

(1'') un átomo de hidrógeno,

(2'') un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(3'') arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(4'') arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(5'') un alquilo C₁₋₆ heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(13') -NHCO-R^{a24}

donde R^{a24} es un alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(14') -NHSO₂-R^{a25} donde R^{a25} es un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(15') SO₂-R^{a25}

donde R^{a25} es como se definió anteriormente, y

(16') -SO₂-NHR^{a26}

donde R^{a26} es un átomo de hidrógeno, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente como se definió anteriormente, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(17') arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(18') cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente);

(19') alquilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o

37/20
436

(20') grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente

(1') un átomo de hidrógeno,

(2') un átomo de halógeno

(3') nitro,

(4') ciano,

(5') alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(6') -OR^{a27}

donde R^{a27} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆

(7') -COOR^{a27}

donde R^{a27} es como se definió anteriormente,

(8') -CONR^{a27} R^{a28}

donde R^{a27} R^{a28} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo

(9') -C(=NR^{a33}) NH₂

donde R^{a33} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆,

(10') -SO₂R^{a32}

donde R^{a32} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o un alquilamino C₁₋₆

(11') -NR^{a29} R^{a30}

donde R^{a29} y R^{a30} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcanilo C₁₋₆, o

(12') grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

2. El agente terapéutico de la reivindicación 1, donde al menos un R¹, R², R³

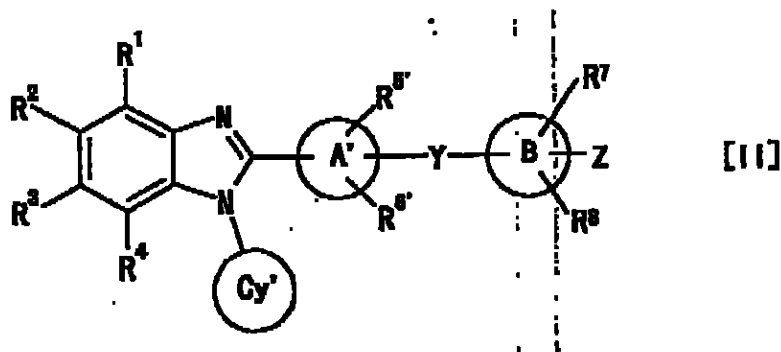
y R⁴ es carboxilo, -COOR^{a1} (como se definió anteriormente) o -CONR^{a2} R^{a3} (como se definió anteriormente).

3- El agente terapéutico de la reivindicación 1 ó 2, donde el anillo Cy es ciclopentil, ciclohexil o cicloheptil.

4- El agente terapéutico de las reivindicaciones 1 a 3, donde el anillo A es un arilo C₆₋₁₄

34
46
437

5. Un compuesto benzimidazole de la siguiente formula II



donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente,

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) alcanoilo C_{1-6} ,
- (3) carboxilo,
- (4) ciano,
- (5) nitro,
- (6) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyente(s) seleccionados del grupo A siguiente,

grupo A; átomo de halógeno, grupo hidroxilo, carboxilo, amino, alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} y alquilamino C_{1-6} ,
 (7) $-COOR^{a1}$

donde R^{a1} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C_6-14 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado del grupo B siguiente,

grupo B; átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcanoilo C_{1-6} , $-COOR^{b1}$,
 $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}-COR^{b2}$, $-NHSO_2R^{b1}$, $-OR^{b1}$,
 $-SR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$ o $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$

donde R^{b1} y R^{b2} son cada uno un átomo de hidrógeno independiente o un alquilo C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} ,

(8) $-\text{CONR}^{a2} R^{a3}$

donde R^{a2} y R^{a3} son cada uno un átomo de hidrógeno independiente, alcoxi C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(9) $-\text{C}(=\text{NR}^{a4})\text{NH}_2$

donde R^{a4} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

(10) $-\text{NHR}^{a5}$

donde R^{a5} es un átomo de hidrógeno, alcanoilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6}

(11) $-\text{OR}^{a6}$

donde R^{a6} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(12) $-\text{SO}_2 R^{a7}$

donde R^{a7} es un grupo hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} o alquilamino C_{1-6}

o

(13) $-\text{P}(=\text{O}) (\text{OR}^{a31})_2$

donde R^{a31} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C_{6-14} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

el anillo Cy'

(1) cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo C, grupo C; grupo hidroxilo, átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi,

el anillo A' es un grupo seleccionado del grupo que comprende fenil, piridilo, pirazinil, pirimidinilo, piridazinilo, ciclohexilo, o ciclohexenilo,

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ son cada uno independientemente

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de halógeno
- (3) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente (como se definió anteriormente) o
- (4) grupo hidroxilo

Y es

- (1) un enlace sencillo,
- (2) un alquilenos C_{1-6}
- (3) un alquilenos C_{1-6} h
- (4) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,
(de aquí en adelante m y n son independientemente cada uno 0 ó un entero de 1 a 6),
- (5) $-CO-$,
- (6) $-CO_2-(CH_2)_n-$,
- (7) $-CONH-(CH_2)_n-NH-$,
- (8) $-NHCO_2-$,
- (9) $-NECONH-$,
- (10) $-O-(CH_2)_n-CO-$,
- (11) $-O-(CH_2)_n-O-$,
- (12) $-SO_2-$,
- (13) $-(CH_2)_n-NR^{12}-(CH_2)_n-$

donde R^{12} es

- (1') átomo de hidrógeno,
- (2') alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (3') arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (4') arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados del grupo anterior B,
- (5'') $-COR^{b5}$

donde R^{b5} es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente), arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o

un arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ (como se definió anteriormente),

(6') -COOR^{b5} (R^{b5} es como se definió anteriormente) ó

(7') -SO₂R^{b5} (R^{b5} es como se definió anteriormente) ó

(14) -NR^{a12} CO- (R^{a12} es como se definió anteriormente),

(15) -CONR^{a13} - (CH₂)_n -

donde R^{a13} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) ó un arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(16) -CONH-CHR^{a14} -

donde R^{a14} es un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido es un arilo C₆₋₁₄ (como se definió anteriormente),

(17') -O-CH₂)_n -Cr^{a15} R^{a16} - (CH₂)_n -

donde R^{a15} y R^{a16} son independientemente cada uno

(1') átomo de hidrógeno,

(2') carboxilo,

(3') alquilo C₁₋₆

(4') arilo C₆₋₁₄ (como se definió anteriormente),

(5') arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(6') O-R^{b6}

donde R^{b6} es un alquilo C₁₋₆ ó arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ ó

(7') -NHR^{b7}

donde R^{b7} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆ ó alcoxicarbonilo C₁₋₆ arilo C₆₋₁₄

(18) -(CH₂)_n -NR^{a12} -CHR^{a15} - (R^{a12} y R^{a15} son como se definieron anteriormente), o,

(18) -(CH₂)_n -NR^{a12} -CHR^{a15} - (R^{a12} y R^{a15} son como se definieron anteriormente), o

(19) -NR^{a17} SO₂ -

donde R^{a17} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
el anillo B es

(1) arilo C₆₋₁₄,

(2) cicloalquilo C₃₋₈ o

(3) grupo heterocíclico (como se definió anteriormente),

Z es

- (1) un átomo de hidrógeno
- (2) átomo de halógeno,
- (3) carbamoil
- (4) ciano,
- (5) nitro,
- (6) alquilamino C₁₋₆
- (7) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (8) -COR^{a18},

donde R^{a18} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

- (9) -COOR^{a19}

donde R^{a19} es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

- (10) -OR^{a20}

donde R^{a20} es

- (1') átomo de hidrógeno,
- (2') alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (3') alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (4') alquinilo C₂₋₃ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyente(s) seleccionados del grupo A,
- (5') arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (6') arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),
- (7') grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, donde este grupo esta opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyente(s) seleccionados del grupo anterior B, y tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionados del átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, ó
- (8') alquilo C₁₋₆ heterocíclico opcionalmente sustituido donde este grupo es alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(11) $-O-(CH_2)_p-COR^{a21}$

donde R^{a21} es alquilamino C_{1-6} o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) y p es 0 o un entero de 1 a 6,

(12) $-NR^{a22}R^{a23}$

donde R^{a22} R^{a23} son cada uno independientemente

(1') átomo de hidrógeno

(2') alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(3') arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

(4') arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o

(5') alquilo C_{1-6} heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(13) $-NHCO-R^{a24}$

donde R^{a24} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(14) $-NHSO_2-R^{a25}$

donde R^{a25} es un arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)

(15) SO_2-R^{a25}

donde R^{a25} es como se definió anteriormente, y

(16) $-SO_2-NHR^{a26}$

donde R^{a26} es un átomo de hidrógeno, arilo C_{6-14} opcionalmente (como se definió anteriormente), o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(17) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente),

(18) cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente);

(19) alquilo C_{1-6} arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente) o

(20) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

R^7 y R^8 son cada uno independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno
- (3) nitro,
- (4) ciano,
- (5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente)
- (6) $-OR^{a27}$

donde R^{a27} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}

- (7) $-COOR^{a27}$

donde R^{a27} es como se definió anteriormente,

- (8) $-CONR^{a27} R^{a28}$

donde R^{a27} y R^{a28} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}

- (9') $-C(=NR^{a33}) NH_2$

donde R^{a33} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

- (10') $-SO_2R^{a32}$

donde R^{a32} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un alquilamino C_{1-6}

- (11') $-NR^{a29} R^{a30}$

donde R^{a29} y R^{a30} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcanilo C_{1-6} , o

(12') grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (como se definió anteriormente).

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto benzimidazole de la reivindicación 5, donde al menos un R^1, R^2, R^3 y R^4 es un carboxilo o $-COOR^{a1}$ (como se definió anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7. El compuesto benzimidazole de la reivindicación 5 o 6, donde el anillo Cy' es ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 7, donde R^2 es carboxilo y R^1, R^3 y R^4 son átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

9. El compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 8, donde el anillo A' es fenil, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
10. El compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 9, donde Y es $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $NHCO_2-$, $CONH-CHR^{a14}-(CH_2)_m-NR^{a12}-(CH_2)_n-$, $CONR^{a13}-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_mCR^{a15}R^{a16}-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_n-NR^{a12}-(CHR^{a15}-$ (donde cada símbolo es como se definió en la reivindicación 14), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
11. El compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 10, donde Y es $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ ó $-O-(CH_2)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH_2)_n-$ donde cada símbolo es como se definió anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un inhibidor de la polimerasa del virus de la hepatitis C, que comprende el compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un agente contra el virus de la hepatitis C, que comprende el compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un agente terapéutico para la hepatitis C, que comprende el compuesto benzimidazole de las reivindicaciones 5 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4800

22
473
445

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年12月27日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第369008号

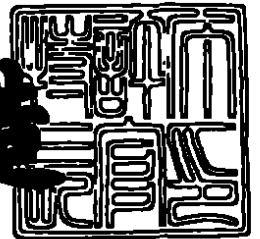
出 願 人
Applicant(s):

日本たばこ産業株式会社

2000年12月15日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出 証 号 出証特2000-3105106

27

446

【 類名】 特許願

【整理番号】 J99-0317

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/415
C07D235/18

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 橋本 宏正

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 水谷 憲二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 吉田 厚仁

【特許出願人】

【識別番号】 000004569

【氏名又は名称】 日本たばこ産業株式会社

【代表者】 水野 勝

【代理人】

【識別番号】 100100217

【弁理士】

【氏名又は名称】 大東 輝雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058632

【納付金額】 21,000円

447

【提出物件の目録】

- 【物件名】 明細書 1
- 【物件名】 要約書 1
- 【包括委任状番号】 9803681
- 【プルーフの要否】 要

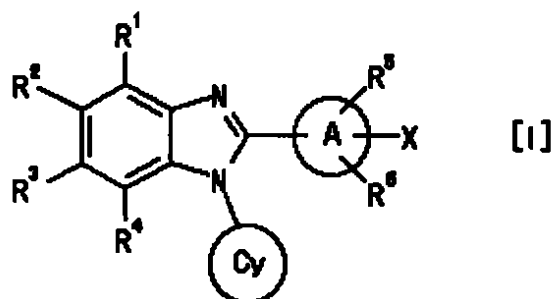
【 類名】 明細

【発明の名称】 ペンゾイミダゾール化合物及びその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 [I] で表されるペンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含んで成る C 型肝炎治療剤。

【化 1】



【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、

(2)C1-6アルカノイル基、

(3)カルボキシ基、

(4)シアノ基、

(5)ニトロ基、

(6)下記グループAから選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい

C1-6アルキル基、

グループA；ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、

C1-6アルコキシカルボニル基又はC1-6アルキルアミノ基。

(7)-COOR^{a1}、

ここでR^{a1}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

又は下記グループBから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

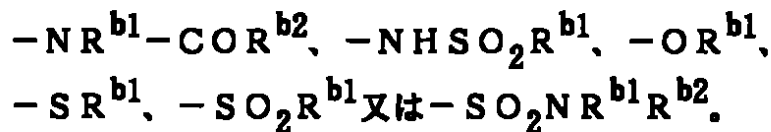
C6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

グループB；ハロゲン原子、C1-6アルキル基、シアノ基、ニトロ基、

ハロゲン化C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、

-COOR^{b1}、-CONR^{b1}R^{b2}、-NR^{b1}R^{b2}、

449



ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子又は
C1-6アルキル基を意味する。



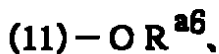
ここで R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルコキシ基
又は置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。



ここで R^{a4} は、水素原子又は水酸基を意味する。



ここで R^{a5} は、水素原子、C1-6アルカノイル基又は
C1-6アルキルスルホニル基を意味する。

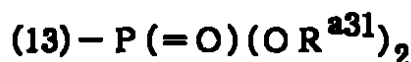


ここで R^{a6} は、水素原子又は置換されてもよいC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）を意味する。



ここで R^{a7} は、水酸基、アミノ基、C1-6アルキル基又は
C1-6アルキルアミノ基を意味する。

又は、



ここで R^{a31} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）を意味する。

であり、

環C y は、

(1) 下記グループCから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

C3-8シクロアルキル基、

グループC；水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は

C1-6アルコキシ基。

450

又は、

(2) 前記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい

C3-8シクロアルケニル基

であり、

環Aは、

(1) C6-14アリール基、

(2) C3-8シクロアルキル基、

(3) C3-8シクロアルケニル基、

又は、

(4) 酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を

含んでなるヘテロ環基

であり、

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

又は、

(4) $-OR^{a8}$

ここで R^{a8} は、水素原子、C1-6アルキル基又は

C6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

であり、

Xは、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

(4) ニトロ基、

(5) C1-6アルカノイルアミノ基、

(6) C1-6アルキルスホニル基、

(7) 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

2/2
451

(8) 前記グループ A から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい

C2-6アルケニル基、

(9) $-\text{COOR}^{\text{a9}}$ 、

ここで R^{a9} は、水素原子又は C1-6アルキル基を意味する。

(10) $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}^{\text{a10}}$ 、

ここで R^{a10} は、置換されてもよい C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

C1-6アルコキシカルボニル基又は C1-6アルカノイルアミノ基であり、

1 は、0 又は 1 乃至 6 の整数を意味する。

(11) $-\text{OR}^{\text{a11}}$ 、

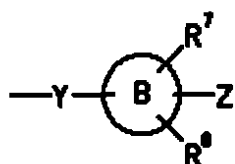
ここで R^{a11} は、水素原子又は置換されてもよい C1-6アルキル基

（前記定義の通り。）を意味する。

又は、

(12)

【化 2】



{式中 Y は、

(1') 単結合、

(2') C1-6アルキレン、

(3') C1-6アルケニレン、

(4') $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、

以下、m 及び n は、それぞれ独立して、0 又は 1 乃至 6 の整数を意味する。

(5') $-\text{CO}-$ 、

(6') $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、

(7') $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 、

(8') $-\text{NHCO}_2-$ 、

(9') $-\text{NHCONH}-$ 、

(10') $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、

452

(11')-O-(CH₂)_n-O-

(12')-SO₂-

(13')-(CH₂)_m-NR^{a12}-(CH₂)_n-

ここでR^{a12}は、

(1'')水素原子、

(2'')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(3'')置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）、

(4'')前記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC6-14アリール基、

(5'')-COR^{b5}、

ここでR^{b5}は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、を意味する。

(6'')-COOR^{b5}（R^{b5}は前記定義の通り。）、

又は、

(7'')-SO₂R^{b5}（R^{b5}は前記定義の通り。）、

(14')-NR^{a12}CO-（R^{a12}は前記の定義と同じ。）、

(15')-CONR^{a13}-(CH₂)_n-

ここでR^{a13}は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、を意味する。

(16')-CONH-CHR^{a14}-

ここでR^{a14}は、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、を意味する。

(17')-O-(CH₂)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH₂)_n-

ここでR^{a15}及びR^{a16}は、それぞれ独立して、

(1'')水素原子、

453

(2'') カルボキシ基、

(3'') C1-6アルキル基、

(4'') 置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(5'') 置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）、

(6'') $-OR^{b6}$ 、

ここで R^{b6} は、C1-6アルキル基又はC6-14アリールC1-6アルキル基
を意味する。

又は、

(7'') $-NHR^{b7}$

ここで R^{b7} は、水素原子、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基又は
C6-14アリールC1-6アルキルオキシカルボニル基を意味する。

であり、

(18') $-(CH_2)_n - NR^{a12} - CHR^{a15} -$ (R^{a12} 及び R^{a15} は、それぞれ前記
定義の通り。)、

又は、

(19') $-NR^{a17}SO_2-$

ここで R^{a17} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

であり、

環Bは、

(1') C6-14アリール基、

(2') C3-8シクロアルキル基、

又は、

(3') ヘテロ環基（前記定義の通り。）、

であり、

Zは、

(1') 水素原子、

(2') ハロゲン原子、

(3') カルバモイル基、

(4')シアノ基、

(5')ニトロ基、

(6')C1-6アルキルアミノ基、

(7')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(8')-COR^{a18}、

ここでR^{a18}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）を意味する。

(9')-COOR^{a19}、

ここでR^{a19}は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基C1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(10')-OR^{a20}、

ここでR^{a20}は、

(1'')水素原子、

(2'')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(3'')置換されてもよいC2-6アルケニル基（前記定義の通り。）

(4'')前記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC2-6アルキニル基、

(5'')置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）

(6'')置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(7'')置換されてもよいヘテロ環基、

ここで当該基は前記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよく、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含む。

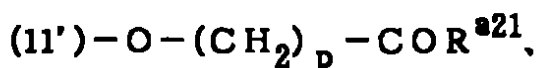
又は、

(8'')置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基

ここで当該基は前記定義の通り「置換されてもよいヘテロ環基」に置換されたC1-6アルキル基を意味する。

45T

であり、



ここで R^{a21} は、C1-6アルキルアミノ基又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）であり、 p は 0 又は 1 乃至 6 の整数を意味する。



ここで R^{a22} 及び R^{a23} は、それぞれ独立して、

(1'') 水素原子、

(2'') 置換されてもよい C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(3'') 置換されてもよい C6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(4'') 置換されてもよい C6-14アリール C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

又は、

(5'') 置換されてもよいヘテロ環 C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

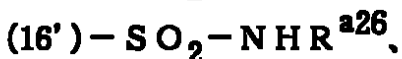
であり、



ここで R^{a24} は、置換されてもよい C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、置換されてもよい C6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。



ここで R^{a25} は、置換されてもよい C6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。



ここで R^{a26} は、水素原子、置換されてもよい C6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(17') 置換されてもよい C6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(18') 置換されてもよい C3-8シクロアルキル基（前記定義の通り。）、

(19') 置換されてもよい C6-14アリール C1-6アルキル基

456

(前記定義の通り。)、

又は、

(20')置換されてもよいヘテロ環基(前記定義の通り。)

であり、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、

(1')水素原子、

(2')ハロゲン原子、

(3')ニトロ基、

(4')シアノ基、

(5')置換されてもよいC1-6アルキル基(前記定義の通り。)、

(6') $-OR^{a27}$ 、

ここで R^{a27} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(7') $-COOR^{a27}$ (R^{a27} は前記定義の通り。)、

(8') $-CONR^{a27}R^{a28}$ 、

ここで R^{a27} 及び R^{a28} は、それぞれ独立して、

水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(9') $-C(=NR^{a33})NH_2$ 、

ここで R^{a33} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(10') $-SO_2R^{a32}$ 、

ここで R^{a32} は、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルアミノ基を意味する。

(11') $-NR^{a29}R^{a30}$ 、

ここで R^{a29} 及び R^{a30} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルカノイル基を意味する。

又は、

(12')置換されてもよいヘテロ環基(前記定義の通り。)

である。)である。]

【請求項2】 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 のうち少なくとも1つが、カルボキシル基、 $-COOR^{a1}$ (前記定義の通り。)又は $-CONR^{a2}R^{a3}$ (前記定義の通り

484

457

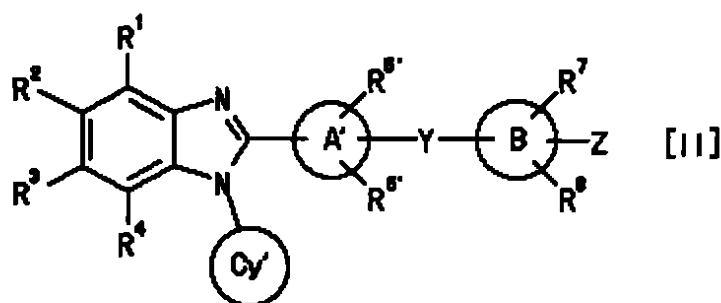
。) である請求項 1 記載の C 型肝炎治療剤。

【請求項 3】 環 Cy が、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘブチル基である請求項 1 又は 2 記載の C 型肝炎治療剤。

【請求項 4】 環 A が、C6-14アリール基である請求項 1 乃至 3 記載の C 型肝炎治療剤。

【請求項 5】 下記一般式 [II] で表されるベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【化 3】



【式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、

(2)C1-6アルカノイル基、

(3)カルボキシ基、

(4)シアノ基、

(5)ニトロ基、

(6)下記グループAから選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい

C1-6アルキル基、

グループA ; ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、

C1-6アルコキシカルボニル基又はC1-6アルキルアミノ基。

(7)-COOR^{a1}、

ここでR^{a1}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

又は下記グループBから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

C6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

グループB ; ハロゲン原子、C1-6アルキル基、シアノ基、ニトロ基、

458

ハロゲン化C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、
 $-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、
 $-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、
 $-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 。

ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子又は
C1-6アルキル基を意味する。

(8) $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、

ここで R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルコキシ基
又は置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(9) $-\text{C}(=\text{NR}^{a4})\text{NH}_2$ 、

ここで R^{a4} は、水素原子又は水酸基を意味する。

(10) $-\text{NHR}^{a5}$ 、

ここで R^{a5} は、水素原子、C1-6アルカノイル基又は
C1-6アルキルスルホニル基を意味する。

(11) $-\text{OR}^{a6}$ 、

ここで R^{a6} は、水素原子又は置換されてもよいC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）を意味する。

(12) $-\text{SO}_2\text{R}^{a7}$ 、

ここで R^{a7} は、水酸基、アミノ基、C1-6アルキル基又は
C1-6アルキルアミノ基を意味する。

又は、

(13) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{a31})_2$

ここで R^{a31} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリアルC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）を意味する。

であり、

環C y' は、

(1) 下記グループCから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい
C3-8シクロアルキル基

459

グループC：水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は
C1-6アルコキシ基。

であり、

環A' は、

(1)フェニル基、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基
シクロヘキシル基及びシクロヘキセニルキ基から選ばれる基であり、

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。） 、

又は、

(4)水酸基

であり、

Yは、

(1)単結合、

(2)C1-6アルキレン、

(3)C1-6アルケニレン、

(4) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、

以下、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1乃至6の整数を意味する。

(5) $-CO-$ 、

(6) $-CO_2-(CH_2)_n-$ 、

(7) $-CONH-(CH_2)_n-NH-$ 、

(8) $-NHCO_2-$ 、

(9) $-NHCONH-$ 、

(10) $-O-(CH_2)_n-CO-$ 、

(11) $-O-(CH_2)_n-O-$ 、

(12) $-SO_2-$ 、

(13) $-(CH_2)_m-NR^{a12}-(CH_2)_n-$ 、

ここで R^{a12} は、

460

(1') 水素原子、

(2') 置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

(3') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基
(前記定義の通り。)、

(4') 前記グループ B から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい
C6-14 アリール基、

(5') $-COR^{b5}$ 、

ここで R^{b5} は、水素原子、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。) 又は置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) を意味する。

(6') $-COOR^{b5}$ (R^{b5} は前記定義の通り。)、

又は、

(7') $-SO_2R^{b5}$ (R^{b5} は前記定義の通り。)、

(14) $-NR^{a12}CO-$ (R^{a12} は前記の定義と同じ。)、

(15) $-CONR^{a13}-(CH_2)_n-$ 、

ここで R^{a13} は、水素原子、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) 又は置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) を意味する。

(16) $-CONH-CHR^{a14}-$ 、

ここで R^{a14} は、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。) を意味する。

(17) $-O-(CH_2)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH_2)_n-$ 、

ここで R^{a15} 及び R^{a16} は、それぞれ独立して、

(1') 水素原子、

(2') カルボキシ基、

(3') C1-6 アルキル基、

(4') 置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)、

(5') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基

461

(前記定義の通り。)、

(6')-OR^{b6}、

ここでR^{b6}は、C1-6アルキル基又はC6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

又は、

(7')-NHR^{b7}

ここでR^{b7}は、水素原子、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基又はC6-14アリールC1-6アルキルオキシカルボニル基を意味する。

であり、

(18)-(CH₂)_n-NR^{a12}-CHR^{a15}- (R^{a12}及びR^{a15}は、それぞれ前記定義の通り。)、

又は、

(19)-NR^{a17}SO₂-

ここでR^{a17}は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

であり、

環Bは、

(1)C6-14アリール基、

(2)C3-8シクロアルキル基、

又は、

(3)ヘテロ環基(前記定義の通り。)

であり、

Zは、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)カルバモイル基、

(4)シアノ基、

(5)ニトロ基、

(6)C1-6アルキルアミノ基、

(7)置換されてもよいC1-6アルキル基(前記定義の通り。)、

12/11/04

(8) - COR^{a18},

ここで R^{a18} は、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) 又は置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。) を意味する。

462

(9) - COOR^{a19},

ここで R^{a19} は、水素原子、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) 又は置換されてもよい C6-14 アリール基 C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。) を意味する。

(10) - OR^{a20},

ここで R^{a20} は、

(1') 水素原子、

(2') 置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

(3') 置換されてもよい C2-6 アルケニル基 (前記定義の通り。)、

(4') 前記グループ A から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C2-6 アルキニル基、

(5') 置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)、

(6') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

(7') 置換されてもよいヘテロ環基、

ここで当該基は前記グループ B から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよく、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を含む。

又は、

(8') 置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基

ここで当該基は前記定義の通り「置換されてもよいヘテロ環基」に置換された C1-6 アルキル基を意味する。

であり、

(11) - O - (CH₂)_p - COR^{a21},

ここで R^{a21} は、C1-6 アルキルアミノ基又は置換されてもよいヘテロ環基 (前記定義の通り。) であり、p は 0 又は 1 乃至 6 の整数を意味する。

463

(12) $-NR^{a22}R^{a23}$ 、

ここで R^{a22} 及び R^{a23} は、それぞれ独立して、

(1') 水素原子、

(2') 置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

(3') 置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)、

(4') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基

(前記定義の通り。)、

又は、

(5') 置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

であり、

(13) $-NHCO-R^{a24}$ 、

ここで R^{a24} は、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)

又は置換されてもよいヘテロ環基 (前記定義の通り。) を意味する。

(14) $-NH SO_2 - R^{a25}$ 、

ここで R^{a25} は、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)

又は置換されてもよいヘテロ環基 (前記定義の通り。) を意味する。

(15) $-SO_2 - R^{a25}$ (R^{a25} は前記定義の通り。)、

(16) $-SO_2 - NHR^{a26}$ 、

ここで R^{a26} は、水素原子、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の

通り。)

又は置換されてもよいヘテロ環基 (前記定義の通り。) を意味する。

(17) 置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)、

(18) 置換されてもよい C3-8 シクロアルキル基 (前記定義の通り。)、

(19) 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

又は、

(20) 置換されてもよいヘテロ環基 (前記定義の通り。)

であり、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)ニトロ基、

(4)シアノ基、

(5)置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(6) $-OR^{a27}$ 、

ここで R^{a27} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(7) $-COOR^{a27}$ (R^{a27} は前記定義の通り。)、

(8) $-CONR^{a27}R^{a28}$ 、

ここで R^{a27} 及び R^{a28} は、それぞれ独立して、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(9) $-C(=NR^{a33})NH_2$ 、

ここで R^{a33} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(10) $-SO_2R^{a32}$ 、

ここで R^{a32} は、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルアミノ基を意味する。

(11) $-NR^{a29}R^{a30}$ 、

ここで R^{a29} 及び R^{a30} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルカノイル基を意味する。

又は、

(12)置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）

である。]

【請求項6】 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 のうち少なくとも1つが、カルボキシル基又は $-COOR^{a1}$ （前記定義の通り。）である請求項5記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項7】 環C y' が、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基である請求項5又は6記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項8】 R^2 がカルボキシル基であり、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子である請求項5乃至7記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩

465

【請求項 9】 環 A' が、フェニル基である請求項 5 乃至 8 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項 10】 Y が、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-CONH-CHR^{a14}-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{a12}-(CH_2)_n-$ 、 $-CONR^{a13}-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_n-NR^{a12}-CHR^{a15}-$ (ここで各記号の定義は前述の通りである。) である請求項 5 乃至 9 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項 11】 Y が、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 又は $-O-(CH_2)_m-CR^{a15}R^{a16}-(CH_2)_n-$ (ここで各記号の定義は前述の通りである。) である請求項 5 乃至 10 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項 12】 請求項 5 乃至 11 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る医薬組成物。

【請求項 13】 請求項 1 乃至 11 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る C 型肝炎ウイルスポリメラーゼ阻害剤。

【請求項 14】 請求項 1 乃至 11 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る抗 C 型肝炎ウイルス剤。

【請求項 15】 請求項 5 乃至 11 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る C 型肝炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

本発明は、C 型肝炎治療剤として有用な新規なベンゾイミダゾール誘導体又は製薬上許容し得るその塩に関する。また本発明は、ある種のベンゾイミダゾール誘導体又は製薬上許容し得るその塩の C 型肝炎治療剤としての新規な用途に関する。更に詳しくは、抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 作用、特に RNA 依存 RNA ポリメラーゼ阻害活性により抗 HCV 作用を示す C 型肝炎の予防若しくは治療に有効なベンゾイミダゾール誘導体又は製薬上許容し得るその塩を含む C 型肝炎治療剤に関する。

【0001】

【従来の技術】

1989年、輸血後の非A非B型肝炎の主要な原因ウイルスが発見されC型肝炎ウイルス（HCV）と名づけられた。現在では、A型、B型、C型の他、数種の肝炎ウイルスが発見されており、HCVにより引き起こされる肝炎がC型肝炎と呼ばれている。

HCV感染患者は全世界人口の数%にも及ぶと推定されており、その感染は長期慢性化する特徴を有する。

HCVは、エンベロープを有するRNAウイルスであり、ゲノムは一本鎖プラス鎖RNAで、フラビウイルス科のHepacivirus属に分類される（International Union of Microbiological Societies のThe International Committee on Taxonomy of Virusesより）。例えば同じ肝炎ウイルスであっても、DNAウイルスであるB型肝炎ウイルス（HBV）は、免疫能の未熟な新生児、乳幼児期以外では、たとえ感染しても免疫機構により排除され急性感染で終わる。それと比較し、HCVは、未だ明らかではない原因により宿主の免疫機構を回避するため、免疫機構の発達した大人に感染した場合でも持続感染に移行することが多い。

HCVの持続感染に伴い慢性肝炎が引き起こされると、その後、高率に肝硬変、肝癌へと進行し、手術で癌を摘出しても、非癌部で引き続き起こる炎症のため肝癌が再発する患者も多いことが知られている。

よって、C型肝炎の有効な治療方法の確立が望まれており、その中でも、抗炎症剤により炎症を抑える対症療法とは別に、炎症が引き起こされない程度にHCVを減らす或はHCVを根絶させる薬剤の開発が強く望まれている。

【0002】

現在、HCV排除の唯一有効な治療法としてインターフェロン治療が知られている。しかし、インターフェロンによりウイルスを排除できる人は、全患者の1/3程度であり、残りの人には全く効かない、若しくは一時的な効果しか見られないことが知られている。従って、インターフェロンに代わり用いられる若しくはそれと併用される抗HCV薬への期待は大きい。

また、インターフェロンアゴニスト、インターロイキン-12アゴニスト等、

患者自身の免疫力を増強させウイルスを排除する手段も試みられているが、未だ有効とされる薬剤は見出されていない。

また近年、HCV特異的なタンパク質をターゲットとしたHCV増殖阻害にも注目が集まっている。

HCV自身の遺伝子にはセリンプロテアーゼ、RNAヘリカーゼ、RNA依存RNAポリメラーゼ等のタンパク質がコードされており、それらタンパク質はHCVの増殖に必須の特異的タンパク質として機能する。

特異的タンパク質の一つであるRNA依存RNAポリメラーゼ（以後単にHCVポリメラーゼとも言う。）は、ウイルス増殖に必須の酵素である。プラス鎖RNA遺伝子を持つHCVの遺伝子複製は、まずプラス鎖RNAを鋳型にして、相補的なマイナス鎖RNAを合成し、さらにそのマイナス鎖RNAを鋳型にしてプラス鎖RNAを増幅するという手順によると考えられている。HCVのコードするタンパク質前駆体のNS5Bと呼ばれる部位が、RNA依存RNAポリメラーゼ活性を示すことが示されており（EMBO J., 15, 12-22, 1996）、HCV遺伝子複製の中心的役割を果たすと考えられている。

よって、HCVポリメラーゼの阻害剤は、抗HCV薬開発のターゲットとなり得、その開発への期待は高まりつつある。しかし、その他作用機序による開発と同様、有効な薬剤の開発には至っておらず、未だインターフェロンだけが唯一有効な抗HCV薬である現状に変わりはない。

【0003】

次に本発明に比較的類似の既知ベンゾイミダゾール化合物について述べる。

ベンゾイミダゾール骨格を有する抗肝炎ウイルス剤としては、WO97/25316号及び特表平10-505092号（WO96/7646号）が公知である。

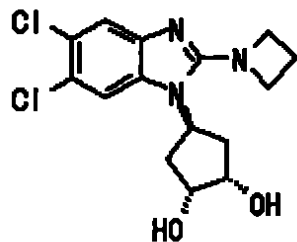
WO97/25316号には下記化合物A等が開示されており、その用途としてウイルス感染の治療が述べられている。また、対象となるウイルスとしてB型肝炎のDNAウイルスが挙げられている。しかし、当該公報には本発明明細書中に開示の化合物は含まれず、かつHCVに関する記載はなく、またそれを示唆する記載も見られない。

468

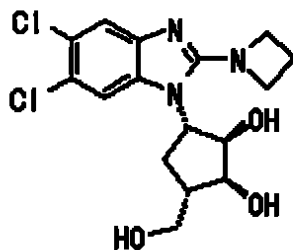
特表平 10-505092 号には下記化合物 B 等が開示されており、その用途としてウイルス感染の治療が述べられている。また、対象となるウイルスとして DNA ウイルスであるヘルペスウイルス及び B 型肝炎ウイルスが記載されている。しかし、当該公報にも本発明明細書中に開示の化合物は含まれず、かつ HCV に関する記載、またそれを示唆する記載も見られない。

【0004】

【化 4】



化合物 A



化合物 B

【0005】

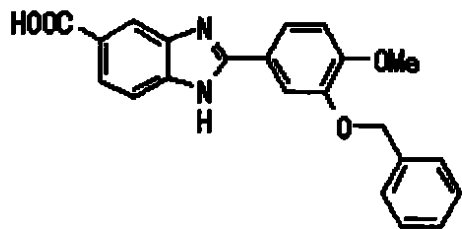
抗ウイルス活性を有するベンゾイミダゾール誘導体は、特開平 3-31264 号、US 3644382 号及び US 3778504 号にも記載されている。また、WO 98/37072 号には腫瘍壊死因子 (TNF) 及びサイクリック AMP の産生阻害物質として、ベンゾイミダゾール誘導体の抗ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 剤及び抗炎症剤への利用が記載されている。また、WO 98/05327 号には逆転写酵素阻害剤として、ベンゾイミダゾール誘導体の抗 HIV 剤への利用が記載されている。また、J. Med. Chem. (13(4), 697-704, 1970) にはノイラミニダーゼ阻害剤として、ベンゾイミダゾール誘導体の抗インフルエンザウイルス剤への利用が記載されている。

しかし、何れの文献にも本発明化合物は含まれず、抗 HCV に関する記載またそれを示唆する記載も見られない。

抗ウイルス剤以外の医薬用途を有するベンゾイミダゾール誘導体として、特開平 8-501318 号 (US 5824651 号) 及び特開平 8-134073 号 (US 5563243 号) が公知である。当該公報にはカテコールジエーテル化合物として下記化合物 C 等が開示されており、抗炎症剤としての使用について記載されている。しかし、両公報ともに本発明化合物を含まず、その作用機序とし

ては、前者にはホスホジエステラーゼⅠⅤが、後者にはTNFが記載されているのみであり、抗HCVに関する記載またそれを示唆する記載は見られない。

【化5】



化合物C

また、WO98/50029号、WO98/50030号及びWO98/50031号には、プロテインイソプレニル転移酵素作用を有する抗癌剤としてベンゾイミダゾール誘導体が記載されている。当該公報には、広範な請求の範囲が記載されるが、少なくとも本発明化合物と類似する化合物は記載されておらず、抗HCVに関する記載またそれを示唆する記載も見られない。

また、特開平8-109169号（EP694535号）にはタキキニン受容体拮抗物質の炎症性疾患への適用が、WO96/35713号には成長ホルモン放出促進剤としての骨粗鬆症等の成長ホルモン関連疾患への適用が記載されている。しかし、何れの公報にも抗HCVに関する記載はなく、それを示唆する記載も見られない。

医薬用途以外にも特開昭53-14735には、光沢剤としてベンゾイミダゾール誘導体が記載されてはいるが、これも本発明化合物を包含するものではない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

これらの知見により抗HCV作用を有する薬剤は、C型肝炎の予防及び治療に有効であり、特にHCVの有するRNA依存RNAポリメラーゼ阻害作用を有する抗HCV剤は有効なC型肝炎の予防及び治療剤、またC型肝炎に起因する疾患の予防及び治療剤に成り得る。

従って、本発明は、抗HCV作用を有する薬剤、特にRNA依存RNAポリメラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とした。

【0007】

【課題を解決するための手段】

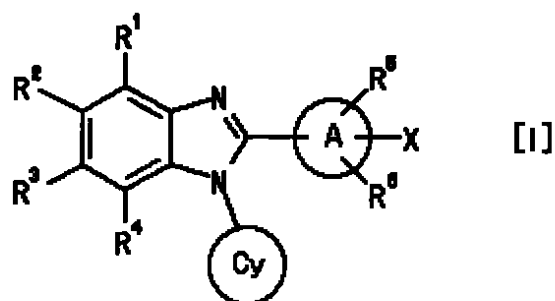
本発明者らは、抗HCV作用、特にRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

より詳しくは下記（1）乃至（15）に示す通りである。

【0008】

（1） 下記一般式〔I〕で表されるベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含んで成るC型肝炎治療剤。

【化6】



〔式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、

（1）水素原子、

（2）C1-6アルカノイル基、

（3）カルボキシ基、

（4）シアノ基、

（5）ニトロ基、

（6）下記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい

C1-6アルキル基、

グループA；ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、

C1-6アルコキシカルボニル基又はC1-6アルキルアミノ基、

（7） $-COOR^{a1}$ 、

ここで R^{a1} は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

又は下記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい

63
498

471

C6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

グループB；ハロゲン原子、C1-6アルキル基、シアノ基、ニトロ基、

ハロゲン化C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、

$-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、

$-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、

$-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 。

ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子又は

C1-6アルキル基を意味する。

(8) $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、

ここで R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルコキシ基

又は置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(9) $-\text{C}(=\text{NR}^{a4})\text{NH}_2$ 、

ここで R^{a4} は、水素原子又は水酸基を意味する。

(10) $-\text{NHR}^{a5}$ 、

ここで R^{a5} は、水素原子、C1-6アルカノイル基又は

C1-6アルキルスルホニル基を意味する。

(11) $-\text{OR}^{a6}$ 、

ここで R^{a6} は、水素原子又は置換されてもよいC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）を意味する。

(12) $-\text{SO}_2\text{R}^{a7}$ 、

ここで R^{a7} は、水酸基、アミノ基、C1-6アルキル基又は

C1-6アルキルアミノ基を意味する。

又は、

(13) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{a31})_2$

ここで R^{a31} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）を意味する。

であり、

環Cyは、

(1) 下記グループCから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

C3-8シクロアルキル基、

グループC；水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は
C1-6アルコキシ基。

又は、

(2) 前記グループCから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

C3-8シクロアルケニル基

であり、

環Aは、

(1) C6-14アリール基、

(2) C3-8シクロアルキル基、

(3) C3-8シクロアルケニル基、

又は、

(4) 酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を
含んでなるヘテロ環基

であり、

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

又は、

(4) $-OR^{a8}$

ここで R^{a8} は、水素原子、C1-6アルキル基又は
C6-14アリールC1-6アルキル基を意味する。

であり、

Xは、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

500
473

(4)ニトロ基、

(5)C1-6アルカノイルアミノ基、

(6)C1-6アルキルスホニル基、

(7)置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(8)前記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい
C2-6アルケニル基、

(9)-COOR^{a9}、

ここでR^{a9}は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(10)-CONH-(CH₂)₁-R^{a10}、

ここでR^{a10}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

C1-6アルコキシカルボニル基又はC1-6アルカノイルアミノ基であり、

1は、0又は1乃至6の整数を意味する。

(11)-OR^{a11}、

ここでR^{a11}は、水素原子又は置換されてもよいC1-6アルキル基

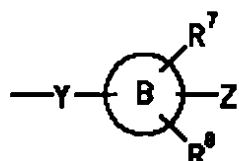
（前記定義の通り。）を意味する。

又は、

(12)

【0009】

【化7】



（式中Yは、

(1')単結合、

(2')C1-6アルキレン、

(3')C1-6アルケニレン、

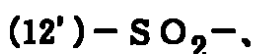
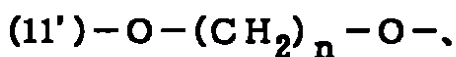
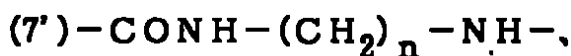
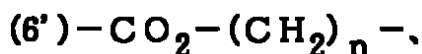
(4')-(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-、

以下、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1乃至6の整数を意味する。

(5')-CO-

28
21

474



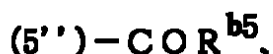
ここで R^{a12} は、

(1'') 水素原子、

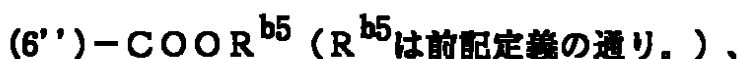
(2'') 置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義の通り。)、

(3'') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基
(前記定義の通り。)、

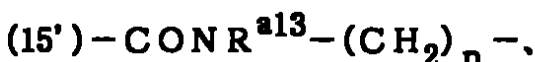
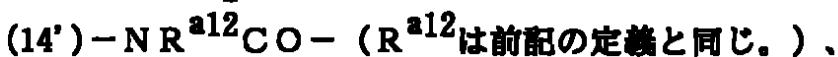
(4'') 前記グループ B から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい
C6-14 アリール基、



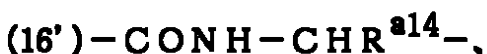
ここで R^{b5} は、水素原子、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義
の通り。)、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)
又は置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記定義の通
り。) を意味する。



又は、



ここで R^{a13} は、水素原子、置換されてもよい C1-6 アルキル基 (前記定義
の通り。) 又は置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基 (前記
定義の通り。) を意味する。



ここで R^{a14} は、置換されてもよい C6-14 アリール基（前記定義の通り。）を意味する。



ここで R^{a15} 及び R^{a16} は、それぞれ独立して、

(1'') 水素原子、

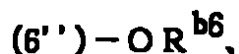
(2'') カルボキシ基、

(3'') C1-6 アルキル基、

(4'') 置換されてもよい C6-14 アリール基（前記定義の通り。）、

(5'') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基

（前記定義の通り。）、



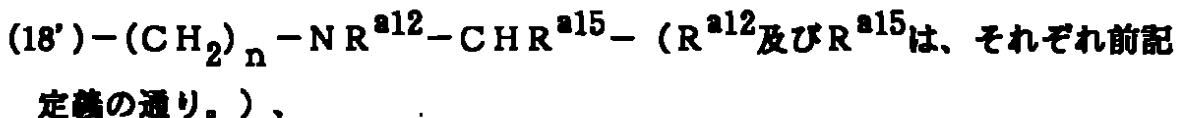
ここで R^{b6} は、C1-6 アルキル基又は C6-14 アリール C1-6 アルキル基を意味する。

又は、



ここで R^{b7} は、水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基又は C6-14 アリール C1-6 アルキルオキシカルボニル基を意味する。

であり、



又は、



ここで R^{a17} は、水素原子又は C1-6 アルキル基を意味する。

であり、

【0010】

環 B は、

(1') C6-14 アリール基、

(2') C3-8 シクロアルキル基、

又は、

476

(3')ヘテロ環基（前記定義の通り。）

であり、

Zは、

(1')水素原子、

(2')ハロゲン原子、

(3')カルバモイル基、

(4')シアノ基、

(5')ニトロ基、

(6')C1-6アルキルアミノ基、

(7')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(8')-COR^{a18}、

ここでR^{a18}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）を意味する。

(9')-COOR^{a19}、

ここでR^{a19}は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基C1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(10')-OR^{a20}、

ここでR^{a20}は、

(1'')水素原子、

(2'')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(3'')置換されてもよいC2-6アルケニル基（前記定義の通り。）、

(4'')前記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC2-6アルキニル基、

(5'')置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(6'')置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(7'')置換されてもよいヘテロ環基、

ここで当該基は前記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換さ

れてもよく、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含む。

又は、

(8'') 置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基

ここで当該基は前記定義の通り「置換されてもよいヘテロ環基」に置換されたC1-6アルキル基を意味する。

であり、

(11') $-O-(CH_2)_p-COR^{a21}$ 、

ここで R^{a21} は、C1-6アルキルアミノ基又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）であり、 p は0又は1乃至6の整数を意味する。

(12') $-NR^{a22}R^{a23}$ 、

ここで R^{a22} 及び R^{a23} は、それぞれ独立して、

(1'') 水素原子、

(2'') 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(3'') 置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(4'') 置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）、

又は、

(5'') 置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

であり、

(13') $-NHCO-R^{a24}$ 、

ここで R^{a24} は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(14') $-NH SO_2-R^{a25}$ 、

ここで R^{a25} は、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(15') $-SO_2-R^{a25}$ (R^{a25} は前記定義の通り。)、

(16') $-SO_2-NHR^{a26}$ 、

ここで R^{a26} は、水素原子、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(17')置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(18')置換されてもよいC3-8シクロアルキル基（前記定義の通り。）、

(19')置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）、

又は、

(20')置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）

であり、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、

(1')水素原子、

(2')ハロゲン原子、

(3')ニトロ基、

(4')シアノ基、

(5')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(6') $-OR^{a27}$ 、

ここで R^{a27} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(7') $-COOR^{a27}$ (R^{a27} は前記定義の通り。)、

(8') $-CONR^{a27}R^{a28}$ 、

ここで R^{a27} 及び R^{a28} は、それぞれ独立して、

水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(9') $-C(=NR^{a33})NH_2$ 、

ここで R^{a33} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(10') $-SO_2R^{a32}$ 、

ここで R^{a32} は、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルアミノ基を意味する。

(11') $-NR^{a29}R^{a30}$ 、

ここで R^{a29} 及び R^{a30} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルキル基

479

又はC1-6アルカノイル基を意味する。

又は、

(12')置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）

である。} である。]

【0011】

(2) R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 のうち少なくとも1つが、カルボキシ基、 $-COOR^{a1}$ （前記定義の通り。）又は $-CONR^{a2}R^{a3}$ （前記定義の通り。）である(1)記載のC型肝炎治療剤。

【0012】

(3) 環Cyが、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基である(1)又は(2)記載のC型肝炎治療剤。

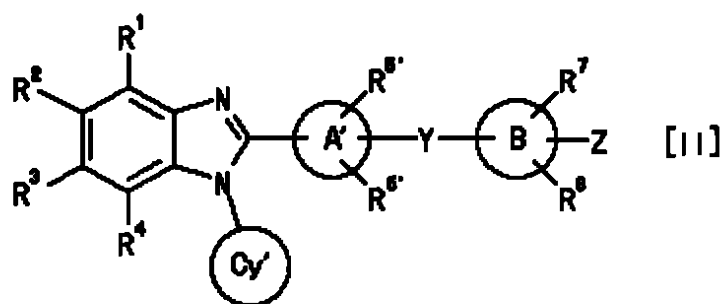
【0013】

(4) 環Aが、C6-14アリール基である(1)乃至(3)記載のC型肝炎治療剤。

【0014】

(5) 下記一般式 [II] で表されるベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【化8】



【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、

(2)C1-6アルカノイル基、

(3)カルボキシ基、

(4)シアノ基、

480

(5) ニトロ基、

(6) 下記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい

C1-6アルキル基、

グループA ; ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、

C1-6アルコキシカルボニル基又はC1-6アルキルアミノ基。

(7) $-\text{COOR}^{a1}$ 、

ここで R^{a1} は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

又は下記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい

C6-14アリアルC1-6アルキル基を意味する。

グループB ; ハロゲン原子、C1-6アルキル基、シアノ基、ニトロ基、

ハロゲン化C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、

$-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、

$-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、

$-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 。

ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子又は

C1-6アルキル基を意味する。

(8) $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、

ここで R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルコキシ基

又は置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(9) $-\text{C}(=\text{NR}^{a4})\text{NH}_2$ 、

ここで R^{a4} は、水素原子又は水酸基を意味する。

(10) $-\text{NHR}^{a5}$ 、

ここで R^{a5} は、水素原子、C1-6アルカノイル基又は

C1-6アルキルスルホニル基を意味する。

(11) $-\text{OR}^{a6}$ 、

ここで R^{a6} は、水素原子又は置換されてもよいC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）を意味する。

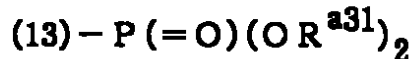
(12) $-\text{SO}_2\text{R}^{a7}$ 、

ここで R^{a7} は、水酸基、アミノ基、C1-6アルキル基又は

481

C1-6アルキルアミノ基を意味する。

又は、



ここで R^{a31} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基

(前記定義の通り。)又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

(前記定義の通り。)を意味する。

であり、

環C γ' は、

(1)下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい

C3-8シクロアルキル基

グループC；水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は

C1-6アルコキシ基。

であり、

環A'は、

(1)フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基

シクロヘキシル基及びシクロヘキセニル基から選ばれる基であり、

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)置換されてもよいC1-6アルキル基(前記定義の通り。)、

又は、

(4)水酸基

であり、

【0015】

Yは、

(1)単結合、

(2)C1-6アルキレン、

(3)C1-6アルケニレン、

(4) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、

482

以下、 m 及び n は、それぞれ独立して、0又は1乃至6の整数を意味する。

- (5) $-\text{CO}-$ 、
- (6) $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、
- (7) $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 、
- (8) $-\text{NHCO}_2-$ 、
- (9) $-\text{NHCONH}-$ 、
- (10) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、
- (11) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、
- (12) $-\text{SO}_2-$ 、
- (13) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{a12}}-(\text{CH}_2)_n-$ 、

ここで R^{a12} は、

- (1') 水素原子、
- (2') 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、
- (3') 置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基
（前記定義の通り。）、
- (4') 前記グループBから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい
C6-14アリール基、

- (5') $-\text{COR}^{\text{b5}}$ 、

ここで R^{b5} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

- (6') $-\text{COOR}^{\text{b5}}$ (R^{b5} は前記定義の通り。)、

又は、

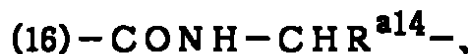
- (7') $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{b5}}$ (R^{b5} は前記定義の通り。)、
- (14) $-\text{NR}^{\text{a12}}\text{CO}-$ (R^{a12} は前記の定義と同じ。)、
- (15) $-\text{CONR}^{\text{a13}}-(\text{CH}_2)_n-$ 、

ここで R^{a13} は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基

（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基

423

(前記定義の通り。)を意味する。



ここで R^{a14} は、置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。) を意味する。



ここで R^{a15} 及び R^{a16} は、それぞれ独立して、

(1') 水素原子、

(2') カルボキシ基、

(3') C1-6 アルキル基、

(4') 置換されてもよい C6-14 アリール基 (前記定義の通り。)、

(5') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基

(前記定義の通り。)、



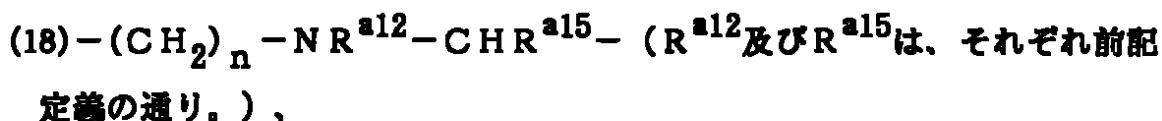
ここで R^{b6} は、C1-6 アルキル基又は C6-14 アリール C1-6 アルキル基 を意味する。

又は、



ここで R^{b7} は、水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基又は C6-14 アリール C1-6 アルキルオキシカルボニル基を意味する。

であり、



又は、



ここで R^{a17} は、水素原子又は C1-6 アルキル基を意味する。

であり、

環 B は、

(1) C6-14 アリール基、

(2) C3-8 シクロアルキル基、

又は、

(3)ヘテロ環基（前記定義の通り。）

であり、

【0016】

Zは、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)カルバモイル基、

(4)シアノ基、

(5)ニトロ基、

(6)C1-6アルキルアミノ基、

(7)置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(8)-COR^{a18}、

ここでR^{a18}は、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）を意味する。

(9)-COOR^{a19}、

ここでR^{a19}は、水素原子、置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいC6-14アリール基C1-6アルキル基（前記定義の通り。）を意味する。

(10)-OR^{a20}、

ここでR^{a20}は、

(1')水素原子、

(2')置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

(3')置換されてもよいC2-6アルケニル基（前記定義の通り。）

(4')前記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC2-6アルキニル基、

(5')置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）

(6')置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）

2X
712
485

(7') 置換されてもよいヘテロ環基、

ここで当該基は前記グループ B から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよく、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる 1 乃至 4 個のヘテロ原子を含む。

又は、

(8') 置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基

ここで当該基は前記定義の通り「置換されてもよいヘテロ環基」に置換された C1-6 アルキル基を意味する。

であり、

(11) $-O-(CH_2)_p-COR^{a21}$ 、

ここで R^{a21} は、C1-6 アルキルアミノ基又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）であり、 p は 0 又は 1 乃至 6 の整数を意味する。

(12) $-NR^{a22}R^{a23}$ 、

ここで R^{a22} 及び R^{a23} は、それぞれ独立して、

(1') 水素原子、

(2') 置換されてもよい C1-6 アルキル基（前記定義の通り。）、

(3') 置換されてもよい C6-14 アリール基（前記定義の通り。）、

(4') 置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基

（前記定義の通り。）、

又は、

(5') 置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基（前記定義の通り。）、

であり、

(13) $-NHCO-R^{a24}$ 、

ここで R^{a24} は、置換されてもよい C1-6 アルキル基（前記定義の通り。）、置換されてもよい C6-14 アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(14) $-NH SO_2-R^{a25}$ 、

ここで R^{a25} は、置換されてもよい C6-14 アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

2
#3
486

(15) $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{a25}}$ (R^{a25} は前記定義の通り。)、

(16) $-\text{SO}_2-\text{NHR}^{\text{a26}}$ 、

ここで R^{a26} は、水素原子、置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）又は置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）を意味する。

(17) 置換されてもよいC6-14アリール基（前記定義の通り。）、

(18) 置換されてもよいC3-8シクロアルキル基（前記定義の通り。）、

(19) 置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

又は、

(20) 置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）

であり、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) ニトロ基、

(4) シアノ基、

(5) 置換されてもよいC1-6アルキル基（前記定義の通り。）、

(6) $-\text{OR}^{\text{a27}}$ 、

ここで R^{a27} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(7) $-\text{COOR}^{\text{a27}}$ (R^{a27} は前記定義の通り。)、

(8) $-\text{CONR}^{\text{a27}}\text{R}^{\text{a28}}$ 、

ここで R^{a27} 及び R^{a28} は、それぞれ独立して、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(9) $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{a33}})\text{NH}_2$ 、

ここで R^{a33} は、水素原子又はC1-6アルキル基を意味する。

(10) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a32}}$ 、

ここで R^{a32} は、水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルアミノ基を意味する。

(11) $-\text{NR}^{\text{a29}}\text{R}^{\text{a30}}$ 、

ここで R^{a29} 及び R^{a30} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-6アルキル基

又はC1-6アルカノイル基を意味する。

又は、

(12)置換されてもよいヘテロ環基（前記定義の通り。）

である。]

【0017】

(6) R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 のうち少なくとも1つが、カルボキシル基又は $-\text{COOR}^{a1}$ （前記定義の通り。）である（5）記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0018】

(7) 環Cy' が、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基である（5）又は（6）記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0019】

(8) R^2 がカルボキシル基であり、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子である（5）乃至（7）記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0020】

(9) 環A' が、フェニル基である請求項5乃至8記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0021】

(10) Yが、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NHCO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CHR}^{a14}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{a12}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONR}^{a13}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{a12}-\text{CHR}^{a15}-$ （ここで各記号の定義は前述の通りである。）である（5）乃至（9）記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0022】

(11) Yが、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ （ここで各記号の定義は前述の通りである。）である（5）乃至（10）記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0023】

(12) (5) 乃至 (11) 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る医薬組成物。

【0024】

(13) (1) 乃至 (11) 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成るC型肝炎ウイルスポリメラーゼ阻害剤。

【0025】

(14) (1) 乃至 (11) 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る抗C型肝炎ウイルス剤。

【0026】

(15) (5) 乃至 (11) 記載のベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成るC型肝炎治療剤。

【0027】

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

特に好ましくは、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 及びZにおいて、また環Cy及び環Cy'の置換基においてはフッ素原子であり、 R^7 及び R^8 においては塩素原子であり、「置換されてもよいC6-14アリール基」、「置換されてもよいC3-8シクロアルキル基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」の置換基において、フッ素原子又は塩素原子である。

【0028】

「C1-6アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、特に好ましくは、Ra17及びRa1の置換基においてメチル基であり、環Cy、環Cy'、「置換されてもよいC6-14アリール基」、「置換されてもよいC3-8シクロアルキル

基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」の置換基においてメチル基又はtert-ブチル基である。

【0029】

「ハロゲン化C1-6アルキル基」とは、上記定義の「C1-6アルキル基」が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたものであり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるハロゲン化アルキル基である。具体的には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ブロモメチル基、クロロメチル基、1,2-ジクロロメチル基、2,2-ジクロロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

「置換されてもよいC6-14アリール基」、「置換されてもよいC3-8シクロアルキル基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」の置換基において特に好ましくは、トリフルオロメチル基である。

【0030】

「C1-6アルキレン」とは、炭素数1乃至6の直鎖アルキレンを表し、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンが挙げられる。

Yにおいて好ましくは、メチレン又はエチレンである。

【0031】

「C2-6アルケニレン」とは、炭素数2乃至6の直鎖アルケニレンを表し、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、1,3-ブタジエニレン等が挙げられる。

Yにおいて好ましくは、ビニレンである。

【0032】

「C1-6アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-6アルキル基」であるアルキル-オキシ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシ基である。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イ

ソブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

特に好ましくは、 R^{a2} 及び R^{a3} において、また環 Cy、環 Cy'、「置換されてもよい C6-14 アリール基」、「置換されてもよい C3-8 シクロアルキル基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基」の置換基において、メトキシ基である。

【0033】

「C1-6 アルカノイル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-6 アルキル基」であるアルキル-カルボニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルカノイル基である。具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ヒバロイル基等が挙げられる。

特に好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{a5} 、 R^{a29} 、 R^{a30} 及び R^{b7} において、また「置換されてもよい C6-14 アリール基」、「置換されてもよい C3-8 シクロアルキル基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよい C6-14 アリール C1-6 アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環 C1-6 アルキル基」の置換基において、アセチル基である。

【0034】

「C1-6 アルコキシカルボニル基」とは、そのアルコキシ部位が上記定義の「C1-6 アルコキシ基」であるアルキル-オキシ-カルボニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0035】

「C1-6 アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-6 アル

キル基」であるアルキル-アミノ基若しくはジアルキル-アミノ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基である。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、N-イソプロピル-N-イソブチルアミノ基等が挙げられる。

R⁷及びR⁸において特に好ましくはメチルアミノ基であり、R¹⁹において特に好ましくはジメチルアミノ基である。

【0036】

「C1-6アルカノイルアミノ基」とは、そのアルカノイル部位が上記定義の「C1-6アルカノイル基」であるアルキル-カルボニル-アミノ基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルコキシカルボニル基である。具体的にはアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

【0037】

「C1-6アルキルスルホニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-6アルキル基」であるアルキル-スルホニル基であり、好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルスルホニル基である。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

R¹⁵において、「置換されてもよいC6-14アリール基」、「置換されてもよいC3-8シクロアルキル基」、「置換されてもよいヘテロ環基」、「置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基」及び「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」の置換基において、特に好ましくはメチルスルホニル基、である。

【0038】

「C6-14アリール基」とは、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基であり、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基、ピレニル基等が挙げられる。

環A、環A' 及び環Bにおいて、好ましくはフェニル基又はナフチル基、特に好ましくはフェニル基である。

【0039】

「C3-8シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至8個、好ましくは5乃至7個の飽和シクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基である。

【0040】

「C3-8シクロアルケニル基」とは、炭素数3乃至8個、好ましくは5乃至7個のシクロアルケニル基であり、部分的な二重結合を含む。具体的にはシクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル基、シクロヘプテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられ、フェニル基の様なアリール基及び完全飽和のシクロアルキル基を含まない。

環Aにおいて好ましくは、シクロヘキセニル基である。

【0041】

「ヘテロ環基」とは、環を構成する原子として、炭素原子の他に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が3乃至14であり、飽和環及び不飽和環、単環及び縮合環を含む。

単環であるヘテロ環基として具体的には、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホリル基、

テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

また、縮合環であるヘテロ環基として具体的には、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、フタラジニル基、シノリニル基、ナフチジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドニリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

好ましくは、5員環或は6員環、単環であるヘテロ環基であり、具体的には、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

環A及び環A'において特に好ましくは、芳香族であるビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基であり、さらに好ましくはビリジル基である。

環Bにおいて特に好ましくは、芳香族であるビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基であり、さらに好ましくはチアゾリル基である。

【0042】

「C6-14アリールC1-6アルキル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-6アルキル基」であり、アリール部位が上記定義の「C6-14アリール基」であるアリール-アルキル基である。好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖のアルキル基であり、アリール部位がフェニル基であるアリール-アルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等が挙げられる。

R²⁸において特に好ましくは、ベンジル基である。

【0043】

「C6-14アリールC1-6アルキルオキシカルボニル基」とは、そのC6-14アリールC1-6アルキル部位が上記定義の「C6-14アリールC1-6アルキル基」である、アリール-アルキル-オキシ-カルボニル基である。好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖のアルキル基であり、アリール部位がフェニル基であるアリール-アルキル-オキシ-カルボニル基であり、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基、2-フェニルプロピルオキシカルボニル基、4-フェニルブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R^{b7}において特に好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基である。

【0044】

「置換されてもよいC1-6アルキル基」とは、上記定義の「C1-6アルキル基」、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のアルキル基を含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、カルボキシ基、上記定義の「C1-6アルコキシカルボニル基」、アミノ基及び上記定義の「C1-6アルキルアミノ基」から選ばれる。「置換されてもよいC1-6アルキル基」として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、ネオペンチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。

好ましくは、R¹、R²、R³、R⁴及びR^{a12}においてメチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、カルボキシメチル基又は2-ジメチルアミノエチル基、R⁵、R^{5'}、R⁶及びR^{6'}においてメチル基又はトリフルオロメチル基、R⁷及びR⁸においてメチル基又はtert-ブチル基、R^{a1}においてエチル基、R^{a2}及びR^{a3}においてメチル基、カルボキシメチル基又は2-ジメチルアミノエ

92
22

495

チル基、 R^{a6} においてメチル基又はカルボキシメチル基、 R^{a8} 、 R^{a27} 及び R^{a28} においてメチル基、 R^{a20} においてメチル基、プロピル基、イソペンチル基又はヒドロキシメチル基、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及び R^{b4} においてメチル基又はtert-ブチル基、Zにおいてメチル基、tert-ブチル基又はトリフルオロメチル基である。

R^7 、 R^8 及び R^{a27} において特に好ましくはメチル基である。

【0045】

「置換されてもよいC2-6アルケニル」とは、炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルケニル基が1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のアルケニル基を含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、カルボキシ基、上記定義の「C1-6アルコキシカルボニル基」、アミノ基及び上記定義の「C1-6アルキルアミノ基」から選ばれる。「置換されてもよいC2-6アルケニル」として具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、2-イソペンテニル基、3-イソヘキセニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2-カルボキシエテニル基等が挙げられる。

R^{a18} において好ましくは、2-イソペンテニル基、3-イソヘキセニル基又は4-メチル-3-ペンテニル基である。

【0046】

「置換されてもよいC2-6アルキニル」とは、炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキニル基が1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のアルキニル基を含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、カルボキシ基、上記定義の「C1-6アルコキシカルボニル基」、アミノ基及び上記定義の「C1-6アルキルアミノ基」から選ばれる。具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基等が挙げられる。

R^{a18} において好ましくは、2-プロピニル基である。

【0047】

「置換されてもよいC6-14アリール基」とは、上記定義の「C6-14アリール基」が1乃至5個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のアリール基を

含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「ハロゲン化C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルカノイル基」、シアノ基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、 $-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ （ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子及び上記定義の「C1-6アルキル基」である。）から選ばれる。

具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基、ピレニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-(メチルスルホニルアミノ)フェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、4-メルカプトフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基が挙げられる。

アリール部位において好ましくはフェニル基であり、置換基として好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」又は $-\text{OR}^{b1}$ 、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」であり、更に好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

具体的な「置換されてもよいC6-14アリール基」として好ましくは、 R^{a12} 、 R^{a14} 、 R^{a15} 、 R^{a16} 、 R^{a18} 、 R^{a20} 、 R^{a22} 、 R^{a23} 、 R^{a24} 、 R^{a25} 、 R^{a26} においてフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基又は4-メチルフェニル基、Zにおいてフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-メトキシフ

エニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、4-カルボキシルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、4-メルカプトフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基又は4-アセチルアミノフェニル基である。特に好ましくは、 R^{a15} 及び R^{a16} において3-フルオロフェニル基であり、Zにおいて3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基又は4-クロロフェニル基である。

【0048】

「置換されてもよいヘテロ環基」とは、上記定義の「ヘテロ環基」が1乃至5個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のヘテロ環基を含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「ハロゲン化C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルカノイル基」、シアノ基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、 $-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ （ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子及び上記定義の「C1-6アルキル基」である。）から選ばれる。

具体的には、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、3-クロロピリジン-4-イル基、4-クロロピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、2-メチルオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、2, 5-ジメチルチアゾール-4-イル基、2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、N-アセチルピペリジン-4-イル基、N-メチルスルホニルピペリジン-4-イル基、ピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラヒドロピラニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、フタラジニル基、シノリニル基、ナフチジニル基、5, 6, 7

、8-テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドニリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。

ヘテロ環部位として好ましくは、5員環或は6員環、単環であるヘテロ環基であり、具体的には、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基であり、置換基として好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「ハロゲン化C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルカノイル基」、 $-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ である。

具体的な「置換されてもよいヘテロ環基」として、Z、 R^{a19} 、 R^{a20} 、 R^{a22} 、 R^{a23} 及び R^{a24} において好ましくは、ビリジル基、チアゾリル基、ピペリジニル基又はテトラヒドロピラニル基であり、特に好ましくはビリジル基又はチアゾリル基である。 R^7 及び R^8 において好ましくはテトラゾリル基である。

【0048】

「置換されてもよいC3-8シクロアルキル基」とは、上記定義の「C3-8シクロアルキル基」が、水酸基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルコキシ基」から選ばれる置換基により1乃至5置換されてもよいものであり、無置換であってもよい。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2-メチルシクロペンチル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、4, 4-ジメチルシクロヘキシル基、3, 5-ジメチルシクロヘキシル基、4-tert-ブチルシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基、2, 3, 4, 5-ペンタフルオロシクロヘキシル基が挙げられる。

シクロアルキル基部位において好ましくは、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

環Cy及び環Cy'において好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、4,4-ジメチルシクロヘキシル基、4-tert-ブチルシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、更に好ましくはシクロヘキシル基である。Zにおいて好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

【0050】

「置換されてもよいC3-8シクロアルケニル基」とは、上記定義の「C3-8シクロアルケニル基」が、水酸基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルコキシ基」から選ばれる置換基により置換されてもよいものであり、無置換であってもよい。具体的には、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、4-フルオロ-2-シクロヘキセニル基、4-メチル-2-シクロヘキセニル基、4-メチル-3-シクロヘキセニル基、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル基、シクロヘブテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられ、フェニル基の様なアリール基及び完全飽和のシクロアルキル基を含まない。

環Cyにおいて、特に好ましくはシクロヘキセニル基である。

【0051】

「置換されてもよいC6-14アリールC1-6アルキル基」とは、上記定義の「C6-14アリールC1-6アルキル基」が1乃至5個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のアリール基を含む。該置換基としては、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「ハロゲン化C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルカノイル基」、シアノ基、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{NR}^{b1}-\text{COR}^{b2}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{OR}^{b1}$ 、 $-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ （ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それぞれ独立して、水素原子及び上記定義の「C1-6アルキル基」である。）から選ばれる。

具体的にはベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フルオロフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、3,5-ジクロロフェニルメチル基、ペンタフルオロフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル基、4-メチルフェニルメチル基、4-tert-ブチルフェニルメチル基、2-トリフルオロメチルフェニルメチル基、4-トリフルオロメチルフェニルメチル基、4-ニトロフェニルメチル基、4-シアノフェニルメチル基、4-アセチルフェニルメチル基、4-カルボキシフェニルメチル基、4-カルバモイルフェニルメチル基、4-アミノフェニルメチル基、4-ジメチルアミノフェニルメチル基、4-アセチルアミノフェニルメチル基、4-(メチルスルホニルアミノ)フェニルメチル基、4-メトキシフェニルメチル基、3,4,5-トリメトキシフェニルメチル基、4-メルカプトフェニルメチル基、4-メチルスルホニルフェニルメチル基又は4-アミノスルホニルフェニルメチル基が挙げられる。

アリール部位において好ましくはフェニル基、アルキル部位において好ましくは、メチレン、エチレンであり、置換基として好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」又は $-OR^{b1}$ 、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」である。

具体的な「置換されてもよいC6-14アリール基C1-6アルキル基」として好ましくは、 R^{a12} 、 R^{a13} 、 R^{a15} 、 R^{a16} 、 R^{a19} 、 R^{a22} 、 R^{a23} 、 R^{b6} 又はZにおいてベンジル基、フェネチル基、4-クロロフェニルメチル基である。

【0052】

「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」とは、上記定義の「置換されてもよいヘテロ環基」が上記定義の「C1-6アルキル基」に置換したものである。

具体的には、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-フルオロピリジン-4-イルメチル基、3-クロロピリジン-4-イルメチル基、4-クロロピリジン-3-イルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、2-オキサゾリルメチル基、5-イソチアゾリルメチル基、2-メ

501

チルオキサゾール-4-イルメチル基、5-チアゾリル基、2-メチルチアゾール-4-イルメチル基、2-メチルチアゾール-5-イルメチル基、2, 5-ジメチルチアゾール-4-イルメチル基、2, 4-ジメチルチアゾール-5-イルメチル基、2-イソチアゾリルメチル基、2-ピロリニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジルメチル基、4-ピペリジルメチル基、1-メチルピペリジン-4-イルメチル基、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル基、1-アセチルピペリジン-4-イルメチル基、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イルメチル基、ピペラジニルメチル基、モルホリノメチル基、チオモルホリルメチル基、1-テトラヒドロピラニルメチル基、2-キノリルメチル基、1-イソキノリルメチル基等が挙げられる。

ヘテロ環部位として好ましくは、5員環或は6員環、単環であるヘテロ環基であり、具体的には、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基であり、置換基として好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-6アルキル基」、上記定義の「ハロゲン化C1-6アルキル基」、上記定義の「C1-6アルカノイル基」、 $-COOR^{b1}$ 、 $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、 $-OR^{b1}$ であり、アルキル部位として好ましくはメチレン基、エチレン基である。

アルキル部位として好ましくは炭素数1乃至4の直鎖のアルキル基である。

具体的な「置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基」として好ましくは、 R^{a20} 、 R^{a22} 及び R^{a23} において、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-メチルチアゾール-5-イルメチル基、1-メチルピペリジン-4-イルメチル基、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル基、1-アセチルピペリジン-4-イルメチル基、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イルメチル基、ピペラジニルメチル基、4-ピペリジルメチル基又はテトラヒドロピラニル基であり、特に好ましくは4-ピリジルメチル基である。

562

【0053】

R^1 及び R^4 において好ましくは水素原子であり、 R^2 において好ましくはカルボキシル基、 $-\text{COOR}^{a1}$ 又は $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ (各記号は前記定義の通り。) であり、特に好ましくはカルボキシル基であり、 R^3 において好ましくは水素原子又は $-\text{OR}^{a6}$ (R^{a6} は前記定義の通り。) であり、特に好ましくは水素原子である。

【0054】

環 Cy において好ましくはシクロアルキル基であり、環 A において好ましくはアリール基であり、環 B において好ましくは C6-14 アリール基又はヘテロ環基である。

【0055】

Y において好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NHCO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CHR}^{a14}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{a12}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONR}^{a13}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{a12}-\text{CHR}^{a15}-$ (各記号の定義は前述の通り。) であり、更に好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ である。

Y における 1、m 及び n において好ましくは 0 又は 1 乃至 4 の整数であり、特に好ましくは 0、1、2 であり、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ においてさらに好ましくは $m=n=0$ 若しくは $m=0$ かつ $n=1$ であり、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{a15}\text{R}^{a16}-(\text{CH}_2)_n-$ においてさらに好ましくは $m=n=0$ である。

Y における R^{a15} 及び R^{a16} においては、何れか一方が水素原子かつ他方が置換されてもよい C6-14 アリール基であることが好ましい。

【0056】

環 A がフェニル基のとき、X 若しくは Y はイミダゾール-2-イル基からパラ位に位置することが好ましく、環 B がフェニル基のとき Z は Y からメタ位若しくはパラ位に置換することが好ましい。また環 B がチアゾール基のとき Z 及び Y はそれぞれ 4 位、5 位若しくは 5 位、4 位に置換することが好ましい。

【0057】

Zにおいて好ましくは、ハロゲン原子、 $-OR^{a20}$ （記号の定義は前述の通り。）、置換されてもよいC6-14アリール基又は置換されてもよいヘテロ環基であり、特に好ましくはハロゲン原子、 $-OR^{a20}$ 又は置換されてもよいC6-14アリール基である。ここで R^{a20} において好ましくはC6-14アリール基、C6-14アリールC1-6アルキル基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基であり、特に好ましくは置換されてもよいヘテロ環C1-6アルキル基である。

【0058】

R^5 及び R^6 においては、何れか一方が水素原子かつ他方がハロゲン原子であるか、両者が水素原子であるときが好ましい。

R^7 及び R^8 においては、何れか一方が水素原子かつ他方がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基又は $-OR^{a27}$ （記号の定義はは前述の通りである。）であるか、両者が水素原子であるときが好ましい。ここで、 R^{a27} はC1-6アルキル基が好ましい。

【0059】

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式〔I〕で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或るいは水和物及び溶媒和物も包含される。

【0060】

また、上記一般式〔I〕で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存

在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

【0061】

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

【0062】

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或るいは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.1 mg乃至1 gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

【0063】

「C型肝炎の予防」とは、例えば検査等によりHCVが検出された人であってC型肝炎の症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること、或はC型肝炎の治療後、肝炎の症状が改善された人であってHCVが根絶されておらず肝炎の再発が懸念される人に対し薬剤を投与することが挙げられる。

【発明の実施の形態】

次に、本発明を実施するために用いる化合物の製造方法の一例を説明する。し

505

かしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し後工程で脱保護を行う、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よく製造を行えばよい。

また、各工程において、反応処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

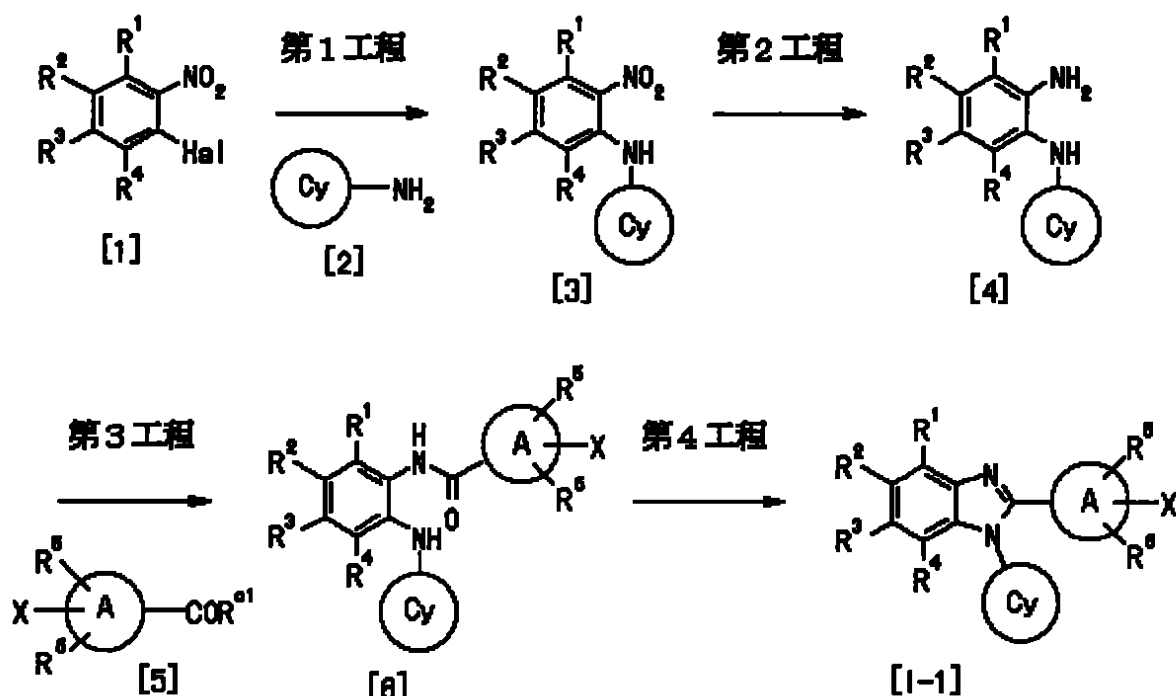
【0064】

製法 1

本製法は、ニトロベンゼン化合物からベンゾイミダゾール化合物を形成する方法である。

製法 1-1

【化 9】



【0065】

(式中、Halは塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を示し、R^{cl}は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子又は水酸基を示し、その他各記号は前述の通りである。)

第1工程

常法により得られる若しくは市販の化合物〔1〕を、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン等の溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、カリウム t-ブトキシド等の塩基の存在下、或は非存在下、室温又は加熱条件下で、アミン化合物〔2〕と反応させることにより化合物〔3〕を得ることが出来る。

第2工程

化合物〔3〕をメタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、酢酸、水等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒の存在下、室温又は加熱条件下で水素化することにより化合物〔4〕を得ることが出来る。また、化合物〔3〕を亜鉛、鉄、塩化第一スズ、亜硫酸ナトリウム等の還元剤で還元する、或は塩化第二鉄の存在下、ヒドラジンと反応させることにより化合物〔4〕を得ることも出来る。

第3工程

化合物〔4〕を、DMF、アセトニトリル、THF、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミドや、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド等の縮合剤及び必要に応じてN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を加えて、カルボン酸化合物〔5〕と縮合することによりアミド化合物〔6〕を得ることが出来る。また、カルボン酸化合物〔5〕を塩化チオニル、塩化オギザリル等で誘導される酸ハライドとする、或は、クロロ炭酸エチル等により誘導される混合酸無水物とする等により化合物〔5〕の活性化エステルとし、次いで、トリエチルアミン、炭酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、或はピリジン等のアミン溶媒中で反応させることによりアミド化合物〔6〕を得ることも出来る。

第4工程

化合物6をエタノール、メタノール、トルエン、DMF、クロロホルム等の溶媒中若しくは無溶媒中、酢酸、苦酸、塩酸、希硫酸、リン酸、ポリリン酸、pトルエンスルホン酸等の酸や塩化亜鉛、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤或は無水酢酸等の酸無水物の存在下、加熱し環化反応させることにより化

567

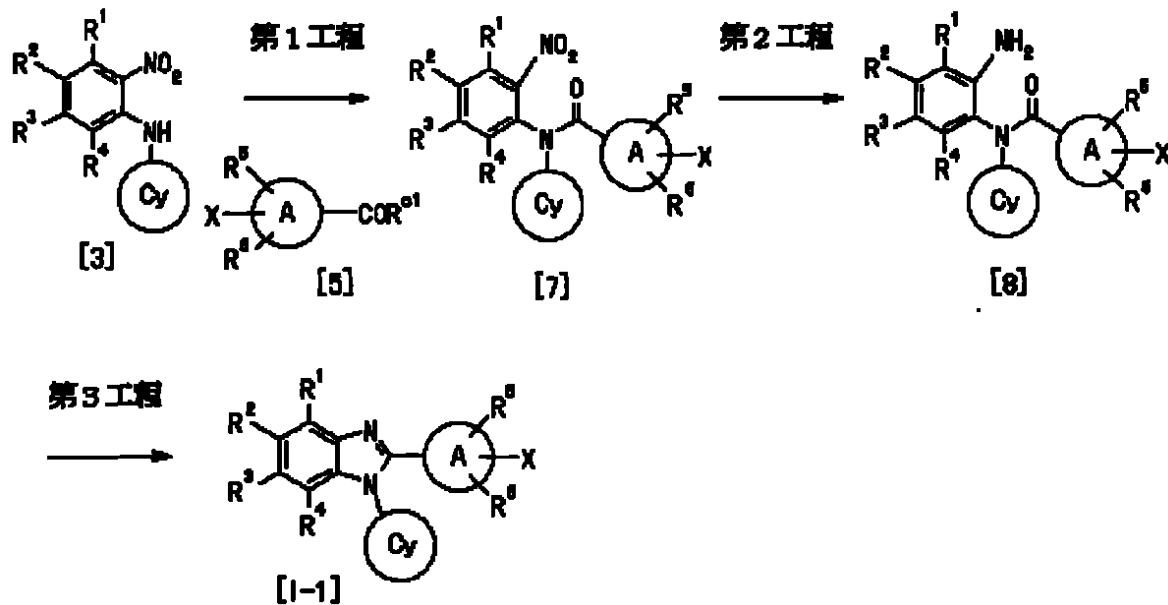
化合物 [I-1] を得ることが出来る。

【0066】

製法 1-2

本製法は、化合物 [I-1] を製造する別法である。

【化 10】



【0067】

(式中、各記号は前述の通りである。)

第1工程

製法 1-1 の第1工程と同様にして得られる化合物 [3] を、製法 1-1 の第3工程と同様の方法で化合物 [5] とアミド縮合することにより、化合物 [7] を得ることができる。

第2工程

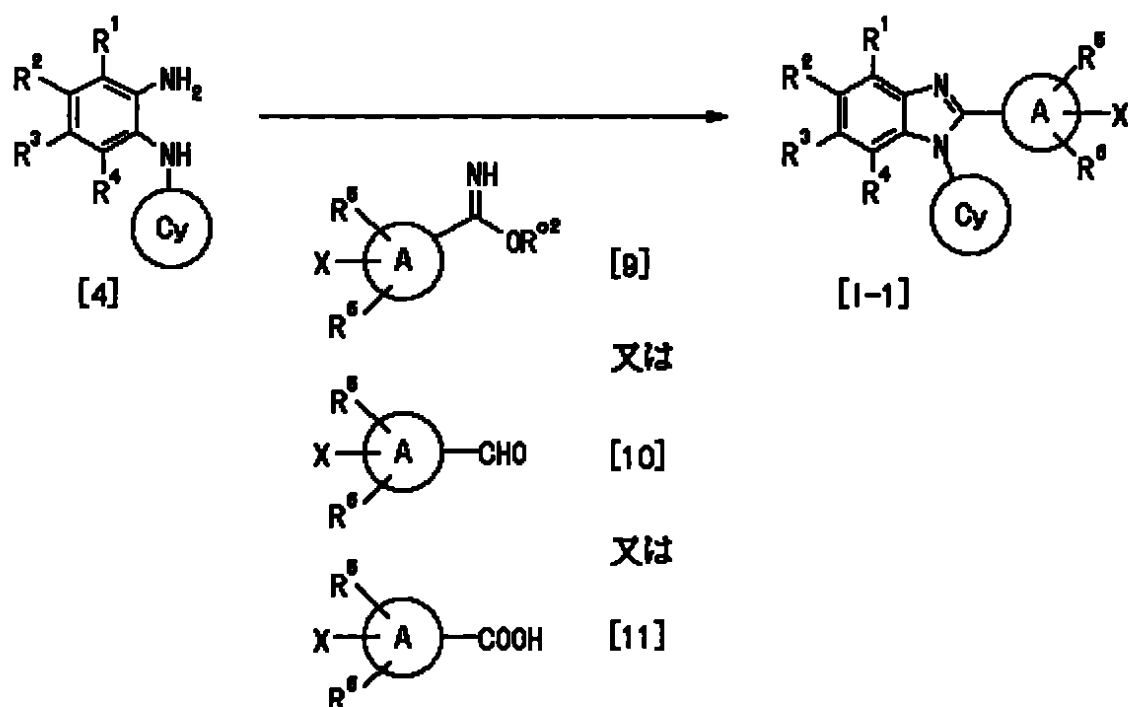
化合物 [7] を製法 1-1 の第2工程と同様の方法で還元することにより、化合物 [8] を得ることができる。

第3工程

化合物 [8] を製法 1-1 の第4工程と同様の方法で環化することにより、化合物 [I-1] を得ることができる。

【0068】

製法 1-3



【0069】

(式中、 R^{c2} はメチル基、エチル基等のアルキル基を示し、その他各記号は前述の通りである。)

化合物[4]をイミダート化合物[9]と、メタノール、エタノール、酢酸、DMF、THF、クロロホルム等の溶媒中、室温又は加熱条件下で反応させることにより化合物[I-1]を得ることが出来る。

また、化合物[4]を、酢酸、ギ酸、アセトニトリル、DMF、ニトロベンゼン、トルエン等の溶媒中、ベンゾフロキサン、二酸化マンガン、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、ヨウ素、フェリシアン酸カリウム等の酸化剤の存在下或は非存在下で、加熱下、アルデヒド化合物[10]と反応させることにより化合物[I-1]を得ることも出来る。

或は、化合物[4]とカルボン酸化合物[11]を、ポリリン酸、リン酸、オキシ塩化リン、塩酸等存在下で直接加熱反応することにより化合物[I-1]を得ることも出来る。

【0070】

製法2

本製法では、ベンゾイミダゾールのベンゼン環上の置換基 R^1, R^2, R^3, R^4 の変換方法を示す。

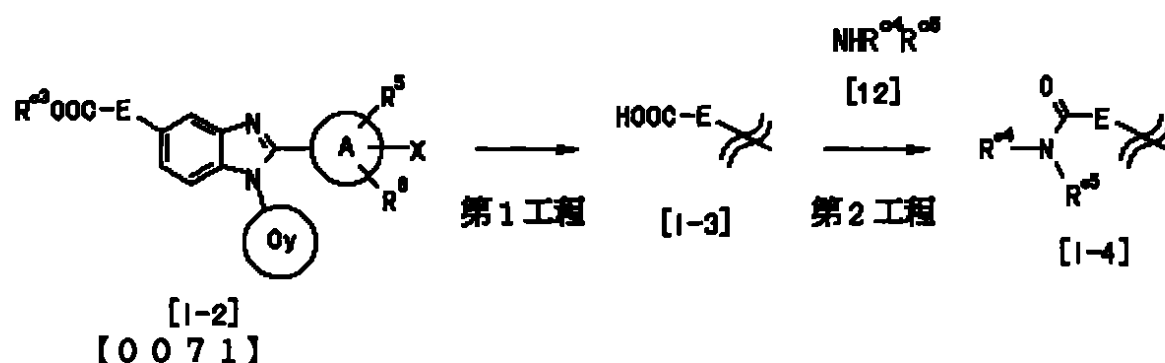
569

なおここでは、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子である場合の R^2 の変換方法を示すが、本製法は置換位置に依らず用いることができる。

製法 2-1

カルボン酸エステル部位をアミドへ変換する方法。

【化 1 1】



(式中、Eは単結合、 $-(CH_2)_s-$ 、 $-O-(CH_2)_s-$ 又は $-NH-(CH_2)_s-$ (ここで、sは1乃至6の整数である。)であり、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、 C_{1-6} アルキル基であり、その他各記号は前述の通りである。)

第1工程

上記製法と同様にして得られる化合物 [I-2] を、メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の溶媒中、若しくはそれら溶媒と水との混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウム等の塩基性条件下、或は、塩酸、硫酸等の酸性条件下で加水分解することにより化合物 [I-3] を得ることが出来る。

第2工程

化合物 [I-3] を、製法 1-1 の第3工程と同様の方法で化合物 [12] と反応させることにより、化合物 [I-4] を得ることが出来る。

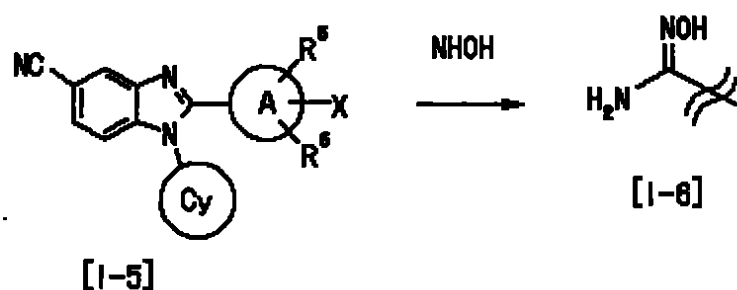
【0072】

製法 2-2

シアノ基を置換アミジノ基へ変換する方法。

510

【化 1 2】



(式中、各記号は前述の通りである。)

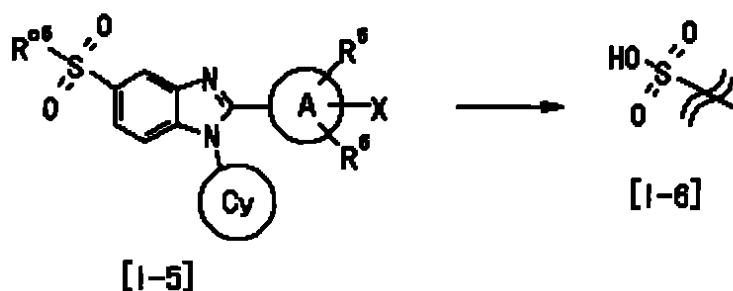
上記製法と同様にして得られる化合物 [I-5] を、水、メタノール、エタノール、THF、DMF等の溶媒中、ヒドロキシアミンと反応させることにより化合物 [I-6] を得ることが出来る。ヒドロキシアミンの塩酸塩等の塩を用いる場合は、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行えばよい。

【0073】

製法 2-3

スルホン酸エステル部位をスルホン酸へ変換する方法。

【化 1 3】



(式中、R⁶はC₁₋₆アルキル基であり、その他各記号の定義は前述の通りである。)

上記製法と同様にして得られる化合物 [I-5] を、DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水等の溶媒中、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、臭化ナトリウム、トリメチルアンモニウムブロミド等のヨウ化物塩、臭化物塩、ピリジン、トリメチルアミン、トリアゾール等のアミン、トリフェニルホスフィン等のホスフィンと加熱下、反応させることにより [I-6] を得ることが出来る。

【0074】

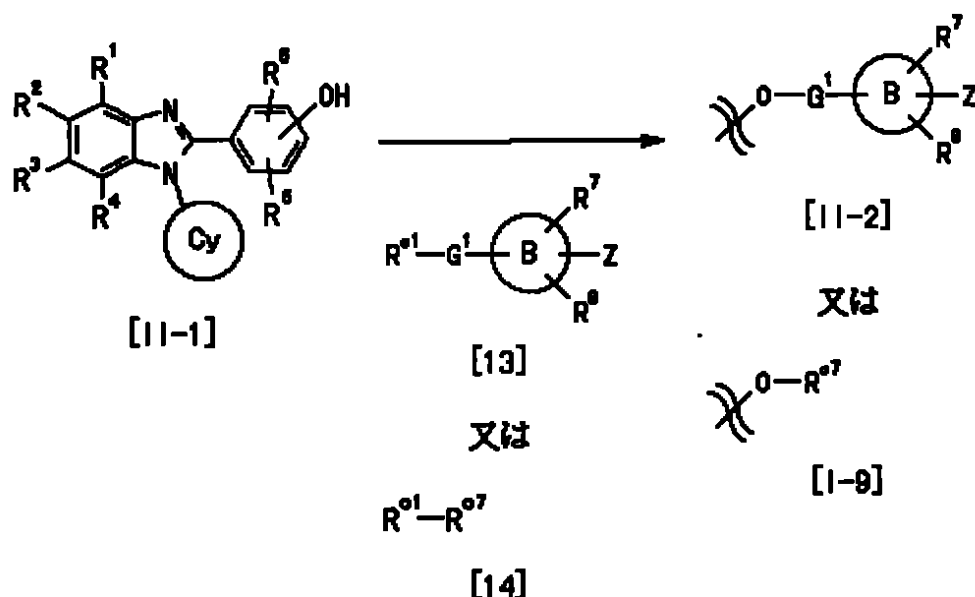
製法 3

本製法は、ベンゾイミダゾールの 2 位に置換するフェニル基上の置換基を交換する方法である。なお、フェニル基が他の環であっても本製法を用いることができる。

製法 3-1

水酸基をエーテルに変換する方法。

【化 14】



【0075】

〔式中、 R^{c7} は R^{a11} に対応する置換されてもよいアルキル基であり、 G は単結合、 $*(CH_2)_n-$ 、 $*(CH_2)_n-O-$ 、 $*(CH_2)_n-CO-$ 又は $*(CH_2)_n-CR^{a15}R^{a16})-(CH_2)_n-$ を示し、ここで $*$ は R^{c1} に接続する側を示し、その他各記号の定義は前述の通りである。〕

化合物 [13] において R^{c1} がハロゲン原子である場合、上記製法と同様にして得られる化合物 [II-1] を、DMF、DMSO、アセトニトリル、エタノール、THF 等の溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド等の塩基存在下、室温又は加熱条件で、化合物 [13] と反応させることにより化合物 [II-2] を得ることが出来る。

512

また、化合物 [13] において R^{c1} が水酸基である場合、化合物 [13] の水酸基を、塩化チオニル、三臭化リン、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン等でハロゲン原子に変えた後、前述の方法で化合物 [II-1] と反応させることにより化合物 [II-2] を得ることが出来る。また、この場合化合物 [II-1] を、DMF、アセトニトリル、THF等の溶媒中、トリフェニルホスフィン-アソジカルボン酸ジエチル等により化合物 [13] と光延反応をさせることにより化合物 [II-2] を得ることも出来る。

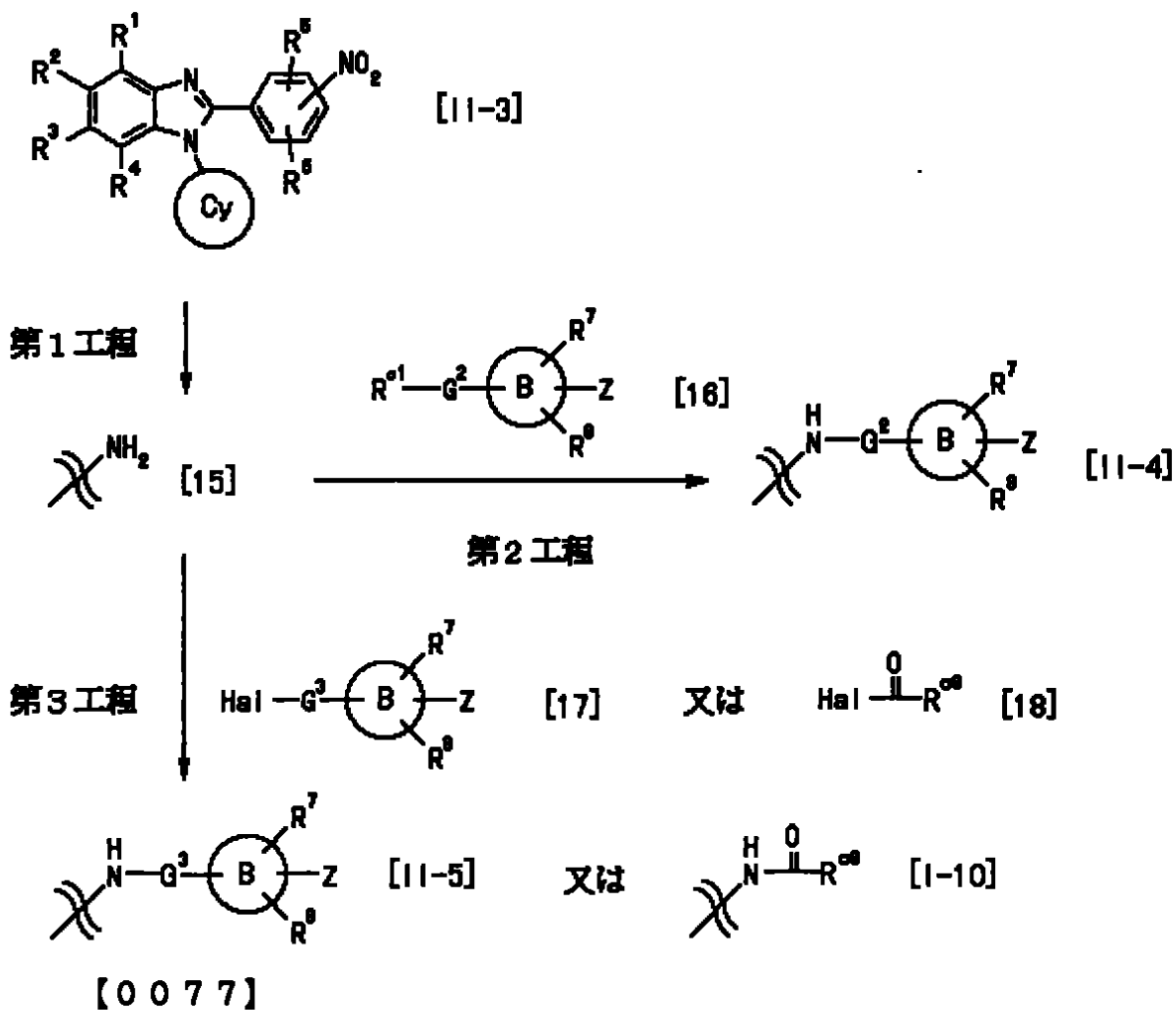
同様にして化合物 [II-1] 及び化合物 [14] より化合物 [I-9] を得ることが出来る。

【0076】

製法 3-2

ニトロ基を置換アミノ基に変換する方法。

【化 15】



{式中、 R^{c8} は C_{1-6} アルキル基を示し、 G^2 は $*(CH_2)_n-$ 又は $*-CHR^{a1}$
 $^5-$ を示し、 G^3 は $-CO-$ 、 $*-CO_2-$ 、 $*-CONH-$ 又は $-SO_2-$ を示し、
、その他各記号は前述の通りである。}

第1工程

上記製法と同様にして得られるニトロ化合物 [II-3] から、製法 1-1 の第 2 工程と同様の方法で反応を行うことにより化合物 [15] を得ることが出来る。

第2工程

化合物 [15] を、製法 3-1 と同様の方法により化合物 [16] でアルキル化することにより化合物 [II-4] を得ることが出来る。

第3工程

化合物 [II-4] において G^3 が $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 及び $-CONH-$ の場合、化合物 [15] を、製法 1-1 の第 3 工程と同様の方法で化合物 [17] でアシル化することにより化合物 [II-5] を得ることが出来る。

また、化合物 [II-4] において G^3 が $-SO_2-$ の場合、製法 1-1 の第 3 工程で用いた酸ハロゲン化物に換えてスルホニルハライドを用いてスルホニル化することにより、化合物 [II-5] を得ることが出来る。

同様にして化合物 [15] を、化合物 [18] でアシル化することにより化合物 [I-10] を得ることが出来る。

また、同様にして本製法を用いることにより化合物 [II-4]、化合物 [II-5] 及び化合物 [I-10] のジ置換体（三級アミン）を得ることが出来る。

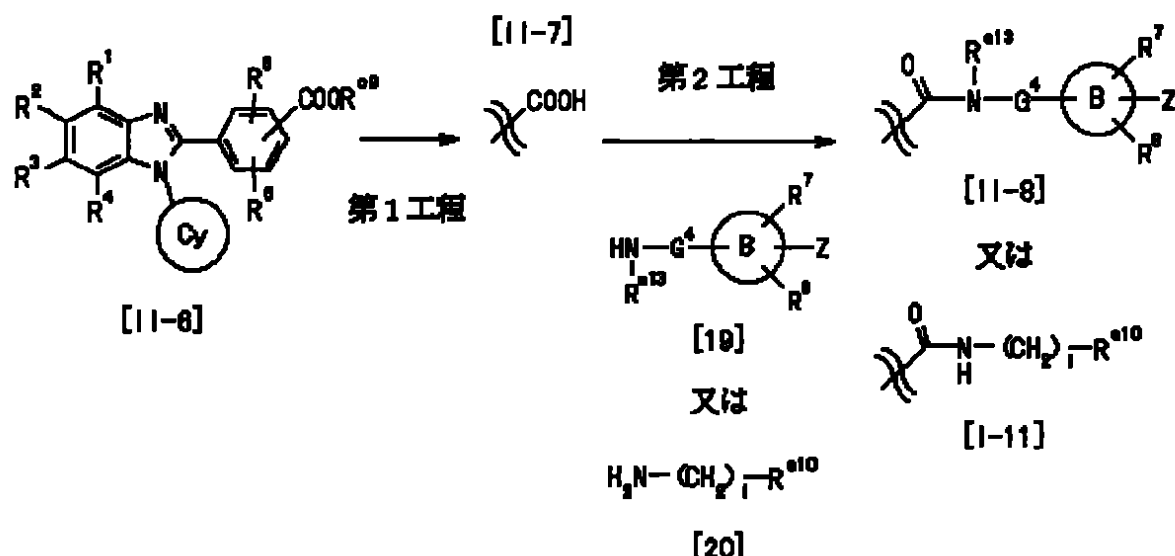
【0078】

製法 3-3

カルボン酸エステル部位をアミドに変換する方法。

514

【化 1 6】



【0 0 7 9】

(式中、 R^{c9} は C_{1-6} アルキル基を示し、 G^4 は $\#-(CH_2)_1-R^{a10}$ 、 $\#-(CH_2)_n-$ 、 $\#-(CH_2)_n-NH-$ 、 $\#-CHR^{a14}-$ を示し、ここで $\#$ は反応するアミンに結合する側を示し、その他各記号は前述の通りである。)

第1工程

上記製法と同様にして得られる化合物 [II-6] を、製法 2-1 の第1工程と同様の方法で反応させることにより、化合物 [II-7] を得ることが出来る。

第2工程

化合物 [II-7] を製法 2-1 の第2工程と同様の方法で化合物 [19] と反応させることにより、化合物 [II-8] を得ることが出来る。

また同様にして化合物 [II-7] 及び化合物 [20] より化合物 [I-11] を得ることが出来る。

【0 0 8 0】

製法 4

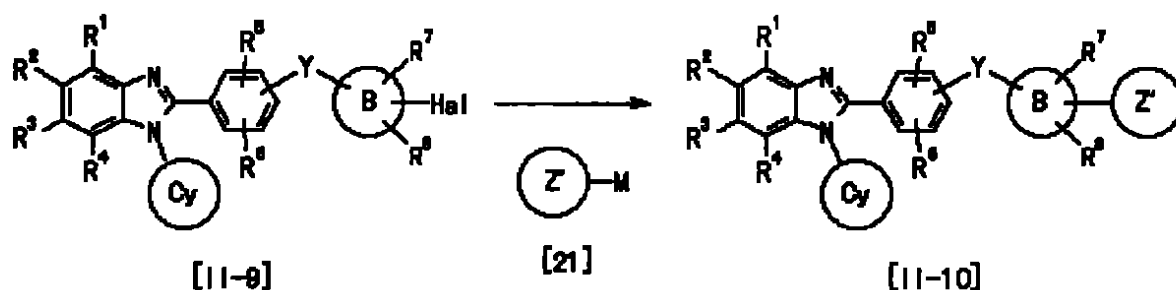
本製法は、ベンゾイミダゾールの2位に置換するフェニル基上の環Bに対し、更に置換基を導入する方法である。なお、フェニル基が他の環であっても本製法を用いることができる。

製法 4-1

環Bに更に環Z'を直結させる方法。

515

【化 17】



【0081】

(式中、環Z'-Mはアリール金属化合物を示し、環Z'部位は置換基Zに対応する置換されてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されてもよいヘテロ環基、金属部位はボロン、亜鉛、スズ又はマグネシウムであり、その他各記号は前述の通りである。)

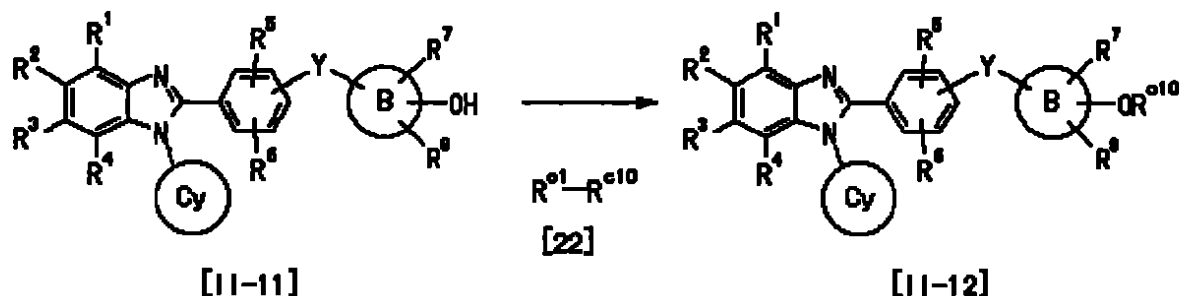
上記製法と同様にして得られる化合物 [II-9] を、DMF、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、THF、トルエン、水等の溶媒中、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド、酢酸パラジウム-トリフェニルホスフィン等のパラジウム触媒や、塩化ニッケル、塩化1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケル(II)等のニッケル触媒、及び炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、室温又は加熱条件で、アリール金属化合物 [21] と反応させることにより化合物 [II-10] を得ることが出来る。

【0082】

製法4-2

水酸基をエーテルに変換する方法。

【化 18】



【 0 0 8 3 】

(式中、 R^{c10} は置換基Zに対応する $-R^{a20}$ 又は $-(CH_2)_p-COR^{a21}$ を示し、その他各記号は前述の通りである。)

上記製法で得られる化合物 [II-11] から、製法 2-1 の方法と同様にして化合物 [22] と反応させることにより、化合物 [II-12] を得ることが出来る。

【 0 0 8 4 】

次に、本発明に係る一般式 [I] 及び [II] で示される化合物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

【 0 0 8 5 】

実施例 1

1-シクロヘキシル-2-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

工程 1 : 4-クロロ-3-ニトロ安息香酸エチルの製造

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸 (300g) をエチルアルコール (1500ml) に溶解し、氷冷下濃硫酸 (100ml) を加え、7時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (332g, 収率97%) を得た。

$^1H-NMR(300MHz, CDCl_3)$: 8.50(1H, d, $J=2.1Hz$), 8.16(1H, dd, $J=8.4, 2.1Hz$), 7.63(1H, d, $J=8.4Hz$), 4.43(2H, q, $J=7.5Hz$), 1.42(3H, t, $J=7.5Hz$)

工程 2 : 4-シクロヘキシルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチルの製造

前行程で得られた 4-クロロ-3-ニトロ安息香酸エチル (330g) をアセトニトリル (1500ml) に溶解し、シクロヘキシルアミン (220g)、トリエチルアミン (195g) を加え、終夜加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (400g, 収率94%) を得た。

$^1H-NMR(300MHz, CDCl_3)$: 8.87(1H, d, $J=2.1Hz$), 8.35-8.46(1H, m), 8.02(1H, dd, $J=9.1, 2.1Hz$), 6.87(1H, d, $J=9.1Hz$), 4.35(2H, q, $J=7.1Hz$), 3.65-3.50(1H, m), 2.14-1.29(10H, m), 1.38(3H, t, $J=7.1Hz$)

【 0 0 8 6 】

工程 3 : 3-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチルの製造

前行程で得られた 4-シクロヘキシルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (400 g) を酢酸エチル (1500ml)、エチルアルコール (500ml) に溶解し、7.5% パラジウム炭素 (50% wet, 40g) を加え、7 時間常圧水添した。触媒をろ別し、濾液を減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (289g, 収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.57 (1H, dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.40-3.30 (1H, m), 2.18-2.02 (2H, m), 1.88-1.15 (8H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

工程 4 : 3-[4-(3-ブロモフェノキシ)ベンゾイル]アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチルエステルの製造

前行程で得られた 4-(3-ブロモフェノキシ)安息香酸 (74g) をクロロホルム (500ml) に溶解し、塩化オギザリル (33ml) 及びジメチルホルムアミド (触媒量) を加え室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタン (150ml) に溶解した。これを、3-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチル (66g) のジクロロメタン (500ml)、トリエチルアミン (71ml) 溶液に滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣に、ジエチルエーテルを加えて結晶化し、これを濾取して表題化合物 (129g, 収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.00-7.78 (4H, m), 7.66 (1H, brs), 7.37-7.18 (3H, m), 7.13-6.59 (3H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.50 (1H, brs), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.36 (1H, m), 2.12-1.96 (2H, m), 1.83-1.56 (3H, m), 1.47-1.12 (5H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

工程 5 : 2-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステルの製造

前行程で得られた 3-[4-(3-ブロモフェノキシ)ベンゾイル]アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチルエステル (129g) を酢酸 (600ml) に懸濁し、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取し表題化合物 (124g, 収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.51 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.67 (1

518

H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.35-7.21(3H, m), 7.17(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 4.38(1H, m), 2.43-2.22(2H, m), 2.07-1.87(4H, m), 1.80(1H, m), 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.27(3H, m)

【0087】

実施例 2

2-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例1で得られた2-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル(1.0g)をテトラヒドロフラン(10ml)、エチルアルコール(10ml)に溶解し、4N水酸化ナトリウム(10ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、6N塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取して、表題化合物(0.9g, 収率96%)を得た。

融点: 255-256℃

FAB-MS: 491(MH⁺)

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.75(1H, brs), 8.24(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.7Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.47-7.34(3H, m), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, m), 4.31(1H, m), 2.38-2.18(2H, m), 2.02-1.79(4H, m), 1.65(1H, m), 1.44-1.20(3H, m)

【0088】

実施例 3

1-シクロヘキシル-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例1の工程3で得られた3-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチル(130g)、メチル 4-ヒドロキシベンズイミデート塩酸塩(139g)をメチルアルコール(1500ml)に加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷した後、析出した結晶を濾取し表題化合物(131g, 収率72%)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 10.02(1H, brs), 8.21(1H, d, J=1.4Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.6Hz), 6.95(2H, d, J=8.6Hz), 4.39-4.

25(1H,m), 4.33(1H,q,J=7.0Hz), 2.35-2.18(2H,m), 1.98-1.79(4H,m), 1.70- 1.60(1H,m), 1.46-1.19(3H,m), 1.35(3H,t,J=7.0Hz)

【0089】

実施例4

2-[4-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

2-ブロモ-5-クロロトルエン (50g) 及びN-ブロモコハク酸イミド、N, N'-アゾビスイソブチロニトリルより調製した2-ブロモ-5-クロロベンジルブロミド及び、実施例3で得られた1-シクロヘキシル-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (50g) をジメチルホルミアミド (300ml) に懸濁し、炭酸カリウム (38g) を加え80℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を放冷し、水、酢酸エチル混合溶媒に加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (50g, 収率64%) を得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): 8.50(1H,d,J=1.4Hz), 7.97(1H,dd,J=8.6,1.4Hz), 7.70-7.57(5H,m), 7.20(1H,dd,J=8.4,2.5Hz), 7.14(2H,d,J=8.7Hz), 5.17(2H,s), 4.46-4.30(1H,m), 4.41(2H,q,J=7.1Hz), 2.40-2.20(2H,m), 2.02-1.21(8H,m), 1.42(3H,t,J=7.1Hz)

【0090】

実施例5

2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-5-クロロベンジルオキシ]フェニル}-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例4で得られた2-[4-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (49g)、4-クロロフェニルボロン酸 (18g) 及びテトラキストリフェニルフォスフィンバラジウム (10g) を1, 2-ジメトキシエタン (600ml) に懸濁し、飽和重曹水 (300ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (展

520

開溶媒 クロロホルム：酢酸エチル＝97：3) で精製した。得られた油状物に、酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルを加え、結晶化し、これを濾取して表題化合物 (44g, 収率85%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDC13): 8.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.97(1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.70-7.60(2H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 4.95(2H, s), 4.48-4.28(1H, m), 4.40(2H, m), 2.02-1.20(8H, m), 1.41(3H, t, J=7.1Hz)

【0091】

実施例 6

2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -5-クロロベンジルオキシ] フェニル} -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例5で得られた2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -5-クロロベンジルオキシ] フェニル} -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (43g) を用い、実施例2と同様の方法により、表題化合物 (33g, 収率76%) を得た。

融点: 243-244℃

FAB-MS: 571 (MH⁺)

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.32(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.76-7.72(3H, m), 7.58-7.46(5H, m), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(2H, d, J=8.9Hz), 5.11(2H, s), 4.36(1H, m), 2.40-2.15(2H, m), 2.15-1.95(2H, m), 1.95-1.75(2H, m), 1.75-1.55(1H, m), 1.55-1.15(3H, m)

【0092】

実施例 7

2- [4- (2-ブロモ-5-メトキシベンジルオキシ) フェニル] -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例4と同様にして、実施例3で得られた1-シクロヘキシル-2- (4-ヒドロキシフェニル) ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルと2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロミドから表題化合物 (59g) を得た。

【0093】

実施例 8

521

2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -5-メトキシベンジルオキシ] フェニル} -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例7で得られた2- [4- (2-ブロモ-5-メトキシベンジルオキシ) フェニル] -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルから実施例5と同様の方法により表題化合物 (48g, 収率77%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.49 (1H, d, J=1.4Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (1H, d, J=2.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 4.98 (2H, s), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 4.42-4.29 (1H, m), 3.88 (3H, s), 2.40-2.20 (2H, m), 2.01-1.88 (4H, m), 1.83-1.73 (1H, m), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.25 (3H, m)

【0094】

実施例9

2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -5-メトキシベンジルオキシ] フェニル} -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例8で得られた2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -5-メトキシベンジルオキシ] フェニル} -1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (52g) を用い、実施例2と同様の方法により表題化合物 (44g, 収率89%) を得た。

融点: 248-249°C

FAB-MS: 568 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.20 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.7Hz), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24 (1H, d, J=2.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.5, 2.6Hz), 5.04 (2H, s), 4.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.38-2.29 (2H, m)

【0095】

実施例10

1-シクロヘキシル-2- {4- [(E)-2-フェニルビニル] フェニル}

ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 1 の工程 3 で得られた 3-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ安息香酸エチル (500mg) をメチルアルコール (6ml) に溶解し、氷冷下、トランス-4-スチルベンカルボアルデヒド (397mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を氷冷し、アセトニトリル (2ml) に溶解したベンゾフロキサソ (259mg) を加え、50℃にて7時間攪拌した。反応液を氷冷し、1 N水酸化ナトリウム (0.1ml) を加えた後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (540mg, 収率63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.28 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.90-7.80 (3H, m), 7.75-7.65 (4H, m), 7.50-7.25 (5H, m), 4.35 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.31 (1H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.00-1.80 (4H, m), 1.63 (1H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)

【0096】

実施例 11

1-シクロヘキシル-2- {4- [(E)-2-フェニルビニル] フェニル} ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸の製造

実施例 10 で得られた 1-シクロヘキシル-2- {4- [(E)-2-フェニルビニル] フェニル} ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステル (127mg) を用い、実施例 2 と同様の方法により、表題化合物 (116mg, 収率97%) を得た。

融点 : 300℃以上

FAB-MS: 423 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.25 (1H, s), 7.96-7.29 (13H, m), 4.33 (1H, brt), 2.41-2.23 (2H, m), 2.03-1.78 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.49-1.20 (3H, m)

【0097】

実施例 12

2- (4-ベンジルオキシフェニル) -1-シクロペンチルベンゾイミダゾール

ル 5-カルボン酸の製造

実施例 1 及び 2 と同様にして表題化合物 (700mg) を得た。

FAB-MS: 413 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.60 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.0Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.32 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=9.0Hz), 5.16 (2H, s), 5.03-4.89 (1H, m), 2.41-1.63 (8H, m)

【0098】

実施例 13

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール 5-カルボキサミドの製造

実施例 12 で得られた 1-シクロペンチル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸 (700mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、塩化アンモニウム (108mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (380mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (275mg) 及びトリエチルアミン (0.3ml) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣に、酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルを加え、結晶化し、これを濾取して、表題化合物 (571mg, 収率81%) を得た。

融点: 232-233℃

FAB-MS: 412 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.23 (1H, d, J=1.5Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.65-7.30 (8H, m), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 5.16 (2H, s), 4.93 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.40-1.60 (8H, m)

【0099】

実施例 14

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-シアノ-1-シクロペンチルベンゾイミダゾールの製造

実施例 1 と同様にして表題化合物 (400mg) を得た。

FAB-MS: 394 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 8.11 (1H, s), 7.68-7.30 (9H, m), 7.13 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.9Hz), 2.35-1.60 (8H, m)

【0100】

実施例 15

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール5-カルボキサミドオキシムの製造

実施例 14 で得られた 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-シアノ-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール (400mg) をエチルアルコール (3ml)、水 (1.5ml) に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (141mg) 及び重曹 (170mg) を加え、終夜加熱還流した。反応液を、放冷し析出した結晶を濾取して、表題化合物 (312mg, 収率71%) を得た。

融点: 225-226℃

FAB-MS: 456 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.20 (1H, s), 7.50-7.31 (9H, m), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 5.15 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.7Hz), 3.61 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.41-1.42 (8H, m)

【0101】

実施例 16

1-シクロヘキシル-2-{4-[{4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-チアゾリル}メトキシ]フェニル}ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

工程 1: 4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-2-メチルチアゾールの製造

文献既知 (Chem. Pharm. Bull., 43(6), 947, 1995) の方法により調製した 4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチルエステル (58g) をテトラヒドロフラン (700ml) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (13g) を加え30分攪拌した。反応液に水 (13ml)、15%水酸化ナトリウム (13ml)、水 (39ml) を順次加え、析出した不溶物をろ別した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物 (37g, 収率71%) を得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):7.60(2H,dd,J=8.7,6.6Hz),7.11(2H,t,J=8.7Hz),4.80(2H,s),2.70(3H,s)

工程 2 : 5 - クロロメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾールの製造

前工程で得られた 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルチアゾール (37g) をクロロホルム (500ml) に溶解し、塩化チオニル (24ml) 、ピリジン (2ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。これを、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 (29g, 収率 76%) を得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):7.67(2H,dd,J=8.8,5.4Hz),7.16(2H,t,J=8.7Hz),4.79(2H,s),2.73(3H,s)

【 0 1 0 2 】

工程 3 : 1 - シクロヘキシル - 2 - { 4 - [{ 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリル } メトキシ] フェニル } ベンゾイミダゾール 5 - カルボン酸エチルエステルの製造

前工程で得られた 5 - クロロメチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール (28g) 及び実施例 3 で得られた 1 - シクロヘキシル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ベンゾイミダゾール 5 - カルボン酸エチルエステル (36g) を用い、実施例 4 と同様の方法により表題化合物 (61g, 収率 100%) を得た

APCI-MS:570(MH⁺)

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.25(1H,d,J=1.5Hz),7.97(1H,d,J=8.7Hz),7.86(1H,d,J=8.6,1.6Hz),7.74(2H,dd,J=8.8,5.5Hz),7.62(2H,d,J=8.7Hz),7.33(2H,t,J=8.9Hz),7.22(2H,t,J=8.9Hz),5.41(2H,s),4.34(2H,q,J=7.1Hz),4.31(1H,m),2.71(3H,s),2.40-2.15(2H,m),2.05-1.75(4H,m),1.55-1.15(3H,m),1.36(3H,t,J=7.1Hz)

【 0 1 0 3 】

実施例 1 7

1 - シクロヘキシル - 2 - { 4 - [{ 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 5 - チアゾリル } メトキシ] フェニル } ベンゾイミダゾール 5 - カルボン

酸

実施例 16 で得られた 1-シクロヘキシル-2-〔4-〔(4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-5-チアゾリル)メトキシ]フェニル〕ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステル (60g) を用い、実施例 2 と同様の方法により表題化合物 (39g、収率 69%) を得た。

融点: 196-198°C

FAB-MS: 542 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 13.1 (1H, brs), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.72 (4H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 5.46 (2H, s), 4.38 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.45-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m)

【0104】

実施例 18

1-シクロヘキシル-2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 3 と同様にして表題化合物 (50g) を得た。

【0105】

実施例 19

2-(4-〔ビス(3-フルオロフェニル)メトキシ〕-2-フルオロフェニル)-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 18 で得られた 1-シクロヘキシル-2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステル (50g) 及び 3, 3'-ジフルオロベンズヒドリルクロリド (34g) を用い、実施例 4 と同様の方法により、表題化合物 (76g、収率 99%) を得た。

FAB-MS: 585 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.24 (1H, d, J=1.4Hz), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88 (1H, d, J=8.7Hz), 7.56 (1H, t, J=8.6Hz), 7.50-7.40 (6H, m), 6.82 (1H, s), 4.34 (2H, q, J=7.1Hz), 3.85 (1H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.90-1.80 (4H, m), 1.6 (1H, m), 1.35 (3H, t, J=7.2Hz)

529

Hz), 1.30-1.20(3H, m)

【0106】

実施例 20

2-(4-(ビス[3-フルオロフェニル]メトキシ)-2-フルオロフェニル)-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例 19 で得られた 2-(4-[ビス(3-フルオロフェニル)メトキシ]-2-フルオロフェニル)-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (75g) を用い、実施例 2 と同様の方法により、表題化合物 (48g, 収率62%) を得た。

融点: 242-243℃

FAB-MS: 557 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.29(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, t, J=8.7Hz), 7.51-7.40(6H, m), 7.30(1H, d, J=12.1Hz), 7.20-7.14(3H, m), 6.88(1H, s), 4.07(1H, m), 2.40-2.10(2H, m), 2.00-1.75(4H, m), 1.70-1.55(1H, m), 1.50-1.15(3H, m)

【0107】

実施例 21

1-シクロペンチル-2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル

実施例 1 と同様にして表題化合物 (12g) を得た。

【0108】

実施例 22

1-シクロペンチル-2-(4-アミノフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 21 で得られた 1-シクロペンチル-2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (12g) をテトラヒドロフラン (200ml)、エチルアルコール (50ml) に溶解し、7.5%パラジウム炭素 (50% wet, 1g) を加え、1時間常圧水添した。触媒をろ別し、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフランを加え結晶化し、これを濾取して、表題化合物 (11g, 収率98%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.49 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=8.5, 1.3\text{Hz}$), 7.50-7.40 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.97 (1H, quint, $J=8.9\text{Hz}$), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.74 (2H, brs), 2.40-1.60 (8H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

【0109】

実施例 23

2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 22 で得られた 1-シクロペンチル-2-(4-アミノフェニル)ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (300mg) をピリジン (3ml)、クロロホルム (3ml) に溶解し、塩化ベンゾイル (127mg) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて結晶化した。これを濾取して表題化合物 (403mg, 収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.58 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.40 (6H, m), 7.14 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.84 (1H, quint, $J=8.7\text{Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.20-1.30 (8H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)

【0110】

実施例 24

2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例 23 で得られた 2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-1-シクロペンチルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (200mg) を用い、実施例 2 と同様の方法により、表題化合物 (131mg, 収率70%) を得た。

融点: 300℃ 以上

FAB- Ms : 426 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.75 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.15 and 7.85 (4H, ABq, $J=8.9\text{Hz}$), 8.10-7.98 (4H, m), 7.70-7.55 (3H, m), 5.02 (1H, quint, $J=8.7\text{Hz}$), 2.36-2.15 (4H, m), 2.14-1.95 (2H, m), 1.80-1.62 (2H, m)

【0111】

529

実施例 25

2-〔4-〔3-(3-クロロフェニル)フェノキシ〕フェニル〕-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例1で得られた2-〔4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル〕-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル(65g)及び3-クロロフェニルボロン酸(23g)を用い、実施例5と同様の方法により、表題化合物(59g, 収率85%)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 8.51(1H, d, J=1.8Hz), 7.99(1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.71-7.55(4H, m), 7.51-7.43(2H, m), 7.43-7.27(4H, m), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.2Hz), 4.39(1H, m), 2.42-2.22(2H, m), 2.03-1.87(4H, m), 1.79(1H, m), 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 1.39-1.29(3H, m)

【0112】

実施例 26

2-〔4-〔3-(3-クロロフェニル)フェノキシ〕フェニル〕-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸の製造

実施例25で得られた2-〔4-〔3-(3-クロロフェニル)フェノキシ〕フェニル〕-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル(59g)を用い、実施例2と同様の方法により、表題化合物(43g, 収率76%)を得た。

融点: 253-254℃

FAB-MS: 523(MH⁺)

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.82(1H, brs), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, dd, J=8.7, 1.3Hz), 7.78(1H, s), 7.72(2H, d, J=9.7Hz), 7.70(1H, m), 7.64-7.42(5H, m), 7.25(2H, d, J=8.7Hz), 7.20(1H, m), 4.33(1H, m), 2.39-2.17(2H, m), 2.00-1.76(4H, m), 1.65(1H, m), 1.50-1.22(3H, m)

【0113】

実施例 27

2-〔4-(3-アセトキシフェニルオキシ)フェニル〕-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

254

530

実施例 1 と同様にして表題化合物 (87g) を得た。

【0114】

実施例 28

1-シクロヘキシル-2-[4-(3-ヒドロキシフェニルオキシ)フェニル]
ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 27 で得られた 2-[4-(3-アセトキシフェニルオキシ)フェニル]
-1-シクロヘキシルベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (87
g) をメチルアルコール (250ml)、テトラヒドロフラン (250ml) に溶解し、炭
酸カリウム (31g) を加え、室温にて30分攪拌した。不溶物をろ別して、減圧濃
縮した。残渣に水を加え、2N塩酸で中和し、析出した結晶を濾取して表題化合物
(78g, 収率97%) を得た。

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆): 9.71(1H,s), 7.98(1H,d,J=8.7Hz), 7.87(1H,d,J=8.7Hz)
, 7.68(2H,d,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 6.63(1H,d,J=8
.1Hz), 6.57(1H,d,J=8.1Hz), 6.51(1H,s), 4.38-4.23(1H,m), 4.35(2H,q,J=6.9Hz), 2
.36-2.18(2H,m), 1.99-1.78(4H,m), 1.71-1.59(1H,m), 1.45-1.20(3H,m), 1.36(3H,t
,J=6.9Hz)

【0115】

実施例 29

1-シクロヘキシル-2-{4-[3-(4-ピリジルメトキシ)フェニルオ
キシ]フェニル}ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 28 で得られた 1-シクロヘキシル-2-[4-(3-ヒドロキシフェ
ニルオキシ)フェニル]ベンゾイミダゾール5-カルボン酸エチルエステル (78
g) をジメチルホルムアミド (800ml) に懸濁し、氷冷下、水素化ナトリウム (60
%油性、14g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を氷冷し、4-クロロメ
チルピリジン塩酸塩 (29g) を加え30分攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応
液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをエチルアルコールより再結晶し
て、表題化合物 (77g, 82%) を得た。

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): 8.63(2H,d,J=6.0Hz), 8.51(1H,s), 7.99(1H,d,J=8.7Hz),
7.66(2H,d,J=8.7Hz), 7.62(2H,d,J=8.7Hz), 7.36(2H,d,J=8.7Hz), 7.31(1H,t,J=8.2

531

Hz), 7.26(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 6.79-6.70(3H, m), 5.09(2H, s), 4.47-4.31(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.0Hz), 2.42-2.22(2H, m), 2.04-1.71(5H, m), 1.45-1.25(3H, m), 1.42(3H, t, J=7.0Hz)

【0116】

実施例 30

1-シクロヘキシル-2- {4- [3- (4-ピリジルメトキシ) フェニルオキシ] フェニル} ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸の製造

実施例 29 で得られた 1-シクロヘキシル-2- {4- [3- (4-ピリジルメトキシ) フェニルオキシ] フェニル} ベンゾイミダゾール 5-カルボン酸エチルエステル (60g) を用い、実施例 2 と同様の方法により表題化合物 (54g、収率 75%) を得た。

融点: 235-237°C

FAB-MS: 520 (MH⁺)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.58(2H, d, J=6.0Hz), 8.23(1H, s), 7.96 and 7.86(2H, AB q, J=8.7Hz), 7.68 and 7.17(4H, A' B' q, J=8.7Hz), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 7.39(1H, t, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.1Hz), 6.84(1H, s), 6.75(1H, d, J=8.1Hz), 5.22(2H, s), 4.40-4.22(1H, m), 2.40-2.19(2H, m), 2.00-1.80(4H, m)

【0117】

実施例 1 から 30 と同様な方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、実施例 31 から 232 を得た。化学構造式及び物性値を表 1 乃至 70 に示す。

【0118】

【表 1】

表 1

实施例番号	31	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDC13 7.81(2H, d, J=6.6Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.21(8H, m), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 5.15(2H, s), 4.93(1H, quint, J=8.8Hz), 2.36-2.32(2H, m), 2.09-2.04(3H, m), 1.75-1.68(3H, m).
純度	>90% (NMR)	
MS	369(M+1)	

实施例番号	32	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDC13 8.51(1H, d, J=1.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.56-7.10(6H, m), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 5.15(2H, s), 4.94(1H, quint, J=9.3Hz), 4.41(2H, q, J=7.5Hz), 2.40-1.50(8H, m), 1.41(3H, t, J=7.5Hz)
純度	>90% (NMR)	
MS	441(M+1)	

实施例番号	33	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDC13 7.84(1H, s), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.58-7.30(7H, m), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 5.15(2H, s), 4.94(1H, quint, J=8.7Hz), 3.10(6H, brs), 2.40-1.50(8H, m)
純度	>90% (NMR)	
MS	440(M+1)	

【0119】

【表 2】

表 2

实施例番号	34	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDCl ₃ 8.20(1H, s), 7.50-7.31(9H, m), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 5.15(2H, s), 4.94(1H, quint, J=8.7Hz), 3.61(3H, s), 3.40(3H, s), 2.41-1.42(8H, m)
純度	>90% (NMR)	
MS	456(M+1)	

实施例番号	35	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDCl ₃ 7.91(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.7Hz), 7.49-7.30(7H, m), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 5.15(2H, s), 4.19(1H, quint, J=8.8Hz), 2.41-2.22(2H, m), 2.13-1.49(14H, m)
純度	>90% (NMR)	
MS	427(M+1)	

实施例番号	36	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDCl ₃ 8.40(1H, d, J=1.4Hz), 7.95(1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.57-7.30(6H, m), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 5.16(2H, s), 4.95(1H, quint, J=8.8Hz), 2.64(3H, s), 2.40-1.54(8H, m)
純度	>90% (NMR)	
MS	411(M+1)	

【0120】

【表 3】

表 3

实施例番号	37	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.47(1H, brs.), 9.15(1H, brs), 8.40(1H, s), 8.07(1H, d, J=9.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.7Hz), 7.77(2H, d, J=8.7Hz), 7.55-7.29(7H, m), 5.26(2H, s), 4.93(1H, quint, J=9.0Hz), 3.77-3.63(2H, m), 3.39-3.23(2H, m), 2.84(6H, d, J=4.8Hz), 2.32-1.60(8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	483(M+1)	

实施例番号	38	1H NMR(δ) ppm 300MHz, CDCl3 8.69(1H, s), 8.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 7.54(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.36(5H, m), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 5.17(2H, s), 4.98(1H, quint, J=9.0Hz), 2.27-2.07(6H, m), 1.82-1.78(2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	414(M+1)	

实施例番号	39	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 7.84(1H, d, J=9.0Hz), 7.79(2H, d, J=8.7Hz), 7.52-7.33(8H, m), 7.26(1H, d, J=9.0Hz), 5.27(2H, s), 4.92(1H, quint, J=9.3Hz), 2.19-1.70(8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	384(M+1)	

【0 1 2 1】

535

【表 4】

表 4

実施例番号	40	1H NMR (δ) ppm 300MHz, CDC13 7.72 (1H, s), 7.60-7.35 (10H, m), 7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 5.14 (2H, s), 4.90 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.29-2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.19-1.74 (6H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	426 (M+1)	

実施例番号	41	1H NMR (δ) ppm 300MHz, CDC13 7.66 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.28 (7H, m), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.97 (3H, s), 2.29-1.76 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	462 (M+1)	

実施例番号	42	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO 8.11 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.29 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 5.22 (2H, s), 4.89 (1H, quintet, J=9.2Hz), 2.2-2.0 (6H, m), 1.7 (2H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	448 (M+)	

【 0 1 2 2 】

【表 5】

表 5

実施例番号	43	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.0Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0Hz), 7.47-7.41 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 5.22 (2H, s), 4.96 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.25-1.60 (8H, m), 1.30 (9H, s)
純度	> 90% (NMR)	
MS	469 (M+1)	

実施例番号	44	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.9 (2H, brs), 8.25 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=7.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.67 (2H, d, J=9.0Hz), 7.62 (2H, d, J=8.1Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 5.32 (2H, s), 4.88 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.25-1.60 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	457 (M+1)	

実施例番号	45	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 13.4 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.48 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 5.27 (2H, s), 4.95 (1H, quint, J=8.9Hz), 2.30-1.60 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	447 (M+1)	

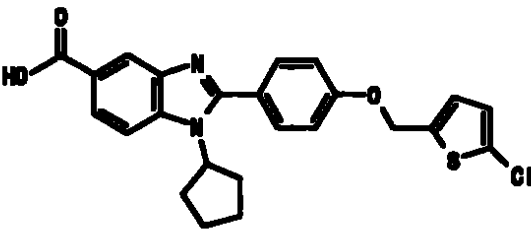
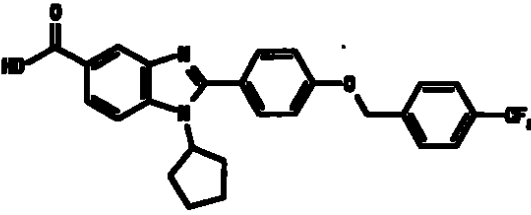
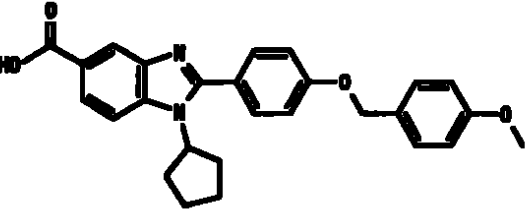
【 0 1 2 3 】

263

537

【表 6】

表 6

実施例番号	46	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.19 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (1H, d, J=3.6Hz), 5.41 (2H, s), 4.95 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.30-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	453 (M+1)	
		
実施例番号	47	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, d, J=9.0Hz), 7.82-7.72 (6H, m), 7.35 (2H, d, J=9.0Hz), 5.40 (2H, s), 4.95 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.35-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	481 (M+1)	
		
実施例番号	48	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 5.13 (2H, s), 4.88 (1H, quint, J=8.7Hz), 3.77 (3H, s), 2.35-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	443 (M+1)	
		

【0124】

24
264

【表 7】

538

表 7

実施例番号	49	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.93 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s), 8.06-8.04 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (2H, d, J=8.7Hz), 5.61 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.40-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	414 (M+1)	

実施例番号	50	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (2H, d, J=7.8Hz), 5.22 (2H, s), 4.96 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.30-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	427 (M+1)	

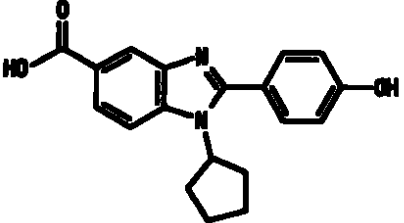
実施例番号	51	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.7Hz), 5.07 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.45 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.26-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	432 (M+1)	

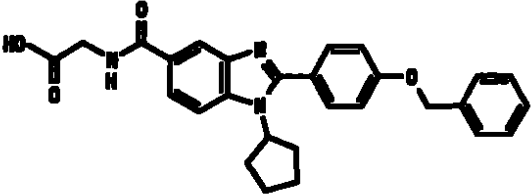
【0 1 2 5】

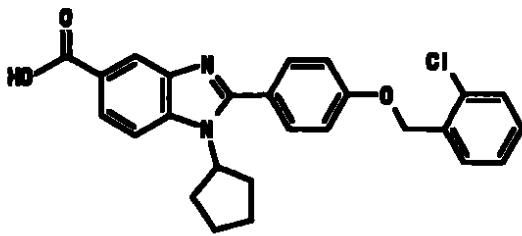
539

【表 8】

表 8

実施例番号	52	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.7 (1H, brs), 10.0 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 4.89 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.30-1.60 (8H, m).
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	323 (M+1)	

実施例番号	53	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 9.18 (1H, t, J=5.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6Hz), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.52-7.32 (7H, m), 5.27 (2H, s), 4.95 (1H, quint, J=9.0Hz), 3.99 (2H, d, J=5.7Hz), 2.40-1.60 (8H, m).
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	470 (M+1)	

実施例番号	54	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.67 (1H, t, J=4.5Hz), 7.56 (1H, t, J=4.5Hz), 7.45-7.42 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 5.31 (2H, s), 4.96 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.30-1.60 (8H, m).
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	447 (M+1)	

【 0 1 2 6 】

7/26

540

【表 9】

表 9

実施例番号	55	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.78 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.88 and 7.72 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.66 and 7.23 (4H, A' B' q, J=8.6Hz), 7.58 (1H, s), 7.48-7.42 (3H, m), 5.24 (1H, s), 4.88 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.30-1.91 (6H, m), 1.78-1.60 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	447 (M+1)	

実施例番号	56	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO 12.89 (1H, broad), 8.18 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, d, J=9.2Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 5.22 (2H, s), 4.94 (1H, quintet, J=8.9Hz), 2.16 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.73 (2H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	413 (M+)	

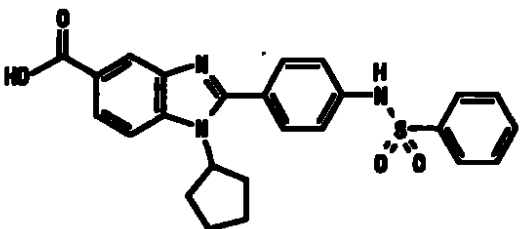
実施例番号	57	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.99 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.01-7.86 (4H, m), 7.69-7.59 (5H, m), 7.38 (2H, d, J=8.7Hz), 4.86 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.12-1.90 (6H, m), 1.72-1.59 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	462 (M+1)	

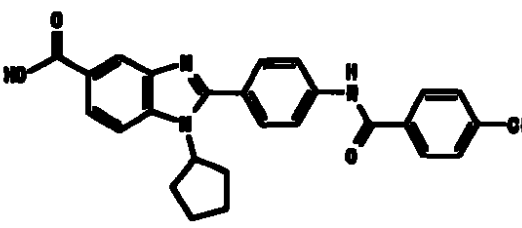
【0 1 2 7】

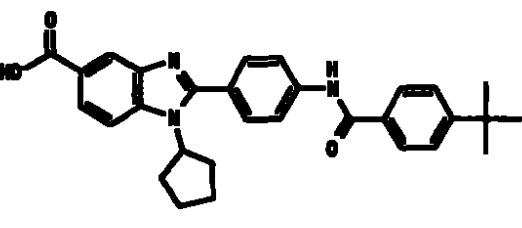
27
541

【表 1 0】

表 10

実施例番号	58	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.78 (1H, s), 10.69 (1H, s), 8.26-7.72 (9H, m), 4.92 (1H, quint, J=9.0Hz), 2.34-1.70 (6H, m), 1.75-1.61 (2H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	494 (M+1)	

実施例番号	59	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.82 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8 .14 and 7.84 (4H, ABq, J=8.4H z), 8.06 and 7.66 (4H, A' B' q, J=8.6Hz), 8.06-7.98 (4H, m) 5.01 (1H, quint, J=9.3Hz), 2.35-2.15 (4H, m), 2.11-1.9 6 (2H, m), 1.80-1.62 (2H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	460 (M+1)	

実施例番号	60	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.61 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8 .12 and 7.81 (4H, ABq, J=8.9H z), 8.03 and 7.93 (2H, A' B' q, J=8.7Hz), 7.95 and 7.59 (4H, A'' B'' q, J=8.4Hz), 4.99 (1H, q uint, J=9.0Hz), 2.33-2.12 (4H, m), 2.10-1.93 (2H, m), 1. 80-1.63 (2H, m), 1.34 (9H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	482 (M+1)	

【 0 1 2 8 】

542

【表 1 1】

表 11

実施例番号	61	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.6 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=8.7Hz), 8.09-7.98 (4H, m), 7.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.35 (5H, m), 7.20-7.17 (2H, d, J=9.0Hz), 5.24 (2H, s), 5.01 (1H, quint, J=9.3Hz), 2.40-1.60 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	532 (M+1)	

実施例番号	62	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.77 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=6.9Hz), 7.46-7.39 (5H, m), 5.28 (2H, s), 4.38 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.60-2.15 (2H, m), 2.04-1.96 (4H, m), 1.30-1.20 (2H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	443 (m+1)	

実施例番号	63	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.27 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.7Hz), 7.96 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (2H, d, J=9.0Hz), 7.51 (2H, d, J=6.9Hz), 7.46-7.37 (3H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 5.25 (3H, s), 4.39 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.60-1.95 (6H, m), 1.25-1.05 (2H, m).
純度	約 90% (NMR)	
MS	457 (M+1)	

【0 1 2 9】

【表 1 2】

543

表 12

实施例番号	64	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.25 (1H, brs), 7.70-7.30 (9H, m), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.14 (1H, d, J=8.4Hz), 5.20 (2H, s), 4.84 (1H, quint, J=6.0Hz), 3.66 (2H, s), 2.30-1.51 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	427 (M+1)	

实施例番号	65	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.64 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48-7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.03 (1H, quint, J=8.7Hz), 4.20-4.06 (2H, m), 3.45-3.90 (3H, m), 2.15-1.60 (12H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	448 (M+1)	

实施例番号	66	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.59 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.10 (2H, d, J=8.6Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 8.00-7.85 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (2H, d, J=8.2Hz), 4.98 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.71-1.10 (19H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	508 (M+1)	

【0 1 3 0】

544

【表 1 3】

表 13

実施例番号	67	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.81 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 -7.52 (6H, m), 7.44 (2H, d, J= 8.6Hz), 5.25 (2H, s), 4.88 (1 H, quint, J=8.8Hz), 2.30-1. 52 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	481 (M+1)	

実施例番号	68	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, d, J=1.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 8.86-8.61 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=6.3Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 5.28 (2H, s), 4.94 (1H, quint, J=8.8Hz), 2.31-1.60 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	481 (M+1)	

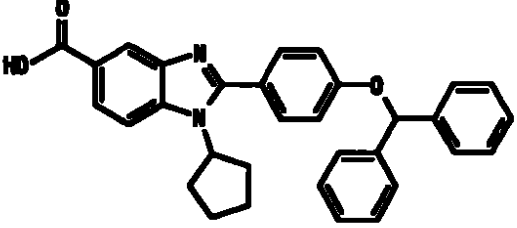
実施例番号	69	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 9.88 (1H, s), 9.42 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.09 and 8.02 (2H, ABq, J=9.0Hz), 7.81 and 7.78 (4H, A' B' q, J=9.2Hz), 7.50 (2H, d, J=7.8Hz), 7.31 (2H, t, J=7.8Hz), 7.00 (1H, t, J=7.8Hz), 5.03 (1H, quint, J=8.7Hz), 2.34-2.17 (4H, m), 2.13-1.96 (2H, m), 1.83-1.64 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	441 (M+1)	

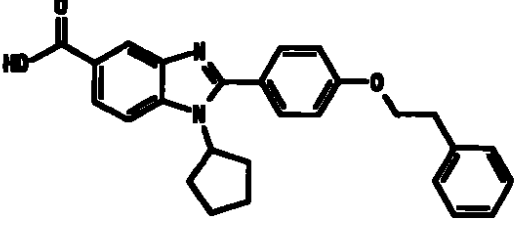
【 0 1 3 1 】

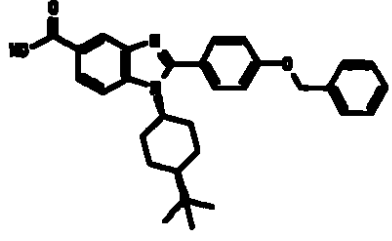
321
545

【表 1 4】

表 14

实施例番号	70	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.27 (1H, d, J=1.2Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.94 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.20 (12H, m) 6.74 (1H, s), 4.92 (1H, quint, J=8.9Hz), 2.30-1.58 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	489 (M+1)	

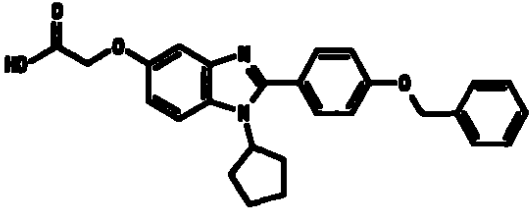
实施例番号	71	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 7.44-7.19 (7H, m), 4.94 (1H, quint, J=8.8Hz), 4.35 (2H, t, J=6.7Hz), 3.10 (2H, t, J=6.7Hz), 2.32-1.60 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	427 (M+1)	

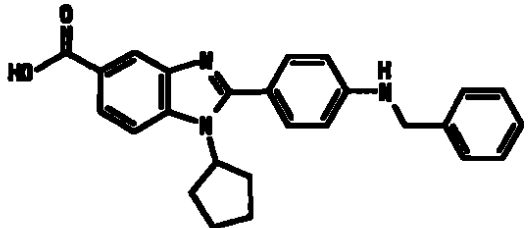
实施例番号	72	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.30 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7Hz), 7.51 (2H, d, J=7.2Hz), 7.46-7.33 (5H, m), 5.27 (2H, s), 4.36 (1H, m), 2.50-2.25 (2H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.20-1.10 (2H, m), 0.87 (9H, s)
純度	> 90% (NMR)	
MS	483 (M+1)	

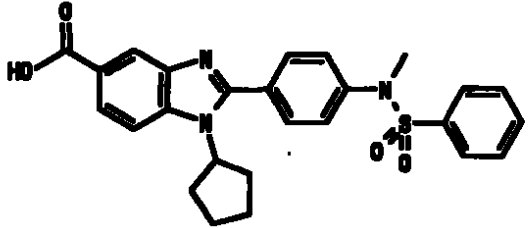
【 0 1 3 2 】

【表 1 5】

表 15

実施例番号	73	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.35 (6H, m), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.14 (1H, d, J=2.1Hz), 6.90 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 5.21 (2H, s), 4.83 (1H, quint, J=8.7Hz), 4.70 (2H, s), 2.30-1.90 (6H, m), 1.75-1.55 (2H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	443 (M+1)	

実施例番号	74	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.27 (1H, s), 8.06 and 7.97 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.57 and 6.86 (4H, A'B'q, J=8.9Hz), 7.42-7.26 (5H, m), 5.04 (1H, quint, J=9.0Hz), 4.42 (2H, s), 2.32-1.94 (6H, m), 1.80-1.62 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	412 (M+1)	

実施例番号	75	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.80 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=9.2Hz), 7.76-7.60 (8H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 4.84 (1H, quint, J=8.8Hz), 3.23 (3H, s), 2.32-1.90 (6H, m), 1.78-1.61 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	476 (M+1)	

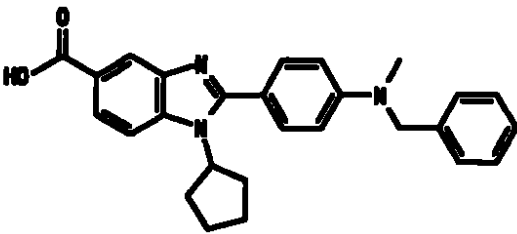
【 0 1 3 3 】

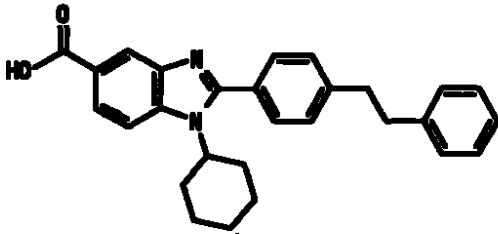
53
73

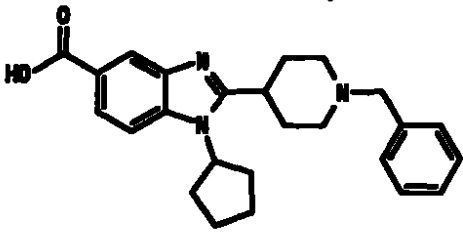
547

【表 1 6】

表 16

実施例番号	76	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.29 (1H, s), 8.07 and 7.49 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.66 and 7.00 (4H, A'B'q, J=7.7Hz), 7.39-7.24 (5H, m), 5.05 (1H, quint, J=8.8Hz), 4.76 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.35-1.92 (6H, m), 1.81-1.62 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	426 (M+1)	

実施例番号	77	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.21 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.66 and 7.43 (4H, ABq, J=8.1Hz), 7.34-7.16 (5H, m), 4.25 (1H, brt, J=12.5Hz), 3.06-2.92 (4H, m), 2.41-2.17 (2H, m), 1.96-1.77 (4H, m), 1.72-1.58 (1H, m), 1.48-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	425 (M+1)	

実施例番号	78	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=9.0Hz), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.20 (5H, m), 4.89 (1H, quint, J=8.7Hz), 3.54 (2H, s), 3.19-2.90 (3H, m), 2.23-1.69 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	404 (M+1)	

【 0 1 3 4 】

548

【表 1 7】

表 17

実施例番号	79	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.15 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.50-7.38 (5H, m), 5.05 (1H, quint, J=9.0Hz), 3.85-2.95 (3H, m), 2.20-1.65 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	418 (M+1)	

実施例番号	80	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.17 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.62 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 5.05-4.91 (1H, m), 3.80-3.70 (2H, m), 3.30-3.12 (1H, m), 2.48-2.31 (5H, m), 2.15-1.60 (12H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	468 (M+1)	

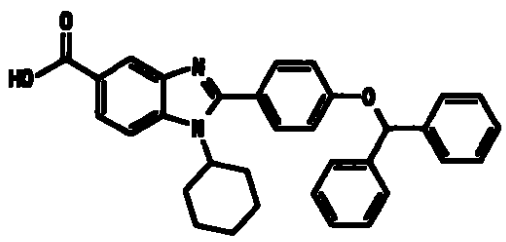
実施例番号	81	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J=1.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.70-7.55 (5H, m), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 5.25 (2H, s), 4.36-4.15 (1H, m), 2.39-2.18 (2H, m), 2.00-1.78 (4H, m), 1.70-1.57 (1H, m), 1.48-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	495 (M+1)	

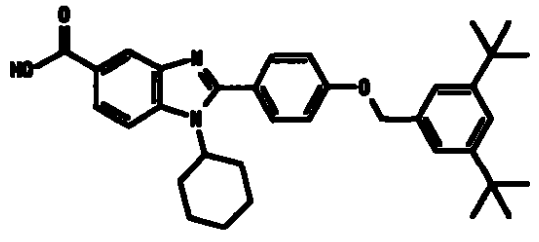
【 0 1 3 5 】

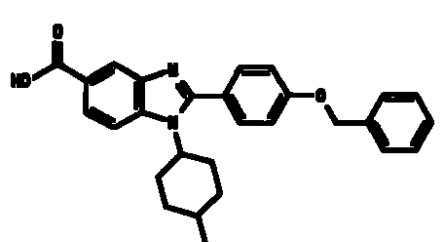
【表 1 8】

549

表 18

実施例番号	82	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 8.27 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.7Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.50 (4H, m), 7.45-7.25 (8H, m), 6.75 (1H, s), 4.21-4.23 (1H, m), 2.39-2.18 (2H, m), 2.10-1.78 (4H, m), 1.70-1.15 (4H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	503 (M+1)	

実施例番号	83	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 13.2 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.33 (5H, m), 5.22 (2H, s), 4.36 (1H, m), 2.50-1.40 (10H, m), 1.31 (18H, s)
純度	> 90% (NMR)	
MS	539 (M+1)	

実施例番号	84	¹ H NMR (δ) ppm
		mixture of isomers (cis:trans=3:1) 300MHz, DMSO-d ₆ 8.30 (1H, s), 8.20-7.95 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.29 (7H, m), 5.25 (2H, s), 4.34, 3.40 (1H, m), 2.50-2.20 (2H, m), 2.05-1.50 (6H, m), 1.14, 0.90 (3H, d, J=6.9, 6.3Hz), 1.09 (1H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	441 (M+1)	

【0 1 3 6】

【表 19】

表 19

実施例番号	85	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.25 (1H, s), 8.14-7.83 (6H, m), 7.77-7.44 (5H, m), 7.21 (2H, d, J=7.8Hz), 4.44 (2H, brt), 4.31 (1H, brt), 3.56 (2H, brt), 2.20-2.16 (2H, m), 2.00-1.74 (4H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.45-1.14 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	491 (M+1)	

実施例番号	86	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 12.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=7.6Hz), 8.02-7.53 (10H, m), 7.32 (2H, d, J=8.7Hz), 5.68 (2H, s), 4.32 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.41-2.20 (2H, m), 2.01-1.78 (4H, m), 1.71-1.56 (1H, m), 1.50-1.16 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	477 (M+1)	

実施例番号	87	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 12.75 (1H, brs), 8.16 (1H, s), 7.91 and 7.82 (2H, ABq, J=8.5Hz), 7.44 and 6.86 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.39-7.26 (10H, m), 4.82 (2H, s), 4.35 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.35-2.16 (2H, m), 1.97-1.75 (4H, m), 1.69-1.56 (1H, m), 1.45-1.16 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	516 (M+1)	

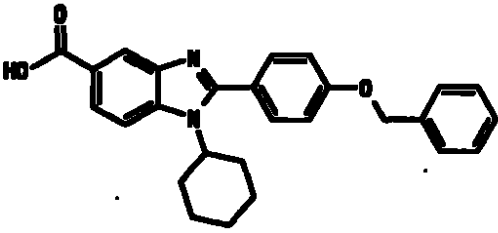
【0137】

2
551

【表 2 0】

表 20

实施例番号	88	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.26 and 8.06 (2H, ABq, J=8.9Hz), 7.73 and 7.22 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.50-7.36 (8H, m), 5.10 (2H, s), 4.37 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.38-2.28 (2H, m), 2.10-1.80 (4H, m), 1.70-1.56 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	503 (M+1)	

实施例番号	89	1H NMR (δ) ppm
		
純度	91% (HPLC)	
MS		

实施例番号	90	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.40-8.20 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.10 (12H, m), 5.08 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.00 (4H, m), 2.50-1.10 (10H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	531 (M+1)	

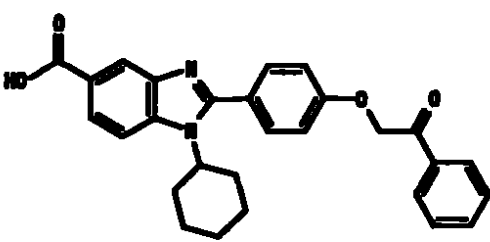
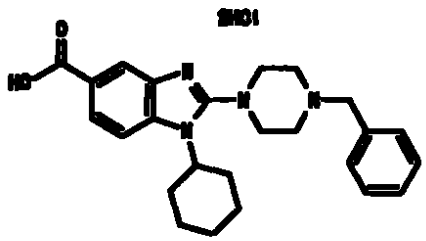
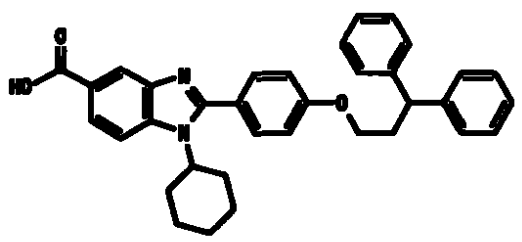
【 0 1 3 8 】

278

552

【表 2 1】

表 21

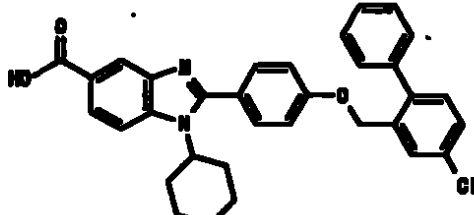
実施例番号	91	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 8.08-8.03 (3H, m), 7.77-7.58 (5H, m), 7.31 (2H, d, J=8.7Hz), 5.81 (2H, s), 4.40 (1H, m), 2.50-1.20 (10H, m).
純度	約 90% (NMR)	
MS	455 (M+1)	
実施例番号	92	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 11.8 (1H, brs), 8.07 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (2H, m), 7.48 (3H, m), 4.42 (2H, s), 4.11 (1H, m), 3.73 (4H, m), 3.40 (4H, m), 2.40-1.40 (10H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	419 (M+1)	
実施例番号	93	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.9Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (4H, d, J=7.2Hz), 7.31 (4H, t, J=7.3Hz), 7.21-7.17 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.26 (1H, t, J=7.9Hz), 4.01 (2H, t, J=6.2Hz), 2.57 (2H, m), 2.50-2.20 (2H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 2.00-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	531 (M+1)	

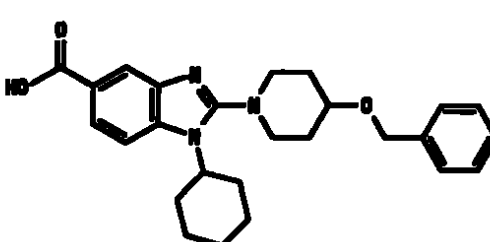
【 0 1 3 9 】

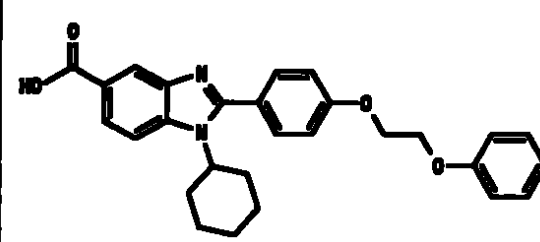
449
779
553

【表 2 2】

表 22

实施例番号	94	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.75-7.70 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.35 (6H, m), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 5.11 (2H, s), 4.36 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	537 (M+1)	

实施例番号	95	1H NMR (δ) ppm
		300Hz, DMSO-d6 12.9 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.40-7.25 (5H, m), 4.58 (2H, s), 4.09 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.35-1.30 (14H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	434 (M+1)	

实施例番号	96	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, d, J=1.3Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.25 (4H, m), 7.06-6.90 (3H, m), 4.53-4.26 (5H, m), 2.40-2.18 (2H, m), 2.12-1.56 (5H, m), 1.50-1.19 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	457 (M+1)	

【0.140】

280
554

【表 2 3】

表 23 .

実施例番号	97	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, d, J=1.3Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.8, 1.3Hz), 8.42 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.16 (7H, m), 4.48-4.30 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=6.2Hz), 2.83-2.70 (2H, m), 2.40-1.50 (9H, m), 1.59-1.19 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	455 (M+1)	

実施例番号	98	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.28 (1H, d, J=1.3Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=10.1Hz), 7.70 (2H, d, J=8.7Hz), 7.33-7.12 (7H, m), 4.44-4.28 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.3Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4Hz), 2.39-2.15 (2H, m), 2.10-1.18 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	483 (M+1)	

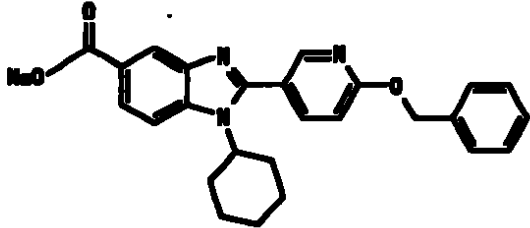
実施例番号	99	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.93 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J=1.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.7, 1.4Hz), 7.59-7.34 (5H, m), 7.07 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.78-4.60 (1H, m), 2.32-2.14 (2H, m), 2.03-1.28 (8H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	418 (M+1)	

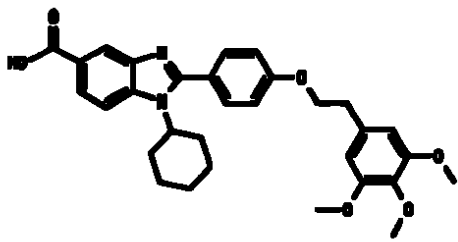
【0 1 4 1】

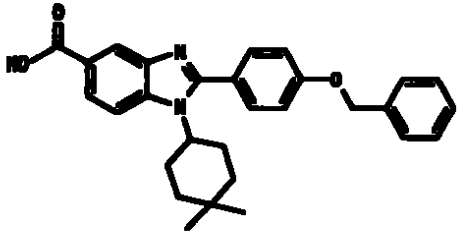
555

【表 2 4】

表 24

实施例番号	100	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.46(1H, d, J=2.1Hz), 8.16(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.30(5H, m), 7.08(1H, d, J=8.5Hz), 5.45(2H, s), 4.25-4.08(1H, m), 2.39-2.18(2H, m), 2.00-1.75(4H, m), 1.70-1.55(1H, m), 1.45-1.19(3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	427 (M+1)	

实施例番号	101	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

实施例番号	102	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

【0 1 4 2】

556

【表 2 5】

表 25

実施例番号	103	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.79 (1H, brs), 8.22 (2H, s), 8.02-7.78 (4H, m), 7.63-7.42 (6H, m), 7.20-7.09 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.27 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.59 (2H, s), 2.39-2.15 (2H, m), 1.98-1.72 (4H, m), 1.68-1.59 (1H, m), 1.43-1.12 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	491 (M+1)	

実施例番号	104	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.94 and 7.86 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.64 and 7.05 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.32-7.09 (9H, m), 5.13 (2H, s), 4.28 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.36-2.19 (2H, m), 1.95-1.77 (4H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.46-1.10 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	519 (M+1)	

実施例番号	105	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 7.94 and 7.87 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.68 and 7.17 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.46-7.33 (6H, m), 6.93 and 6.75 (2H, A''B''q, J=8.2Hz), 6.82 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.30 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.39-2.18 (2H, m), 1.98-1.77 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.48-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	519 (M+1)	

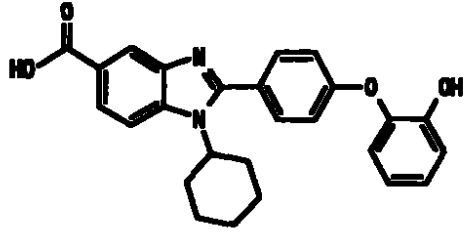
【 0 1 4 3 】

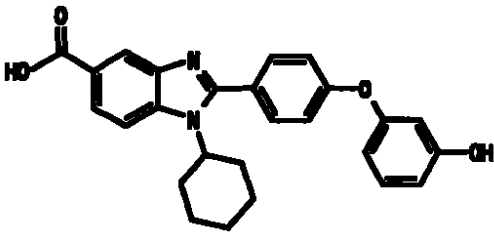
37
253

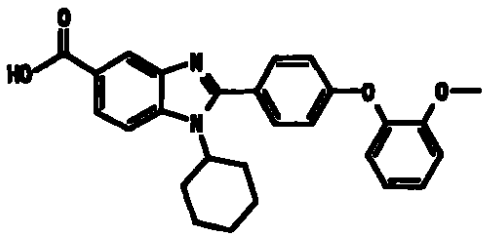
557

【表 2 6】

表 26

実施例番号	106	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.89 (1H, brs), 9.73 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.03 and 7.91 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.66 and 7.04 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.16-7.03 (3H, m), 6.89 (2H, t, J=9.2Hz), 4.33 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.40-2.18 (2H, m), 2.00-1.78 (4H, m), 1.70-1.58 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	429 (M+1)	

実施例番号	107	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.98 (1H, brs), 9.82 (1H, brs), 8.27 (1H, s), 8.09 and 7.94 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.74 and 7.22 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 6.67-6.54 (3H, m), 4.35 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.40-2.20 (2H, m), 2.05-1.80 (4H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.50-1.21 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	429 (M+1)	

実施例番号	108	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.24 (1H, s), 8.01 and 7.90 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.65 and 7.03 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.32-7.20 (3H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 4.32 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.77 (3H, s), 2.36-2.20 (2H, m), 2.00-1.78 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.44-1.11 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	443 (M+1)	

【0 1 4 4】

【表 2 7】

表 27

実施例番号	109	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.96 and 7.87 (2H, ABq, J=9.0 Hz), 7.69 and 7.19 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.84-6.70 (3H, m), 4.31 (1H, brt, J=12.2 Hz), 3.78 (3H, s), 2.39-2.20 (2H, m), 1.98-1.78 (4H, m), 1.76-1.60 (1H, m), 1.48-1.13 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	443 (M+1)	

実施例番号	110	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.26 and 8.04 (2H, ABq, J=8.8 Hz), 7.75 and 7.71 (4H, A' B' q, J=8.8 Hz), 7.32-7.03 (4H, m), 4.34 (1H, brt, J=12.2 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.40-2.19 (2H, m), 2.11-1.81 (4H, m), 1.72-1.16 (6H, m), 0.71 (3H, t, J=7.3 Hz)
純度	> 90% (NMR)	
MS	471 (M+1)	

実施例番号	111	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.22 (1H, s), 7.91 and 7.87 (2H, ABq, J=8.7 Hz), 7.68 and 7.18 (4H, A' B' q, J=8.7 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.5 Hz), 6.80 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.72-6.68 (2H, m), 4.30 (1H, brt, J=12.2 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.39-2.18 (2H, m), 1.97-1.58 (7H, m), 1.45-1.20 (3H, m), 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz)
純度	> 90% (NMR)	
MS	471 (M+1)	

【 0 1 4 5 】

539

【表 2 8】

表 28

实施例番号	112	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.73 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.94 and 7.85 (2H, ABq, J=9.3 Hz), 7.61 and 7.01 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.25-7.00 (4H, m), 5.25 (2H, brs), 4.55 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.29 (1H, brt, J=12.2 Hz), 2.38-2.18 (2H, m), 1.96-1.78 (4H, m), 1.70-1.56 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.48-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	497 (M+1)	

实施例番号	113	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.95 and 7.86 (2H, ABq, J=8.9 Hz), 7.69 and 7.18 (4H, A' B' q, J=8.9 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.3 Hz), 6.81-6.69 (3H, m), 5.41 (2H, brs), 4.54 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.31 (1H, brt, J=12.2 Hz), 2.41-2.18 (2H, m), 1.98-1.76 (4H, m), 1.73 (3H, s), 1.70-1.58 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.45-1.17 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	497 (M+1)	

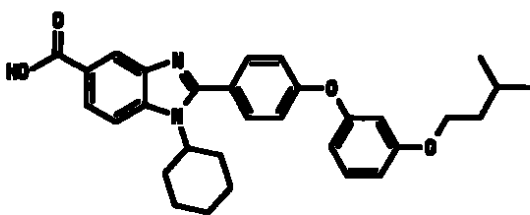
实施例番号	114	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.73 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.94 and 7.85 (2H, ABq, J=8.4 Hz), 7.60 and 6.99 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.29-7.00 (4H, m), 4.29 (1H, brt, J=12.2 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.41-2.20 (2H, m), 1.95-1.76 (4H, m), 1.70-1.14 (7H, m), 0.76 (3H, d, J=6.6 Hz)
純度	> 90% (NMR)	
MS	499 (M+1)	

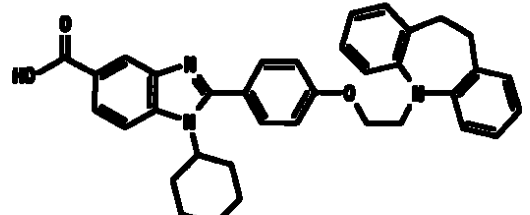
【0 1 4 6】

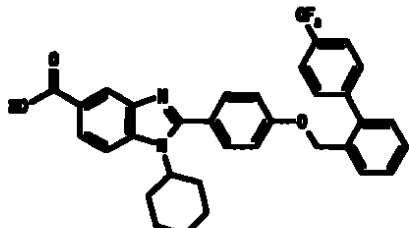
560

【表 2 9】

表 29

実施例番号	115	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 7.93 and 7.87 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.69 and 7.19 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 6.82-6.69 (3H, m), 4.30 (1H, brt, J=12.2Hz), 4.00 (2H, t, J=6.9Hz), 2.38-2.20 (2H, m), 1.97-1.54 (8H, m), 1.47-1.20 (3H, m), 0.93 (6H, d, J=6.6Hz)
純度	> 90% (NMR)	
MS	499 (M+1)	

実施例番号	116	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.30 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.9Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (2H, d, J=7.2Hz), 7.19-7.10 (6H, m), 6.94 (2H, t, J=7.2Hz), 4.34 (1H, m), 4.19 (4H, brs), 3.10 (4H, brs), 2.40-2.15 (2H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	557 (M+1)	

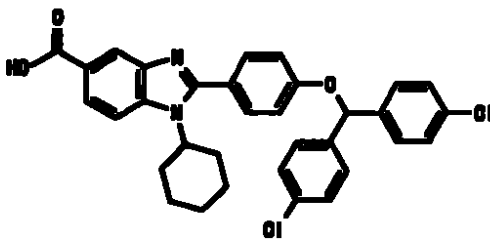
実施例番号	117	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.8 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2Hz), 7.72-7.67 (3H, m), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.54-7.51 (2H, m), 7.42-7.41 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 5.09 (2H, s), 4.27 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.00-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	571 (M+1)	

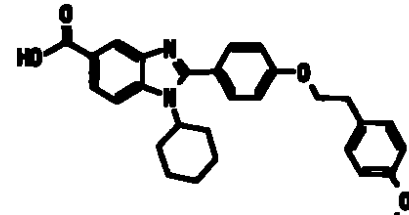
【0 1 4 7】

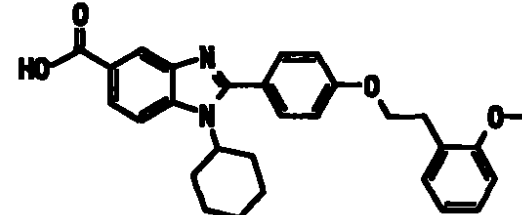
561

【表 3 0】

表 30

実施例番号	118	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 13.3 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.9Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (4H, d, J=8.6Hz), 7.47 (4H, d, J=8.6Hz), 7.33 (2H, d, J=8.9Hz), 6.84 (1H, s), 4.33 (1H, m), 2.45-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.95-1.70 (2H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	571 (M+1)	

実施例番号	119	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

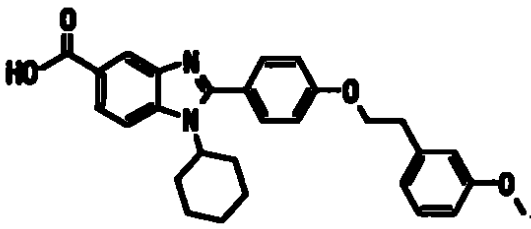
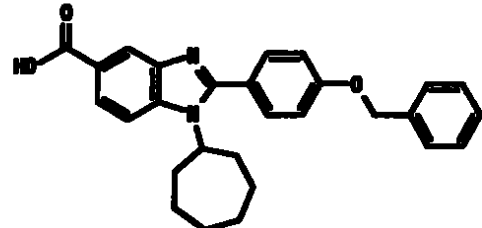
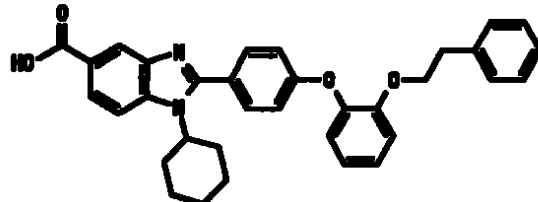
実施例番号	120	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

【 0 1 4 8 】

562

【表 3 1】

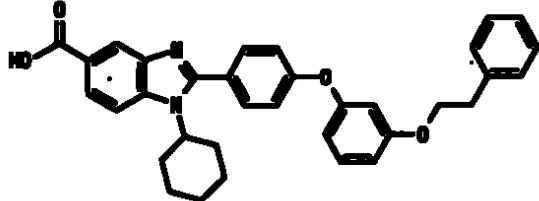
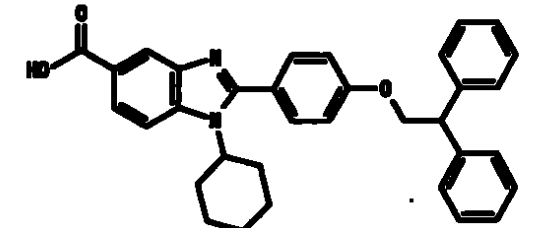
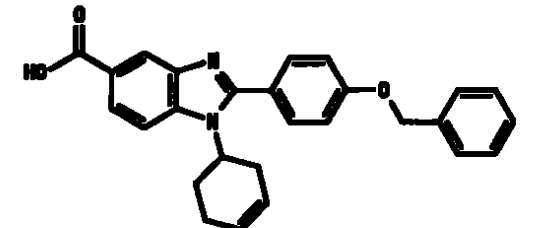
表 31

実施例番号	121	¹ H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		
実施例番号	122	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 12.8 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.62 (2H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.20 (7H, m), 5.23 (2H, s), 4.46 (1H, m), 2.50-2.30 (2H, m), 1.70-1.40 (10H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	441 (M+1)	
実施例番号	123	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.05 (9H, m), 7.03 (2H, d, J=8.4Hz), 4.31 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 2.81 (2H, t, J=6.3Hz), 2.40-2.20 (2H, m), 2.00-1.70 (4H, m), 1.70-1.50 (1H, m), 1.50-1.05 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	533 (M+1)	

【0149】

【表 3 2】

表 32

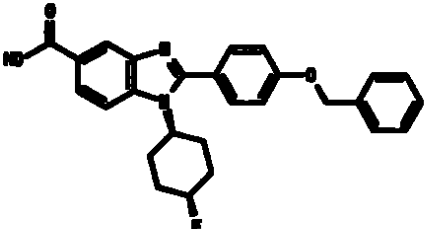
实施例番号	124	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.1 (1H, brs), 8.29 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.77 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40-7.20 (8H, m), 6.84 (1H, d, J=9.3Hz), 6.75-6.72 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 3.04 (2H, t, J=6.7Hz), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	533 (M+1)	
实施例番号	125	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.7Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz), 7.73 (2H, d, J=9.0Hz), 7.43 (4H, d, J=7.2Hz), 7.36-7.20 (8H, m), 4.74 (2H, d, J=7.5Hz), 4.57 (1H, t, J=7.5Hz), 4.38 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.85-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	517 (M+1)	
实施例番号	126	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.77 (2H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.31 (7H, m), 5.74 (2H, m), 5.26 (2H, s), 4.61 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.60-2.10 (5H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	425 (M+1)	

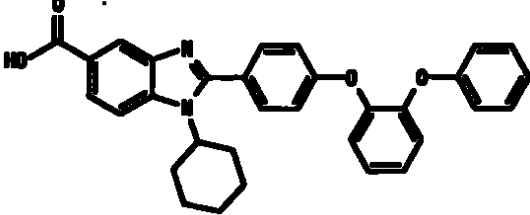
【0150】

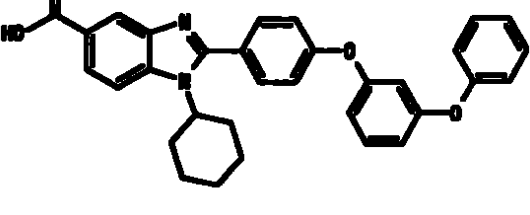
564

【表 3 3】

表 33

实施例番号	127	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.2 (1H, brs), 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7Hz), 7.52-7.32 (7H, m), 5.26 (2H, s), 4.92 (1H, d, J=49.4Hz), 4.57 (1H, m), 2.65-2.35 (2H, m), 2.25-1.50 (6H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	445 (M+1)	

实施例番号	128	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.21 (1H, s), 7.92 and 7.85 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.61 and 7.06 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.36-6.91 (9H, m), 4.24 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.35-2.15 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.70-1.58 (1H, m), 1.48-1.14 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	505 (M+1)	

实施例番号	129	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.21 (1H, s), 7.92 and 7.86 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.69 and 7.22 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.52-7.39 (1H, m), 7.47 and 7.41 (2H, A'B'q, J=8.1Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2Hz), 6.75 (1H, s), 4.36-4.18 (1H, m), 2.38-2.17 (2H, m), 1.95-1.76 (4H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.44-1.19 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	505 (M+1)	

【0151】

565

【表 3 4】

表 34

实施例番号	130	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.27 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=8.6Hz), 7.49-7.21 (11H, m), 5.08 and 5.03 (2H, ABq, J=12.6 Hz), 5.07-4.99 (1H, m), 4.26 (2H, d, J=6.6Hz), 2.40-2.18 (2H, m), 2.04-1.77 (4H, m), 1.70-1.58 (1H, m), 1.48-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	590 (M+1)	
实施例番号	131	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.29 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=9.0Hz), 7.96 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.1Hz), 7.72-7.41 (7H, m), 7.12 (1H, d, J=12.6Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4Hz), 5.12 (2H, s), 4.06 (1H, m), 2.35-2.10 (2H, m), 2.00-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.60-1.20 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	589 (M+1)	
实施例番号	132	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.8 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6Hz), 7.49-7.33 (5H, m), 7.17-7.05 (6H, m), 5.12 (2H, s), 4.31 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.05-1.20 (8H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	519 (M+1)	

【0152】

566

【表 3 5】

表 35

実施例番号	133	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.57 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7Hz), 7.31 (4H, d, J=8.0Hz), 7.16 (4H, d, J=8.0Hz), 7.09 (2H, d, J=8.7Hz), 6.26 (1H, s), 4.37 (1H, m), 2.41-2.28 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.03-1.84 (4H, m), 1.77 (1H, m), 1.45-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	531 (M+1)	

実施例番号	134	1H NMR (δ) ppm 8.59 (1H, d, J=1.5Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.7, 1.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (4H, dd, J=8.7, 5.3Hz), 7.08 (4H, d, J=8.7Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 6.29 (1H, s), 4.36 (1H, m), 2.43-2.19 (2H, m), 2.04-1.85 (4H, m), 1.78 (1H, m), 1.45-1.23 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	539 (M+1)	

実施例番号	135	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.34 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.15 (6H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 4.30-4.20 (1H, m), 4.07 (2H, t, J=6.3Hz), 3.93 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.4Hz), 2.35-2.19 (2H, m), 2.12-2.00 (2H, m), 1.91-1.79 (4H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.47-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	485 (M+1)	

【0153】

367

【表 3 6】

表 36

実施例番号	136	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.13 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.63 (1H, s), 7.35-7.12 (7H, m), 4.35-4.20 (1H, m), 4.10 (1H, t, J=6.3Hz), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 2.33-1.78 (8H, m), 1.70-1.16 (4H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	471 (M+1)	

実施例番号	137	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 7.37-7.16 (7H, m), 4.43-4.30 (1H, m), 4.13 (2H, t, J=6.3Hz), 2.84-2.68 (5H, m), 2.42-2.22 (2H, m), 2.18-1.80 (6H, m), 1.70-1.20 (4H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	469 (M+1)	

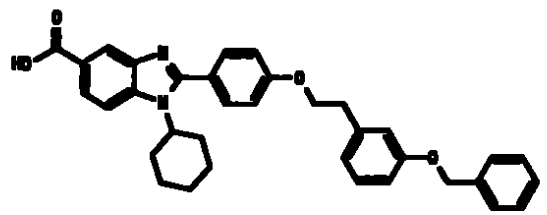
実施例番号	138	1H NMR (δ) ppm
純度	> 90% (NMR)	
MS		

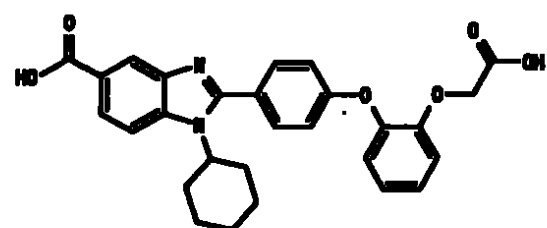
【0154】

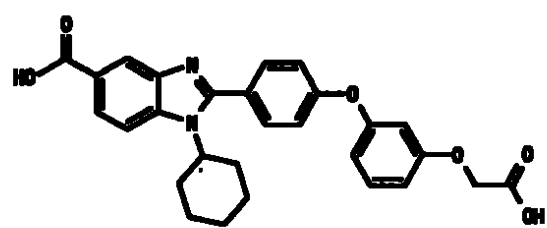
568

【表 3 7】

表 37

実施例番号	139	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

実施例番号	140	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

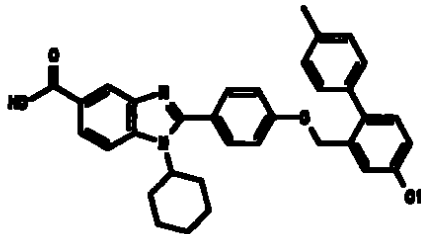
実施例番号	141	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

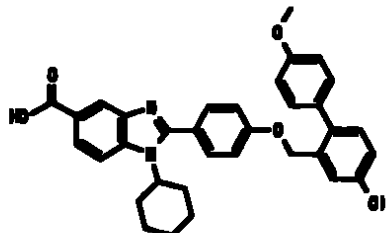
【0155】

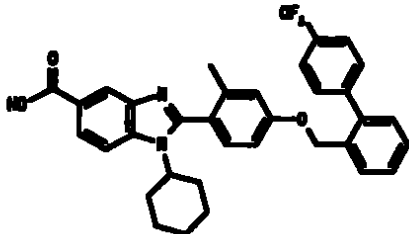
569

【表 3 8】

表 38

実施例番号	142	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz), 7.76-7.72 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.22 (7H, m), 5.11 (1H, s), 4.36 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.35-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	551 (M+1)	

実施例番号	143	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.1 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.74-7.71 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8.3Hz), 7.40-7.36 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz), 5.11 (2H, s), 4.35 (1H, m), 3.79 (3H, s), 2.45-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	567 (M+1)	

実施例番号	144	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.0 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70-7.66 (3H, m), 7.55-7.40 (4H, m), 7.03-6.95 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.03 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.05-1.70 (4H, m), 1.70-1.50 (1H, m), 1.50-1.10 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	585 (M+1)	

【0 1 5 6】

510

【表 39】

表 39

実施例番号	145	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.73-7.71 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.3Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.37 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 5.13 (2H, s), 4.34 (1H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.50-1.15 (3H, m), 1.31 (9H, s).
純度	> 90% (NMR)	
MS	593 (M+1)	

実施例番号	146	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=8.6Hz), 7.76 (1H, d, J=2.1Hz), 7.63 (1H, t, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=8.2, 2.2Hz), 7.55-7.35 (6H, m), 7.15 (1H, d, J=12.1Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6Hz), 5.10 (2H, s), 4.07 (1H, m), 2.35-2.10 (2H, m), 2.00-1.70 (4H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.50-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	555 (M+1)	

実施例番号	147	1H NMR (δ) ppm 300MHz, CDCl3 8.61 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (1H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0, 2.4Hz), 7.38 (1H, t, J=1.8Hz), 7.28 (2H, d, J=1.8Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, d, J=8.7Hz), 4.94 (2H, s), 4.37 (1H, m), 2.43-2.21 (2H, m), 2.17-1.86 (4H, m), 1.79 (1H, m), 1.43-1.26 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	605 (M+1)	

【0157】

571

【表 40】

表 40

実施例番号	148	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.21 (s, 1H), 7.89 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.7Hz), 7.63-7.46 (5H, m), 7.30-7.12 (5H, m), 7.08 (1H, d, J=11.0Hz), 6.81 (1H, s), 3.92 (1H, m), 2.15-2.06 (2H, m), 1.89-1.72 (4H, m), 1.61 (1H, m), 1.42-1.09 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	557 (M+1)	

実施例番号	149	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.24 (1H, d, J=1.5Hz), 7.96 (1H, d, J=9.0Hz), 7.88 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.30 (5H, m), 7.22-7.00 (6H, m), 5.13 (2H, s), 3.98-3.80 (1H, s), 2.36-1.10 (10H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	553 (M+1)	

実施例番号	150	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.88 (1H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.28 (7H, m), 7.23 (2H, d, J=9.3Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7Hz), 5.14 (2H, s), 3.90-3.72 (1H, m), 2.20-1.10 (10H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	587 (M+1)	

【0158】

【表 4 1】

表 41

実施例番号	151	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.18 (1H, s), 7.92-7.78 (3H, m), 7.78-7.58 (3H, m), 7.58-7.44 (4H, m), 7.29 (1H, d, J=8.2Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz), 4.88 (1H, d, J=11.8Hz), 4.80 (1H, d, J=11.8Hz), 4.22 (1H, m), 2.37-2.16 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.64 (1H, m), 1.48-1.14 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	605 (M+1)	

実施例番号	152	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.21 (2H, m), 7.99-7.80 (2H, m), 7.63-7.08 (9H, m), 4.20-3.98 (4H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 1.95-1.74 (4H, m), 1.70-1.54 (1H, m), 1.44-1.14 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	456 (M+1)	

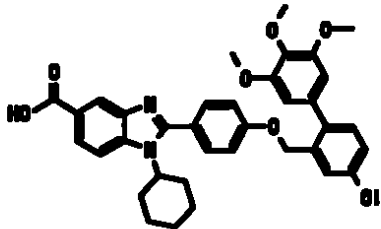
実施例番号	153	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.20 (1H, s), 8.93 and 7.83 (2H, ABq, J=8.7Hz), 7.86-7.21 (11H, m), 7.03 (2H, d, J=8.7Hz), 4.20 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.32-2.13 (2H, m), 1.92-1.74 (4H, m), 1.69-1.58 (1H, m), 1.45-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	489 (M+1)	

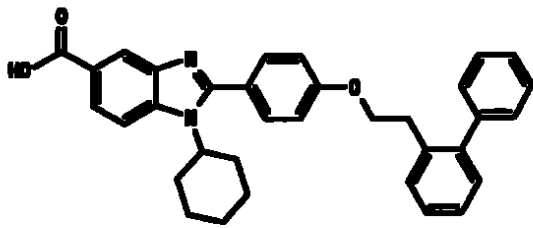
【0159】

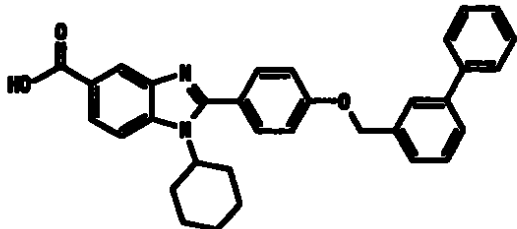
574

【表 4 3】

表 43

実施例番号	157	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.78 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.6Hz), 7.75 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 6.73 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.68 (9H, s), 2.37-2.17 (2H, m), 1.99-1.79 (4H, m), 1.65 (1H, s), 1.49-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	627 (M+1)	

実施例番号	158	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

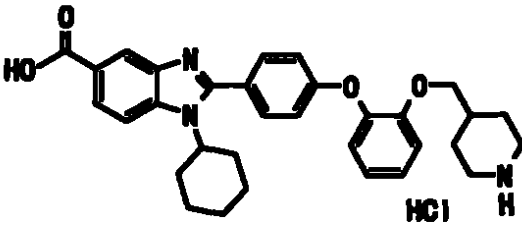
実施例番号	159	1H NMR (δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

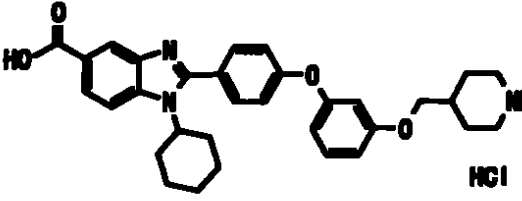
【0 1 6 1】

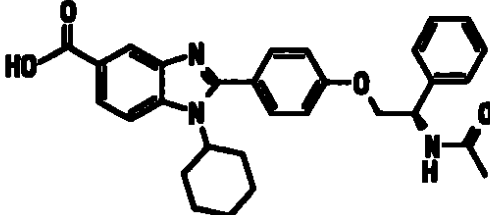
【表 4 4】

575

表 44

实施例番号	160	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.90 (1H, brs), 8.59 (1H, brs), 8.33 (1H, s), 8.18 and 8.00 (2H, ABq, J=8.5Hz), 7.73 and 7.10 (4H, A'B'q, J=8.5Hz), 7.32-7.05 (4H, m), 4.35 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.86 (2H, d, J=6.3Hz), 3.25-3.08 (2H, m), 2.85-2.66 (2H, m), 2.40-2.28 (2H, m), 2.07-1.14 (15H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	526 (M+1)	

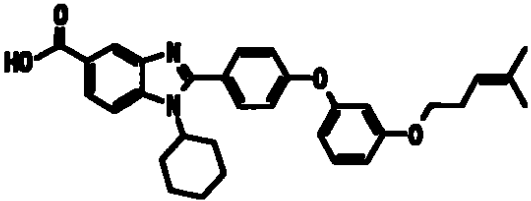
实施例番号	161	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 9.05 (1H, brs), 8.76 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.19 and 8.00 (2H, ABq, J=8.3Hz), 7.79 and 7.25 (4H, A'B'q, J=8.3Hz), 7.39 (1H, brs), 6.86-6.74 (4H, m), 4.37 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.89 (2H, d, J=5.0Hz), 3.35-3.18 (2H, m), 2.98-2.75 (2H, m), 2.38-2.17 (2H, m), 2.16-1.15 (15H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	526 (M+1)	

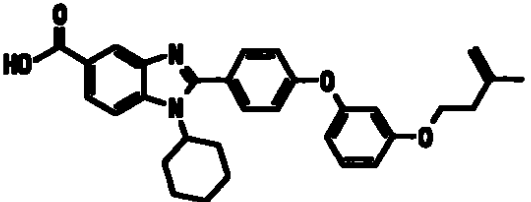
实施例番号	162	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.87 (1H, brs), 8.58 (1H, d, J=6.0Hz), 8.23 (1H, s), 7.99 and 7.80 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.61 and 7.18 (4H, A'B'q, J=8.0Hz), 7.45-7.30 (5H, m), 5.29 (1H, brs), 4.26 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.37-2.11 (2H, m), 2.00-1.71 (4H, m), 1.92 (3H, s), 1.70-1.52 (1H, m), 1.45-1.11 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	498 (M+1)	

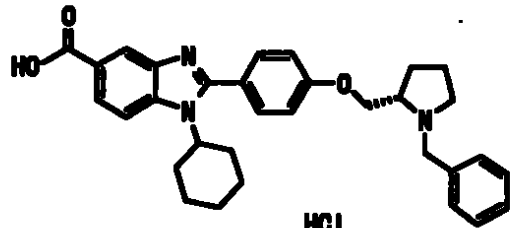
【0162】

【表 4 5】

表 45

実施例番号	163	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 7.95 and 7.86 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.69 and 7.18 (4H, A' B' q, J=8.6Hz), 7.35 (1H, t, J=8.6Hz), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.72-6.69 (2H, m), 5.20 (1H, t, J=3.7Hz), 4.31 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.95 (2H, t, J=6.8Hz), 2.49-2.19 (4H, m), 1.97-1.76 (4H, m), 1.68 (3H, s), 1.67-1.54 (1H, m), 1.61 (3H, s), 1.45-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	511 (M+1)	

実施例番号	164	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, s), 7.68 and 7.18 (4H, ABq, J=8.7Hz), 7.35 (1H, t, J=7.9Hz), 6.81 (1H, d, J=9.4Hz), 6.72 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=6.8Hz), 4.80 (2H, s), 4.29 (1H, brt, J=12.2Hz), 4.10 (1H, t, J=6.7Hz), 2.43 (1H, t, J=6.7Hz), 2.39-2.19 (2H, m), 1.97-1.78 (4H, m), 1.76 (3H, s), 1.70-1.56 (1H, m), 1.43-1.19 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	497 (M+1)	

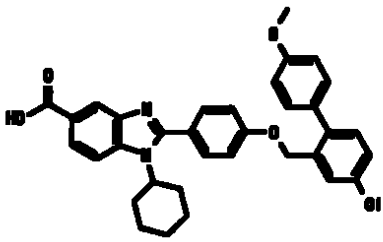
実施例番号	165	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 11.21 (1H, brs), 8.33 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.6Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 7.78 (2H, d, J=8.7Hz), 7.70-7.67 (2H, m), 7.55-7.42 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=8.7Hz), 4.73-4.30 (5H, m), 4.20-3.97 (1H, m), 3.42-3.10 (2H, m), 2.45-1.23 (4H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

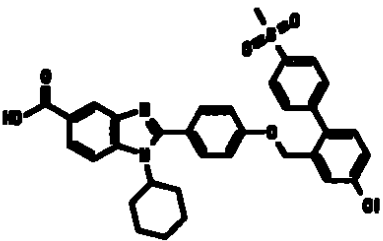
【0163】

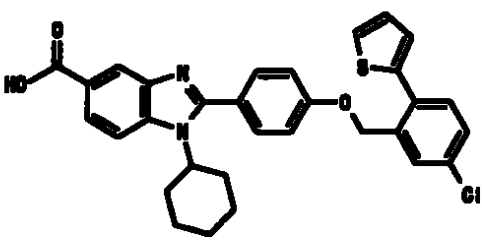
803
517

【表 4 6】

表 46

实施例番号	166	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.73 (1H, d, J=1.8Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4, 2.1Hz), 7.41-7.31 (5H, m), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 5.10 (2H, s), 4.32 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40-2.15 (2H, m), 2.10-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.10 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	583 (M+1)	

实施例番号	167	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 8.00 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80 (1H, d, J=2.1Hz), 7.73 (2H, d, J=8.1Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.44 (1H, d, J=8.1Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7Hz), 5.13 (2H, s), 4.30 (1H, m), 3.26 (3H, s), 2.40-1.15 (2H, m), 2.05-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	615 (M+1)	

实施例番号	168	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.1 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.75 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=4.1Hz), 7.57 (2H, m), 7.34-7.29 (3H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 5.24 (2H, s), 4.39 (1H, m), 2.45-2.20 (2H, m), 2.20-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	543 (M+1)	

【0164】

578

【表 47】

表 47

実施例番号	169	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.7Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.78-7.71 (3H, m), 7.59-7.41 (6H, m), 7.23 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.11 (2H, s), 4.35 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	571 (M+1)	

実施例番号	170	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.7 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 8.61 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.92-7.79 (4H, m), 7.61-7.56 (3H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 5.09 (2H, s), 4.26 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.00-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.50-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	538 (M+1)	

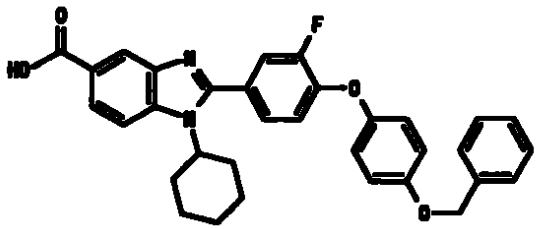
実施例番号	171	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.74-7.71 (3H, m), 7.57-7.46 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.31-7.21 (4H, m), 5.11 (2H, s), 4.35 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	555 (M+1)	

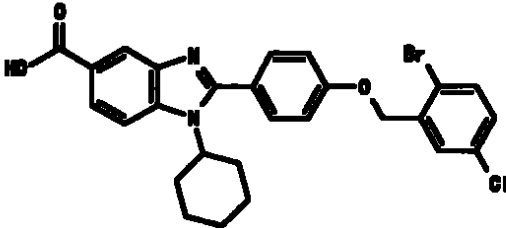
【0165】

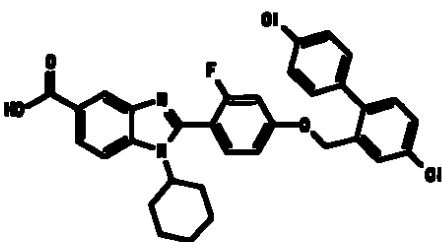
【表 4 8】

579

表 48

実施例番号	172	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.24 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88 (1H, d, J=10.5Hz), 7.70 (1H, dd, J=11.4, 1.8Hz), 7.48-7.32 (6H, m), 7.17-7.09 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.30 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.05-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	537 (M+1)	

実施例番号	173	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.7Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82-7.74 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J=8.4, 3.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.7Hz), 5.28 (2H, s), 4.40 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	540 (M+1)	

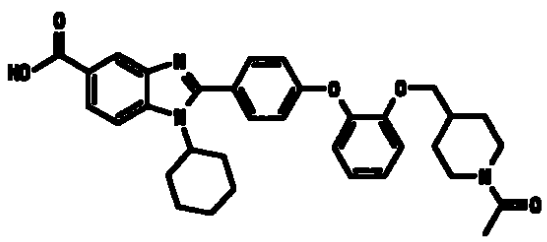
実施例番号	174	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.80 (1H, brs), 8.26 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.70 (1H, m), 7.60-7.36 (7H, m), 7.18-6.91 (2H, m), 5.09 (2H, s), 4.11-3.90 (1H, m), 2.32-1.18 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	590 (M+1)	

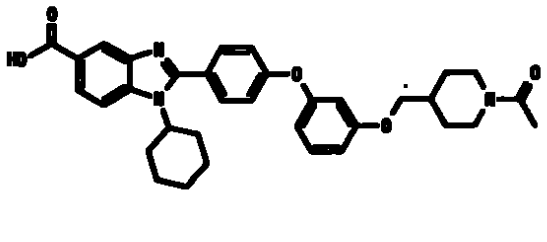
【0 1 6 6】

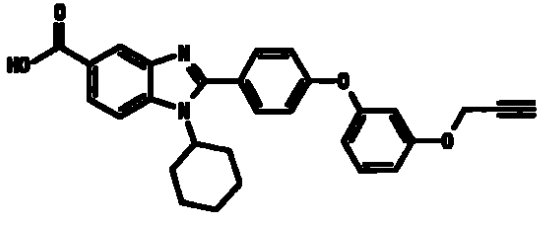
580

【表 4 9】

表 49

实施例番号	175	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.94 and 7.85 (2H, ABq, J=8.7 Hz), 7.61 and 7.00 (4H, A' B' q, J=8.5 Hz), 7.31-6.91 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=7.7 Hz), 5.41 (2H, brs), 4.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.35-4.14 (2H, m), 2.49-2.15 (3H, m), 1.95-1.55 (5H, m), 1.50-1.13 (5H, m), 1.10-0.77 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	568 (M+1)	

实施例番号	176	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.24 (1H, s), 7.97 and 7.87 (2H, ABq, J=8.6 Hz), 7.69 and 7.19 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.81 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.72 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=6.5 Hz), 4.48-4.20 (2H, m), 3.95-3.75 (3H, m), 3.03 (1H, t, J=12.3 Hz), 2.60-2.40 (1H, m), 2.39-2.15 (2H, m), 2.07-1.58 (6H, m), 1.99 (3H, s), 1.50-1.00 (5H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	568 (M+1)	

实施例番号	177	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.76 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.96 and 7.86 (2H, ABq, J=8.6 Hz), 7.69 and 7.20 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, t, J=8.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.81 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.83 (2H, s), 4.31 (1H, brt, J=12.2 Hz), 2.39-2.19 (2H, m), 1.99-1.79 (4H, m), 1.70-1.58 (1H, m), 1.48-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	467 (M+1)	

【016,7】

【表 5 0】

表 50

実施例番号	178	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 12.85 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.63 (2H, d, J=3.8Hz), 8.25 (1H, s), 8.04-8.01 (2H, m), 8.02 and 7.90 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.72 and 7.20 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.57 (2H, dd, J=7.8, 5.0Hz), 7.40 (1H, t, J=8.2Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2Hz), 6.87 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.2Hz), 5.23 (2H, s), 4.33 (1H, br t, J=12.2Hz), 2.40-2.18 (2H, m), 2.00-1.55 (5H, m), 1.50-1.15 (2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	520 (M+1)	

実施例番号	179	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.32 (5H, m), 6.98 (1H, d, J=2.1Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 5.27 (2H, s), 4.16-4.00 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.20-2.12 (2H, m), 2.02-1.98 (4H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.52-1.10 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	457 (M+1)	

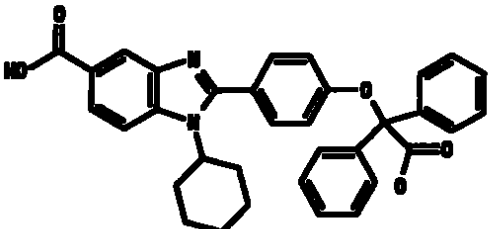
実施例番号	180	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.21 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (1H, d, J=3.0Hz), 6.95 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 5.19 (2H, s), 4.30 (1H, m), 3.78 (3H, s), 2.40-2.19 (2H, m), 2.00-1.87 (4H, m), 1.66 (1H, m), 1.49-1.18 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	536 (M+1)	

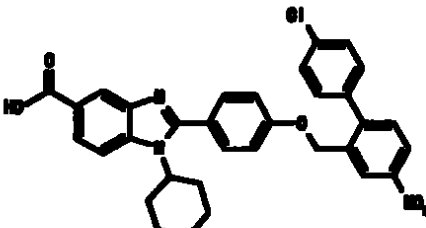
【 0 1 6 8 】

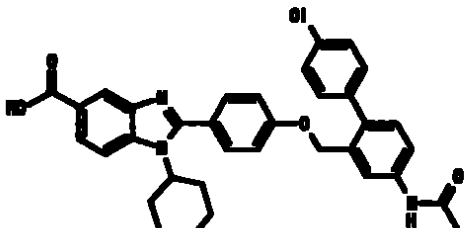
582

【表 5 1】

表 51

実施例番号	181	1H NMR(δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.19(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.65(4H, d, J=7.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.7Hz), 7.44-7.27(6H, m), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 4.20(1H, m), 2.34-2.12(2H, m), 1.98-1.75(4H, m), 1.64(1H, m), 1.46-1.13(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	547 (M+1)	

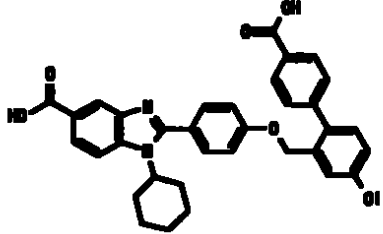
実施例番号	182	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

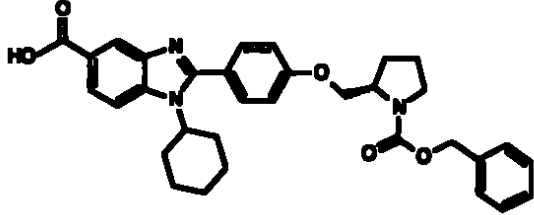
実施例番号	183	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

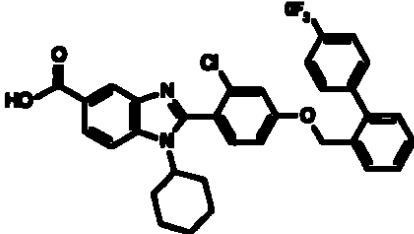
【0169】

【表 5 2】

表 52

実施例番号	184	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 13.2 (2H, brs), 8.30 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (2H, d, J=8.2Hz), 7.79 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.7Hz), 7.61-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.3Hz , 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 5.1 3 (2H, s), 4.35 (1H, m), 2.45- 2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (1H, m), 1.75- 1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	581 (M+1)	

実施例番号	185	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.30 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=9 .0Hz), 8.03 (1H, d, J=9.0Hz) , 7.79-7.10 (9H, m), 5.20-5. 07 (2H, m), 4.43-4.04 (4H, m) , 3.50-3.36 (2H, m), 2.40-1. 19 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	554 (M+1)	

実施例番号	186	1H NMR (δ) ppm
		(DMSO-d6) δ : 8.29 (1H, brs) , 8.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d , J=8.4Hz), 7.74-7.67 (1H, m , 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 7.6 1 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57-7.5 0 (2H, m), 7.46-7.39 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.4Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 5.12 (2H, s), 3.99-3.84 (1H, m), 2. 35-1.72 (6H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.42-1.10 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	605 (M+1)	

【0170】

【表 5 3】

表 53

実施例番号	187	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.76(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.4Hz), 8.23(1H, s), 7.96and 7.86(2H, ABq, J=8.2Hz), 7.87-7.82(1H, m), 7.68and 7.12(4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.53(2H, d, J=7.8Hz), 7.37(1H, t, J=8.3Hz), 7.36-7.33(1H, m), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(1H, s), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 5.20(2H, s), 4.31(1H, br t, J=12.2Hz), 2.35-2.19(2H, m), 1.99-1.57(5H, m), 1.45-1.20(2H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	520(M+1)	

実施例番号	188	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.77(1H, brs), 8.21(1H, d, J=1.4Hz), 7.92(1H, d, J=8.7Hz), 7.88(1H, dd, J=8.7, 1.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.7Hz), 7.57-7.27(7H, m), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 5.07(2H, s), 4.26(1H, m), 2.36-2.16(2H, m), 1.98-1.75(4H, m), 1.64(1H, m), 1.49-1.17(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	555(M+1)	

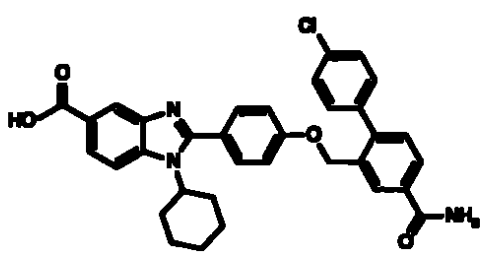
実施例番号	189	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.32(1H, s), 8.30-8.20(2H, m), 8.10-7.98(2H, m), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.60-7.46(5H, m), 7.24(2H, d, J=9.0Hz), 5.19(2H, s), 4.44-4.30(1H, m), 2.40-2.20(2H, m), 2.12-1.78(4H, m), 1.72-1.58(4H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	581(M+1)	

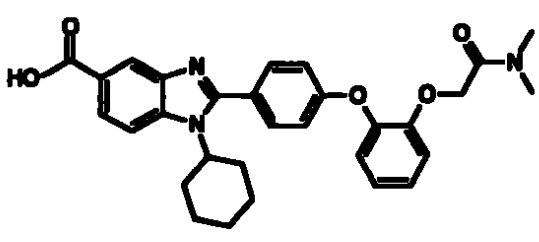
【0171】

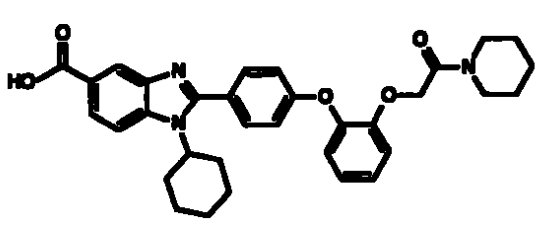
585

【表 5 4】

表 54

实施例番号	190	1H NMR(δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.36-7.90(5H, m), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.60-7.40(5H, m), 7.25(2H, d, J=8.7Hz), 5.14(2H, s), 4.45-4.28(1H, m), 2.40-2.15(4H, m), 1.75-1.55(1H, m), 1.55-1.20(3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	580(M+1)	

实施例番号	191	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

实施例番号	192	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		

【0172】

586

【表 5 5】

表 55

実施例番号	193	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 13.00 (1H, brs), 8.29 (1H, d, J=1.4Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.8Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80-7.60 (5H, m), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 4.47-3.90 (4H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.41-1.22 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	560 (M+1)	

実施例番号	194	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.80 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.70-7.17 (9H, m), 4.60-4.13 (4H, m), 3.72-3.40 (2H, m), 2.40-1.15 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	524 (M+1)	

実施例番号	195	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.25 (1H, s), 8.09-7.92 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7Hz), 5.10 (2H, s), 4.30 (1H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.10-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.10 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	580 (M+1)	

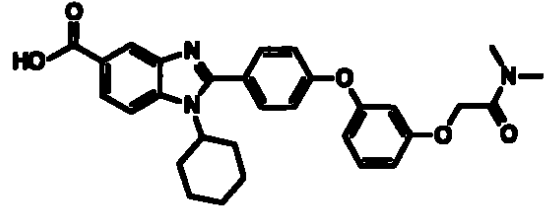
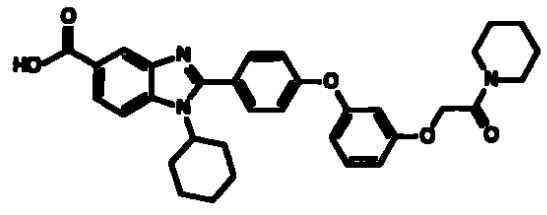
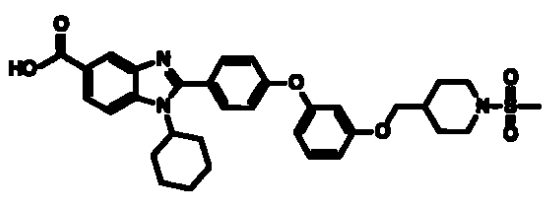
【0173】

27

587

【表 56】

表 56

実施例番号	196	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		
実施例番号	197	1H NMR(δ) ppm
		
純度	> 90% (NMR)	
MS		
実施例番号	198	1H NMR(δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.75(1H, s), 8.23(1H, d, J=4.4Hz), 7.95and7.86(2H, AB q, J=8.6Hz), 7.69and7.19(4H, A'B' q, J=8.6Hz), 7.36(1H, t, J=7.8Hz), 6.82(1H, d, J=9.3Hz), 6.73(1H, s), 6.71(1H, d, J=7.2Hz), 4.30(1H, brt, J=12.2Hz), 3.89(2H, d, J=6.0Hz), 3.59(2H, d, J=11.7Hz), 2.85(3H, s), 2.73(2H, t, J=10.5Hz), 2.41-2.20(2H, m), 1.98-1.59(8H, m), 1.46-1.12(4H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	604(M+1)	

【0174】

【表 5 7】

表 57

実施例番号	199	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.33 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8.9Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7Hz), 7.70 (2H, d, J=8.7Hz), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 5.28 (2H, s), 4.39 (1H, m), 2.50-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	542 (M+1)	

実施例番号	200	1H NMR (δ) ppm (DMSO-d6) δ : 8.23 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.6Hz), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.50-7.30 (4H, m), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 6.84 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.3Hz), 5.15 (2H, s), 4.39-4.21 (1H, m), 2.39-2.18 (2H, m), 1.99-1.80 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	553 (M+1)	

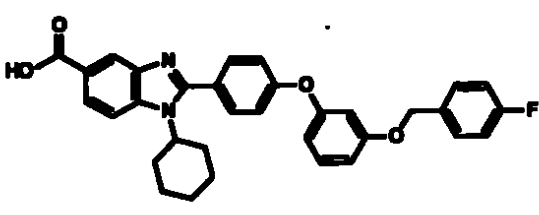
実施例番号	201	1H NMR (δ) ppm (DMSO-d6) δ : 8.26 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.92 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz), 7.47 (4H, s), 7.38 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2Hz), 6.83 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.2Hz), 5.14 (2H, s), 2.40-2.19 (2H, m), 2.04-1.78 (4H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.50-1.21 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	553 (M+1)	

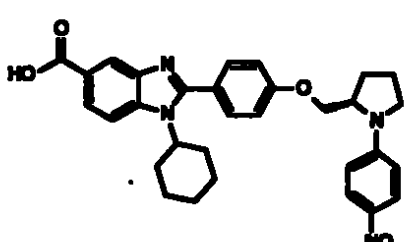
【0 1 7 5】

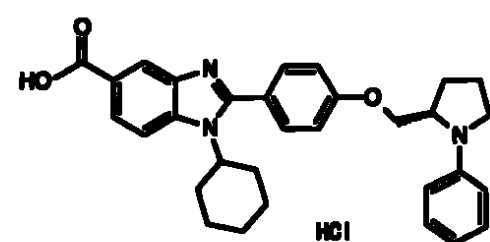
589

【表 5 8】

表 58

実施例番号	202	1H NMR (δ) ppm
		(DMSO-d6) δ : 12.81 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53-7.47 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=8.2Hz), 7.26-7.16 (4H, m), 6.89 (1H, d, J=8.2Hz), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=8.2Hz), 5.11 (2H, s), 4.40-4.21 (1H, m), 2.40-2.17 (2H, m), 2.01-1.77 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	537 (M+1)	

実施例番号	203	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.74 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.7Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7Hz), 6.83 (2H, d, J=9.0Hz), 4.50-4.08 (4H, m), 3.68-3.30 (2H, m), 2.40-1.23 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	541 (M+1)	

実施例番号	204	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.39-8.28 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (2H, d, J=8.7Hz), 7.29 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25-7.13 (2H, m), 6.80-6.60 (3H, m), 4.46-3.98 (4H, m), 3.51-3.42 (1H, m), 3.20-3.04 (1H, m), 2.39-1.20 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS		

【0176】

26

【表 5 9】

590

表 59

実施例番号	205	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 9.59(1H, brs), 8.23(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 7.39(2H, 2H, d, J= 8.7Hz) 7.18(2H, d, J=8.7Hz) , 6.63(2H, d, J=8.7Hz), 3.95 -3.37(4H, m), 3.51-3.40(1H , m), 3.17-3.02(1H, m), 2.39 -1.18(17H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	553(M+1)	

実施例番号	206	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 13.1(1H, brs), 8.33(1H, s), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, d, J=8.7Hz), 7.77(2H, d, J=8.7Hz), 7.59-7.52(4H, m) , 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 5.19 (2H, s), 4.39(1H, m), 2.71(3 H, s), 2.45-2.20(2H, m), 2.2 0-1.95(2H, m), 1.95-1.75(2 H, m), 1.75-1.55(1H, m), 1.5 5-1.15(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	558(M+1)	

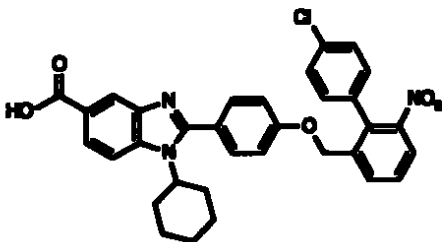
実施例番号	207	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.29(1H, s), 8.26(1H, d, J=8 .8Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz) , 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.41(6H, m), 7.36(2H, d, J= 8.8Hz), 7.18-7.13(2H, m), 6 .84(1H, s), 4.33(1H, m), 2.4 0-2.15(2H, m), 2.15-1.95(2 H, m), 1.95-1.75(2H, m), 1.7 5-1.55(1H, m), 1.55-1.15(3 H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	539(M+1)	

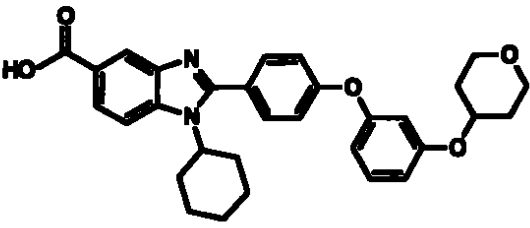
【0 1 7 7】

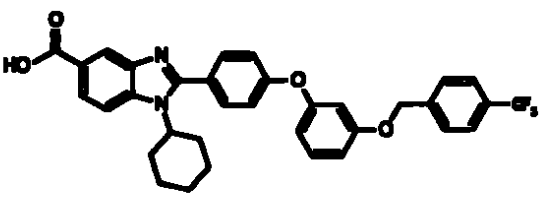
591

【表 60】

表 60

実施例番号	208	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.32(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.07-8.00(3H, m), 7.79-7.70(3H, m), 7.51(2H, d, J=8.1Hz), 7.40(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.7Hz), 4.99(2H, s), 4.34(1H, m), 2.40-2.15(2H, m), 2.15-1.95(2H, m), 1.95-1.75(2H, m), 1.75-1.55(1H, m), 1.55-1.15(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	582(M+1)	

実施例番号	209	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.24(1H, d, J=4.4Hz), 7.98 and 7.88(2H, ABq, J=8.6Hz), 7.70 and 7.19(4H, A'B'q, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=8.4Hz), 6.86(1H, d, J=8.1Hz), 6.79(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.1Hz), 4.65-4.53(1H, m), 4.31(1H, brt, J=12.2Hz), 3.88-3.78(2H, m), 3.48(2H, t, J=9.0Hz), 2.39-2.19(2H, m), 1.02-1.71(6H, m), 1.70-1.50(3H, m), 1.46-1.19(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	513(M+1)	

実施例番号	210	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.75(1H, s), 8.23(1H, s), 7.96 and 7.87(2H, ABq, J=8.7Hz), 7.84-7.66(6H, m), 7.38(1H, t, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.4Hz), 6.91(1H, d, J=9.0Hz), 6.84(1H, s), 6.74(1H, d, J=8.1Hz), 5.26(2H, s), 4.31(1H, brt, J=12.2Hz), 2.40-2.20(2H, m), 1.99-1.76(4H, m), 1.69-1.58(1H, m), 1.45-1.20(3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	587(M+1)	

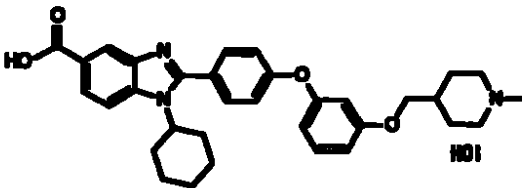
【0178】

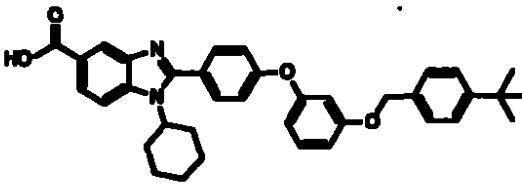
572

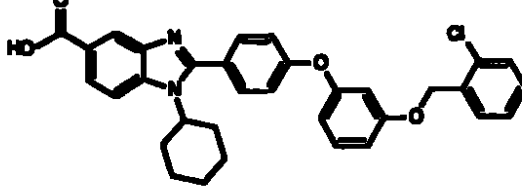
592

【表 6 1】

表 61

実施例番号	211	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 8.29 (1H, s), 8.15 and 7.47 (2H, ABq, J=9.0Hz), 7.77 and 7.24 (4H, ABq, J=8.9Hz), 7.39 (1H, t, J=7.8Hz), 6.84 (1H, d, J=9.3Hz), 6.76 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=9.5Hz), 4.36 (1H, brt, J=12.2Hz), 3.89 (2H, d, J=8.0Hz), 3.42 (2H, d, J=10.8Hz), 3.04-2.88 (2H, m), 2.78-2.60 (1H, m), 2.71 (2H, d, J=4.8Hz), 2.38-2.20 (2H, m), 2.07-1.80 (7H, m), 1.70-1.20 (5H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	540 (M+1)	

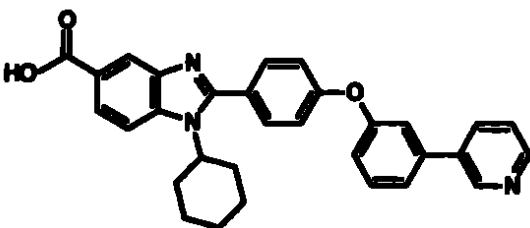
実施例番号	212	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 8.22 (1H, s), 7.93 and 7.87 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.68 and 7.17 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.43-7.33 (5H, m), 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 6.91 (1H, d, J=9.0Hz), 6.81 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=8.0Hz), 5.08 (2H, s), 4.36 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.37-2.20 (2H, m), 1.98-1.78 (4H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.41-1.21 (3H, m), 1.28 (9H, s)
純度	> 90% (NMR)	
MS	575 (M+1)	

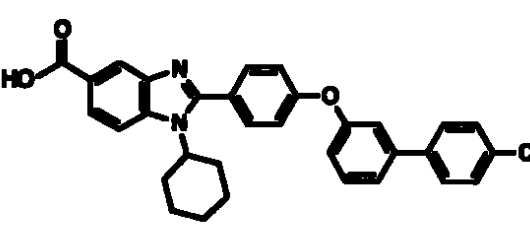
実施例番号	213	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 8.23 (1H, s), 7.95 and 7.86 (2H, ABq, J=8.4Hz), 7.69 and 7.19 (4H, A'B'q, J=8.7Hz), 7.62-7.36 (5H, m), 6.90 (1H, d, J=8.1Hz), 6.84 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 5.19 (2H, s), 4.31 (1H, brt, J=12.2Hz), 2.40-2.19 (2H, m), 1.99-1.76 (4H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.50-1.18 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	553 (M+1)	

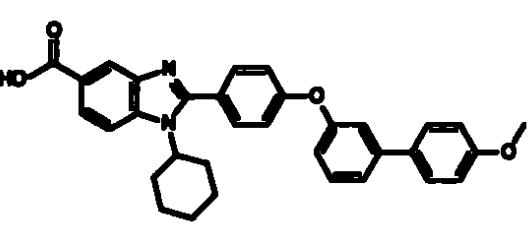
【0179】

【表 6 2】

表 62

实施例番号	214	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.94 (1H, d, J=2.1Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.23 (1H, d, J=1.5Hz), 8.12 (1H, dt, J=8.1, 2.1Hz), 7.93 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.7, 1.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.7Hz), 7.67-7.54 (3H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.1, 4.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.21 (1H, m), 4.31 (1H, m), 2.38-2.19 (2H, m), 2.00-1.78 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.48-1.22 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	490 (M+1)	

实施例番号	215	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.75 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, d, J=8.7Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63-7.39 (2H, m), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, m), 4.31 (1H, m), 2.39-2.20 (2H, m), 2.00-1.76 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.49-1.18 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	523 (M+1)	

实施例番号	216	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.77 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=1.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 7.70 (2H, d, J=8.7Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 4.31 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.48-2.20 (2H, m), 2.00-1.88 (4H, m), 1.66 (1H, m), 1.50-1.21 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	519 (M+1)	

【0180】

594

【表 6 3】

表 63

実施例番号	217	1H NMR (δ) ppm (DMSO-d ₆) δ : 12.80 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 7.96 (3H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.7Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 5.50 (2H, s), 4.36-4.21 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.40-2.19 (2H, m), 1.99-1.79 (4H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.49-1.19 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	602 (M+1)	

実施例番号	218	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 12.9 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.72 (2H, d, J=8.5Hz), 7.67 (2H, d, J=8.7Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.26 (2H, d, J=8.7Hz), 5.45 (2H, s), 4.31 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.40-2.15 (2H, m), 2.05-1.80 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	558 (M+1)	

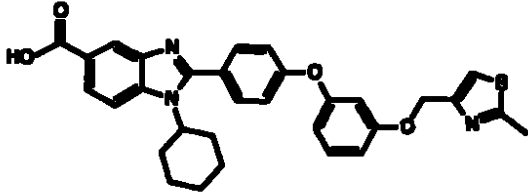
実施例番号	219	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.21 (1H, d, J=1.5Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7Hz), 7.42-7.30 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 4.53 (1H, brs), 4.36-4.20 (1H, m), 3.55 (2H, brs), 3.00-2.90 (1H, m), 2.70-2.58 (1H, m), 2.40-1.10 (18H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	544 (M+1)	

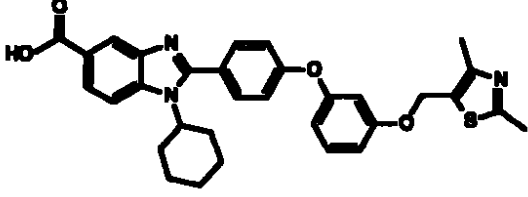
【0181】

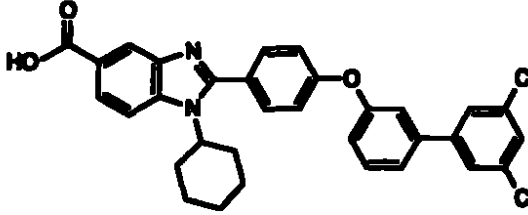
791
881
595

【表 6 4】

表 64

実施例番号	220	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.76 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.96 and 7.87 (2H, ABq, J=8.9 Hz), 7.69 and 7.19 (4H, A' B' q, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.37 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.85 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.13 (2H, s), 4.31 (1H, brt, J=12.2 Hz), 2.65 (3H, s), 2.41-2.20 (2H, m), 2.00-1.74 (4H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.58-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	540 (M+1)	

実施例番号	221	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.23 (1H, s), 7.96 and 7.86 (2H, ABq, J=8.6 Hz), 7.69 and 7.18 (4H, A' B' q, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, t, J=8.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.82 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.24 (2H, s), 4.32 (1H, brt, J=12.2 Hz), 2.58 (3H, s), 2.38-2.20 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.00-1.79 (4H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.44-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	554 (M+1)	

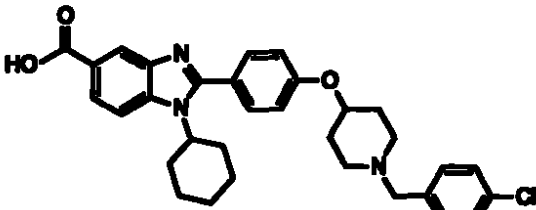
実施例番号	222	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.88 (1H, brs), 8.25 (s, 1H), 8.07-7.57 (11H, m), 7.26 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.24 (1H, m), 4.34 (1H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 2.03-1.78 (4H, m), 1.64 (1H, m), 1.49-1.19 (3H, m).
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	557 (M+1)	

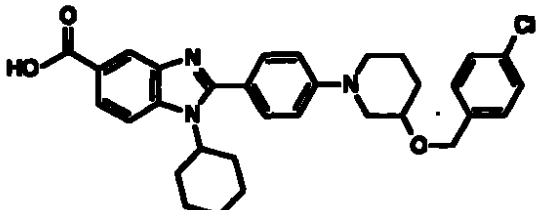
【 0 1 8 2 】

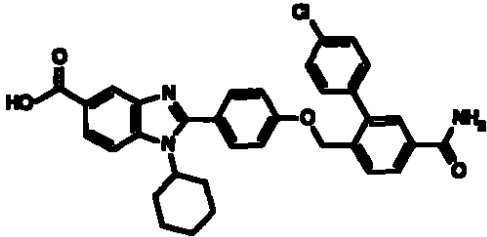
596

【表 6 5】

表 65

実施例番号	223	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 10.96 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J=1.4Hz), 7.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.7, 1.4 Hz), 7.76-7.40 (7H, m), 7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 4.24-4.16 (2H, m), 2.40-1.12 (18H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	544 (M+1)	

実施例番号	224	1H NMR (δ) ppm (DMSO-d6) δ : 8.22 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7Hz), 4.61 (2H, s), 4.48-4.32 (1H, m), 3.82 (1H, brd, J=12.3Hz), 3.65-3.47 (2H, m), 3.10 (brdd, J=8.4, 12.3Hz), 2.40-2.20 (2H, m), 2.09-1.76 (6H, m), 1.71-1.16 (6H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	544 (M+1)	

実施例番号	225	1H NMR (δ) ppm (DMSO-d6) δ : 12.83 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 7.01-7.91 (2H, m), 7.89-7.82 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.53 (4H, s), 7.46 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (2H, s), 4.35-4.17 (1H, m), 2.38-2.20 (2H, m), 1.99-1.79 (4H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.48-1.18 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	580 (M+1)	

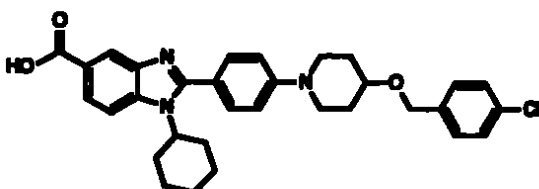
【0183】

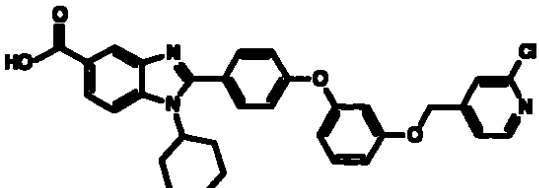
193
822

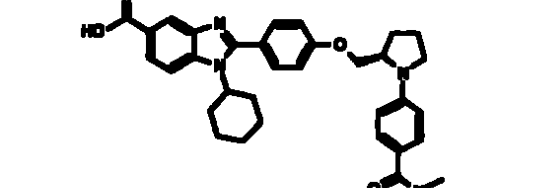
597

【表 6 6】

表 66

实施例番号	226	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.33and8.08 (2H, ABq, J=8.7 Hz), 8.31 (1H, m), 7.66and7.26 (4H, A'B'q, J=9.2Hz), 7.42and7.39 (4H, A''B''q, J=8.7Hz), 4.57 (2H, s), 4.50 (1H, br t, J=12.2Hz), 3.85-3.62 (3H, m), 3.28-3.16 (2H, m), 2.42-2.23 (2H, m), 2.14-1.81 (6H, m), 1.72-1.25 (6H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	544 (M+1)	

实施例番号	227	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 8.43 (1H, d, J=5.0Hz), 8.23 (1H, s), 7.96and7.86 (2H, ABq, J=8.6Hz), 7.69and7.18 (4H, A'B'q, J=8.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=5.0Hz), 7.40 (2H, t, J=8.2Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3Hz), 6.85 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 5.25 (2H, s), 4.31 (1H, br t, J=12.2Hz), 2.40-2.19 (2H, m), 1.99-1.75 (4H, m), 1.73-1.57 (1H, m), 1.49-1.19 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	554 (M+1)	

实施例番号	228	1H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d6 12.80 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.6Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7Hz), 6.70 (2H, d, J=8.7Hz), 4.35-3.97 (4H, m), 3.62-3.11 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.39-1.12 (14H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	567 (M+1)	

【0 1 8 4】

598

【表 67】

表 67

実施例番号	229	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.25(1H, s), 8.20(1H, s), 8.04(1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=9.9Hz), 7.62-7.50(7H, m), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 5.14(2H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.30-4.20(1H, m), 2.38-2.18(2H, m), 1.98-1.18(8H, m), 1.35(3H, t, J=6.9Hz)
純度	>90% (NMR)	
MS	608 (M+1)	

実施例番号	230	1H NMR(δ) ppm 300MHz, DMSO-d ₆ 8.35(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, d, J=9.0Hz), 7.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.74(1H, t, J=8.1Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz), 7.59-7.50(2H, m), 7.36(2H, d, J=8.7Hz), 4.39(1H, m), 2.40-2.15(2H, m), 2.15-1.95(2H, m), 1.95-1.75(2H, m), 1.75-1.55(1H, m), 1.55-1.20(3H, m).
純度	約90% (NMR)	
MS	481 (M+1)	

実施例番号	231	1H NMR(δ) ppm 300MHz DMSO-d ₆ 12.78(1H, brs), 8.23(1H, d, J=1.5Hz), 7.96(1H, d, J=8.7Hz), 7.87(1H, dd, J=8.7, 1.5Hz), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 5.47(2H, s), 4.29(1H, m), 2.97(6H, brs), 2.72(3H, s), 2.39-2.16(2H, m), 2.00-1.78(4H, m), 1.71-1.59(1H, m), 1.49-1.17(3H, m).
純度	約90% (NMR)	
MS	595 (M+1)	

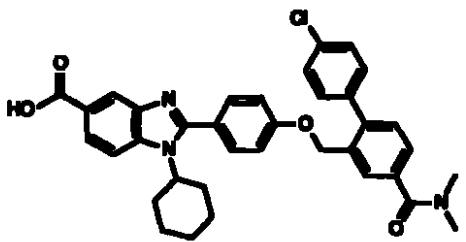
【0185】

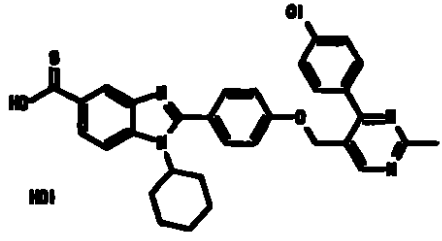
82

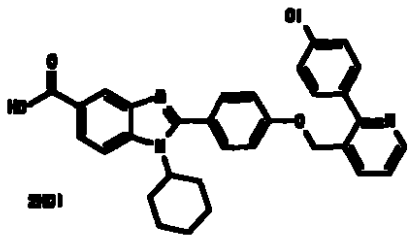
【表 6 8】

599

表 68

実施例番号	232	¹ H NMR (δ) ppm
		300MHz, DMSO-d ₆ 12.8 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.53-7.50 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=7.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 5.11 (2H, s), 4.27 (1H, m), 3.01 (3H, brs), 2.97 (3H, brs), 2.40-2.15 (2H, m), 2.00-1.75 (4H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.50-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	608 (M+1)	

実施例番号	233	¹ H NMR (δ) ppm
		DMSO-d ₆ 13.20 (1H, brs), 8.99 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 7.79-7.74 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7Hz), 5.26 (2H, s), 4.36 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.50-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	553 (M+1-HCl)	

実施例番号	234	¹ H NMR (δ) ppm
		DMSO-d ₆ 8.77 (1H, d, J=3.6Hz), 8.36-8.26 (3H, m), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72-7.64 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7Hz), 5.26 (2H, s), 4.38 (1H, m), 2.50-2.15 (2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.55-1.15 (3H, m).
純度	> 90% (NMR)	
MS	538 (M+1-2HCl)	

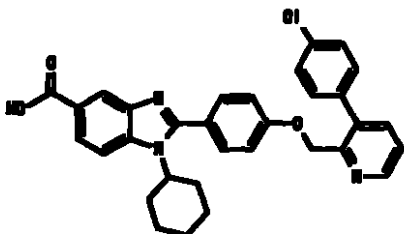
【0 1 8 6】

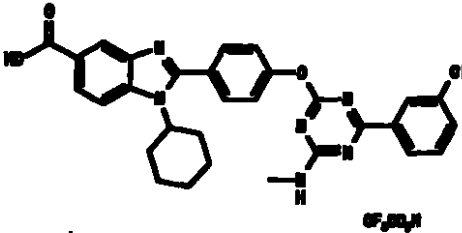
106
26

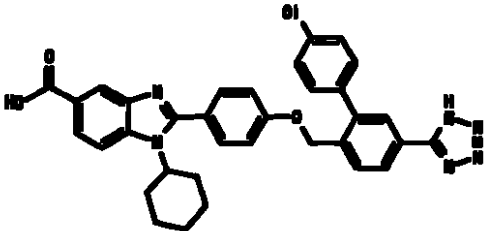
【表 6 9】

600

表 69

実施例番号	235	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.74 (1H, brs), 8.67 (1H, dd, J=3.1, 1.6Hz), 8.21 (1H, d, J=1.6Hz), 7.93 (1H, dJ=8.6Hz), 7.90-7.80 (2H, m), 7.60-7.50 (7H, m), 7.09 (2H, d, J=8.7Hz), 5.16 (2H, s), 4.26 (1H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.00-1.60 (5H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	APCI-Ms 538 (M+1)	

実施例番号	236	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d-6 8.40-7.40 (11H, m), 2.95, 2.81 (3H, each d, J=4.7Hz), 2.40-2.20 (2H, m), 2.10-1.80 (4H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	APCI-Ms 555 (M+1)	

実施例番号	237	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.21 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=9.5Hz), 8.02 (1H, s), 8.00-7.80 (3H, m), 7.70-7.50 (6H, m), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz), 5.16 (2H, s), 4.28 (1H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.00-1.80 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.50-1.20 (3H, m)
		
純度	> 90% (NMR)	
MS	FAB-Ms 605 (M+1)	

【0 1 8 7】

601

【表 7 0】

表 70

実施例番号	238	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.80 (1H, brs), 8.54 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.98 and 7.88 (2H, Abq, J=8.6Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53-7.31 (3H, m), 6.61 (1H, s), 5.46 (2H, s), 4.32 (1H, brt), 2.40-2.20 (2H, m), 2.02-1.79 (4H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.48-1.19 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	APCI-MS 521 (M+1)	

実施例番号	239	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 12.79 (1H, brs), 8.60 (2H, d, J=1.5Hz), 8.53 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.98 and 7.85 (2H, AB q, J=9.4Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 7.44 (4H, d, J=6.5Hz), 6.69 (1H, s), 5.53 (2H, s), 4.32 (1H, brt), 2.40-2.19 (2H, m), 2.03-1.82 (4H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.42-1.22 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	APCI-MS 522 (M+1)	

実施例番号	240	1H NMR (δ) ppm 300MHz, DMSO-d6 8.90 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.68-7.59 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 4.37 (1H, brt), 2.30 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.5-1.2 (3H, m)
純度	> 90% (NMR)	
MS	APCI-MS 525 (M+1)	

【 0 1 8 8 】

次に、本発明化合物のHCVポリメラーゼ阻害活性の評価方法について説明す

る。当該ポリメラーゼは、HCVのRNA遺伝子上のNS5Bと呼ばれる非構造タンパク領域にコードされる酵素である (EMBO J., 15:12-22, 1996)。

試験例 [I]

i) 酵素 (HCVポリメラーゼ) の調製法

C型肝炎の患者血液より採取したHCV BK株の全長RNA遺伝子に対応するcDNAクローンを鋳型として、NS5B (591アミノ酸; J Virol 1991 Mar, 65(3), 1105-13) をコードする領域をPCR法により増幅した。この5'末端に6Hisタグ (連続する6つのヒスチジン (His) をコードする塩基対) を付加して得た目的遺伝子を、大腸菌に形質転換した。目的蛋白質産生大腸菌を培養した後、菌体を、界面活性剤を含む緩衝液中で懸濁し、マイクロフルイダイザーにて破碎した。次に遠心した上清を、金属キレートクロマトグラフィーを含む各種カラムクロマトグラフィー {ポリ[U]-セファロース、セファクリルS-200、モノ-S (ファルマシア社製)} で処理することにより酵素標品を得た。

【0189】

ii) 基質RNAの合成

HCVゲノムの3'非翻訳領域配列をもとに設計した合成プライマーを用いて、poly U及び3'X配列を含むDNA断片 (148bp) を全合成し、プラスミドpBluescript SK II(+) (Stratagene社製) にクローニングした。前記i) で調製したNS5B全長をコードするcDNAを制限酵素Kpn Iで消化し、該制限酵素切断部位から終始コドンまでの塩基配列からなるcDNA断片を得た。このcDNA断片をpBluescript SK II(+)の3'非翻訳領域DNAの上流に挿入、接続した。この様にして挿入されたあわせて約450bpのDNA配列を基質RNA調製の鋳型とした。該プラスミドを3'X配列の直後で切断し、線状化した後、フェノール・クロロフォルム処理、エタノール沈殿法により精製し、DNAを回収した。

該精製したDNAを鋳型として、pBluescript SK II(+)のプロモーターを利用し、MEGAscript RNA合成キット (Ambion社製) 及びT7 RNAポリメラーゼを用いてrun-off法により、RNA合成を行った (37℃、3時間)。ついで、DNase Iを加えてさらに1時間インキュベート

した後、鋳型DNAを分解除去することによりRNA粗生成を得た。該粗生成物をフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿法によって精製することにより目的の基質RNAを得た。

該RNAは、ホルムアルデヒド変性アガロースゲル電気泳動で品質を確認した後、 -80°C で保存した。

【0190】

iii) 酵素 (HCVポリメラーゼ) 阻害活性の測定

被験物質 (本発明の化合物) 及び下記組成の反応液 ($30\mu\text{l}$) を、 25°C で90分間反応させた。

次いで、該反応液に 4°C の10%トリクロロ酢酸及び1%ピロリン酸ナトリウム溶液 ($150\mu\text{l}$) を加えて反応を停止させた後、氷中で15分間放置してRNAを不溶化させた。次いで該RNAを吸引濾過によりガラスフィルター (Whatman社製GF/C等) にトラップした。該フィルターを1%トリクロロ酢酸及び0.1%ピロリン酸ナトリウムからなる溶液で洗浄し、次いで90%エタノールで洗浄後、乾燥させた。液体シンチレーションカクテル (Packard社) を加え、酵素反応により合成されたRNAの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

本発明化合物のHCVポリメラーゼ阻害活性 (IC_{50}) は、被験物質を加えた場合の酵素反応における放射活性の値と被験物質を加えない場合の酵素反応における放射活性の値から算出した。

結果を表71から表75に示す。

反応液: i) で得られたHCVポリメラーゼ ($5\mu\text{g}/\text{ml}$)、ii) で得られた基質RNA ($10\mu\text{g}/\text{ml}$)、ATP ($50\mu\text{M}$)、GTP ($50\mu\text{M}$)、CTP ($50\mu\text{M}$)、UTP ($2\mu\text{M}$)、 $[5, 6-^3\text{H}] \text{UTP}$ ($46\text{Ci}/\text{mmol}$ (Amersham社製), $1.5\mu\text{Ci}$) 20mM Tris-HCl ($\text{pH}7.5$)、EDTA (1mM)、 MgCl_2 (5mM)、NaCl (50mM)、DTT (1mM)、BSA (0.01%)

【0191】

388
85

604

【表 7 1】

表 7 1

実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]	実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]
2	0.079	87	0.26
6	0.034	88	0.28
9	0.019	70	0.19
11	0.53	71	0.62
12	0.60	77	0.51
17	0.047	81	0.18
20	0.042	82	0.097
26	0.033	83	0.52
30	0.052	85	0.17
43	0.58	86	0.13
44	0.96	87	0.80
45	0.40	88	0.092
46	0.47	89	0.34
47	0.54	90	0.20
48	0.44	91	0.53
49	0.94	93	0.16
50	0.54	94	0.084
51	1.0	96	0.25
54	0.56	97	0.16
55	0.36	98	0.30

【0 1 9 2】

28
85
605

【表 7 2】

表 7 2

実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 I C ₅₀ [μM]	実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 I C ₅₀ [μM]
99	0.53	120	0.16
100	0.78	121	0.19
101	0.14	122	0.51
103	0.17	123	0.10
104	0.073	124	0.091
105	0.076	125	0.12
106	0.40	128	0.14
107	0.11	129	0.12
108	0.21	130	0.16
109	0.11	131	0.046
110	0.24	132	0.055
111	0.14	133	0.12
112	0.11	134	0.071
113	0.071	139	0.26
114	0.56	140	0.11
115	0.17	141	0.43
116	0.37	142	0.055
117	0.075	143	0.053
118	0.14	144	0.19
119	0.13	145	0.088

【0 1 9 3】

606

【表 7 3】

表 7 3

実施例 号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]	実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]
146	0.043	167	0.033
147	0.31	168	0.078
148	0.038	169	0.15
149	0.15	170	0.048
150	0.24	171	0.050
151	0.20	172	0.10
153	0.19	173	0.14
154	0.076	174	0.030
155	0.53	175	0.29
156	0.23	176	0.053
157	0.16	177	0.077
158	0.11	178	0.052
159	0.13	179	0.63
160	0.24	180	0.11
161	0.062	181	0.71
162	0.43	182	0.021
163	0.15	183	0.017
164	0.16	184	0.018
165	0.58	185	0.11
166	0.055	186	0.37

【0 1 9 4】

703
657

【表 7 4】

表 7 4

実施例 号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]	実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]
187	0.056	207	0.081
188	0.038	208	0.039
189	0.017	209	0.12
190	0.020	210	0.31
191	0.43	211	0.059
192	0.22	212	0.23
193	0.13	213	0.10
194	0.62	214	0.059
195	0.023	215	0.078
196	0.20	216	0.084
197	0.11	217	0.058
198	0.044	218	0.033
199	0.11	219	0.13
200	0.10	220	0.073
201	0.14	221	0.058
202	0.095	222	0.041
203	0.063	223	0.21
204	0.16	225	0.014
205	0.077	227	0.045
206	0.05	228	0.18

【0195】

608

【表 7 5】

表 7 5

実施例 号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]	実施例 番号	HCVポリメラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ [μM]
229	0.022	235	0.036
230	0.17	236	0.075
231	0.073	237	0.015
232	0.015	238	0.19
233	0.028	239	0.17
234	0.022	240	0.055

【0196】

以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

- | | |
|------------------------|------|
| (a) 実施例 1 の化合物 | 10 g |
| (b) 乳糖 | 50 g |
| (c) トウモロコシデンプン | 15 g |
| (d) カルボキシメチルセルロースナトリウム | 44 g |
| (e) ステアリン酸マグネシウム | 1 g |

(a)、(b)、(c) の全量及び (d) の 30 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に 14 g の (d) 及び 1 g の (e) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1 錠あたり 10 mg の (a) を含有する錠剤 1000 個を製造する。

【0197】

【発明の効果】

上記結果から明らかな様に、本発明の化合物は HCV ポリメラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HCV ポリメラーゼ阻害活性により抗 HCV 作用を示す C 型肝炎の予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、HCV ポリメラーゼに特異的な高い阻害活性は、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり

特平 11-369008

587
287
05
609

得る。

162

出証特 2000-3105106

2000
0226
610

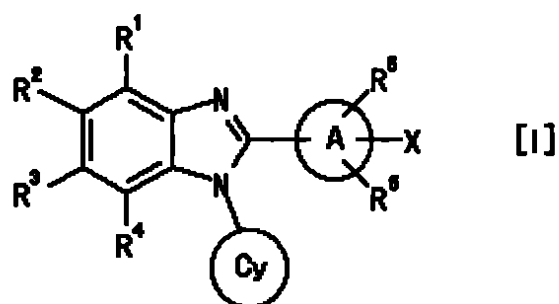
【 類名】 要約

【要約】

【課題】 HCVポリメラーゼ阻害作用により抗HCV作用を示す、C型肝炎に
対し有効な治療剤及び予防剤を提供すること。

【解決手段】 下記一般式〔I〕

【化1】



（式中、各記号は明細書に記載の通りである。）等で表されるベンゾイミダゾール化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれら化合物を含有してなるC型肝炎治療剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第369008号
受付番号	59901268320
類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 1月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年12月27日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004569]

1. 変更年月日 1995年 5月16日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
氏 名 日本たばこ産業株式会社