

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-121904

(P2012-121904A)

(43) 公開日 平成24年6月28日 (2012.6.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 333/34 (2006.01)	C O 7 D 333/34 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12	4 C O 6 3
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 6 5
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 7 1
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 8 A	4 C O 8 6
審査請求 有 請求項の数 2 O L 外国語出願 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-33604 (P2012-33604)	(71) 出願人	309025524
(22) 出願日	平成24年2月20日 (2012.2.20)		メルク セローノ ソシエテ アノニム
(62) 分割の表示	特願2001-526530 (P2001-526530) の分割		スイス国, ボー, 1 2 6 7 クワンサン, サントル アンデュストリエル
原出願日	平成12年9月28日 (2000.9.28)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	99810869.0		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成11年9月28日 (1999.9.28)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬として活性なスルホンアミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】本発明は、特に医薬として活性な化合物として使用するための式 (I) のスルホンアミド誘導体に関し、同様に上記スルホンアミド誘導体を含む医薬製剤に関する。

【解決手段】前述のスルホンアミド誘導体は J N K 経路の有効なモジュレーターであり、特に J N K 2 及び 3 の有効、かつ、選択的な阻害剤である。本発明はさらに新規スルホンアミド誘導体、同様にそれらの調製方法に関する。好適な医薬品である本発明による式 (I) の化合物は、式中、 $A r^1$ 及び $A r^2$ が、互いに独立して、置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり、X が、O 又は S、好ましくは O であり； R^1 が、水素若しくは $C_1 - C_6$ - アルキル基であるか、又は R^1 が、 $A r^1$ と一緒に置換若しくは非置換型 5 - 6 - 員飽和若しくは不飽和環を形成し；n が、0 - 5 の整数、好ましくは 1 - 3、そして最も好ましくは 1 であり；式 (I) 中の Y が、少なくとも 1 の窒素原子を含む非置換又は置換 4 - 1 2 - 員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより上記環中の窒素原子が式 (I) のスルホニル基と結合を形成することによりスルホンアミドを提供する。

。

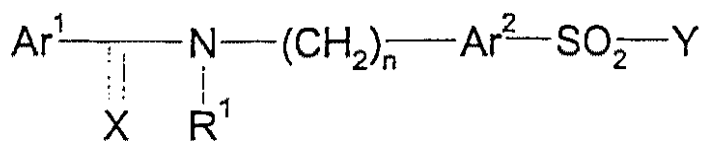
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 1】



I

10

{式中、

Ar^1 及び Ar^2 は、互いに独立して、置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり；

Xは、O又はS、好ましくはOであり；

R^1 は、水素若しくは C_1 - C_6 -アルキル基であるか、又は R^1 は Ar^1 と一緒に置換若しくは非置換型 5 - 6 -員飽和若しくは不飽和環を形成し；

nは、0 ~ 5 の整数、好ましくは 1 ~ 3、そして最も好ましくは 1 であり；

式 (I) 中の Y は、少なくとも 1 の窒素原子を含む非置換又は置換型 4 - 1 2 -員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより上記環中の 1 の窒素原子が式 (I) のスルホン基と結合を形成してスルホンアミドを提供し；

20

ただし、 Ar^1 が 4 -クロロフェニルであり、XがOであり、 R^1 がHであり、 Ar^2 がチエニルであり、一方、Yはピペラジノ基である場合、 L^1 は、ジフェニルメチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 -イル - メチル、4 -メトキシ・フェニル、2 -ヒドロキシエチル、メチル、4 -クロロフェニル・メチルでないものとし、そしてYが 3 -メチル・ピペラジノ基である場合、 L^1 は 4 -クロロフェニル・メチルでないものとし、そしてYはピペラジノ - 3, 5 -ジオンである場合、 L^1 は 2 -フェニル・エチルでないものとし、

さらにただし、 Ar^1 が 4 -クロロフェニルであり、XがOであり、 R^1 がHであり、 Ar^2 がチエニルであり、一方、YはHである L^1 を有するピペリジノ基である場合、 L^2 は 2 -ヒドロキシ・エチルでないものとし；

30

さらにただし、Yがピペリジノ - 又はピロリジノ窒素の β -位でベンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2 b] ピリジン又はベンゾ [5, 6] シクロヘプト (3, 4) エン [1, 2 b] ピリジンにより置換されるピペリジノ - 又はピロリジノ基であり、一方、 Ar^2 はチエニルであり、Xが酸素であり、 R^1 が水素であり、そしてnが1である場合、 Ar^1 はフェニル基でないものとし、

さらにただし、Xが酸素であり、 R^1 が水素であり、そしてnが1であり、一方、Yがピペラジンである場合、上記ピペラジンがパラ - 窒素で、ベンズアミジン又はその保護形を含む基により置換されないものとし；

40

さらにただし、化合物 2 - { [2 - (ベンゾイルアミノメチル) - チオフェン] - 5 - スルホン基} - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - N, N - ジプロピルシアノペント [f] イソインドール - 6 - アミン、及び N - [[5 - [[7 - シアノ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 4 - イル] スルホン基] - 2 - チエニル] メチル] ベンズアミド、並びにそのヒドロクロライドを除外するものとし；

最後にただし、Xが酸素であり、そしてYが 1 又は 2 の窒素原子を含む 4 ~ 8 員飽和環式アルキルである場合、Yはスルホンアミド窒素の α -位で、(C=O) N (R , R') 基により置換されないものとする。} に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性型の形態、又はラセ

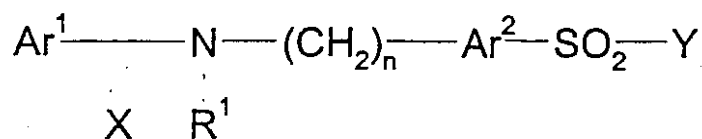
50

ミ体の形態にあるもの、あるいは、その医薬として許容される塩。

【請求項2】

以下の式 (I) :

【化 2】



I

10

{式中、

A r¹ 及び A r² は互いに独立して、置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり；

Xは、O又はS、好ましくはOであり；

R¹ は、水素若しくは C₁ - C₆ - アルキル基であるか、又は R¹ は A r¹ と一緒に置換若しくは非置換型 5 - 6 - 員飽和若しくは不飽和環を形成し；

n は $0 \sim 5$ の整数、好ましくは $1 \sim 3$ 、そして最も好ましくは 1 であり；

式 (I) 中の Y は、少なくとも 1 の窒素原子を含む非置換又は置換型 4-1,2-員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより医薬品の上記環中の 1 の窒素原子が式 (I) のスルホン基と結合を形成することによりスルホンアミドを提供し；

ただし、Yがピペリジノー又はピロリジノ窒素のβ一位で、ベンゾ〔5，6〕シクロヘプタ〔1，2b〕ピリジン又はベンゾ〔5，6〕シクロヘプト（3，4）エン〔1，2b〕ピリジンにより置換されるピペリジノー又はピロリジノ基であり、一方、Ar²はチエニルであり、Xは酸素であり、R¹は水素であり、そしてnが1である場合、Ar¹はフェニル基でないものとし；

さらにただし、Xが酸素、R¹が水素、そしてnが1であり、一方、Yがピペラジンである場合、上記ピペラジンがパラ窒素で、ベンズアミジン又はその保護形を含む基により置換されないものとするものとし；

さらにただし、化合物 2 - { [2 - (ベンゾイルアミノメチル) - チオフェン] - 5 - スルホニル } - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - N, N - ジプロピルシアノペン
ト [f] イソインドール - 6 - アミン、及び N - [[5 - [[7 - シアノ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 3 - (フェニルメ
チル) - 4 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 4 - イル] スルホニル] - 2 - チエニル] メ
チル] ベンズアミド、並びにそのヒドロクロライドを除外するものとし；

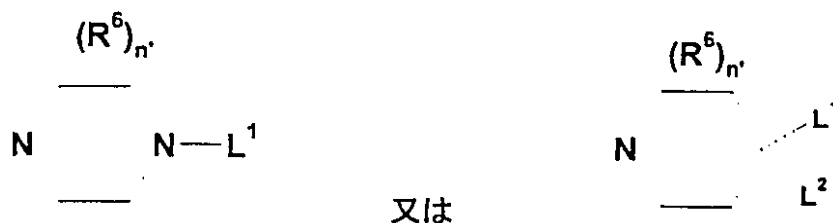
最後にただし、Xが酸素であり、そしてYが1又は2の窒素原子を含む4～8員飽和環式アルキルである場合、Yはスルホンアミド窒素の α -位で、 $(C=O)N(R, R')$ 基により置換されないものとする。}に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性型の形態、又はラセミ体の形態にあるもの、あるいは医薬として許容される塩。

【請求項3】

Y が以下の一般式：

40

【化 3】



{式中、

場合により 1-3 ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロアリールと融合される、 L^1 及び L^2 が H、置換又は非置換型 C_1-C_6 -脂肪族アルキル、置換又は非置換型 C_2-C_6 -アルケニル、置換又は非置換型 C_2-C_6 -アルキニル、置換又は非置換型環式 C_4-C_8 -アルキルを含む又はから成る群から互いに独立して選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、H、置換又は非置換型 C_1-C_6 -アルキル、置換又は非置換型 C_2-C_6 -アルケニル、置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、置換又は非置換型アリール- C_1-C_6 -アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルを含む又はから成る群から独立して選ばれる置換基である R^3 、 $R^{3'}$ をともなう置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ 、を含む又はから成る群から独立して選ばれるか；

上記アリール又はヘテロアリール基は、場合により置換されるC₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、C₁ - C₆ - チオアルコキシであり、

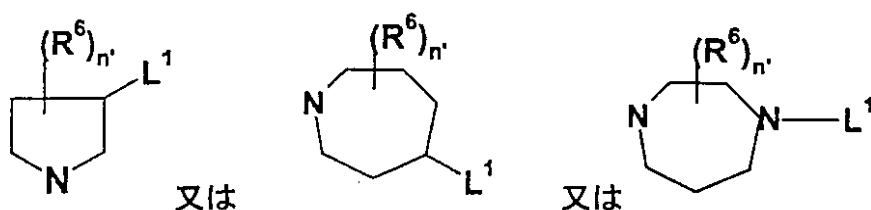
あるいは L^1 及び L^2 は、ともに 4-8 員置換又は非置換型飽和環式アルキル又はヘテロアルキル基の形をとり；そして

R⁶ は、水素、置換又は非置換型 C₁ - C₆ - アルキル、置換又は非置換 C₁ - C₆ - アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキソ (=O) を含む又はから成る群から選ばれ、そして n は、0 ~ 4 の整数、好ましくは 1 又は 2 である。} のピペラジノー又はピペリジノ基である、請求項 1 又は 2 に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項4】

Y が以下の式：

【化 4】



{ 式中、

L^1 が、場合により 1-3 ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロア

リールと融合される、H、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルキニル、置換若しくは非置換型環式 $C_4 - C_8$ - アルキルを含む又はから成る群から選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ を含む又はから成る群から独立して選ばれ；

R^3 及び $R^{3'}$ が H、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、置換若しくは非置換型アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルを含む又はから成る群から独立して選ばれる置換基であり；

R^6 が、水素、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキソ ($=O$)、スルホキシ、アシルオキシ、チオアルコキシを含む又はから成る群から選ばれ、そして n' が、0~4 の整数、好ましくは 0 である。} のピロリジン、アゼパン又は 1, 4-ジアゼパン基である、請求項 1 又は 2 に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 5】

Ar^1 及び Ar^2 が、場合により $C_1 - C_6$ - アルキル、好ましくはトリハロメチル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、 $C_1 - C_6$ - チオアルコキシにより置換される、フェニル、チエニル、フリール、ピリジルを含む又はから成る群から独立して選ばれる、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 6】

Ar^1 が、非置換又は置換型フェニルである、請求項 5 に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 7】

Ar^2 が、非置換又は置換型チエニル又はフラニル基である、請求項 5 に記載のスルホンアミド誘導体。

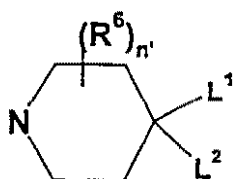
【請求項 8】

Ar^1 が、4-クロロフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシ、フェニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、チオキソージヒドロピリジン又はその互変異性体、ピラゾールから選ばれ、そして X が O であり、 R^1 が水素であり、n が 1 であり、 Ar^2 がチエニル又はフラニルである、請求項 1~7 のいずれか 1 項に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 9】

Y が、先に定義した $(R^6)_n$ 、 L^1 及び L^2 を有する以下の式：

【化 5】



である、請求項 8 に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 10】

R^6 が H であり、 L^2 が H であり、 L^1 が 3 のヘテロ原子を含む 5 員環式基、好ましくは、非置換若しくは置換型アリール又はヘテロアリールと融合されることが好まれるところのトリアゾール環であり；あるいは L^1 が $-C(O)-R^3$ 又は $-NHR^3$ であり；ここで R^3 は、 C_1-C_{12} -アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルを含む又はから成る群から選ばれる置換基であり；上記アリール又はヘテロアリール基は、場合によりハロゲン、水素、ニトロ、スルホニルである、請求項 9 に記載のスルホンアミド誘導体。

【請求項 11】

以下：

4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフエン-2-イル-メチル]-ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{5-[4-(3-チオフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-チオフエン-2-イルメチル}-ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{ [5-({4-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{2-ニトロフェニル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{4-ニトロフェニル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-フロイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-チエン-2-イルエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(3, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N-({5-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-シアノフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-ピペリジン-1-イルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 4-クロロ-2-ニトロフェニル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デシ-8-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [2- (メチルアニリノ) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [ヒドロキシ (ジフェニル) メチル] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-シアノピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 5-ニトロピリジン-2-イル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 5- { 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル } チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル } - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル、
 2- { 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル } チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル } - 5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [5-シアノ-4, 6-ビス (ジメチルアミノ) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [6-メチル-2- (トリフルオロメチル) キノリン-4-イル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル } チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、
 2- { 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル } チエン-2-イル)

10

20

30

40

50

- スルホニル} ピペラジン-1-イル} - 8-エチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロピリ
ド [2, 3-d] ピリミド-6-カルボン酸、
7- { 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
スルホニル} ピペラジン-1-イル} - 1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-
ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸、
7- { 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
スルホニル} ピペラジン-1-イル} - 1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシイン-
2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] 10
ベンズアミド、
4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [(2E) - 3-フェニルプロプ-2-エニル] ピペ
ラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] ス
ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピペラジン-
1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
N- [(5- { [4- (4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル] スルホ
ニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] ス 20
ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル]
スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]
ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-
イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホ
ニル] ピペラジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル、
4-クロロ-N- ({ 5- [(4-フェニルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン 30
-2-イル} メチル) ベンズアミド、
4-クロロ-N- { [5- (ピペリジン-1-イルスルホニル) チエン-2-イル] メチ
ル} ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル
} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン
-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
4-クロロ-N- { [5- ({ 3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェ 40
ニル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スル
ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
N- [(5- { [(1R, 4R) - 5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1
] ヘプト-2-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミ
ド、
N- [(5- { [4- (ベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-
2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、
4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼ
ピン-11-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベ 50

ンズアミド、

N- (4-クロロフェニル) - 2 - (5 - { [4 - (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズアミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) アセトアミド、

4-クロロ-N- ({5 - [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - (4-アセチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- ({5 - [(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 4-クロロベンズアミド、

N- { [5 - ({4 - [(2-tert-ブチル-1 H-インドール-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5 - ({4 - [(フェニルアセチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - (2 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (4-クロロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5 - [(4-フェノキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

N- { [5 - ({4 - [ベンジル (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5 - ({4 - [3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (5-チエノ-2-イル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (フェニルアセチル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5 - ({4 - [5 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- ({5 - [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル

10

20

30

40

50

ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4-ペプチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4-オクチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 2- (5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) -N- (4-クロロフェニル) アセトアミド、
 2- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 1- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 1- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸メチル、
 2- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [5- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (7-アザ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 1- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、
 1- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボキシル、
 N- [(5- { [4- (2-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピペ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[3-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[3-(ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1
 -イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-({1-[(5-{[4-(4-クロロベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イ
 ル] スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-({1-[(5-{[4-(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル
) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[2-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{2-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル) スルホ
 ニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベン
 ズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{4-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-{[5-({4-[4-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[4-(1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ]
 ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-({4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N-({5-[(4-{3-[アミノ(イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-({5-[(4-{3-[(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔〔4-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-トルイジノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔〔4-〔〔3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-tert-ブチルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル)アミノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(〔3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-〔(3-アミノピリジン-2-イル)アミノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-ベンジルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔4-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔〔4-〔〔4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-(〔5-〔〔4-〔3-〔(ブチルアミノ)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-エチルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-〔3-(アミノスルホニル)アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(キノリン-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(キノリン-8-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-プロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-〔4-ニトロベンゾイル〕ピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-ナフトイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(1-ナフトイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-〔2-ニトロベンゾイル〕ピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(ピリジノ-3-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2, 1, 3-ベンゾキサジアゾール-5-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 4, 6-トリフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 6-ジクロロベンゾイル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-ヘプタノイルピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(キノリン-8-イルスルホニル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-ニトロ-N-(〔5-〔(4-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N-(〔5-〔(4-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル〕スルホ

10

20

30

40

50

- ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N-({5-[4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル} チエン-2-イル) メチル) ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-[(5-{[4-(3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-{{5-({4-[3-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 N-{{5-({4-[3-(ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-{{5-({4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-{{5-({4-[3-(メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 N-{{5-({4-[3-(アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-{{1-({5-[({3-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イル} スルホニル) -ピペリジン-4-イル} アミノ} 安息香酸メチル、
 N-{{5-({4-[3-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-({5-[4-{3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-[(5-{[4-(2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-{{5-({4-[2-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-({5-[4-{2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-{{5-({4-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-({5-[4-{4-[({トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-{{5-({4-[4-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル} メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N-[(5-{[4-(3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N-{{5-({4-[3-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン

- 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スル
 ホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イ
 ル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] チエン-2-イル
 } スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ

- ジエン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル) アミノ] ペリリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ペリリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ペリリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリノ] ペリリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ペリリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ペリリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ペリリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ペリリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、

N-〔(5-〔〔4-(3-ベンジルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チ
 エン-2-イル)メチル〕-4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N-〔〔5-(〔4-〔3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリ
 ノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2-アミノアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエ
 ン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-〔(5-〔〔4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イ
 ル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-〔(3-アミノピリジン-2-イル)アミノ〕ピペリジン-1-イ
 ル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-〔2-ニトロ-4-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕アニリ
 ノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)-3-メトキシベ
 ンズアミド、
 5-〔〔(3-メトキシベンゾイル)アミノ〕メチル〕-2-〔(4-〔3-〔(トリフ
 ルオロメチル)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チオフェ
 ン-3-カルボン酸エチル、
 3-ニトロ-N-〔(5-〔〔4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル〕ス
 ルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 3-ニトロ-N-(〔5-〔(4-〔〔4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イ
 ル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズア
 ミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1
 -イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-〔3-〔(ブチルアミノ)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1
 -イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)-3-ニトロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-エチルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエ
 ン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N-〔(5-〔〔4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフサレン-1-イ
 ルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミ
 ド、
 4-ニトロ-N-〔(5-〔〔4-(3-プロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル〕
 スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル〕スルホ
 ニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル〕スルホ
 ニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-メトキシベンズアミド、
 2-ヒドロキシ-N-(〔5-〔(4-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕ア
 ニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド
 、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン
 -1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-メトキシベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン
 -1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-2-ヒドロキシベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-〔4-(1, 3-ジチオラン-2-イル)アニリノ〕ピペリジン-
 1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 3-メトキシ-N-〔(5-〔〔4-(3-メトキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕
 スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 3-メトキシ-N-〔〔5-(〔4-〔3-(トリフルオロメチル)アニリノ〕ピペリジ
 ン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-〔3-(ジメチルアミノ)アニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スル

10

20

30

40

50

ホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5-{[4-(3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N-{[5-({4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-メトキシ-N-{[5-({4-[3-(メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジ
 ン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N-{[5-({4-[3-(アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3-({1-[(5-{[(3-メトキシベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-
 イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、
 N-{[5-({4-[3-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5-{[4-(2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N-({5-[(4-{3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエ
 ン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-{[5-({4-[2-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジ
 ン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N-({5-[(4-{2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエ
 ン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N-{[5-({4-[4-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N-{[5-({4-[4-(1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-({5-[(4-{4-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-({5-[(4-{3-[アミノ(イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N-({5-[(4-{3-[(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド
 、
 3-メトキシ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-({5-[(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル}
 チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-ニトロ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル}
 チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N-[(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン

10

20

30

40

50

- 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 ピリジン-3-カルボキシアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2-ジヒド
 ロピリジン-3-カルボキシアミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3, 4-ジヒドロキシベンズア
 ミド、
 N-[(5-{[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキシアミド 10
 、
 N-[(5-{[4-(ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-
 2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イ
 ル} メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、 20
 4-クロロ-N-{[5-(4-[3-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[3-(ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1
 -イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[3-(メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 N-{[5-(4-[3-(アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル) -2-フリール] メチル} -4-クロロベンズアミド、 30
 3-(1-[5-{[4-(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール)
 スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) 安息香酸メチル、
 3-(1-[5-{[4-(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール)
 スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(5-{[4-(3-ニトロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール] メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[2-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、 40
 4-クロロ-N-(5-{[4-(2-ニトロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール] メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル] スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(5-{[4-(4-[4-(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール] メチル) ベンズアミド、
 N-{[5-(4-[4-(アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル] ス 50

ルホニル) - 2 - フリール} メチル} - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [4 - (1, 3 - ジチオラン - 2 - イル) アニリノ]
 ピペリジン - 1 - イル } スルホニル) - 2 - フリール} メチル} ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ } ピペリジン - 1 - イ
 ル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ } ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メ
 チル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - ニトロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ } ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ } ピロリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド、 及び
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ } アゼパン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド
 の群から選ばれる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のスルホンアミド誘導体。

10

【請求項 1 2】

以下の：

4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 -
 イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (フェニルアセチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イ
 ル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル }
 メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 N - [(5 - { [4 - (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ピペリジン
 - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] - 4 - クロロベンズアミド、
 N - [(5 - { [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル]
 スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - プロピルアニリノ] ピペリジン - 1 - イル } ス
 ルホニル) チエン - 2 - イル] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (4 - クロロアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] スル
 ホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] アニ
 リノ } ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド、
 N - { [5 - ({ 4 - [3 - (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル } ス
 ルホニル) チエン - 2 - イル] メチル} - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (1 - ナフトイル) ピペリジン - 1 - イル] スルホ
 ニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 4 - ニトロ - N - [(5 - { [4 - (3 - メトキシアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] ス
 ルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 3 - { [1 - ({ 5 - [({ 4 - ニトロベンゾイル } アミノ) メチル] チエン - 2 - イル
 } スルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } 安息香酸メチル、
 N - [(5 - { [4 - (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ピペリジン
 - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド、
 及び
 N - ({ 5 - [(4 - { 2 - ニトロアニリノ } ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエ
 ン - 2 - イル } メチル) - 3 - メトキシベンズアミド
 から成る群から選ばれる、請求項 1 1 に記載のスルホンアミド誘導体。

20

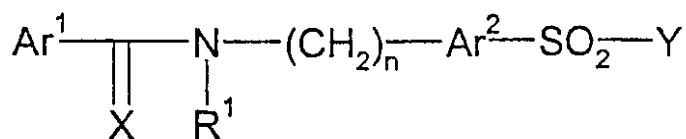
30

40

【請求項 1 3】

50

JNK経路の調節用医薬組成物の調製のための以下の式（I）：
【化6】



I

10

{式中、
Ar¹ 及び Ar² が、互いに独立した置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり；

Xが、O又はS、好ましくはOであり；

R¹ が、水素若しくはC₁ - C₆ -アルキル基、又はR¹ がAr¹ と一緒に置換若しくは非置換型5-6員飽和若しくは不飽和環を形成し；

nが、0～5の整数、好ましくは1～3、そして最も好ましくは1であり；

式（I）中のYが、少なくとも1の窒素原子を含む非置換又は置換型4-12員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより上記環中の窒素原子が式（I）のスルホニル基と結合を形成することによりスルホンアミドを提供する。}

20

【請求項14】

JNKの異常な発現又は活性に関連する障害の治療又は予防のための請求項13に記載の使用。

【請求項15】

JNK2、及び／又は3の異常な発現又は活性に関連する障害の治療又は予防のための、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

てんかん；アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病；網膜疾患、脊髄損傷、頭部外傷を含む神経障害の治療のための、特に請求項13～15のいずれか1項に記載の式（I）のスルホンアミドの使用。

30

【請求項17】

多発性硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、慢性関節リウマチ、喘息、敗血性ショック、移植臓器拒絶反応を含む自己免疫疾患の治療のための、特に請求項13～15のいずれか1項に記載の式（I）のスルホンアミドの使用。

【請求項18】

乳癌、結腸癌、膵臓癌を含む癌の治療のための、特に請求項13～15のいずれか1項に記載の式（I）のスルホンアミドの使用。

【請求項19】

脳卒中、動脈硬化、心筋梗塞症、心筋再灌流障害を含む心血管疾患の治療のための、特に請求項13～15のいずれか1項に記載の式（I）のスルホンアミドの使用。

40

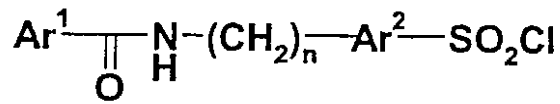
【請求項20】

少なくとも1の、請求項2～12のいずれか1項に記載のスルホンアミド誘導体、及び医薬として許容しうる担体、希釈剤又はそれらの賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項21】

請求項1～12のいずれか1項に記載のスルホンアミド誘導体の調製方法であって、ここで以下のスルホニル・クロライドV：

【化 7】

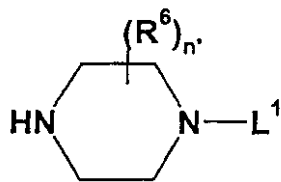


V

を以下のアミンVII 又はVIII：

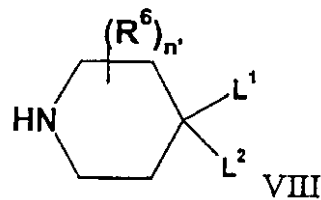
【化 8】

10



VII

又は



VIII

{式中、 $(\text{R}^6)_n$ 、 L^1 、及び L^2 が前記に定義のとおりである。}

と反応させる上記方法。

20

【請求項 2 2】

スルホニル・クロライドが、

a) 式 (II)：

【化 9】



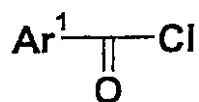
II

30

{式中、 Ar^2 及び R^1 が前記に定義のとおりである。}

のアミンを式 (III)：

【化 1 0】



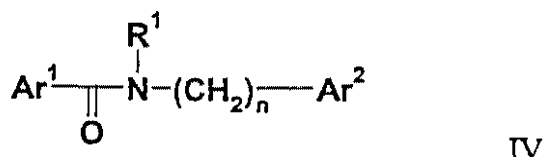
III

40

{式中の Ar^1 が前記に定義のとおりである。}

のアシル・クロライドとカップリングし、式 (IV)：

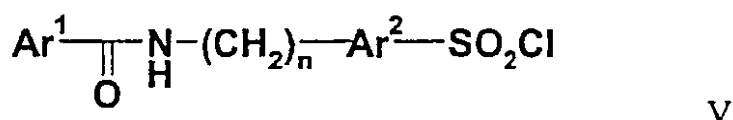
【化 1 1】



のアミドを生じ、

b) 式 (IV) のアミドをスルホン化し、スルホニル・クロライド V :

【化 1 2】



を生じることにより得られる、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、医薬として活性な化合物としての使用のためのスルホンアミド誘導体に関し、及び上記スルホンアミド誘導体を含む医薬製剤に関する。特に本発明は、JNK (Jun-キナーゼ) の機能又は経路それぞれの十分な調節、顕著な阻害活性を示し、そしてそれにより自己免疫及び神経系の障害の治療、及び／又は予防に特に有用であるところのスルホンアミド誘導体に関する。本発明は、その上新規スルホンアミド誘導体、同様にそれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

プログラムされた細胞死の過程を経るアポトーシスは、細胞の膜、及びオルガネラの複雑なねじれを示す。上述の過程の間、その細胞は、本質的な自殺プログラムを活性化し、そして自らを計画的に破壊する。以下の一連の事象が観察されうる：

- ・細胞表面に泡状突起が出始め、そしてプロ食細胞シグナルを発現する。アポトーシス細胞全体は、周辺組織に対する被害を最少限に抑えるために、次に貪食により素早く、そして手際よく処理されるところの膜結合性小胞に断片化する。

【0003】

- ・前記細胞は次にその近隣から分離する。

【0004】

細胞核は、遺伝子的自殺をおかし、クロマチンが凝集し、そして特にDNA断片に分断されるといった形態的变化の特徴的パターンをも経験する。

【0005】

神経細胞死は神経系の正常な成長の確保に重要な役割を演じている。成長している神経の死は、それらが刺激する標的のサイズに依存し：より少数のシナプス・パートナーをもつ細胞は多数のシナプスを形成した細胞よりもおそらく死にやすいようだ。成長している神経系においてシナプス後細胞に対するシナプス前細胞の相対数のバランスが、過程に反映しうる。神経細胞死がアポトーシスであると仮定されたが、発生途中のげっ歯類の脳内

10

20

30

40

50

の神経が、形態学的、及びDNA断片化により分類されるアポトーシスを経ることが明確に示されたのは、ごく最近であった。発生の間の細胞死が明らかに病理学上の過程ではないので、細胞が実際に存在しなくなることが意味をなす。神経死は、外傷性神経損傷の後又は神経変性疾患の間にアポトーシス又はネクローシスのいずれかを介して起こる。多数の成分が、神経細胞のプログラムされた細胞死の推進する役割をもつキー・プレイヤーとして明らかになっている。神経細胞のアポトーシスを導く前記成分の中には、MAPキナーゼ (MAPKs) のサブ・ファミリーであるSA PK/JNKの仲間が存在する。

【0006】

MAPKs (分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ) は、スレオニン、及びチロシン残基の二重リン酸化により活性化されるところのセリン/スレオニン・キナーゼである。哺乳動物細胞において、MAPKsに対する細胞外刺激により生み出される情報を伝達するところの少なくとも3の別々の、しかし類似の経路がある。上述の経路はERKs (細胞外シグナルに調節されたキナーゼ)、JNKs (c-Jun N-末端キナーゼ)、及びp38/C SBPキナーゼの活性化をもたらすキナーゼ・カスケードから成る。JNK及びp38経路がストレス型分子外シグナルの中継に含まれる一方で、ERK経路は、主に細胞核への分裂促進/分化シグナルの伝達を招く。SA PKカスケードは、分裂促進活性化タンパク質キナーゼ・ファミリーのサブ・ファミリーに相当し、UV照射の結果として起こるDNA損傷、TNF- α 、IL-1 β 、セラミド、細胞ストレス、及び活性酸素種を含むさまざまな外因的刺激により活性化され、かつ、明確な基質特異性を有する。MKK4/JNKを介するMKK3/p38のシグナル伝達は、誘導性転写因子c-Jun及びATF2のリン酸化をもたらし、これらの転写因子は、次にホモダイマーか又はヘテロダイマーとして、下流エフェクターの転写開始に働く。

【0007】

c-Junは、ホモダイマー及び(例えばc-Fosと)ヘテロダイマーを形成し、炎症反応に含まれる多くの遺伝子(例えばマトリックス・メタロプロテイナーゼ)の活性化に必要とされるところのトランス活性化複合体APを生じる。JNKは、いくつかの異なる刺激、例えばUV光、及びTNF- α がタンパク質のN末端の中のセリン残基に特異的なc-Junのリン酸化を刺激したことがわかった際に発見された。

【0008】

Xie Xらの最近の刊行物 (Structure 1998, 6 (8); 983-991) において、ストレスにより活性化されるシグナル伝達経路の活性化は、ラットPC-12、及び上頸神経節 (SCG) 交感神経細胞におけるNGFの禁断により引き起こされる神経のアポトーシスを必要とすることが示唆された。MAPキナーゼ・キナーゼ3 (MKK3)、及びMAPキナーゼ・キナーゼ4 (MKK4) 又はc-Jun (MKK4カスケードの一部) と呼ばれる、特定のキナーゼの阻害は、アポトーシスの妨害に十分である (Kumagai Y et al, in Brain Res Mol Brain Res, 1999, 67 (1), 10-17 and Yang DD et al in Nature, 1997, 389 (6653); 865-870 も参照のこと)。SCG神経における数時間のNGF欠乏のうちに、c-Junは高度にリン酸化され、そしてタンパク質レベルが増加する。同様にラットPC-12細胞におけるNGF、JNK、及びp38の欠乏は、持続した活性化を受ける、一方でERKsは阻害される。これと一致して、JNK3 KOマウスは、海馬における興奮毒性誘導アポトーシスに抵抗性であり、そしてより重要なことにそれらは、正常動物と比較して、興奮毒性に対する反応としてのてんかん様発作の顕著な抑制を示す (Nature 1997, 389, 865-870)。さらに最近、JNKシグナル伝達経路が細胞増殖に影響を与え、そしてT細胞の活性化及び増殖により伝達される、自己免疫における重要な役割を演じることが報告された (Immunity, 1998, 9, 575-585; Current Biology, 1999, 3, 116-125)。

【0009】

未処置 (未分化) CD4⁺ ヘルパーT (Th) 細胞は、T細胞受容体 (TCR) 複合体を介して抗原提示細胞 (APC) 上のMHC-ペプチド複合体を特異的に認識する。TC介在シグナルに加えて、同時刺激性シグナルがAPC上のB7タンパク質を有するT細胞

胞で発現されるCD28の連結により、少なくとも部分的に提供される。これら2のシグナルの取り合わせは、T細胞のクローン発現を誘導する。増殖の4-5日後、未分化のCD4⁺T細胞は、免疫系の機能を提供する強化されたエフェクターTh細胞に分化する。分化過程の間、遺伝子発現の再プログラミングが起こる。

【0010】

エフェクターTh細胞の2のサブセットは、それらの異なるサイトカイン分泌パターン、及びそれらの免疫調節効果に基づいて定義される：Th1細胞は、IFN γ 、及びLTN β （TNF- β ）を生じ、細胞性免疫反応に必要とされ；Th2細胞は、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、及びIL-13を分泌し、B細胞の活性化及び分化をもたらす。これらの細胞は免疫反応において中心的な役割を演じる。抗原刺激により、JNKMAPキナーゼ経路は、Th1を誘導するが、しかしTh2は誘導しない。さらに、エフェクターTh1にあってTh2細胞にではない未分化のCD4⁺T細胞の分化は、JNK1及びJNK2欠損マウスにおいて減少する。それゆえ、近年JNK1キナーゼ経路が、JNK1及びJNK2を通してTh1及びTh2の免疫反応の均衡に重要な役割を演じていることが理解された。

【0011】

JNKキナーゼ経路阻害を目的とし、WO/9849188は、生物学的産物であり、そして障害に関連したアポトーシスの無力化に関してアッセイされてもいるところのヒト・ポリペプチド、つまりJNK-相互作用タンパク質1（JNK-interacting protein 1（JIP-1））の使用を説明する。上述のヒト・ポリペプチドが、JNKキナーゼ経路の阻害効果を有することは確認されたが、全体的なさまざまな欠点が、それらの使用から連想される：

- ・ 活性な生物-ペプチド又は生物-タンパク質は、かなり広範囲な、そして高価な生合成の手段によってのみ得られ、その結果として、得られた産物をしばしば非常に高価にさせ、
- ・ 前記ペプチドは、乏しい膜貫通力を示すことが知られるので、血液脳膜を横断できないであろうし、
- ・ ペプチド阻害剤又はペプチド・アンタゴニストの使用の重大な欠点は、腸での分解がもたらす低い経口における生物学的利用能の問題である。それ故にそれらは非経口的に投与されなくてはならず、そして最後に
- ・ ペプチド阻害剤又はペプチド・アンタゴニストは、しばしばホストの体により除去すべき物質の侵入であると見なされ、それ故に自己免疫反応を誘発する。

【0012】

したがって、ペプチド又はタンパク質の使用により生じる本質的な全ての前記欠点を回避し、けれども、さまざまな疾患、特に神経又は自己免疫系関連障害の治療に有用であるところの比較的小さな分子を提供することを本発明の目的とする。本発明の注目すべき目的は、好ましくはJNKの機能により介在されるところの疾患に好都合な治療方法に利用できるように、JNK（Junキナーゼ）経路を調節、好ましくは下方制御又は阻害できるところの比較的小分子な化学化合物を提供することである。さらに、本発明の目的は、前述の小分子化学化合物の調製方法を提供することである。本発明のよりさらなる目的は、疾患、好ましくはJNKの機能により介在される疾患の治療用医薬製剤の新たな分野を提供することである。

【0013】

最終的な本発明の目的は、自己免疫、及び／又は神経系の障害による疾患の治療、及び／又は予防のための方法を提供することである。

【発明の概要】

【0014】

本発明の詳細な説明

前記の目的は、独立請求項により満たされる。好ましい態様は、本明細書に記載の従属項の中で説明される。

10

20

30

40

50

【0015】

以下の項は、本発明による化合物を作り上げるさまざまな化学的成分及び用語の定義を提供し、そしてその定義は別の特に述べられる定義がない限り、明細書、及び請求項を通して一貫して利用し、より広範な定義を提供することが意図される。

【0016】

「 $C_1 - C_6$ - アルキル」は、1～6の炭素原子を有する一価のアルキルに関する。この用語は、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ヘキシル等の基により例示される。

【0017】

「アリール」は、単環（例えばフェニル）又は複縮合環（例えばナフチル）を有する6～14の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル、フェナントレニル等を含む。

10

【0018】

「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」は、ベンジル、フェネチル等を含む、アリール置換基を有する $C_1 - C_6$ - アルキル基を指す。

【0019】

「ヘテロアリール」は、単環複素環式芳香族基又は二環若しくは三環融合複素環式芳香族基を指す。複素環式芳香族基の詳細な例は、場合により置換型ピリジル、ピロールイル、フリール、チエニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、イソオキサゾールイル、チアゾールイル、イソチアゾールイル、ピラゾールイル、1, 2, 3-トリアゾールイル、1, 2, 4-トリアゾールイル、1, 2, 3-オキサジアゾールイル、1, 2, 4-オキサジアゾールイル、1, 2, 5-オキサジアゾールイル、1, 3, 4-オキサジアゾールイル、1, 3, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、ベンゾフリール、[2, 3-ジヒドロ]ベンゾフリール、イソベンゾフリール、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾールイル、イソベンゾチエニル、インドールイル、イソインドールイル、3H-インドールイル、ベンズイミダゾールイル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾチアゾールイル、ベンゾキサゾールイル、キノリジニル、キナゾリニル、フサラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3, 4-b]ピリジル、ピリド[3, 2-b]ピリジル、ピリド[4, 3-b]ピリジル、キノールイル、イソキノールイル、テトラゾールイル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノールイル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノールイル、プリニル、プテリジニル、カルバゾールイル、キサントエニル又はベンゾキノールイルを含む。

20

30

【0020】

「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」は、2-フリールメチル、2-チエニルメチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル等を含む、ヘテロアリール置換基を有する $C_1 - C_6$ - アルキル基を指す。

【0021】

「アルケニル」は、アルケニル基、好ましくは2～6の炭素原子、及び少なくとも1又は2箇所のアルケニル不飽和を有するアルケニル基を指す。好ましいアルケニル基は、エテニル($-CH=CH_2$)、 $n-2$ -プロベニル(アリル、 $-CH_2CH=CH_2$)等を含む。

40

【0022】

「アルキニル」は、アルキニル基、好ましくは2～6の炭素原子、及び少なくとも1～2箇所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基を指し、好ましいアルキニル基は、エチニル($-C\equiv CH$)、プロパルギル($-CH_2C\equiv CH$)等を含む。

【0023】

「アシル」は、そのRが「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」を含む $-C(O)R$ 基を指す。

【0024】

50

「アルコキシ」は、そのRが「C₁ - C₆ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」を含む-O-R基を指す。好ましいアルコキシ基は、例としてメトキシ、エトキシ、フェノキシ等を含む。

【0025】

「アルコシカルボニル」は、そのRが「C₁ - C₆ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」を含む-C(O)OR基を指す。

【0026】

「アミノカルボニル」は、そのそれぞれのR, R'が水素、「C₁ - C₆ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」を独立して含む-C(O)NRR'基を指す。

10

【0027】

「アシルアミノ」は、そのそれぞれのR, R'が水素、「C₁ - C₆ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」を独立して含む-NR(CO)R'基を指す。

【0028】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を指す。

【0029】

「スルホニル」は、そのRがH、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル」、ハロゲンにより置換される「C₁ - C₆ - アルキル」、例えば-SO₂-CF₃基、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」から選ばれる「-SO₂-R」基を指す。

20

【0030】

「スルホキシ」は、そのRがH、「C₁ - C₆ - アルキル」、ハロゲンにより置換される「C₁ - C₆ - アルキル」、例えば-SO-CF₃基、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」から選ばれる「-S(O)-R」基を指す。

【0031】

「チオアルコキシ」は、そのRが「C₁ - C₆ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」又は「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」を含む-S-R基を指す。好ましいチオアルコキシ基は、チオメトキシ、チオエトキシ等を含む。

30

【0032】

「置換型又は非置換型」：個々の置換基の定義により別に強制されない限り、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」などの基のように先に説明した基は、「C₁ - C₆ - アルキル」、「C₁ - C₆ - アルキル・アリール」、「C₁ - C₆ - アルキル・ヘテロアリール」、「C₂ - C₆ - アルケニル」、「C₂ - C₆ - アルキニル」、第1級、第2級又は第3級アミノ基又は第4級アンモニア基、「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アルコシカルボニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、スルホキシ、スルホニル、アルコキシ、チオアルコキシ、トリハロメチル等から成る群から選ばれる1～5の置換基により場合により置換されうる。あるいは前記置換は、特にビシナルな機能的置換基が隣接する置換基の閉環を経験しそうして形成、例えばラクタム、ラクトン、環式無水物であるかまた、例えば保護基を得るための努力において閉環により形成されるアセタール、チオアセタール、アミナールを形成するような状況をも含むことができる。

40

【0033】

「医薬として許容しうる塩」又は「複合体」は、所望の生理活性を保持する式(I)の以下に定義される化合物の塩又は複合体を指す。前述の塩の例は、酸の付加に制限される

50

ことなく、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）により形成される塩、及び有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸（pamoic acid）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレン・スルホン酸、ナフタレン・ジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸により形成される塩を含む。前述の化合物は、当業者によって知られる、式 $-NR, R', R''^+ Z^-$ の第4級アンモニウム塩を特に含むところの医薬として許容しうる第4級塩として投与されることもできる。前記式 $-NR, R', R''^+ Z^-$ の R, R', R'' は、独立して水素、アルキル又はベンジルであり、そして Z は、塩素、臭素、ヨウ素、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホネート、メチル・スルホネート、スルホネート、ホスフェート又はカルボキシレート（例えばベンゾエート、サクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、フマレート、シトレート、タルトレート、アスコルベート、シンナネート、マンデロエート、及びジフェニルアセテート）を含む対イオンである。

10

【0034】

「医薬として活性な誘導体」は、患者への投与目的の、本明細書中に開示される活性を直接又は間接的に提供しうるあらゆる化合物を指す。

【0035】

「エナンチオマー過剰」（ee）は、本質的なエナンチオマーの合成又はそれにより少なくとも約52% eeの水準で1のエナンチオマーの残留をもたらすところの対称選択ステップを含む合成により得られるところの産物を指す。エナンチオマー合成の不足において、一方でJNK2及び／又は3阻害剤として本発明の説明する活性をも有するところのラセミ体産物が一般に得られる。

20

【0036】

非常に驚いたことに、以下の式（I）によるスルホンアミド誘導体が、JNK's、特にJNK2及び／又は3の活性を効果的に調節、特に下方制御する阻害による好適な医薬活性物質であることがここで発見された。

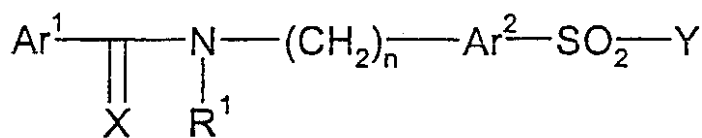
【0037】

好適な医薬品である本発明による以下の式（I）：

【0038】

【化1】

30



I

【0039】

の化合物は、式中の Ar^1 及び Ar^2 は、互いに独立して、置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり；

40

X は、 O 又は S 、好ましくは O であり；

R^1 は、水素若しくは $C_1 - C_6$ -アルキル基、好ましくは水素であるか、又は R^1 は、 Ar^1 と一緒に置換若しくは非置換型5-6員飽和若しくは不飽和環を形成し；

n は、0-5の整数、好ましくは1-3、そして最も好ましくは1である。

【0040】

式（I）中の Y は、少なくとも1の窒素原子を含む非置換又は置換型4-12員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより上記環中の窒素原子が式（I）のスルホニル基と結合を形成することによりスルホンアミドを提供する。

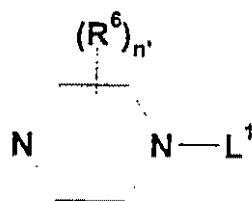
【0041】

50

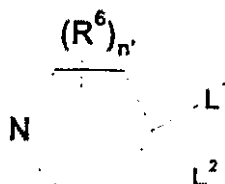
本発明の好ましい態様において、Yは、以下の式：

【0042】

【化2】



又は



10

【0043】

に記載のピペリジン又はピペラジン基である。

【0044】

前述のピペリジン又はピペラジン基において、 L^1 及び L^2 が場合により1-3ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロアリールと融合されるH、置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルケニル、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルキニル、置換又は非置換型環式 $C_4 - C_8$ -アルキルを含む又はから成る群から互いに独立して選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ -アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ を含む又はから成る群から独立して選ばれる。

20

【0045】

それについて、 R^3 及び $R^{3'}$ がH、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ -アルケニル、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、置換若しくは非置換型アリール- $C_1 - C_6$ -アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ -アルキルを含む又はから成る群から独立して選ばれる置換基である。

30

【0046】

R^6 が、水素、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキシ(=O)、スルホキシ、アシルオキシ、チオアルコキシを含む又はから成る群から選ばれ、そして n' が、0-4の整数、好ましくは0である。

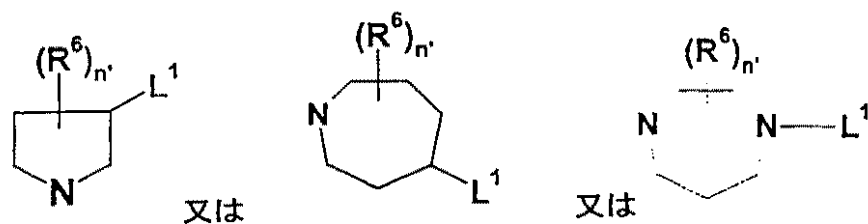
【0047】

本発明のさらに好ましい態様により、Yは以下の式：

【0048】

40

【化 3】



10

【0049】

に記載のピロリジン、アゼパン又は 1, 4-ジアゼパン基である。

【0050】

前述の基において、 L^1 が、場合により 1-3 ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロアリールと融合される、H、置換若しくは非置換型 C_1-C_6 アルキル、置換若しくは非置換型 C_2-C_6 アルケニル、置換若しくは非置換型 C_2-C_6 アルキニル、置換若しくは非置換型環式 C_4-C_8 アルキルを含む又はから成る群から選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、アリール- C_1-C_6 アルキル、ヘテロアリール- C_1-C_6 アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ ；を含む又はからなる群から独立して選ばれる。

20

【0051】

それについて、 R^3 及び $R^{3'}$ が H、置換若しくは非置換型 C_1-C_6 アルキル、置換若しくは非置換型 C_2-C_6 アルケニル、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、置換若しくは非置換型アリール- C_1-C_6 アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- C_1-C_6 アルキルを含む又はから成る群から独立して選ばれる置換基である。

30

【0052】

R^6 が、水素、置換若しくは非置換型 C_1-C_6 アルキル、置換若しくは非置換型 C_1-C_6 アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキソ(=O)、スルホキシ、アシルオキシ、チオアルコキシを含む又はから成る群から選ばれ、そして n' が、0~4 の整数、好ましくは 0 である。

【0053】

最も好ましいアゼパン又は 1, 4-ジアゼパン基は、その L^1 が $-NR^{3'}R^3$ であり、ここで R^3 が水素、そして $R^{3'}$ が場合によりシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基により置換されるところの C_1-C_{12} 、好ましくは C_4-C_6 アルキルを有する。

【0054】

全ての前述のアリール又はヘテロアリール基は、少なくとも 1 のトリハロメチルのような置換又は非置換型 C_1-C_6 アルキル、置換又は非置換型 C_1-C_6 アルコキシ、アシルオキシ、置換又は非置換型 C_2-C_6 アルケニル、置換又は非置換型 C_2-C_6 アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、 C_1-C_6 チオアルコキシから選ばれる基により場合により置換される。

40

【0055】

また L^1 及び L^2 は、一緒にトリアゾリン、テトラゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキサゾール又はイソオキサゾールのような 4-8 員飽和環式アルキル又はヘ

50

テロアルキルを形成しうる。好ましい態様において、 L^1 及び L^2 は一緒に 2 - 3 の窒素原子を含む 5 - 6 - 員飽和環式アルキルを形成する。

【0056】

本発明は、式 (I) による化合物及び幾何学異性体の光学活性型であるエナンチオマー、ジアステレオマー、及びそれらのラセミ体をも含み、そして医薬として許容しうる塩、及び式 (I) のスルホンアミド誘導体の医薬として活性な誘導体をも含むうる。

【0057】

式 (I) 中の好ましい Ar^1 及び Ar^2 は、場合によりトリハロメチルのような置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ - アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、アシルオキシ、 $C_1 - C_6$ - チオアルコキシにより置換されるフェニル、チエニル、フラニル、ピリジルを含む又はから成る群から独立して選ばれるものである。最も好ましい Ar^1 は、飽和フェニル、例えば 4 - クロロフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシ・フェニル、ピリジル、3, 4 - ジヒドロキシフェニル、チオキソージヒドロピリジン又はその互変異性体ピラゾールであり、一方最も好ましい Ar^2 は、不飽和又は飽和チエニル又はフラニル基である。

【0058】

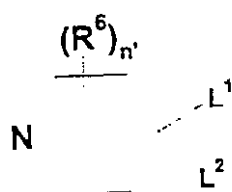
Ar^1 が 4 - クロロフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシ・フェニル、ピリジル、3, 4 - ジヒドロキシフェニル、チオキソージヒドロピリジン又はその互変異性体、ピラゾール基である場合、好ましくは X が O、 R^1 が水素、n が 1、そして Ar^2 がチエニル又はフラニルである。

【0059】

本発明の特に好ましい態様は、スルホンアミドに関し、ここで Y は以下：

【0060】

【化 4】



【0061】

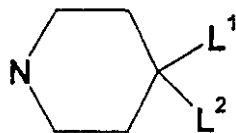
{式中、 R^6 、n、 L^1 、及び L^2 は先に定義されたとおりである。} の置換又は非置換型ピペリジン残基である。

【0062】

式 (I) によるスルホンアミド誘導体のより好ましい態様において、 Ar^1 は 4 - クロロフェニルであり、X は O であり、 R^1 は水素であり、n は 1 であり、 Ar^2 はチエニルであり、Y は以下の式：

【0063】

【化 5】



【0064】

10

{式中、 L^2 はH、そして L^1 は3のヘテロ原子を含む5-員環式基、好ましくは、置換又は非置換型アリール基により融合されることが望ましいトリアゾール環、例えばベンゾトリアゾールであるか又は L^2 は $-C(O)-R^3$ 若しくは $-NHR^3$ である。} である。

【0065】

それについて、 R^3 は、置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、置換又は非置換型アリール- C_1-C_6 -アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルを含む又はから成る群から選ばれる置換基である。

【0066】

前述のアリール又はヘテロアリールは、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニルにより置換されることができ、例えばトリフルオロメチルスルホニル基である。

20

【0067】

式(I)の具体的な例は、以下のものを含む：

4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル-メチル]-ベンズアミド、

4-クロロ-N-{5-[4-(3-チオフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-チオフェン-2-イルメチル}-ベンズアミド、

4-クロロ-N-({5-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

30

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-{ [5-({4-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N-({5-[(4-{2-ニトロフェニル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N-({5-[(4-{4-ニトロフェニル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-フロイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

40

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(2-チエン-2-イルエチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

50

4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-ベンジルピペラジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル〕 メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-シアノフェニル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル〕 ピペラジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル〕 メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-ピペリジン-1-イルプロピル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-〔4-クロロ-2-ニトロフェニル〕 ピペラジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル) ベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル〕 メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル〕 メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デシ-8-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル〕 ピペラジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル〕 メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔ヒドロキシ(ジフェニル) メチル〕 ピペリジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-シアノピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-〔5-ニトロピリジン-2-イル〕 ピペラジン-1-イル) スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル〕 ピペラジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル〕 ピペラジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-〔3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル〕 ピペラジン-1-イル〕 スルホニル) チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル〕 スルホニル〕 チエン-2-イル) メチル〕 ベンズアミド、

10

20

30

40

50

- 5- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル、
- 2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル、
- 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5-シアノ-4, 6-ビス (ジメチルアミノ) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- { [5- ({4- [6-メチル-2- (トリフルオロメチル) キノリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、 10
- 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、
- 2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -8-エチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミド-6-カルボン酸、
- 7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸、
- 7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、 20
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシイン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2E) -3-フェニルプロプ-2-エニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、 30
- N- [(5- { [4- (4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、 40
- 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル、
- 4-クロロ-N- ({5- [(4-フェニルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- { [5- (ピペリジン-1-イルスルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
- 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、 50

] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [(1 R, 4 R) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (ベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン-11-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- (4-クロロフェニル) -2- (5- { [4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズアミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) アセトアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-アセチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2-tert-ブチル-1 H-インドール-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(フェニルアセチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-フェノキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [ベンジル (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) -1 H-ピラゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-[(5- { [4- (5-チエノ-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (フェニルアセチル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ペプチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-オクチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 2- (5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) -N- (4-クロロフェニル) アセトアミド、
 2- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (5-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸メチル、
 2- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (6-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (7-アザ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、

10

20

30

40

50

1- { 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} - 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボキシル、

N- [(5- { [4- (2-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

3- ({ 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3- ({ 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-〔(5-〔〔4-(3-クロロアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-ニトロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-クロロアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-メトキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[3-(メチルスルホニル)アニリノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 N-(〔5-[〔4-{3-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-[〔4-{3-[〔2-ヒドロキシエチル)スルホニル]アニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(2-アミノアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-[〔4-{3-[〔トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-トルイジノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-[〔4-{〔3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕アミノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)アニリノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-tert-ブチルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[〔2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(〔3-ニトロピリジン-2-イル〕アミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-[〔3-アミノピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(〔1,1'-ビフェニル〕-3-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(3-ベンジルアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[4-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] アミノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- ({ 5- [(4- { 3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-8-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [(2E) - 3-フェニルプロプ-2-エノイル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 4-ニトロベンゾイル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

N- ({ 5- [(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 6-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 2-ニトロベンゾイル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (ピリジノ-3-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (2, 1, 3-ベンゾキサジアゾール-5-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4, 6-トリフルオロベンゾイル) ピペラジン

- 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 6-ジクロロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-8-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({3-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イル} スルホニル) -ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン

- ン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] - チエン-2-イル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] チエン-2-イル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ

ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-
 5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -
 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニト
 ロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ
 ル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス

10

20

30

40

50

ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニト
 ロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ
 ル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベ
 ンズアミド、
 5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] メチル} -2- [(4- {3- [(トリフ
 ルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チオフェン
 -3-カルボン酸エチル、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-2-イ
 ル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズア
 ミド、
 N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1
 -イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1
 -イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフサレン-1-イ
 ルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミ
 ド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

10

20

30

40

50

2-ヒドロキシ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] -2-ヒドロキシベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-ニトロベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({ 4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({ 4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({ 4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-メトキシベンズアミド、

3- ({ 1- [(5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] -メチル } チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル } アミノ) -安息香酸メチル、

N- { [5- ({ 4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- ({ 5- [(4- { 3-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({ 4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

N- ({ 5- [(4- { 2-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) -3-メトキシベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-メトキシベンズアミド、

N- { [5- ({ 4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -3-メトキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- ({ 5- [(4- { 4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

N- ({ 5- [(4- { 3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) -3-メトキシベンズアミド、

N- ({ 5- [(4- { 3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) -3-メトキシベンズアミド、

、

10

20

30

40

50

3-メトキシ-N- ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
N- ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル }
メチル) - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
N- [(5 - { [4 - (4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル }
チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

3-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
4-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
N- [(5 - { [4 - (2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル }
チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- { [5 - ({ 4 - [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } - 3-メトキシベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - ({ 3-ニトロピリジン-2-イル } アミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

N- { [5 - ({ 4 - [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } -
3-メトキシベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

N- ({ 5 - [(4 - { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5 - ({ 4 - [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - ([1, 1'-ビフェニル] - 3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5 - ({ 4 - [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5 - { [4 - (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] - 3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5 - { [4 - (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- ({ 5 - [(4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] アミノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズ

10

20

30

40

50

アミド、

N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3, 4-ジヒドロキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキシアミド、

N- [(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、

N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} -4-クロロベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) 安息香酸メチル、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル

10

20

30

40

50

- ホニル} - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (2 - メトキシアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} - 2 - フリール) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 2 - ニトロアニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (4 - クロロアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} - 2 - フリール) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 N - { [5 - ({ 4 - [4 - (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [4 - (1, 3 - ジチオラン - 2 - イル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - ニトロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピロリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) ベンズアミド、及び
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} アゼパン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) ベンズアミド。

10

20

30

40

50

【0068】

それらについて、最も好ましい化合物は、以下の：

- 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (フェニルアセチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 N - [(5 - { [4 - (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] - 4 - クロロベンズアミド、
 N - [(5 - { [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - プロピルアニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) チエン - 2 - イル] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (4 - クロロアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) ベンズアミド、
 N - { [5 - ({ 4 - [3 - (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) チエン - 2 - イル] メチル} - 4 - クロロベンズアミド、

4-クロロ-N-〔(5-{〔4-(1-ナフトイル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル}チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
4-ニトロ-N-〔(5-{〔4-(3-メトキシアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル}チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
3-{〔1-(〔5-〔(〔4-ニトロベンゾイル〕アミノ)メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル)ピペリジン-4-イル〕アミノ}安息香酸メチル、
N-〔(5-{〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル}チエン-2-イル)メチル〕-2-ヒドロキシベンズアミド、
及び
N-(〔5-〔(4-{2-ニトロアニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)-3-メトキシベンズアミド。
から成る群から選ばれる化合物である。

10

【0069】

本発明のさらなる側面は、JNKの機能又はシグナル伝達経路に関連した障害、特に神経障害、及び／又は免疫系の障害に対する調節のため—特に下方制御のため、例えば阻害に至るまで—の医薬組成物の調製向けの式(I)によるスルホンアミド誘導体の使用、同様に上記医薬組成物自体にある。好ましいJNK経路は、JNK1、及び／又は2、並びに／もしくはJNK3である。

【0070】

先に指摘のとおり、式(I)の化合物は、医薬品として使用されることに好適である。先の一般式(I)に属するあるいくつかの化合物は、本出願の提出に先立って開示され、それにより9のそれらについて、いかなる医用又は生理活性も今までのところ記載されなかった。したがって、先に説明した一般式(I)に含まれる新規化合物及びいくつかの既知化合物の両者が、哺乳動物、特にヒトの自己免疫系及び神経系の障害の治療への使用に本当に好適であることを本明細書において報告する。より特に、単独又は医薬組成物の形態での式(I)による化合物は、JNK経路の調節、より特にJNK、特にJNK2及び3の異常な発現又は活性に関連した障害の治療又は予防に有用である。前述の調節は一般に好ましくは、JNK経路、特にJNK2及び／又は3の阻害を含む。このようなJNKの異常な発現又は活性は、多くの刺激(例えばストレス、敗血性ショック、酸化ストレス、サイトカイン)により誘発され、そして以下に列举する障害及び疾患状態にしばしば含まれる制しきれないアポトーシス又は自己免疫疾患を導きえた。したがって、式(I)による化合物は、JNK機能又はシグナル伝達経路の調節による障害の治療のために使用されることができた。前述のJNK機能又はシグナル伝達経路の調節は、その活性化を含みうるが、それだけでなく好ましくはJNK経路、特にJNK1及び／又は2並びに／あるいはJNK3の阻害に至る下方制御をも含む。式(I)による化合物は、単独又はさらなる医薬品、例えばさらなるJNKモジュレーターとの取り合わせて利用されうる。

20

30

【0071】

特に、式(I)による化合物は免疫及び／又は神経関連疾患又はJNK2又はJNK3の阻害が重要な役割を演じるところの病理学的な症状、例えばてんかん；アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病を含む神経変性による疾患；網膜疾患；脊髄損傷；頭部外傷、多発性硬化症、炎症性腸疾患(IBD)、慢性関節リウマチを含む自己免疫疾患；喘息；敗血性ショック；移植臓器拒絶反応；乳癌、結腸癌、膵臓癌を含む癌、及び脳卒中、脳虚血、動脈硬化、心筋梗塞症、心筋再灌流障害を含む心血管疾患、の治療又は予防に有用である。

40

【0072】

非常に驚いたことに、本発明で発見された式(I)による化合物がJNK2及び3の阻害剤として非常に高い活性を示すことが分かった。好ましい態様により、本発明による化合物は、2のさらなるアポトーシス調節酵素、すなわちJNK2及び3と同じファミリーに付随的に属するp38及び／又はERK2の観点において本質的に不活性である。したがって、本発明による化合物は、JNK経路を選択的に調節する、そして特にJNK経路

50

に関連した障害を治療する可能性を提供し、一方でそれらが確かに選択的阻害剤として見られうるように p 3 8 及び E R K 2 のような他の標的に関して本質的に効果をもたない。これは重要な意味をもち、これら関連酵素は、一般的に異なる障害に含まれるので、別の障害の治療のために、対応する選択的医薬品を利用することが望まれる。実際、本明細書での公表より先には、意外なことに今回発見した式 (I) による医薬として活性なスルホンアミド誘導体は、J N K キナーゼ経路の阻害剤としての小分子化学化合物の使用の点では知られていなかった。

【0073】

本発明のよりさらなる側面は、事実上新規の式 (I) のスルホンアミド誘導体、すなわち従来技術により開示されていなかった式 (I) によるそれらのスルホンアミド誘導体にある。それについて、合計 9 の化合物が、会社のカタログの中で、しかしいかなる医用適応もなく触れられている範囲内で、C E R E P 社 (www. cere. fr) により開示された。一般的に、C E R E P 社の式 (I) による化合物は、その Ar^1 が 4-クロロフェニル、及び X が O、及び R^1 が H、 Ar^2 がチエニル基であり、一方で Y が以下の方法により置換されるピペラジノー、3-メチル・ピペラジノー、ピペラジノー-3, 5-ジオン、又はピペリジオン基であり：

- ・ Y がピペラジノ基であるとき、 L^1 はジフェニルメチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メチル、4-メトキシ・フェニル、2-ヒドロキシエチル、メチル基、4-クロロフェニル・メチルであり、
- ・ Y が 3-メチル・ピペラジノのとき、 L^1 は、4-クロロフェニル・メチルであり、
- ・ Y がピペラジノー-3, 5-ジオン基のとき、 L^1 は 2-フェニル・エチルであり、そして
- ・ Y がピペリジノ基のとき、 L^1 は H、及び L^2 は 2-ヒドロキシ・エチルである。

【0074】

医療適用とともに従来技術により開示された式 (I) による化合物は、以下のそれらであり、ここで：

- ・ Y が 1 の R^6 = ベンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2 b] ピリジン、又はベンゾ [5, 6] シクロヘプト (3, 4) エン [1, 2 b] ピリジンにより前記スルホンアミド窒素の β -位で置換されるピペリジノー又はピロリジノ基であり、それにより Ar^1 がフェニル、 Ar^2 がチエニル、X が酸素、 R^1 が水素； L^1 及び L^2 が H、そして n が 1 となる、増殖性疾患の治療のためのもの (WO 96/30017)。

【0075】

- ・ X が酸素、 R^1 が水素、そして n が 1 であり、一方で Y がピペラジノ基であり、それにより L^1 が $-C(=NH)-NH_2$ (ベンズアミジン) 基又はそれらの保護型により回避できない置換がなされるフェニルを含む置換基であり、X A 因子阻害剤として使用されるもの (WO 99/16751)。

【0076】

- ・ 2 のさらなる化合物は、WO 97/45403 (すなわち 2- { [2- (ベンゾイルアミノメチル) -チオフェン] -5-スルホニル} -1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-N, N-ジプロピルシアノペント [f] イソインドール-6-アミン、選択的ドーパミン D3 リガンドとして) 並びに WO 97/30992 (すなわち N- [[5- [[7-シアノ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (1H-イミダゾール-4-イル-メチル) -3- (フェニルメチル) -4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル] スルホニル] -2-チエニル] メチル] ベンズアミド及びその塩酸塩、ファルネシル・タンパク質トランスフェラーゼの阻害のために使用) 中にむしろ付随的に開示される。

【0077】

- ・最後に、その X が酸素、Y が 1 又は 2 の窒素原子を含む 4-8 員飽和環式アルキルであり、上記 Y がアミド基 ($C=O$) N (R, R') によりスルホニルアミド窒素の α -位で回避できない置換がなされる式 (I) の化合物が WO 98/53814 中に開示さ

10

20

30

40

50

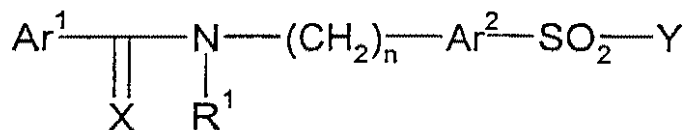
れており、この化合物は、細胞接着の阻害に有用であると言及されている。

【0078】

したがって、完全に新規スルホンアミド誘導体は、以下に説明する一般式（I）：

【0079】

【化6】



I

10

【0080】

のそれであり、それにより先に識別した既知化合物は除外される。

【0081】

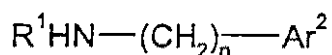
よりさらなる本発明の目的は、先に説明されたところの式（I）による新規スルホンアミド誘導体の調製方法である。本願発明のスルホンアミド誘導体は、以下の慣例の方法及び手順を用いて容易に入手可能な開始物質から調製されうる。

典型的又は好ましい実験条件（すなわち反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒等）が与えられるとき、特に提示されない限り他の実験条件が、使用されることもできることは理解されるであろう。至適反応条件は、使用される個々の反応物又は溶媒により変化しうるが、しかしその条件は、当業者により慣例の最適化手順によって決定さるうる。合成の好ましい方法において、本発明のスルホンアミド誘導体は、式（II）：

20

【0082】

【化7】



II

30

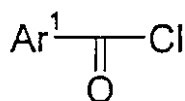
【0083】

{式中、 Ar^2 及び R^1 は先に定義されたとおりである。}

のアミンを、式（III）：

【0084】

【化8】



III

40

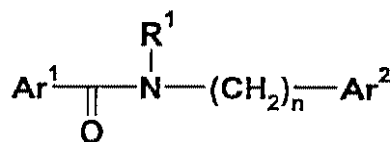
【0085】

{式中、 Ar^1 は先に定義されたとおりである。}

のアシル・クロライドと第1のカップリングをし、式（IV）：

【0086】

【化 9】



IV

【0087】

10

のアミドが提供されることにより調製されうる。

【0088】

式 (II) のアミンは、既知化合物又は慣例の手順により既知化合物から調製できる化合物のいずれかである。開始物質として好ましいアミンは、チエン-2-イル-メチルアミン、フラン-2-イル-メチルアミン、ピリジル-2-イル-メチルアミン等を含む。式 (III) のアシル・クロライドも市販又は前記化合物である。好ましいアシル・クロライドは、4-クロロベンゾイル・クロライド、4-フルオロベンゾイル・クロライド、4-トリフルオロメチルベンゾイル・クロライド等を含む。知らない場合、慣例条件下で対応のカルボン酸と無機酸ハロゲン化物、例えばチオニル・クロライド、ホスホラス・トリクロライド又はオキザリル・クロライドを反応させることにより調製されうる。

20

【0089】

一般的に、この反応は、約 1～5 モル当量の無機酸ハロゲン化物又はオキザリル・クロライドを用いて、ピュア・フォーム中又は不活性溶媒、例えば四塩化炭素中のいずれかで、約 0℃～約 80℃の範囲をとる温度で、約 1～約 48 時間行われる。触媒、N, N-ジメチルホルムアミドをこの反応に使用することもできる。

【0090】

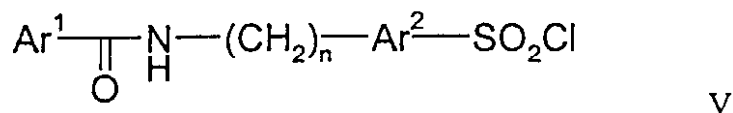
アシル・ハロゲン化物がカップリング反応に利用される場合、それは、反応中に生成された酸を捕捉する好適な塩基の存在下、アミン II と典型的に反応する。好適な塩基は例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。あるいは過剰のアミン II が反応中に生成された酸を捕捉するために使用されうる。あるいは、式 (III) のカルボン酸がカップリング反応に利用されうる。式 (III) のカルボン酸は、一般に市販品であるか又は慣例の手順により調製されうる。式 (III) のカルボン酸（すなわちアシル・クロライド）のカップリング反応は、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、及び他の促進剤、例えば N, N-カルボニル-ジイミダゾール又は Py BOP を含む好適なカップリング剤のいずれかを用いて実施される。この反応は、カルボン酸とアミンのカップリングを促進することが知られているところの周知の添加剤、例えば N-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の使用をともない又はそれなしに実施されうる。酸ハロゲン化物 III 又はそのカルボン酸のいずれかを用いたカップリング反応は、好ましくは約 0℃～約 6℃の範囲をとる温度で約 1～約 24 時間実施される。典型的には、前記反応は、前記カルボン酸又はその酸ハロゲン化物に基づくアミンの約 1～約 5 モル当量を用いる、不活性な非プロトン性極性溶媒、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の中で実施される。前記反応が完了すると、前記カルボキサミド IV が、沈殿反応、クロマトグラフィー、ろ過、蒸留等を含む慣例の方法により回収される。式 (I) のスルホニル・ピペリジン又はピペラジンの調製に必須の式 (V) :

30

40

【0091】

【化 1 0】



【0 0 9 2】

10

のスルホニル・クロライドは、慣例のスルホン化方法を用いて調製される。この反応における使用に好ましいスルホン化剤はクロロスルホン酸である。典型的には、このスルホン化反応は、式（IV）のカルボキサミドを約 5 ～ 約 1 0 モル当量のスルホン化剤により不活性溶媒、例えばジクロロメタン中にて約 -70°C ～ 約 50°C の温度で処理することにより実施される。好ましくは、クロロスルホン酸の添加が、 -70°C で行われ、そして中間体スルホン酸の形成をもたらす。 20°C への温度の上昇は、式（V）のスルホニル・クロライドの形成を許す。特に式（V）のスルホニル・クロライドの前合成を導く先に示した方法が適用できない場合、さらに好ましい調製方法により本願発明のスルホニル・ピペリジン及びピペラジンが、以下の：

- ・ 式（II）の化合物のアミン官能基の保護；
- ・ 芳香族基のクロロスルホニル化；
- ・ スルホンアミド官能基の形成；
- ・ 保護基の脱保護；
- ・ 上記で産生した遊離アミンのアシル化；

20

のステップにより調製される。

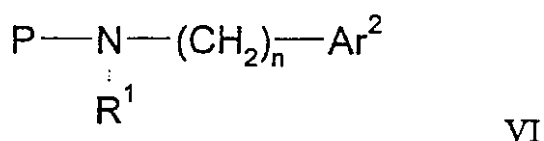
【0 0 9 3】

式（II）のアミンは、アミン基の好適な保護基により保護されて式（VI）：

【0 0 9 4】

【化 1 1】

30



【0 0 9 5】

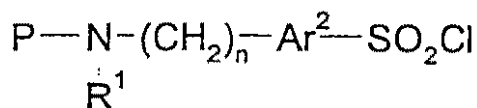
の中間体を提供し、ここで P は保護基を意味する。アミン官能基の多数の保護基 P、同様にそれらの導入及び除去は、T.W. Greene and G.M. Wnts, Protecting group in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1998、及びそこに引用された文献に詳細に記載されている。好ましくは、酸及び塩基に安定であり、そして遷移金属複合体、例えばパラジウム複合体、例えばアリルカルバメート基（A l l o c）又は N, N' -ビスアリル基の使用によりさらに除去されうるところの保護基である。他の好ましい保護基は、実験条件の全ての範囲で安定なマレイミド基である。前述の基の導入は、対応の無水ビスアリルカルボネート又はアリル臭素又は無水マレイン酸を、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N -メチルモルフォリン等の存在下、非プロトン性溶媒、例えば N, N -ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の中において約 0°C ～ 約 80°C の温度で反応させることにより実施されう。式（VI）の化合物は、次に式（VII）：

40

【0 0 9 6】

50

【化 1 2】



VII

【0097】

10

のスルホニル・クロライドの獲得を許す慣例のととても緩やかなスルホン化手順を用いてスルホン化される。典型的には、保護アミンVIは、塩基、例えばn-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウムにより不活性雰囲気下、極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサンのいずれかの中において15分間～4時間の時間の間、 -70°C ～ 0°C の温度で処理される。そうして形成されたアニオンは次に SO_2Cl_2 又は最も好ましくは前記反応混合物中にその気体をバブリングすることにより SO_2 によって5分間～1時間の間、 -70°C ～ 20°C の温度で処理される。得られたスルホネートは、次に 0°C ～ 70°C の温度でN-クロロサクシニミドと接触することにより式(VII)のスルホニル・クロライドに「その場で (*in situ*)」で変換される。

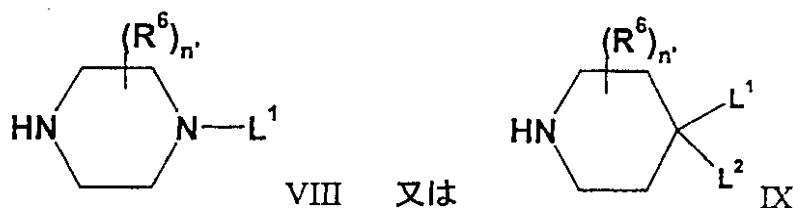
【0098】

20

式(I)のスルホンアミド誘導体は、次に対応の環式アミン、例えば一般式(VII)若しくは(IX)：

【0099】

【化 1 3】



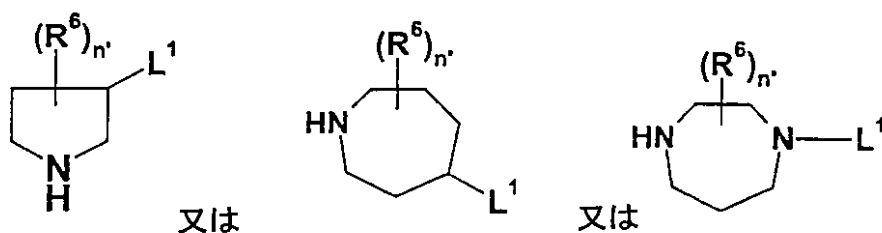
30

【0100】

のピペラジン若しくはピペリジン誘導体又は次の式：

【0101】

【化 1 4】



40

【0102】

{式中、 R^6 、 n 、 L^1 、及び L^2 は先の定義のとおりである。}

50

のピロリジン、アゼパン若しくは1, 4-ジアゼパンと反応させることにより対応の前述スルホニル・クロライドV又はVII から調製される。

【0103】

先に説明した環式アミン、特に式(VIII)又は(IX)は、市販の化合物か又は既知の手順により調製されうる化合物のいずれかである。

【0104】

典型的には、式(VIII)のピペラジンは、当業者に知られる変換法を使用することで調製されうる。 L^1 及び/又は L^2 = アリールについて、好適な調製法は、Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8487-8488 及びその中に引用されている文献に記載されている。 L^1 及び/又は L^2 = アリール $C_1 - C_6$ アルキルについて、より好ましい方法は、式(X)：

10

【0105】

【化15】



【0106】

の化合物と対応のピペラジン又はモノ-N-保護ピペラジンの反応であり、ここでXはCl, Br, OTs, OMsである。前記反応は、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、カリウム、カーボネート等の存在下、溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約0℃～約100℃の温度で一般的に実施される。

20

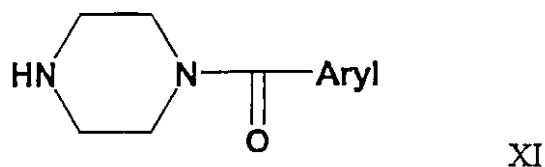
【0107】

L^1 及び/又は L^2 = $-C(S)-$ のとき、より好ましい方法は、Bull. Soc. Chim. Belgium, 1978, 87,229に記載のとおりアミド基をチオアミド基に変換することを許すところLawesson's試薬を用いるXI型：

【0108】

【化16】

30



【0109】

の化合物の変換である。式(I)のスルホンアミドは、その反応間に発生した酸を捕捉する好適な塩基の存在下、スルホニル・クロライドVを式(VIII)のアミンと接触させることにより容易に調製されうる。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中、約0℃～約100℃の温度で実施される。

40

【0110】

あるいは、式(I)のスルホンアミド誘導体は、一般式(IX)のピペリジンとの反応により対応のスルホニル・クロライドV又はVII から容易に調製される。式(IX)のピペリジンは、市販の化合物か又は既知の手順により調製されうる化合物のいずれかである。典型的には、XI型のピペリジンは、当業者に知られる、及び例としてJ. Pharm. Sci. 1972,

50

61, 1316; J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73; Tetrahedron Lett., 1996, 1297, 37, US 5106983, WO/9113872及びWO/9606609中に記載の慣例の方法を用いて調製されうる。

【0111】

式 (IX) のピペリジンを得る好ましい方法は、下記のとおりである： $L^1 = H$ 及び $L^2 = (CH_2)_n$ - アリール、ここで $n = 0, 1, 2$ のとき；有機金属種、例えば $Ar^3 (CH_2)_n Li$ 又は $Ar^3 (CH_2)_n MgBr$ のモノー保護4-ピペリジンへの添加、そしてその後IX型の化合物の形成を許すところのそうして形成された二重結合の還元が引き続く。 $L^2 = -NR - (CH_2)_n$ - アリール、ここで $n = 0, 1, 2$ のとき、好ましい方法は、アリール- $(CH_2)_n - NR - H$ 型のアミンによる4-ピペリジンの還元的アミノ化である。

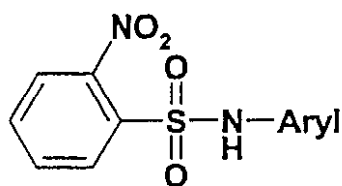
10

【0112】

$n = 0$ の場合におけるより好ましい方法は、Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374に記載のとおりXII 型：

【0113】

【化17】



XII

20

【0114】

の活性化アニリンとモノーN-保護4-ピペリドールの間の「ミツノブ型 (Mitsunobu type)」カップリングである。

【0115】

スルファミノ基の脱保護は、次に炭酸カリウムの存在下、チオフェノールを用いて行われる。

30

【0116】

$L^2 = -NR^{3'}C(O)R^3$, $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}SO_2 - R^3$ のとき、式 (IX) の化合物の好ましい合成方法は、当業者に周知の古典的条件下、市販のN-BOC-4-アミノピペリジンのアシル・クロライド、イソシアネート、及びスルホニル・クロライドのそれぞれとの反応である。

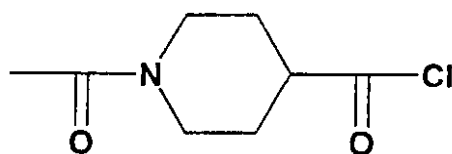
【0117】

$L^2 = -CO$ -アリールのとき、式 (IX) の化合物は、適切に選ばれた芳香族又はヘテロ芳香族環をXII 型：

40

【0118】

【化18】



XIII

50

【0119】

の中間体とルイス酸、例えばアルミニウム・トリクロライド又はチタニウム・テトラクロライドの存在下、極性非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン中において接触させることにより容易に調製される。中間体XIIIは、ペペリジン-4-イル・カルボン酸の第1アセチル化、そしてチオニル・クロライドを用いた処理によるアシル・クロライドの形成により容易に得られうる。

【0120】

式(I)のスルホンアミドは、その反応の間に発生した酸を捕捉する好適な塩基の存在下、スルホニル・クロライドVを式(IX)のアミンと接触させることで容易に調製される。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約0℃～約100℃の温度で実施される。

10

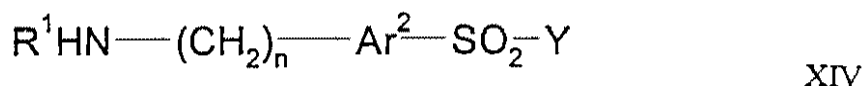
【0121】

式(XIV)のスルホンアミドは、その反応の間に発生した酸を捕捉する好適な塩の存在下、スルホニル・クロライドVIIを式(VIII)又は(IX)のアミンと接触させることで容易に調製されうる。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約0℃～約100℃の温度で実施される。VII型のスルホニル・クロライドの使用は、一般式(XIV)：

20

【0122】

【化19】



【0123】

30

{式中、 R^1 、 Ar^2 、Y及びnは先に定義のとおりである。}

のアミンを与えるために当業者に周知の方法を用いて脱保護すべきアミンをもたらし。

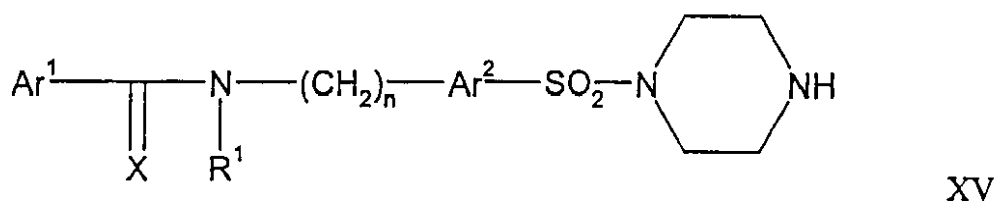
【0124】

XIV型の誘導体は、次に一般式(I)の化合物をもたらし前記好ましい条件においてアミンと酸性塩化物又はカルボン酸との縮合による記載されたアミドの調製方法に従ってアシル化される。Yがピペラジン誘導体を表すところの一般式(I)の化合物の特有の場合において、選ぶる調製方法は、本願発明の一部と考えられるべきでもあり、その調製方法は、 L^1 の性質(前記 L^1 、 L^2 の定義を参照のこと)に依存し選ばれるであろうところの求電子 L^1 による式(XV)：

40

【0125】

【化20】



50

【0126】

のピペラジン誘導体の縮合を含む。これらの形の縮合を行うための手順及び方法は、周知であり、そしてN-置換型ピペラジン誘導体のさまざまな合成について詳細に記載されている。

【0127】

先に説明した一般的な合成方法が式(I)の化合物の獲得のために適当でない場合、当業者により知られる調製方法が使用されるものとする。例えば、 Ar^2 がフェニルの場合、市販の4-シアノフェニル・スルホニル・クロライドから開始し、そして当業者により知られる変換法を利用して式(I)のスルホンアミド誘導体を獲得すべきである。本発明の最終的な側面は、JNK機能又はシグナル伝達経路の調節のための式(I)による化合物の使用、JNK経路の調節向け医薬組成物の調製のための上述の化合物の使用、同様に式(I)による活性な化合物を含む製剤に関する。前述のJNK経路の調節は、さまざまな障害の好適な治療方法であると思われる。医薬品として利用される場合、本発明のスルホンアミド誘導体は、医薬組成物の形で典型的には投与される。したがって式(I)の化合物及び医薬として許容しうる担体、希釈剤又はそれらのための賦形剤を含む医薬組成物も本発明の範囲の中にある。当業者は、医薬組成物の調製に好適なさまざまな担体、希釈剤又は賦形剤化合物全般に通じている。また、本発明は、医薬品として使用するための化合物を提供する。特に、本発明は、哺乳類、特にヒトの免疫系、同様に神経系の障害の治療用のJNK阻害剤、特にJNK2及びJNK3阻害剤として使用するための式(I)の化合物を単独又は他の医薬品との取り合わせ物で提供する。

【0128】

慣例的に利用されるアジュバント、担体、希釈剤又は賦形剤とともに本発明の化合物は、医薬組成物、及びその投与単位の形態をとり、そして上述の形態として固体、例えば錠剤又は充填カプセルで又は液体、例えば溶液、懸濁液、乳液、エリキシル剤若しくはそれによって満たされたカプセルで全て経口使用に、あるいは(皮下使用を含む)無菌の注射可能な溶液の形で非経口使用に利用されうる。前述の医薬組成物及びそれらの投与単位形態は、さらなる活性成分若しくは活性素をとめない又はそれなしに慣例の割合で成分を含み、そして上述の投与単位形態は意図される日用量の範囲と同等のいずれかの好適な有効量の活性成分を含む。

【0129】

医薬品として利用される場合、本願発明のスルホンアミド誘導体は、医薬組成物の形態で典型的には投与される。前述の組成物は、医薬技術で周知の手段により調製されることができ、そして少なくとも1の活性化合物を含む。一般的に本願発明の化合物は医薬としての有効量を投与される。実際に投与される化合物の量は、治療される症状、選ばれた投与経路、投与される実際の化合物、患者それぞれの年齢、体重、及び感応、患者の症状の重さ等を含む関連状況を考慮に入れて、医師により典型的に決定されるであろう。

【0130】

本願発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈中、筋中、鼻腔内を含むさまざまな経路により投与されうる。意図した送達経路により、前記化合物は、注射可能な組成物か又は経口的な組成物のいずれかとして好ましくは処方される。経口投与用組成物は、溶液又は懸濁液原体あるいは粉末の原末の形態をとりうる。しかしながら、より一般的には、前記組成物は、正確な投与を容易にする投与単位形態で提供される。用語「投与単位形態」は、治療を受けるヒト及び他の動物のための単位投与に好適な物理的に分かれている単位であり、かつ、好適な医薬賦形剤と共同して所望の治療効果を生じるように計算され、前もって定められた活性物質の量を含むそれぞれの単位に関する。典型的な投与単位形態は、液体組成物の前もって計量され、充填されたアンプル又はシリンジあるいは固体組成物の場合、ピル、錠剤、カプセル等を含む。前述の組成物において、スルホンアミド化合物は、通常さまざまな媒質又は担体であって、そして所望の投与形態の形成のために有用な援助をする残部をとまなう微量成分(約0.1~約50重量%又は好ましくは約1~約40重量%)である。

【0131】

経口投与に適した液体形態は、緩衝剤、懸濁剤 (suspending and dispensing agents)、着色剤、香料等をともなう好適な水性又は非水性媒質を含みうる。固体形態は、例えば以下成分のいずれか又は類似の性質の化合物：結合剤、例えば微細結晶セルロース、トラガカントゴム又はゼラチン；賦形剤、例えばでんぷん又はラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル (Primogel) 又はコーン・スターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；滑剤 (glidant)、例えばコロイド性二酸化ケイ素；甘味料、例えばショ糖又はサッカライド；あるいは香料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジ香料を含みうる。

【0132】

注射可能な組成物は、典型的には注射可能な無菌の生理的食塩水若しくはリン酸緩衝塩類溶液又は本技術分野で知られる他の注射可能な担体に典型的には基づく。前記のとおり、前述の組成物中の式 (I) のスルホンアミド化合物は、典型的には、注射可能な担体等である残部をともなう、しばしば 0.05 ~ 10 重量%の範囲をとる微量成分である。

【0133】

前記経口投与向け成分又は注射可能な組成物は、単なる典型である。さらなる物質、同様に加工技術等が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania の第 8 巻 (本明細書中に援用) の中に説明されている。本願発明の化合物は、徐放性形態で又は徐放性薬物送達システムから投与されることもできる。典型的な徐放性物質についての記載は、Remington's Pharmaceutical Sciences 中に含まれている物質の中に見ることもできる。

【0134】

下記において、本発明は、いくつかの実施例により例示されるが、この実施例は、本発明の範囲を制限しない。

【実施例】

【0135】

実施例プロトコール # 1

実施例 1：4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフエン-2-イルメチル]-ベンズアミド 1 の調製

4-クロロ-N-チオフエン-2-イルメチル-ベンズアミド 1 a

50 mL 無水 CH_2Cl_2 中、4-クロロベンゾイル・クロライド (0.114 mol) の溶液を 0 °C で 30 分間で攪拌した CH_2Cl_2 (200 mL) 中、2-アミノメチルチオフエン (0.137 mol) と $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.25 mol) の溶液に加えた。白色の固体を形成し、そして反応液を 1 時間で室温まで暖めた。その混合物を 200 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、 HCl aq. (0.1 N) により 2 度洗浄し、そして MgSO_4 により水分を除いた。溶媒を蒸発させることで白色固体として表題のベンズアミド 28 g (98%) をもたらした：融点 153-54 °C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9 (d, $J = 8.67 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 8.67 \text{ Hz}$, 2H), 7.44 (dd, $J = 3.77, 1.13 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 5.27 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J = 3.39, 5.27 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (br d, 1H), 4.98 (d, $J = 5.65 \text{ Hz}$, 2H)。

【0136】

5-({ [1-(4-クロロフェニル)-メタノイル]-アミノ} -メチル)-チオフエン-2-スルホニル・クロライド 1 b

CH_2Cl_2 (80 mL) 中、クロロスルホン酸 (20.1 mL, 198 mmol) を -80 °C で CH_2Cl_2 (500 mL) 中、1 a (10 g, 40 mmol) の溶液に滴下により加えた。その混合物を 5 時間で室温に達させた。その反応混合物を水中に注ぎ、そして手早く CH_2Cl_2 により抽出した。前記有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして溶媒を蒸発して乾かし 8.8 g (63%) の所望のスルホニル・クロライド 1 b を与えた；融点

133-35°C, ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.21 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.67 Hz, 2H), 6.91 (d, J=3.39 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.39 Hz, 1H), 4.53 (d, J=3.77 Hz, 2H)。

【0137】

4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフエン-2-イルメチル]-ベンズアミド1

0.5 mL DMF、及び2 mL CH_2Cl_2 中、1b (1 g、2.9 mmol) の溶液を0°Cで CH_2Cl_2 (11 mL) 中、ピペラジン (985 mg、11.4 mmol) にゆっくり加えた。その反応液を2時間攪拌し、その間に室温に到達させた。

その反応混合物を飽和NaHCO₃により洗浄し、そしてMgSO₄により水分除去した。溶媒を蒸発後1.76 g (62%)の1cを単離した。 ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.38 (t, J=5.27 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.46 (d, J=3.77 Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.14 Hz, 1H), 4.67 (d, J=6.03 Hz, 2H), 2.66-2.84 (m, 8H)。

【0138】

実施例2：4-クロロ-N-{5-[4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-チオフエン-2-イルメチル}-ベンズアミド2の調製

攪拌した CH_2Cl_2 (250 mL) 中、4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン (580 mg、1.88 mmol)、及びiPr₂NEt (1.46 μ l、8.6 mmol) の溶液にDMF/ CH_2Cl_2 (1:3、15 mL) 中、1b (600 mg、1.71 mmol) を加えた。3時間後その反応混合物をHCl (0.1 N) 及び飽和NaCl溶液により洗浄し、そしてMgSO₄により水分除去した。溶媒を蒸発し、そして残渣を溶出液としてシクロヘキサン/エチル酢酸1:1を用いてシリカゲルを通してろ過した。2を白色固体として単離した (840 mg、79%)。融点：198-199°C。 ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.38 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.69 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.00 (s, b, Hz, 1H), 3.71 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.32 (s, b, 1H), 2.62 (dd, J=12.1 Hz, 2.26 Hz, 2H), 2.11 (d, J=13.56 Hz, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H)。M/Z APCL: 622.2 (M+1), 620.1 (M-1)。C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₅S₃ Calc.: C: 46.34%, H: 3.73%, N: 6.75%。Found: C: 46.05%, H: 3.84%, N: 6.69%。

【0139】

あるいは、2を、パラレル溶液相法 (parallel solution phase approach) により合成しうる。4 mL容Alltech (商標) 管の中で1当量のアミンを1.2 mL CH_2Cl_2 /DMF中、ポリマー結合NMM (4当量) と振り混ぜる。15分後 CH_2Cl_2 /DMF中、1b (1.2当量) の原液1 mLを加え、そして反応スラリーを振り混ぜる。3時間後アミノメチル・メリフィールド樹脂 (0.4当量) を加え、反応液を一晩振り混ぜる。溶液をろ過して除き、樹脂を CH_2Cl_2 により3度洗浄し、そして溶媒を、Savant Speed Vac (商標) Plus吸引遠心機により中温で1時間蒸発させた。

【0140】

以下の化合物を、前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する^{1,2}。

【0141】

¹ HPLC条件: C8 Symmetry a-MeCN, 0.09% TFA, 0→

10

20

30

40

50

100% (10分)、HPLC条件: C18 b-MeCN, 0.09% TFA, 0→100% (20分)、c-MeCN, 0.09% TFA, 0→100% (30分)。

【0142】

² マススペクトル APCI

【0143】

【表1】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC クレンジ メント	Mass M+1	Mass M
3	4-クロロ-N-([5-[(4-ヒンジン-2-イル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	17.87	97	c	477	475
4	4-クロロ-N-([5-[[4-(4-フルオロベンゾイル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	15.33	96.2	b		
5	4-クロロ-N-([5-([4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒンジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	15.82	93	b	545	543
6	4-クロロ-N-([5-[(4-(2-ニトロフェニル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	14.43	99	b	521	519
7	4-クロロ-N-([5-[(4-(4-ニトロフェニル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	13.99	93.3	b	522	520
8	4-クロロ-N-([5-[[4-(2-フロイル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	11.76	82	b	494	492
9	4-クロロ-N-([5-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	11.98	78	b	492	490
10	4-クロロ-N-([5-[[4-(2-オキソ-2-ヒンジン-1-イルエチル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	11.05	90	b	511	509
11	4-クロロ-N-([5-[[4-(2-モルフォリノ-4-イル-2-オキソエチル)ヒンジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	10.44	89	b	527	525

10

20

【0144】

【表 2】

12	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°リジン-4-イルメチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	11.62	89	b	491	489
13	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-チエン-2-イルエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.58	90	b	510	508
14	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3,5-ジ°メトキシフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.04	93	b	536	534
15	4-クロロ-N-[(5-[[4-(シクロヘキシルメチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	17.27	88	b	496	494
16	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-メトキシフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.59	88	b	506	504
17	N-[(5-[[4-(4-ヘ°ンジ°ルヒ°ラジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル)-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	14.75	82	b	490	488
18	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-フェニルエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	10.27	93	b	504	502
19	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-フルオロヘ°ンジ°ル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.82	91	b	508	506
20	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-シアノフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.14	87	b	501	499
21	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	16.49	94	b	578.5	576.5
22	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-ヒ°ラジ'ン-1-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	7.87	95	b	525	523
23	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	15.38	99	b	555.5	553.4
24	4-クロロ-N-[(5-[[4-(6-メチルヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	9.3	91	b	491	489
25	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°ロキシ-4-フェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	12.84	94	b	491	489
26	N-[(5-[[4-(4-ヘ°ンジ°ルヒ°ラジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル)-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	14.35	90	b	503	501
27	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-オキソ-2,3-ジ°ヒト°ロ-1H-ヘ°ンズ'イミダゾール-1-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	12.22	93	b	531	529
28	N-[(5-[[4-(4-ヘ°ンジ°ルヒ°ラジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル)-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	16.03	93	b	489	487
29	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザ°スピ°ロ[4.5]テ°ン-8-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	13.14	89	b	545	543
30	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	9.86	97	b	547	545
31	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°ロキシ(ジ°フェニル)メチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	15.36	96	b	581	579
32	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-シアノヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	13.06	86	b	503	501
33	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-ニトロヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	13.76	76	b	522	520
34	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	16.32	90	b	579.5	577.6
35	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.88	80	b	545	543
36	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.63	95	b	545	543

【0145】

【表 3】

37	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.72	95	b	539	537
38	5-[4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ヒドロキシ-3-カルボキシル酸メチル	16.13	93	b	659	657
39	2-[4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル	14.97	89	b	588	586
40	4-クロロ-N-[(5-[(4-[5-シアノ-4,6-ビス(ジメチルアミノ)ヒドロキシ-2-イル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	12.79	85	b	588	586
41	4-クロロ-N-[(5-[(4-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)キリノ-4-イル]ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	15.88	96	b	609	607
42	4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-カルボキシル酸tert-ブチル	14.04	94	b	500	498
43	2-[4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-8-エチル-5-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ヒミド-6-カルボキシル酸	12.9	73	b	617	615
44	7-[4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボキシル酸	13.05	87	b	634	632
45	7-[4-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキリノ-3-カルボキシル酸	13.1	96	b	633	631
46	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-2-イルカルボニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.5	95	b	562	560
47	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2E)-3-フェニルプロパ-2-エニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	10.65	93	b	516	514
48	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-フェニルプロピル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	10.61	97	b	518	516
49	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.16	90	b	566	564
50	N-[(5-[(4-(4-tert-ブチルベンゾイル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	11.81	95	b	546	544
51	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.93	90	b	494	492
52	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-ヒドロキシフェニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	12.1	93	b	492	490
53	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)ヒドロキシ-2-イル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.42	91	b	545	543
54	4-クロロ-N-[(5-[(4-(5-シアノヒドロキシ-2-イル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.15	94	b	502	500
55	1-[(5-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-4-イルカルバミン酸tert-ブチル	13.77	98	b	514	512
56	4-クロロ-N-[(5-[(4-フェニル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.18	94	b	476	474
57	4-クロロ-N-[(5-[(ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.13	96	b	399	397
58	4-クロロ-N-[(5-[(4-(1-ナフチル)ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	16.38	75	b	526	524

【0146】

【表 4】

59	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3,4-ジクロロフェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	16.48	81	b	545	543
60	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	15.86	93	b	544	542
61	4-クロロ-N-[(5-[(3-ヒト°ロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.79	95	b	559	557
62	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-メチルフェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	15.64	79	b	490	488
63	N-[(5-[(1R,4R)-5-ヘ°ンジ'ル-2,5-ジ'アサ°ヒ°シクロ[2.2.1]ヘ°ト-2-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	9.51	97	b	502	500
64	N-[(5-[(4-(ヘ°ンジ'ルオキシ)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	15.08	93	b	505	503
65	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-クロロジ'ヘ°ンゾ°[b,f][1,4]オキサセ°ヒ°ソー1-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	12.86	94	b	627.5	625.6
66	N-(4-クロロフェニル)-2-(5-[(4-(2-オキソ-2,3-ジ'ヒト°ロ-1H-ヘ°ンズ'アミタ°ゾ°ル-1-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)アセトアミト'	12.76	84	b	531	529
67	4-クロロ-N-[(5-[(4-ヒト°ロキシヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	10.35	95	b	415	413
68	N-[(5-[(4-(4-アセチルフェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	13.15	96	b	518	516
69	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3,5-ジクロロヒ°ラジ'ソー4-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	13.89	92	b	546	544
70	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシフェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.24	89	b	506	504
71	N-[(5-[(4-(ヘ°ンジ'ル-4-ヒト°ロキシヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	13.72	92	b	505	503
72	N-[(5-[(4-(2-tert-ブ°チル-1H-インド°ル-5-イル)アミノ]ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	11.55	97	b	585	583
73	4-クロロ-N-[(5-[(4-(フェニルアセチル)アミノ]ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	12.61	88	b	532	530
74	4-クロロ-N-[(5-[(4-(テトラヒト°ロフラン-2-イルカルボ°ニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	10.87	94	b	498	496
75	4-クロロ-N-[(5-[(4-(6-クロロヒ°ラジ'ソー2-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	14.93	95	b	511	509
76	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-クロロフェニル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	15.49	91	b	510	508
77	N-[(5-[(4-(2H-1,2,3-ヘ°ンゾ°トリアゾ°ル-2-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	6.57	89	a	516	514
78	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	6.99	92.1	b	537	535
79	4-クロロ-N-[(5-[(4-フェノキシヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	6.81	72	a	491	489
80	N-[(5-[(4-(ヘ°ンジ'ル(メチル)アミノ]ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミト'	4.93	93.3	a	518	516
81	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ヒ°ラゾ°ル-5-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	6.89	92.6	a	609	607
82	4-クロロ-N-[(5-[(4-(5-チエノ-2-イル-1H-ヒ°ラゾ°ル-3-イル)ヒ°ラジ'ソー1-イル]スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミト'	5.93	93.8	a	547	545

【0147】

【表 5】

83	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2,3,4,5,6-ペンタメチルペンゾイル)ヒ ペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.48	90.6	a	573	571
84	4-クロロ-N-[(5-[[4-(フェニルアセチル)-1,4-ジフェニル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.83	94.5	a	532	530
85	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3 -イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.72	92.7	a	571	-499
86	N-[(5-[[4-(4-アミノヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メ チル]-4-クロロベンズアミド	4.84	91	a	490	488
87	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.76	98.7	a	560	558
88	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-フェニルエチル)ヒペリジン-1-イル]スルホ ニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.62	99	a	503	501
89	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-ベンジルヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエ ン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.29	99.1	a	498	496
90	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-オクチルヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエン -2-イル)メチル]ベンズアミド	5.59	97.8	a	512	510

10

【0148】

実施例 91: N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベン
ズアミド 91 の調製

20

4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジニウムトリフルオ
ロ酢酸、91a

15 mL THF 中、Boc-4-ヒドロキシピペリジン (201 mg、1 mmol)、ベン
ゾトリアゾール (238 mg、2 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (523 mg、2 mmol)
の溶液に 10 mL THF 中、ジエチルアゾジカルボキシレート (326 μ l、2 mmol)
の溶液を加えた。その黄色溶液を一晩攪拌し、溶媒を蒸発して乾かし、そしてその未精製
残渣をシリカ・ゲル (AcOEt/シクロヘキサン 7:3) 上で溶出した。1-、及び 2-
位置異性体を含むその画分を単離した。

【0149】

30

画分 1 は 2-ベンゾトリアゾール-ピペリジン異性体を含む (250 mg、82%)。¹
H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.90 (q
u i n t . , J = 6.8 Hz.), 4.20 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.
27 (m, 4H), 1.68 (s, 9H). M/Z APCI: 303.2 (M+1),
247 (M-^tbutyl+1), 203 (M-Boc+1)。

【0150】

画分 2 は、1-ベンゾトリアゾール-ピペリジン異性体を含む (50 mg、16%)。¹
H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.3 Hz., 1H), 7.92 (d,
J = 8.3 Hz., 1H), 7.58 (t, J = 8.3 Hz.), 7.42 (t, J = 8.
3 Hz.), 5.25 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.
55-2.25 (m, 4H), 1.66 (s, 9H). M/Z APCI: 303.2 (M+1),
247 (M-^tbutyl+1), 203 (M-Boc+1)。

40

【0151】

91a (250 mg、0.82 mmol) を 5 mL CH₂Cl₂ 中に溶解した。1 mL TFA
を滴下に加え、そしてその溶液を 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて乾かし、そして油を
含んだ残渣をジエチルエーテルにより沈殿し、240 mg (95%) の XX1 を与えた:¹
H NMR (DMSO-d₆) δ 9.10 (b, m, 1H), 8.72 (b, m, 1H)
, 8.07 (d, J = 8.3 Hz., 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz., 1H),
7.55 (t, J = 8.3 Hz.) 7.40 (t, J = 8.3 Hz.), 5.25 (m,
1H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 4H

50

), M/Z APCI: 203.2 (M+1)。

【0152】

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド91

91を2の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィーの後主要な画分をCH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量: 3.1g (71%)。融点: 174-175°C、¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.77 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 4H)。M/Z APCI: 516.2 (M+1), 514.1 (M-1)。C₂₃H₂₂ClN₅O₃S₂ Calc.: C: 53.53%, H: 4.30%, N: 13.57%。Found: C: 52.74%, H: 4.29%, N: 13.26%。

10

【0153】

あるいは、3は2に適用したプロトコールを用いてパラレル溶液相法により合成される。

【0154】

20

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマスペクトルのデータを提供する。

【0155】

【表 6】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC クラシ メント	Mass M+1	Mass M
92	2-(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド	6.37	91	a	516	514
93	2-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-2H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	5.62	100	a		
94	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-クロロ-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.46	99	a	550	548
95	1-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	6.19	83.7	a	574	572
96	1-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-6-カルボキシル	6.18	90.5	a	574	572
97	2-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-2H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	6.51	94.5	a	574	572
98	4-クロロ-N-[(5-[[4-(6-クロロ-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.53	96	a	550	548
99	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.85	94.3	a	584	582
100	N-[(5-[[4-(7-アザ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	4.5	97.6	a	0	514
101	1-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	5.46	95.5	a	0	0
102	1-{1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒペリジン-4-イル}-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-6-カルボキシル	5.36	97.9	a	0	0
103	N-[(5-[[4-(2-アミノ-9H-プリン-9-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	4.07	94.6	a	532	530
104	4-クロロ-N-[(5-[[4-(9H-プリン-9-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.67	98.4	a	517	515
105	N-[(5-[[4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	4.15	91.7	a	532	530
106	4-クロロ-N-[(5-[[4-(6-ニトロ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.31	67	a	0	558
107	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-ニトロ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.46	86.6	a	560	558
108	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.77	96.8	a	466	464
109	N-[(5-[[4-(1H-ヘンズイミダゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	4.43	99	a	515	513

【0156】

実施例 110: 4-クロロ-N-[(5-((4-[3-プロピルアニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド 110 の調製
4-(3-プロピルアニリノ)ピペリジントリフルオロ酢酸塩 110b

Boc-ピペリジン-4-オン (2.5 g、12.5 mmol)、及び 3-プロピルアニリン塩酸 (2.15 g、12.5 mmol)、並びに 2.1 mL DIEA を 15 mL DCE 中で 1 時間攪拌した。この溶液に酢酸 (750 μ l、12.5 mmol)、及び トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (3.72 g、17.6 mmol) を加え、そしてその溶液をアルゴン雰囲気下、一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルにより希釈し、そして 12 mL の NaOH (2 N) を加えた (pH 9-10)。その有機相を食塩水により 2 度洗浄し、そして

MgSO₄により水分除去した。その未精製物を溶出液として石油エーテル／EtOAc 7：1を用いたシリカゲルによるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。3.7 g (94%)の純粋な110aを無色固体として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.93 (t, J=7.7, 1H), 6.31-6.39 (m, 3H), 5.31 (d, J=8.2, 1H), 3.84 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.84 (d J=11.3 Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H), M/Z ESI: 319.2 (M+1)。

【0157】

10

110a (1.5 g、4.71 mmol)を20 mL CH₂Cl₂中に溶解した。5 mLのTFAを滴下で加え、そしてその溶液を3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて乾かし、そしてその油を含んだ残渣をジエチルエーテルにより沈殿し1.45 g (92%)の110bを与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.59 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.7, 1H), 6.44-6.50 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.00 (d J=11.3 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H), M/Z ESI: 219.2 (M+1)。

【0158】

20

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -ベンズアミド 110

110を2の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィーの後その主な画分をCH₂Cl₂ /シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量: 430 mg (56%)。融点: 169-170 °C。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.49-6.42 (m, 3H), 5.33 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.55 (t, J=10.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.97 (d, J=10.9 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H)。M/Z AP CI: 532.2 (M+1), 530.1 (M-1)。C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂ Calc.: C: 58.70%, H: 5.68%, N: 7.90%。Found: C: 58.55%, H: 5.67%, N: 7.93%。

30

【0159】

あるいは、110はパラレル溶液相法により合成されうる: 4 mL容Alltech (商標) 管中にて1当量のピペリジン・トリフルオロ酢酸塩を1.2 mL CH₂Cl₂ /DMF中、ポリマー結合NMM (4当量)と振り混ぜる。15分後CH₂Cl₂ /DMF中1b原液1 mL (1.2当量)を加え、そしてその反応スラリーを振り混ぜる。3時間後アミノメチル・メリフィールド樹脂 (0.4当量)を加え、そしてその反応物を一晩攪拌する。ときどき残留アミンをポリマー結合イソシアネート (0.2当量)により除去する。前記スラリーを1時間再び振り混ぜる。溶液をろ過して除き、樹脂をCH₂Cl₂により3度洗浄し、そして溶媒をSavant Speed Vac (商標) Plus吸引遠心機により中温で1時間蒸発させる。

40

【0160】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0161】

【表 7】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC クラジ ェント	Mass M+1	Mass M
111	4-クロロ-N-([5-([4-[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.4	96	a	558	556
112	4-クロロ-N-([5-([4-[3-(ジ°メチルアミノ)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	4.86	94.8	a	533	531
113	3-([1-([5-([4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ]メチル)チエン-2-イル)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)-安息香酸メチル	6.33	96.6	a	548	546
114	4-クロロ-N-([5-([4-[3-(メチルスルホニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	6.07	97.4	a	536	534
115	4-クロロ-N-([5-([4-[3-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	6.93	88.3	a	535	533
116	4-クロロ-N-([5-([4-(2-メトキシアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	5.12	96.2	a	520	518
117	3-([1-([5-([4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ]メチル)チエン-2-イル)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)ヘ°ンズ°アミト°	4.52	69	a	533	531
118	4-クロロ-N-([5-([4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.7	97.5	a	558	556
119	4-クロロ-N-([5-([4-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.55	84.8	a	667	665
120	4-クロロ-N-([5-([4-(4-クロロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	6.6	86.2	a	524	522
121	4-クロロ-N-([5-([4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.45	96.8	a	558	556
122	4-クロロ-N-([5-([4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.3	95.5	a	622	620
123	4-クロロ-N-([5-([4-[2-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	7.13	92.8	a	535	533
124	N-([5-([4-[4-(7-メチルカルボ°ニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	4.9	74	a	533	531
125	4-クロロ-N-([5-([4-[4-(1,3-ジ°チオラン-2-イル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミト°	6.2	94.2	a	594	0

【0162】

10

20

30

【表 8】

126	N-[(5- [(4- (3-クロロアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ° ンス° アミド°	6.68	97.8	a	535	533
127	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-クロロアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	7.06	93.9	a	524	522
128	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-メトキシアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.4	92	a	519	517
129	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-メチルスルホニル) アニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	6.06	91.7	a	568	566
130	N- ((5- [(4- (3- [アミノ (イミノ) メチル) アニリノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル)-4-クロロヘ° ンス° アミド°	4.3	91.4	a	532	530
131	4-クロロ-N- ((5- [(4- (3- [(2-ヒト° ロキシエチル) スルホニル) アニリノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.16	92.3	a	598	596
132	N-[(5- [(4- (2-アミノアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-クロロヘ° ンス° アミド°	4.63	78	a	506	504
133	4-クロロ-N-[(5- [(4- (2-ヒト° ロキシアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	4.47	94.3	a	506	504
134	4-クロロ-N-[(5- [(4- (4-ヒト° ロキシアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	4.3	86.8	a	506	504
135	4-クロロ-N- ((5- [(4- (3- [(トリフルオロメチル) スルホニル) アニリノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	7.1	89.1	a	590	588
136	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-トリルイジノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	4.73	85.3	a	504	502
137	4-クロロ-N- ((5- [(4- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ヒ° リジ ン-2-イル) アミノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	7.58	99	a	593	591
138	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3- (1, 3-オキサゾ° ル-5-イル) アニリノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.68	86.5	a	557	555
139	N-[(5- [(4- (3-tert-ブ° チルアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-クロロヘ° ンス° アミド°	5.77	98	a	546	544
140	4-クロロ-N-[(5- [(4- (2-ブ° ロヒ° ルアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	6.42	96.1	a	532	530
141	4-クロロ-N-[(5- [(4- [(2, 2-ジ° オキシト° -1, 3-ジ° ヒト° ロ-2-ヘ° ンゾ° チエン-5-イル) アミノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.47	95	a	580	578
142	4-クロロ-N-[(5- [(4- (2, 3-ジ° ヒト° ロ-1H-インテ° ン-5-イルアミノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.15	97.4	a	530	528
143	4-クロロ-N-[(5- [(4- (4-ブ° ロヒ° ルアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	5.49	98.7	a	532	530
144	4-クロロ-N-[(5- [(4- ((3-ニトロヒ° リジ ン-2-イル) アミノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	6.62	99.3	a	537	535
145	N-[(5- [(4- [(3-アミノヒ° リジ ン-2-イル) アミノ] ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-クロロヘ° ンス° アミド°	4.37	96.1	a	506	504
146	N-[(5- [(4- ([1, 1'-ヒ° フェニル]-3-イルアミノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-クロロヘ° ンス° アミド°	6.25	92.4	a	566	564
147	N-[(5- [(4- (3-ヘ° ンジ° ルアニリノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-クロロヘ° ンス° アミド°	7.29	96.1	a	589	587
148	4-クロロ-N-[(5- [(4- (ヒ° リミジ ン-2-イルアミノ) ヒ° リジ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ° ンス° アミド°	4.55	97.7	a	492	490

【0163】

【表 9】

149	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔4-〔モルフォリン-4-イルスルホニル〕アニリノ〕ヒ° ヘ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	6.2	96.2	a	639	637
150	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔4-〔トリフルオロメチル〕ヒ°リジン-2-イル〕 アミノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミ ド°	6.06	94.2	a	560	558
151	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-シクロヘキシル-4-ヒト°ロキシアニリノ〕ヒ°ヘ° リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	5.01	85.2	a	588	586
152	N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-〔(7°チルアミノ)スルホニル〕アニリノ〕ヒ°ヘ°リジン-1- イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	6.05	99.7	a	626	624
153	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-エチルアニリノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕スルホ ニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	4.86	98.4	a	518	516
154	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔5, 6, 7, 8-テトラヒト°ロナフタレン-1-イルアミ ノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	5.36	86.9	a	544	542
155	N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-〔アミノスルホニル〕アニリノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕スル ホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	5.57	98.9	a	0	566
156	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔キノリン-5-イルアミノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕 スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	4.57	95.8	a	541	539
157	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔キノリン-8-イルアミノ〕ヒ°ヘ°リジン-1-イル〕 スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ヘ°ンズ°アミド°	5.65	97	a	541	539

10

【0164】

実施例 158：4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-プロピルフェノキシ〕ピペリ
ジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド 158 の調製

20

4-〔〔3-プロピルフェノキシ〕ピペリジニウムトリフルオロ酢酸、158a

30 mL THF 中、Boc-4-ヒドロキシーピペリジン (1 g、4.97 mmol)、3-
プロピルフェノール (677 mg、4.97 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (1.
304 g、4.97 mmol) の溶液に 10 mL THF 中、ジエチルアゾジカルボキシレート
(866 mg、4.97 mmol) の溶液を加えた。その黄色溶液を一晩攪拌し、溶媒を蒸発さ
せて乾かし、そして未精製残渣をシリカ・ゲル (AcOEt/シクロヘキサン 1:9) に
より溶出して 880 mg (56%) の純粋な 158a を与えた。

【0165】

158a を 10 mL CH₂Cl₂ 中に溶解し、そして 2 mL TFA を加えた。3 時間後
反応混合物を蒸発させて乾かし、そして残留油をジエチルエーテルにより沈殿して 800
mg (92%) の純粋な TFA 塩 158a を与えた：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8
.42 (b, m, 2H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (m, 3H
) , 4.47 (m, 1H), 3.20-2.80 (b, m, 4H), 2.46 (m, 2H
) , 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.74 (t,
J = 7.3 Hz, 3H)。

30

【0166】

4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔〔3-プロピルフェノキシ〕ピペリジン-1-イル
〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-ベンズアミド 158

158 を 2 の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィー後
その主な画分を CH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量：24 mg (88%)。
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.
50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 3H), 4.68 (d, J =
5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.87 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H),
2.00 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。M/Z APCL: 533.2 (M+1), 531.1 (M-1)。

40

50

【0167】

プロトコール # 2

実施例 159: 4-クロロ-N-{[5-({4-[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)チエン-2-イル]メチル}-ベンズアミド 159 の調製

撹拌した、CHCl₃ (2 mL) 中、1 (36 mg、0.09 mmol)、及び iPr₂NEt (32 μl、0.189 mmol) の溶液に [(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]クロライド (15 mg、0.09 mmol) を加えた。4 時間後その反応混合物を HCl (1 N) 及び飽和 NaCl 溶液により洗浄し、そして MgSO₄ により水分除去した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を溶出液として AcOEt/MeOH 1% を用いてシリカ・ゲルを通してろ過して白色固体として 159 を与えた (10 mg、20%)。M/Z APCL: 531.2 (M+1), 529.1 (M-1)。分析用 HPLC: 保持時間 = 6.18 分 (方法 a)。

10

【0168】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0169】

【表 10】

実施例	化合物名	HPLC 保持時間	純度	HPLC グラジエント	Mass M+1	Mass M
160	4-クロロ-N-([5-([4-(4-ニトロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.75	96	b	549	547
161	N-([5-([4-(4-ベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)-4-クロロベンズアミド		85	b	504	502
162	4-クロロ-N-([5-([4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		98	b	572	570
163	4-クロロ-N-([5-([4-(4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		93	b	547	545
164	4-クロロ-N-([5-([4-(2-フルオロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		98	b	522	520
165	4-クロロ-N-([5-([4-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		96	b	540	538
166	4-クロロ-N-([5-([4-(3-フルオロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		93	b	522	520
167	4-クロロ-N-([5-([4-(2-ナフトイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.6	90	b	554	552
168	4-クロロ-N-([5-([4-(1-ナフトイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.44	93	b	554	552
169	4-クロロ-N-([5-([4-(2-ニトロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.26	87	b	549	547
170	4-クロロ-N-([5-([4-(ヒリゾノ-3-イルカルボニル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	9.17	84	b	505	503
171	N-([5-([4-(2,1,3-ベンゾキザゾール-5-イルカルボニル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)-4-クロロベンズアミド	12.75	99	b	546	544
172	4-クロロ-N-([5-([4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.84	90	b	540	538
173	4-クロロ-N-([5-([4-(2,4,6-トリフルオロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.06	89	b	558	556
174	4-クロロ-N-([5-([4-(2,6-ジクロロベンゾイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.19	95	b	574	572
175	4-クロロ-N-([5-([4-(4-ヘptaノイル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	6.35	99.4	a	512	510
176	4-クロロ-N-([5-([4-(キノリン-8-イルスルホニル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	5.86	93.6	a	591	589

20

30

40

50

【0170】

プロトコール#3

実施例177：4-ニトロ-N-（{5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ}-ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル}メチル)-ベンズアミド177の調製

{[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]メチル}チオフエン-2-スルホニル・クロライド177a

100mLのクロロホルム中、2-アミノメチルチオフエン（10.6mL、103mmol）、及びピリジン（9.1mL、104mmol）の溶液に0℃でCH₂Cl₂中、3-ニトロベンゾイルクロライド（19.2g、103mmol）の溶液を加えた。その反応物を1時間で室温まで暖め、そしてさらに3時間攪拌した。水を3-ニトロ-N-（チエン-2-イルメチル）ベンズアミド（10.1g）沈殿する間に加えた。その固体をろ過し、そして水により洗浄した。残留する有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄により水分除去し、そして蒸発させて乾かし、補足的な3-ニトロ-N-（チエン-2-イルメチル）ベンズアミド（15.2g）を与えた。全体の収量は25.3g（99.9%）であった。さらに精製することなく3-ニトロ-N-（チエン-2-イルメチル）ベンズアミドを次のステップに使用した。

【0171】

クロロスルホン酸（5.62mL、84mmol）を20mL CH₂Cl₂中に溶解し、そして激しく攪拌しながら100mL CH₂Cl₂中、3-ニトロ-N-（チエン-2-イルメチル）ベンズアミド（11.0g、42mmol）の溶液に加えた。粘着性の固体が形成され、そして反応混合物を3時間攪拌した。その反応物を氷により冷やし、そして氷冷NaHCO₃溶液をpH8.5に達するまで加えた。水層をCH₂Cl₂により2度洗浄した。固体が形成されている間にテトラブチルアンモニウムヒドロキシド（水中40%）（32mL、50mmol）を水層に加えた。沈殿をCH₂Cl₂中で析出させ、そして水層をCH₂Cl₂により3度洗浄した。混合性の有機層をMgSO₄により水分除去し、そして蒸発させて乾かしてテトラブチルアンモニウム5-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]メチル}チオフエン-2-スルホネート（24g、97%）のわずかに色付いた泡を与えた。NMRスペクトルは純粋な化合物を示し、それを以下の塩素化ステップに使用した。

【0172】

50mL CH₂Cl₂中、テトラブチルアンモニウム5-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]メチル}チオフエン-2-スルホネート（2.0g、3.4mmol）の溶液に10mL CH₂Cl₂中に溶解したトリホスゲン（800mg、2.7mmol、2.3当量）を加えた。この反応混合物にDMF（0.1mL、1.4mmol）を10分間で滴下に加え、その間気体の産生を観察した。その気体を反応フラスコの出口で2N NaOH溶液によりトラップした。前記反応混合物を3時間攪拌し、そして未精製物を溶出液としてEtOAc／ヘキサン1：2を用いてシリカ・ゲルを通して直接ろ過した。シクロヘキサン／CH₂Cl₂から再結晶化した有機固体を単離することができた。177a（730mg、60%）を無色の針状として得た。¹H NMR（CDCl₃）δ8.83（t, J=1.5Hz, 1H）, 8.35（t, J=7.5Hz, 1H）, 7.76（t, J=4.1Hz, 1H）, 7.70-7.58（m, 3H）, 7.52-7.40（m, 2H）, 7.05（t, J=3.8Hz, 1H）。

【0173】

3-ニトロ-N-（{5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ}-ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル}メチル)ベンズアミド177

CH₂Cl₂（30mL）中、スルホニル・クロライド177a（573mg、1.58mmol）、4-（3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルアミノ）-ピペリジン（490mg、1.58mmol）、及びEt₃N（330μl、2.38mmol）の懸濁液を23℃で3時間攪拌し、その結果その懸濁液が透明な溶液となった。標準的な操作（HCl 1N

10

20

30

40

50

；食塩水； MgSO_4 ）は黄色の泡として未精製産物を与えた。これを DMSO （1 mL）、及び CH_3CN （3 mL）中に溶解し、そして逆相調製用 HPLC （ C8 、グラジエント $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 60:40→0:100を40分間で、保持時間＝20分）にかけた。所望の画分の凍結乾燥は、淡い黄色粉末として667 mg（67%）の表題のスルホンアミドを与えた： ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.69（t, $J=5.8$ Hz, 1 H），8.72（t, $J=1.9$ Hz, 1 H），8.41（dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1 H），8.34（d, $J=7.9$ Hz, 1 H），7.81（t, $J=8.1$ Hz, 1 H），7.50（d, $J=3.8$ Hz, 1 H），7.45（t, $J=7.9$ Hz, 1 H），7.23（d, $J=3.8$ Hz, 1 H），7.15–7.11（m, 3 H），6.52（d, $J=7.9$ Hz, 1 H），4.73（d, $J=5.7$ Hz, 2 H），3.57–3.42（br. d, $J=11.7$ Hz, 2 H），3.52–3.33（m, 1 H），2.62（t, $J=10.4$ Hz, 2 H），2.00–1.90（br. d, $J=10.6$ Hz），1.43（qd, $J=10.2, 3$ Hz, 2 H）。 ^{13}C NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 164.66（s, $\text{C}=\text{O}$ ），150.51（s），149.32（s），148.20（s），135.30（s），134.22（s），134.11（d），132.98（d），131.49（d），130.67（d），130.44（s），127.00（d），126.60（d），122.38（d），120.41（d），119.81（q, $J=326$ Hz, CF_3 ），116.72（d），112.79（d），47.43（d），45.15（t），38.58（t），30.66（t）。 M/Z APCI: 633（ $\text{M}+1$ ），631（ $\text{M}-1$ ）。分析用 HPLC : R. t = 6.41分（方法a）。 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3\text{Ca}$ calc.: C: 45.56%, H: 3.66%, N: 8.86%. Found: C: 45.30%, H: 3.73%, N: 8.85%。

【0174】

ここに記載した一連の操作において、最初に用いた3-ニトロベンゾイル・クロライドを、（これだけに制限されることなく）：4-ニトロベンゾイル、4-クロロベンゾイル・クロライド、3-メトキシベンゾイル・クロライド、トリフルオロ無水酢酸を含む他のアシル化剤により置き換えることができた。

【0175】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0176】

【表11】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC ケラシ ェント	Mass M+1	Mass M
178	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンゾイルアミド	5.62	63.1	a	527	525
179	4-ニトロ-N-[(5-[[4-(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンゾイルアミド	6.77	87.3	a	633	631
180	N-[(5-[[4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンゾイルアミド	6.3	92.7	a	550	548
181	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンゾイルアミド	5.6	77.3	a	527	525
182	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンゾイルアミド	5.62	63.1	a	527	525
183	4-ニトロ-N-[(5-[[4-(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンゾイルアミド	6.77	87.3	a	633	631
184	N-[(5-[[4-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンゾイルアミド	6.3	92.7	a	550	548

【0177】

【表 1 2】

185	N-[(5- ([4- (1H-1, 2, 3-ヘソ ⁺ トリアゾ ⁻ ル-1-イル) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 6	77. 3	a	527	525
186	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-メトキシアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 86	88. 3	a	533	531
187	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-(トリフルオロメチル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	7. 03	91	a	568	566
188	N-[(5- ([4- (3-(ジ ⁺ メチルアミノ) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 2	97. 5	a	544	542
189	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-(メチルスルホニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 71	91. 4	a	579	0
190	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-(メチルスルホニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 64	92. 2	a	547	0
191	N-[(5- ([4- (3-(アミルスルホニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 32	63	a	580	0
192	3-[(1- ([5- ([3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ イミノ) メチル]-チエン-2-イル) スルホニル)-ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-4-イル) アミノ] 安息香酸メチル	5. 89	88. 3	a	559	557
193	N-[(5- ([4- (3-(アミノカルボ ⁻ ニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 44	65. 2	a	0	542
194	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-ニトロアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 53	88. 4	a	546	544
195	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (2-メトキシアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 71	86. 1	a	532	530
196	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (2-(トリフルオロメチル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	7. 23	94. 5	a	569	567
197	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (2-ニトロアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 68	91. 4	a	546	544
198	N-[(5- ([4- (4-クロロアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 12	94. 7	a	535	533
199	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (4-(トリフルオロメチル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	7. 09	91. 3	a	569	567
200	3-ニトロ-N-[(5- ([4- (4-(トリフルオロメチル) スルホニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 92	92. 4	a	633	631
201	N-[(5- ([4- (4-(アミノカルボ ⁻ ニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 91	61. 1	a	544	542
202	N-[(5- ([4- (3-プロピルアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-3-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 44	81. 3	a	543	541
203	N-[(5- ([4- (3-クロロアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 18	92. 5	a	535	533
204	4-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-メトキシアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 01	97	a	531	529
205	4-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-(トリフルオロメチル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	6. 98	97. 1	a	569	567
206	N-[(5- ([4- (3-(ジ ⁺ メチルアミノ) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]-4-ニトロヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	4. 23	89. 7	a	544	542
207	4-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-プロピルアニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 44	97. 5	a	543	541
208	4-ニトロ-N-[(5- ([4- (3-(メチルスルホニル) アニリノ) ヒ ⁺ ヘ ⁺ リジ ⁻ ン-1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル]ヘ ⁺ ンズ ⁺ アミド ⁺	5. 36	92. 1	a	579	577

【表 13】

209	4-ニトロ-N-([5-([4-[3-(メチルスルファニル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	5.29	90.1	a	547	545
210	N-([5-([4-[3-(アミノスルホニル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.96	90.8	a	580	578
211	3-([1-([5-([4-ニトロヘ°ンズ'イル)アミノ]メチル)-チエン-2-イル)スルホニル)ヒ°リジ'ン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル	5.5	99	a	559	557
212	3-([1-([5-([4-ニトロヘ°ンズ'イル)アミノ]メチル)チエン-2-イル)スルホニル)ヒ°リジ'ン-4-イル)アミノ]ヘ°ンズ'アミド'	4.4	87	a	544	542
213	4-ニトロ-N-([5-([4-[3-ニトロアニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.13	86.3	a	546	544
214	4-ニトロ-N-([5-([4-(2-メトキシアニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	4.4	97.8	a	531	529
215	4-ニトロ-N-([5-([4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.76	97.7	a	569	567
216	4-ニトロ-N-([5-([4-[2-ニトロアニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.66	99.5	a	546	544
217	N-([5-([4-(4-クロロアニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	6.11	99	a	535	533
218	4-ニトロ-N-([5-([4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.62	94.7	a	569	567
219	4-ニトロ-N-([5-([4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.48	96.8	a	633	631
220	N-([5-([4-[4-(アミカカルホニル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.92	96.7	a	543	541
221	N-([5-([4-[4-(1,3-ジ'チオラン-2-イル)アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	5.41	92.4	a	605	603
222	N-([5-([4-[3-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.24	90.4	a	543	541
223	N-([5-([4-[3-[(2-ヒド°ロキシエチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ'アミド'	5.22	94.7	a	610	608
224	N-([5-([4-[アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.35	87.9	a	501	499
225	N-([5-([4-[3-[(2-ヒド°ロキシエチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.91	94	a	610	608
226	N-([5-([4-[アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.34	94.4	a	501	499
227	N-([5-([4-[3-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ'アミド'	4.23	90.8	a	543	541
228	3-ニトロ-N-([5-([4-[3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	7.23	88	a	601	599
229	4-ニトロ-N-([5-([4-[3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	7.28	90.4	a	601	599
230	3-ニトロ-N-([5-([4-[3-ニトロヒ°リジ'ン-2-イル)アミノ]ヒ°リジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ'アミド'	6.35	95.8	a	547	545

【0179】

【表 1 4】

231	N-[(5-([4-([2, 2-ジ ^o キソト ^o -1, 3-ジ ^o ヒト ^o ロ-2-ヘ ^o ソ ^o チエ ^o ン-5-イル)アミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 18	94. 5	a	591	589
232	N-[(5-([4-([2, 3-ジ ^o ヒト ^o ロ-1H-インデ ^o ン-5-イルアミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	4. 88	92	a	541	539
233	3-ニトロ-N-[(5-([4-([2-フ ^o ロビ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	6. 14	90. 2	a	543	541
234	3-ニトロ-N-[(5-([4-([4-フ ^o ロビ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 23	93. 2	a	543	541
235	N-[(5-([4-([3-tert-ブ ^o チルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 5	94. 4	a	557	555
236	3-ニトロ-N-[(5-([4-([3-(1, 3-オキサゾ ^o ール-5-イル)アニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 44	91. 1	a	568	566
237	3-ニトロ-N-[(5-([4-([2-フェニルエチル]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	7. 36	97. 5	a	514	512
238	N-[(5-([4-([3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル)アミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	7. 27	90. 3	a	604	602
239	N-[(5-([4-([1, 1'-ビ ^o フェニル]-3-イルアミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 97	82. 3	a	577	575
240	N-[(5-([4-([3-ヘ ^o ンジ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 86	69	a	591	589
241	3-ニトロ-N-[(5-([4-([3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 92	96. 4	a	650	648
242	3-ニトロ-N-[(5-([4-([3-フ ^o ロビ ^o ルフェノキシ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	7. 56	75	a	544	542
243	4-ニトロ-N-[(5-([4-([ヒ ^o リミジ ^o ン-2-イルアミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	4. 28	92	a	503	501
244	N-[(5-([4-([3-アミノ]ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル)アミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	4. 06	90	a	517	515
245	4-ニトロ-N-[(5-([4-([3-ニトロ]ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル)アミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	6. 31	94. 3	a	547	545
246	N-[(5-([4-([2, 3-ジ ^o ヒト ^o ロ-1H-インデ ^o ン-5-イルアミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	4. 92	89. 9	a	541	539
247	4-ニトロ-N-[(5-([4-([2-フ ^o ロビ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	6. 17	93. 9	a	543	541
248	4-ニトロ-N-[(5-([4-([4-フ ^o ロビ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 27	93. 8	a	543	541
249	N-[(5-([4-([3-tert-ブ ^o チルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 54	92. 7	a	557	555
250	4-ニトロ-N-[(5-([4-([3-(1, 3-オキサゾ ^o ール-5-イル)アニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 43	94. 3	a	568	566
251	4-ニトロ-N-[(5-([4-([2-フェニルエチル]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]ヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	7. 32	97. 9	a	514	512
252	N-[(5-([4-([3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル)アミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	7. 29	86. 1	a	604	602
253	N-[(5-([4-([1, 1'-ビ ^o フェニル]-3-イルアミノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	6	85. 2	a	577	575
254	N-[(5-([4-([3-ヘ ^o ンジ ^o ルアニリノ]ヒ ^o ヘ ^o リジ ^o ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ ^o ンズ ^o アミド ^o	5. 9	90. 4	a	591	589

【 0 1 8 0 】

【表 15】

255	4-ニトロ-N-[[5-([4-[3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.95	95.5	a	650	648
256	N-[[5-([4-(2-アミノアニリノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	4.37	75.6	a	516	514
257	3-ニトロ-N-[[5-([4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.24	89.1	a	503	501
258	N-[[5-([4-[3-アミノピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	4.03	80	a	517	515
259	N-[[5-([4-(2-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.66	96.8	a	690	988
259	5-[[3-(メトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-2-[[4-[3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チオフェン-3-カルボキシル酸エチル	6.66	96.8	a	690	988
260	3-ニトロ-N-[[5-([4-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.41	99.3	a	529	527
261	3-ニトロ-N-[[5-([4-[(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.78	99.3	a	571	569
262	N-[[5-([4-(3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	4.78	81	a	599	597
263	N-[[5-([4-[3-[(7-フルアミノ)スルホニル]アニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	5.8	99.4	a	636	634
264	N-[[5-([4-(3-エチルアニリノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	4.64	97.6	a	529	527
265	3-ニトロ-N-[[5-([4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフサレン-1-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.13	88.5	a	555	553
266	4-ニトロ-N-[[5-([4-(3-プロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.57	75.8	a	544	542
267	N-[[5-([4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	6.33	97.7	a	550	553

10

20

【0181】

プロトコール # 4

実施例 268: N-[[5-([4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド 268 の調製

{[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル}チオフェン-2-スルホニル・クロライド 268a

表題のスルホニルクロライドを合成プロトコール # 3 (実施例 177) に従って調製した。溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1:1 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーの後主な画分を CH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化して 17.5 g の純粋な 268a を与えた。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.70-7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

40

【0182】

N-[[5-([4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド、268

268 を 2 の調製に適用した一般的な手順プロトコールを用いて調製し、そして無色固体として 98% の収率 (62 mg) で単離できた。M/Z APCL: 535 (M+1), 533 (M-1)。分析用 HPLC: 保持時間 = 6.22 分 (方法 a)。

【0183】

実施例 269: 2-ヒドロキシ-N-([5-([4-([3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-ベンズアミド 269 の調製

50

ジアリル-チオフェン-2-イルメチルアミン 269a

CH_2Cl_2 (1 l) 中、2-アミノメチル-チオフェン (51.4 g、956 mmol)、及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (140 g、1081 mmol) の溶液をコンデンサー、及び効率的な磁気を用いた攪拌の仕組みを備える 3 l 容フラスコに移す。アリル臭素 (115.7 g、454 mmol) を加えた結果このわずかな放熱反応は、2 時間後に自然に還流温度に達した。その混合物を一晩 (16 時間) 攪拌し、洗浄し (NaHCO_3 飽和; 食塩水)、水分除去し (MgSO_4)、そして濃縮した。得られた油をシリカ・ゲル (EtOAc :ヘキサン 1:4) でろ過した。そのろ液を濃縮し、そしてろ過をくり返して褐色-黄色の油として 70.3 g (80%) の表題のジアリルアミンを与え、NMR により浄化した: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (br. d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.98 (br. dd, $J=5.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.99-5.86 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.16 (dd, $J=6.3, 0.9$ Hz, 4H)。

10

【0184】

5-ジアリルアミノメチル-チオフェン-2-スルホニル・クロライド 269b

Et_2O 中、アリル保護チオフェン 269a (6.2 g、32.1 mmol) 溶液をアセトン/ドライアイス浴の手法により -70°C まで冷やした。ペンタン中、 $t\text{-BuLi}$ 溶液 (21.38 mL、1.5 M、32.1 mmol) を 2 分間で加えることで内部温度はすぐに -50°C で上昇し、そして前記混合物はオレンジ色に変化した。10 分後、 SO_2 を 2 分間バブリングし、それが厚い沈殿の即座の形成を導いた。前記反応物を 0°C まで到達させて、そして THF (20 mL) 中、NCS (4.63 g、32.1 mmol) の懸濁液を加えることで、そのスラリーは紫色に変化した。室温で 45 分後、その混合物を EtOAc により溶出する SiO_2 でろ過した。蒸発、 EtOAc :ヘキサン 1:5 による希釈、及び SiO_2 でのろ過が、淡褐色の油として 5.0 g (53%) の表題のスルホニル・クロライド 269b を与え、それをさらなる精製なしに使用した。

20

【0185】

N, N'-ジアリル-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -チエン-2-イル} メチル) アミノ 269c

CH_2Cl_2 (20 mL) 中、4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン (731 mg、2.37 mmol)、及び Et_3N (0.5 mL、3.58 mmol) の溶液を 23°C でジアリルアミノ・スルホニル・クロライド 269b により処理した。厚い沈殿が 5 分以内に現れ、そして (たとえ時間内に終了していなくても) その混合物を一晩攪拌した。 CH_2Cl_2 (50 mL) による希釈、洗浄 (H_2O ; 食塩水)、水分除去 (MgSO_4)、及び蒸発が未精製産物を与え、それをシリカ・ゲル (AcOEt :シクロヘキサン 1:1) でろ過して 1.15 g (86%) の表題のビスアリルアミンを与えた。そしてそれをさらなる精製なしに次のステップに使用した。

30

【0186】

2-ヒドロキシ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド 269

40

CH_2Cl_2 (20 mL) 中、ビスアリルアミン 269c (1.15 g、2.04 mmol)、N, N'-ジメチルバルビツール酸 (NDMBA, 637 mg、4.08 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110 mg、0.096 mmol) の溶液を 10 分間のアルゴンのバブリングにより脱気した。その反応物を 23°C で週末の間 (3 日間) 攪拌し、濃縮し、DMF (12 mL) により希釈し、そしてサリチル酸 (290 mg、2.10 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt , 283 mg、2.10 mmol)、及び N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC, 402 mg、2.10 mmol) により 23°C で 24 時間処理した。 EtOAc による希釈、洗浄 (H_2O 、飽和 NaHCO_3 、食塩水)、水分除去 (MgSO_4)、及び蒸発が未精製の 3-ヒドロキシベンズアミ

50

ドを与えた。逆相調製用HPLC (C8、H₂O : CH₃CN 60 : 40 → 0 : 100) を40分間で、保持時間 = 23分) 及び凍結乾燥による精製が白色粉末として466mg (269cから38%) の表題の3-ヒドロキシベンズアミドを与えた: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 9.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57-3.47 (br. d, J = 12.1, 2H), 3.52-3.35 (br. m., 1H), 2.62 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 1.2H、残留CH₃CN), 2.02-1.92 (br. d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.47 (qd, J = 11.2, 3.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167.52 (s, C=O), 158.36 (s), 148.98 (s), 147.85 (s), 132.83 (d), 132.74 (s), 131.47 (d), 130.00 (d), 128.98 (s), 127.09 (d), 125.52 (d), 124.83 (s), 118.92 (q, 残留CH₃CN), 118.34 (q, J = 32.6 Hz, CF₃), 117.75 (d), 116.24 (d), 115.23 (d), 114.19 (q), 111.33 (d), 45.93 (d), 43.66 (t), 36.66 (t), 29.18 (t), 0.00 (s, 残留CH₃CN). M/Z APCL: 604 (M+1), 602 (M-1). 分析用HPLC: 保持時間 = 6.60分 (方法a).
 C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃ · 0.3 CH₃CN · 1.0 H₂O Calc.: C: 47.53%, H: 4.36%, N: 7.44%. Found: C: 47.41%, H: 4.09%, N: 7.49%.

10

20

【0187】

このプロトコールにおいて、(これだけに制限されることなく): 4-クロロ安息香酸、4-ニトロ安息香酸、3-ニトロ安息香酸、3-メトキシ安息香酸、5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、2-ヒドロキシニコチン酸、2-メルカプトニコチン酸、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、2-ピコリン酸を含む他のカルボン酸により置き換えられることができた。

30

【0188】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0189】

【表 16】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC クラシ メント	Mass M+1	Mass M
270	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒ°ヘリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシヘ°ンズ°アミト°	5.55	91.6	a	512	510
271	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒ°ヘリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-2-ヒト°ロキシヘ°ンズ°アミト°	5.6	89.4	a	498	496
272	N-[[5-([4-(1, 3-ジ°チオラン-2-イル)アニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミト°	5.74	88.1	a	605	603
273	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-メトキシアニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	4.58	88.6	a	516	514
274	3-メトキシ-N-[[5-([4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	6.5	97.5	a	554	552
275	N-[[5-([4-(3-(ジ°メチルアミノ)アニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシヘ°ンズ°アミト°	4.4	83.1	a	530	528
276	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-フ°ロピ°ルアニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	5.29	93.3	a	528	526
277	3-メトキシ-N-[[5-([4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	5.59	95.7	a	564	562
278	3-メトキシ-N-[[5-([4-(3-(メチルスルファニル)アニリノ]ヒ°ヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	5.5	97	a	532	530

10

20

【0190】

【表 17】

279	N-[[5-([4-[3-(アミノスルホニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.2	93.8	a	565	563
280	3-([1-([5-([3-メトキシベンゾイル)アミノ]-メチル)チエン-2-イル)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ安息香酸メチル	5.76	96.8	a	544	542
281	N-[[5-([4-[3-(アミノカルボニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.08	95.4	a	529	527
282	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(2-メトキシアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.58	90.2	a	516	514
283	N-([5-([4-[3-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	6.44	89.3	a	531	529
284	3-メトキシ-N-[[5-([4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.15	96.9	a	554	552
285	N-([5-([4-[2-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	6.59	95.2	a	531	529
286	N-[[5-([4-[4-(アミノカルボニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.57	95.2	a	529	0
287	N-[[5-([4-[4-(1,3-ジチオラソ-2-イル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.64	96.6	a	599	597
288	N-([5-([4-[3-クロロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	6.57	97.7	a	520	518
289	N-([5-([4-[4-クロロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	6.86	100	a	520	518
290	3-メトキシ-N-([5-([4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.88	98	a	618	616
291	N-([5-([4-[3-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	4.18	91.3	a	528	526
292	N-([5-([4-[3-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	5.11	92.2	a	594	592
293	3-メトキシ-N-([5-([4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.55	88.1	a	618	616
294	N-([5-([4-アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.52	88.5	a	486	484
295	3-メトキシ-N-([5-([4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.54	92.9	a	586	584
296	N-([5-([4-[4-ヒドロキシアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	3.98	88	a	502	500
297	3-ニトロ-N-([5-([4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.23	88	a	601	599
298	4-ニトロ-N-([5-([4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.28	90.4	a	601	599
299	N-([5-([4-[2-ヒドロキシアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)-3-メトキシベンズアミド	4.12	89.8	a	502	500
300	3-メトキシ-N-([5-([4-[ヒ°リジン-2-イルアミノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.15	92.7	a	488	486

【0191】

【表 18】

301	N-〔5-〔4-〔3-アミノヒ°リジン-2-イル〕アミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	3.96	93.1	a	502	500
302	N-〔5-〔4-〔3-ニトロヒ°リジン-2-イル〕アミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	6.22	100	a	532	530
303	N-〔5-〔4-〔2,2-ジ°オキシト°-1,3-ジ°ヒト°ロ-2-ヘ°ンゾ°チエン-5-イル〕アミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	5.04	98.5	a	576	574
304	N-〔5-〔4-〔2,3-ジ°ヒト°ロ-1H-インデ°ン-5-イルアミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	4.81	97.1	a	526	524
305	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔2-フ°ロヒ°ルアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.99	99	a	528	526
306	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔4-フ°ロヒ°ルアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.15	97.9	a	528	526
307	N-〔5-〔4-〔3-tert-ブ°チルアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	5.41	98.9	a	542	540
308	N-〔5-〔4-〔3-クロロ-5-〔トリフルオロメチル〕ヒ°リジン-2-イル〕アミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	7.23	96.1	a	589	587
309	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔3-〔1,3-オキサゾ°-ル-5-イル〕アニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.25	94.9	a	553	551
310	N-〔5-〔4-〔1,1'-ヒ°フェニル〕-3-イルアミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	5.82	97.1	a	562	560
311	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔3-フ°ロヒ°ルフェニル〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	7.55	78.7	a	529	527
312	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔3-〔モルフォリン-4-イルスルホニル〕アニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.85	96.9	a	635	633
313	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔2-フェニルエチル〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	7.2	98.3	a	499	497
314	N-〔5-〔4-〔3-ヘ°ンゾ°ルアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	5.77	97.6	a	576	574
315	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔3-フェニルフ°ロヒ°ル〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	4.33	99.7	a	514	512
316	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔4-〔トリフルオロメチル〕ヒ°リジン-2-イル〕アミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.69	100	a	556	554
317	N-〔5-〔4-〔3-シクロヘキシル-4-ヒト°ロキシアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	4.76	91.7	a	584	582
318	N-〔5-〔4-〔3-〔フ°チルアミノ〕スルホニル〕アニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	5.77	99.3	a	621	619
319	N-〔5-〔4-〔3-エチルアニリノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-3-メトキシベンズ°アミド°	4.54	94.4	a	514	512
320	3-メトキシ-N-〔5-〔4-〔5,6,7,8-テトラヒト°ロナフタレン-1-イルアミノ〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズ°アミド°	5.02	88.2	a	540	538
321	N-〔5-〔4-〔1H-1,2,3-ヘ°ンゾ°トリアゾ°-ル-1-イル〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-5-ニトロ-1H-ヒ°ラゾ°-ル-3-カルボ°キシアミド°	5.12	96.2	a	517	515
322	N-〔5-〔4-〔1H-1,2,3-ヘ°ンゾ°トリアゾ°-ル-1-イル〕ヒ°ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-2-オキソ-1,2-ジ°ヒト°ロヒ°リジン-3-カルボ°キシアミド°	4.15	93	a	499	497

【0192】

【表 19】

323	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシアミド	4.43	85.8	a	515	513
324	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3, 4-ジヒドロキシベンゾアミド	4.62	89.1	a	514	512
325	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキシアミド	5.22	98.9	a	483	481

10

【0193】

実施例 326: N-[(5-[[4-(ヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド 326 の調製

N, N-ジアリル-N-[(5-[[4-(ヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]アミン 326 a

10 mL CH_2Cl_2 中、4-ヒドロキシピペリジン (190 mg、1.88 mmol)、及び DIEA (0.87 mL、5.13 mmol) の溶液に熱 DCE 中、5-([1-(4-クロロフェニル)-メタノイル]-アミノ)-メチル)-チオフェン-2-スルホニル・クロライド 1b (500 mg、1.71 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を 4 時間撹拌した。100 mL EtOAc を加え、過剰のアミンを HCl (1 N) による抽出により除去した。そのスルホンアミド中間体をいずれのさらなる精製もなしに、300 mg (0.84 mmol) をアルゴン雰囲気下、無水 DMF 中への溶解に使用した。NaH (60 mg、パラフィン油中 50%、1.01 mmol) を固体に加えた。その反応物の色がオレンジ色に変化した。その反応混合物をガスの発生が観察されなくなるまでの間 15 分間撹拌した。1 mL DMF 中に溶解したヨードヘキサン (356 mg、1.68 mmol) を先の溶液に加えて、そしてその反応混合物を一晩 70 °C で加熱した。DMF を蒸発させて乾かし、そして未精製物を CH_2Cl_2 中に取り出した。有機層を水により 2 度洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 3:1 を用いたシリカ・ゲルで精製し、無色の油として 210 mg (59%) の純粋な 326 a を得た。

20

30

【0194】

N-[(5-[[4-(ヘキシルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド 326

326 a (134 mg、0.3 mmol)、1, 3-ジメチルバルビツール酸 (94 mg、0.6 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (12 mg、0.01 mmol) の溶液を 3 mL CH_2Cl_2 中アルゴン雰囲気下で撹拌した。引き続いてその反応物を全ての開始物質が存在しなくなるまで HPLC にかけた。未精物を蒸発させて乾かし、そして無水 THF 中に取り出した。この溶液に DIEA (230 μL 、1.5 mmol)、及び 3-アニソイルクロライド (51 mg、0.3 mmol) を加えた。その反応物を 3 時間撹拌し、EtOAc を加え、そしてその有機層を飽和 NaHCO_3 、HCl (0.1 N)、及び食塩水により抽出した。その無水溶液を蒸発させ、そして溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 7:3 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。326 を油として得た (54 mg、37%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.25 (m, 4 H), 7.15-7.05 (m, 2 H), 6.60 (m, 1 H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.35 (d, J = 6.6, 2 H), 3.35-3.23 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.70-1.50 (m, 5 H), 1.30-1.20 (m, 8 H), 0.87 (t, J = 6.8, 3 H), M/Z AP CI: 495.2 ($M+1$)。

40

【0195】

50

実施例 3 2 7 : N- ({ 5 - [(4 - ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) - 3-メトキシベンズアミド 3 2 7 の調製

メチル-1- ({ 5 - [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル } スルホニル) ピペリジン-4-カルボキシレート 3 2 7 a

5-ジアリルアミノメチル-チオフエン-2-スルホニル・クロライド 2 2 9 b (2 7 0 mg、1. 8 8 mmol)、及び D I E A (0. 8 8 mL、5. 1 3 mmol) を 1 0 mL クロロホルム中に溶解した。この溶液を 1 mL クロロホルム中、メチルisonipecotレート (2 6 9 mg、1. 8 8 mmol) に加えた。その反応物を 3 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 により希釈し、そして HCl (0. 1 N)、飽和 NaHCO_3 、及び食塩水により抽出した。その有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。未精製物を溶出液としてシクロヘキサン / EtOAc 1 : 1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、無色の油として 4 4 0 mg (6 5 %) の 3 2 7 a を得た : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7. 3 0 (d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 6. 8 3 (d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 5. 7 8 (m, 2 H), 5. 1 8 (m, 4 H), 3. 7 0 (s, 2 H), 3. 5 2 (m, 6 H), 3. 0 7 (m, 4 H), 2. 5 0 (m, 2 H), 2. 2 5 (m, 1 H), 1. 9 3 (m, 2 H), 1. 8 4 (m, 2 H). M/Z A P C I : 3 9 9. 2 ($M+1$)。

10

【 0 1 9 6 】

1- ({ 5 - [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル } スルホニル) - N-メトキシ-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 3 2 7 b

20

3 2 7 a (3 9 0 mg、1 mmol)、及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (1 4 8 mg、1. 5 2 mmol) を THF 中、イソプロピルマグネシウム・クロライド (2 M、1. 6 5 mL、3. 2 3 mmol) をゆっくりと加えている間、無水 THF 中、 -20°C で攪拌した。その反応混合物を 3 0 分間で室温まで暖め、引き続き室温で 3 0 分間さらに攪拌した。前記反応物をアンモニウムクロライド溶液 (2 0 %) によりクエンチした。その水層を t -ブチルメチルエーテルにより抽出し、そしてそれを合わせた有機層を食塩水により洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてシクロヘキサン / EtOAc 1 : 1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。3 2 7 b (3 8 0 mg、9 0 %) を無色の固体として得た : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 5 3 (d, $J = 3. 7 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 1 6 (d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 5. 8 9 (m, 2 H), 5. 2 4 (m, 4 H), 3. 8 6 (s, 2 H), 3. 6 2 (m, 5 H), 3. 1 5 (m, 7 H), 2. 7 4 (m, 1 H), 2. 5 0 (m, 2 H), 2. 2 5 (m, 2 H), 1. 8 4 (m, 2 H), 1. 6 3 (m, 2 H). M/Z A P C I : 4 2 8. 1 ($M+1$)。

30

【 0 1 9 7 】

1- [1- ({ 5 - [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル } スルホニル) ピペリジン-4-イル] ヘプタン-1-オン 3 2 7 c

3 2 7 b (3 7 6 mg、0. 8 8 mmol) を無水 THF 中に溶解し、そして -20°C まで冷やした。この溶液にヘキシルリチウム (ヘキサン中 2 M) (2. 4 6 mL、6. 2 mmol) を -20°C で滴下して加えた。この反応物を 3 時間で室温まで暖め、そして 1 0 0 mL HCl / EtOH (5 %) に注ぎ入れた。水層を CH_2Cl_2 により抽出し、そしてそれを合わせた有機層を NaOH (2 N)、及び食塩水により洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精物を溶出液としてシクロヘキサン / EtOH 4 : 1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、茶色がかった油として 1 8 6 mg (4 7 %) の 3 2 7 c を得た : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7. 4 0 (d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 2 5 (d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 5. 9 5 (m, 2 H), 5. 5 0 (m, 4 H), 4. 3 2 (s, 2 H), 3. 7 0-3. 5 0 (m, 6 H), 2. 5 0 (m, 2 H), 2. 3 2 (m, 3 H), 1. 8 5 (m, 2 H), 1. 6 8 (m, 2 H), 1. 4 6 (m, 2 H), 1. 3 0-1. 1 2 (m, 6 H), 0. 8 0 (t, $J = 6. 6 \text{ Hz}$, 3 H), M/Z A P C I : 4 5 3. 2 ($M+1$)。

40

50

【0198】

N-（{5-〔（4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル）スルホニル〕チエン-2-イル}メチル）-3-メトキシベンズアミド327

327c（100mg、0.22mmol）、1,3-ジメチルバルビツール酸（69mg、0.44mmol）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（12mg、0.01mmol）を3mL CH_2Cl_2 中で一晚攪拌した。脱保護をTLCにより引き続き行った。保護基の完全な開裂の後、溶媒を蒸発させて乾かした。その未精製物をTHF中に取り出し、DIEA（76 μ l、0.33mmol）を加え、引き続きTHF中、3-アニソイルクロライド（38mg、0.22mmol）をゆっくりと加えた。その反応物を3時間攪拌し、EtOAcにより希釈し、そして NaHCO_3 、及び食塩水により抽出した。有機層を Na_2SO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製混合物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1:1を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、無色の油として30mg（50%）の327を得た： ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.40-7.10（m, 3H）、6.95（m, 2H）、6.45（m, 1H）、4.70（d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H）、3.74（s, 3H）、3.58（m, 2H）、2.40（m, 2H）、2.27（t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H）、2.19（m, 1H）、1.77（m, 2H）、1.64（m, 2H）、1.13（m, 8H）、0.74（t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H）、M/Z AP CI: 506.3（M+1）。

10

【0199】

20

実施例328：4-クロロ-N-〔（5-〔〔4-（3-プロピルアニリノ）ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕-2-フリール）メチル〕ベンズアミド328の調製

4-クロロ-N-2-フリールメチル-ベンズアミド328a

50ml無水 CH_2Cl_2 中、4-クロロベンゾイル・クロライド（3.2g、18.5mol）の溶液を攪拌されている、 CH_2Cl_2 （200ml）中、2-フルフリルアミン（2g、20.6mol）、及び $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （7ml、41mol）の溶液に0℃で30分間かけて加えた。その反応物を3時間かけて室温まで暖めた。その反応物を200mlの CH_2Cl_2 により希釈し、HCl水溶液（1N）により2度洗浄し、そして MgSO_4 により水分除去した。溶媒の蒸発が白色固体として4g（83%）の表題のベンズアミドを与えた： ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.05（t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H）、7.89（d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H）、7.57（m, 1H）、7.53（d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H）、6.40（dd, $J=3.7, 1.1\text{ Hz}$, 1H）、6.28（d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H）、4.46（d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H）。M/Z AP CI: 236.6（M+1）、234.8（M-1）。

30

【0200】

5-（{〔1-（4-クロロフェニル）-メタノイル〕-アミノ}-メチル）-フラン-2-スルホニル・クロライド328b

CH_2Cl_2 （10ml）中、クロロスルホン酸（494mg、4.24mmol）を-80℃で CH_2Cl_2 （20ml）中、9a（500mg、2.12mmol）の溶液に滴下して加えた。その反応物を5時間の間に室温に到達させた。過剰のスルホン酸を氷、及び NaHCO_3 によりクエンチした。1.62mlのテトラブチルアンモニウム・ヒドロキッド（40%水溶液、2.54mmol）を加え、そしてこうして形成した塩をDCMにより抽出した。その有機層を MgSO_4 により水分除去し、ろ過し、そして蒸発させて乾かした。収率94%で赤色の油（1.11g）を単離でき、それをいずれかのさらなる精製をとめない次のステップに使用した。

40

【0201】

前記中間体スルホン酸テトラブチルアンモニウム塩（1.1g、1.97mmol）を20ml DCM中に溶解し、そしてアルゴンによりフラッシュした。トリホスゲン（410mg、1.38mmol）を固体で加え、引き続き2ml DCM中、60 μ l DMFの溶液を加えた。その反応液を室温で3時間アルゴン雰囲気下で攪拌した。溶媒を減圧を用いて蒸発

50

させ、そしてその未精製の油を含んだ残渣を溶出液としてPE/EtOAc 2:1を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。主な画分が450mg(69%)の表題のスルホニクロライド328bを与えた。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.57(d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.27(d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.09(d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 6.43(t, b, 1H), 6.40(d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.57(d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H)。

【0202】

4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-2-フリール)メチル]ベンズアミド328

328を2の合成プロトコールに従って合成した。単離収量: 21mg(82%)。分析用HPLC: 保持時間=5.34分(方法a)。M/Z APCI: 516.2(M+1), 514.1(M-1)。

10

【0203】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0204】

【表 20】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC グ ラ フ ィ ン グ	Mass M+1	Mass M
329	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-クロロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.41	97.8	a	508	506
330	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	4.86	92	a	504	502
331	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.73	96.8	a	542	540
332	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(ジメチルアミノ)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	4.29	93.6	a	517	515
333	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	5.42	98	a	552	550
334	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	5.46	96	a	520	518
335	N-[(5-[(4-(3-(アミルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘンズアミド	5.08	94	a	553	551
336	3-[(1-[(5-[(4-クロロヘンズ)イノ]アミノ)メチル]-2-フリール)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)安息香酸メチル	5.64	98	a	532	530
337	3-[(1-[(5-[(4-クロロヘンズ)イノ]アミノ)メチル]-2-フリール)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)ヘンズアミド	4.3	97.1	a	517	515
338	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-ニトロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.22	87.4	a	519	517
339	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-メトキシアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	4.56	98.4	a	504	502
340	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.86	97.6	a	542	540
341	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-ニトロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.29	97.9	a	519	517
342	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-クロロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	5.88	98.1		508	506
343	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.73	96.9		542	540
344	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.57	99.1		606	604
345	N-[(5-[(4-(4-(アミカルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘンズアミド	4.61	94.3		517	515
346	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(1,3-ジチオラソ-2-イル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	5.55	96.7		578	576
347	N-[(5-[(4-(3-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘンズアミド	4.07	94.5		516	514
348	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	6.77	94.7	a	606	604
349	N-[(5-[(4-アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘンズアミド	4.52	93.8		474	472
350	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘンズアミド	7.12	97	a	574	572

【0205】

実施例 351 4-クロロ-N-[(5-[(3-[(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-アニリノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド 351 の調製

4-クロロ-N-[(5-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド 351 a

CH₂Cl₂ / DMF 1 : 1 中、R-3-ピロリジノール塩酸 (530 mg、4.29 mmol)、及び DIEA (0.75 ml、14.3 mmol) の懸濁液に 5-[(1-(4-クロロフェニル)-メタノイル)-アミノ]-メチル)-チオフェン-2-スルホニル・クロライド 1b (1.0 g、2.86 mmol) の溶液を加えた。添加終了時には懸濁液ではなくなった。その反応混合物を一晩攪拌した。100 ml EtOAc を加え、そして過剰

10

20

30

40

50

アミンをHCl (1N) により抽出し、引き続き食塩水により洗浄した。有機層をMgSO₄ により水分除去し、そして蒸発させて乾かして、無色の泡として351a (1.14g、99.9%) を与えた：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.40–3.20 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.35–3.23 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 2H), M/Z APCI : 401.2 (M+1), 398.9 (M-1)。

【0206】

4-クロロ-N- ({ 5- [(3-オキソピロリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド 351b

DMSO (50 μl、0.6 mmol) をゆっくり加えながら、-80℃でオキザリルクロライド (36 mg、0.28 mmol) を無水CH₂Cl₂ 中に溶解した。この溶液をアルゴン雰囲気下、15分間攪拌した。351a (100 mg、0.25 mmol) を2 ml CH₂Cl₂ 中に溶解し、そしてこの溶液を先の反応混合物に-80℃で滴下して加えた。その反応物を低温で15分間攪拌し、その後DIEA (0.21 ml、1.25 mmol) を加えた。その反応液を-80℃で30分間攪拌し、そして2時間かけて室温まで暖めた。白色固体が形成され、その反応物を水により冷やし、そして数回CH₂Cl₂ により抽出した。それを合わせた有機層をMgSO₄ により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてEtOAc/シクロヘキサン2:1を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。351b (80 mg、80%) を無色の固体として得た：¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.8, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (t, J = 7.5, 2H), 3.35–3.23 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 5H), 1.30–1.20 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.8, 3H), M/Z APCI : 399.0 (M+1), 397.2 (M-1)。

【0207】

4-クロロ-N- ({ (5- [(3- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } ピロリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド 351

351bをプロトコール#1実施例110に従って調製し、そして収率84% (15 mg) で無色の固体として単離した。M/Z APCI : 609 (M+1), 607 (M-1)。

【0208】

実施例352 : 4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } -アゼパン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド 352 の調製

352をプロトコール#1実施例110に従って調製し、収率47% (12 mg) で無色の固体として単離した。M/Z APCI : 637 (M+1), 639 (M-1)。

【0209】

実施例353 : 医薬製剤の調製

以下の製剤の例は、本発明による代表的な医薬組成物を説明するが、本発明を制限するものではない。

【0210】

製剤1-錠剤

式(I)のスルホンアミド化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と重量比約1 :

10

20

30

40

50

2で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を錠剤圧縮機により240～270mg錠剤（錠剤当たり80～90mgの活性スルホンアミド化合物）を形成する。

【0211】

製剤2－カプセル

式（I）のスルホンアミド化合物を乾燥粉末としてでんぶん希釈剤と重量比約1：1で混合する。その混合物を250mgカプセル（カプセル当たり125mgの活性スルホンアミド化合物）に充填する。

【0212】

製剤3－液剤

式（I）のスルホンアミド化合物（1250mg）、ショ糖（1750mg）、及びキサンタン・ゴム（4mg）を混ぜ合わせ、No. 10メッシュのU. S. ふるいを通し、そして次に水中、微細結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロース・ナトリウム（11：89、50mg）の前もって調製された溶液と混合した。安息香酸ナトリウム（10mg）、香料、及び着色剤を水により希釈し、そして攪拌しながら加える。次に5mLの総量を生じるように十分な水を加える。

【0213】

製剤4－錠剤

式（I）のスルホンアミド化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と重量比約1：2で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を錠剤圧縮機により450～900mg錠剤（錠剤当たり150～300mgの活性スルホンアミド化合物）を形成する。

【0214】

製剤5－注射剤

式（I）のスルホンアミド化合物を緩衝化された無菌性の生理的食塩水の注射可能な水性媒質中に約5mg/mLの濃度で溶解する。

【0215】

実施例354：生物学的アッセイ

生物学的な結果

式（I）として請求されたスルホンアミド誘導体の活性を上記のインビトロ、及びインビボにおける生物学的アッセイを用いて評価した。

【0216】

JNK2、及び3のインビトロにおけるアッセイ：JNK3、及び／又は2のアッセイを、50mM Tris-HCl、pH8.0；10mM MgCl₂；1mMジチオスレイトール、及び100μM NaVO₄を含む50μlの反応容量中、式（I）のスルホンアミド阻害剤の存在又は不存在下、0.5μgの組換え体、前もって活性化したGST-JNK3又はGST-JNK2をとまなう1μgの組換え体、ビオチン化GST-c-Jun及び2μM ³³γ-ATP（2nC i / μ l）のインキュベーションにより、96ウェルMTTプレートの中で実施する。前記インキュベーションを室温で120分間実施し、そして生理的リン酸緩衝液中、250μgのストレプトアビジン・コートSPAビーズ（Amersham, Inc.）*、5mM EDTA、0.1% Triton X-100、及び50μM ATPを含む溶液200μlの添加により停止する。室温で60分間のインキュベーション後、ビーズを1500×g、5分間の遠心分離により沈殿させ、5mM EDTA、0.1% Triton X-100、及び50μM ATP含有PBS 200μl中に再懸濁し、そしてその放射活性をシンチレーションβカウンターにより計測し、引き続いてそのビーズを上記のとおり沈殿させた。GST-c-Junをビオチン化GST-1ATF₂又はミエリン塩基性タンパク質に置き換えることにより、このアッセイはそれぞれ前もって活性化されたp38、及びERKキナーゼの阻害を計測するために使用されうる。

【0217】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

実施例	JNK3	JNK2	p38	ERK2
37	0.68	1.19	>30	>30
84	0.86	1.30	>30	>30
86	0.80	1.05	>30	>30
91	0.15	0.64	>30	>30
109	0.23	0.59	>30	>30
110	0.11	0.31	>30	>30
120	0.40	0.56	>30	>30
131	0.71	2.23	>30	>30
155	0.53	0.50	>30	>30
168	0.89	1.20	>30	>30
204	0.17	0.22	>30	>30
211	0.27	0.39	>30	>30
271	0.36	0.22	>30	>30
285	0.19	0.23	>30	>30

10

20

【0218】

表の値はJNK2、及び3、p38、並びにERK2が表すIC₅₀ (μM)の観点を示した、すなわち上述の標的（例えばJNK2）の50%阻害を達成するために必要な量である。上記の表から式（I）による試験化合物がJNK2、及び3の両方に有意な効果を有するが、しかしp38、及びERK2にはほとんど効果がなく、これによりその化合物が完全に選択的な阻害効果を導くことを明らかにした。

【0219】

30

交感神経細胞培養と生存率アッセイ

新生仔ラット（p4）の上頸神経節（SCG）からの交感神経細胞をディスパーゼ中で解離し、ラット尾コラーゲンによりコートした48ウェルMTTプレート中に10⁴細胞/cm²の密度で蒔き、そして5%ラット血清、0.75 μg/mL NGF 7S（Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.）、及びアラビノシン（arabinosin）10⁻⁵M含有Leibowitz培地により培養した。スルホンアミド阻害剤存在又は不存在下、培養細胞を10 μg/mLの抗NGF抗体（Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.）含有、及びNGFなし又はアラビノシンなし培地に晒すことにより、細胞死を播種後4日目に誘導する。細胞死誘導の24時間後、細胞生存率の測定を、培養細胞を0.5 mg/mLの3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）2,5ジフェニル・テトラゾリウム・ブロマイド（MTT）中、37℃で1時間インキュベートすることにより実施する。MTT中でのインキュベーション後、細胞をDMSO中に再懸濁し、96ウェルMTTプレートに移し、そして細胞生存率を590 nmで吸光度を計測することにより評価する。

40

【0220】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果は、式（I）の化合物が細胞死から神経細胞を救い出していることを証明する（神経生存率（%）が10～80）。

【0221】

IL-2放出アッセイ：

ヒトT細胞白血病細胞株であるジャーカット細胞（American Type Culture Collection

50

TIB 152) を 10% の熱活性化 FCS、グルタミン、及びペニシリン・ストレプトマイシン (Penstrep) を追加した RPMI 1640 培地 (Gibco, BRL) 中で培養した。培地による細胞懸濁液を 2×10^6 細胞/mL まで希釈する。その細胞を異なる濃度の試験化合物 (化合物の終濃度 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μ M) を含む 96 ウェル・プレートに蒔いた (2×10^5 細胞/ウェル)。この混合物を加湿 CO₂ 雰囲気中、37℃ で 30 分間インキュベートする。次にネガティブ・コントロールを除く全てのウェルにおいて細胞を 10 μ l PMA + イオノマイシン (Ionomycin) (0.1 μ M 及び 1 μ M の終濃度) により処理した。化合物なしのウェルにおいて、10 μ l の RPMI 2% DMSO (= 終濃度 0.1%) を加える。細胞を 37℃ で 24 時間インキュベートし、次に上清を採取して (当日に使用しない場合は -20℃ で凍結) その後その上清で IL-2 ELISA 試験を実施する。

10

【0222】

IL-2 ELISA アッセイ:

試験化合物の存在又は不存在における PMA + イオノ (Iono) 刺激したジャークット細胞による培地中への IL-2 放出を ELISA によりアッセイする。前記に引き続く手順を以下に記載した。

【0223】

溶液

洗浄緩衝液: PBS-Tween 0.05%

希釈剤: PBS-Tween 0.05%

基質溶液: クエン酸 0.1 M / Na₂HPO₄ 0.1 M

停止溶液: H₂SO₄ 20%

対応抗体対/標準物質:

R&D Systems 製

モノクローナル抗-ヒト IL-2 抗体 (MAB602) (捕獲)

ビオチン化抗-ヒト IL-2 抗体 (BAF202) (検出)

組換えヒト IL-2 (202-IL-010) (標準物質)

プレートの準備

5 μ g/mL で PBS 中に希釈した捕獲抗体 100 μ l を 96 ウェル ELISA プレートに移し、そして室温で一晩インキュベートする。

30

【0224】

各ウェルを吸引し、そして洗浄緩衝液により 3 度洗浄し、最後の洗浄の後プレートを湿らせておく。

【0225】

1. 200 μ l PBS-10% FCS により飽和し、室温で 1 時間インキュベートし、

2. 洗浄ステップ 2 をくり返す。

【0226】

アッセイ手順

1. 100 μ l のサンプル又は標準物質 (2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 pg/mL) を加え、そして室温で 2 時間インキュベートし、

40

2. 3 度洗浄し、

3. 12.5 ng/mL でビオチン化抗-ヒト IL-2 抗体 100 μ l を加えて、室温で 2 時間インキュベートし、

4. 3 度洗浄し、

5. 1:10,000 でストレプトアビジン-HRP (Zymed #43-4323) 100 μ l を加えて、室温で 30 分間インキュベートし、

6. 3 度洗浄し、

7. 基質溶液 (クエン酸 / Na₂HPO₄ (1:1) + H₂O₂ 1:2000 + OPD) 100 μ l を加えて、室温で 20~30 分間インキュベートし、

50

8. 各ウェルに停止溶液 50 μ l を加え、

9. 吸光度を 570 nm での補正をともなう 450 nm に設定したマイクロタイタープレート・リーダーを用いて測定する。

【0227】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果を以下にかいつまんで表す：

【0228】

【表22】

実施例	3 μ M での IL-2 産生阻害 (%)
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

10

20

【0229】

c-Jun レポーター・アッセイ

細胞培養

Hlr c-Jun HeLa 細胞を 10% FCS (Sigma)、2 mM グルタミン (Gibco)、P/S、ヒドロマイシンb 100 μ g/mL、及び G418 250 μ g/mL を追加した DMEM High Glc 中で培養する。

【0230】

細胞培養の準備

細胞の保存

細胞を 1.8 mL 容量の 10% ジメチル・スルホキシド含有培地中の細胞懸濁液として液体窒素下でクライオ・チューブ中で冷凍させて保存する。細胞は 20 回の継代以内の培養にとどめる。

【0231】

培養細胞の解凍

必要な時、細胞の冷凍チューブを水浴中、37°C でゆるやかにゆすって半解凍まで素早く解凍する。次に細胞を懸濁し、そして 10 mL の培地に加える。

【0232】

その細胞懸濁液を次に 1200 rpm で 5 分間遠心分離し、上清を除き、そして細胞塊を培地中に溶き、そして 2.5 mL の培地を含む 175 cm² 容フラスコに加える。そのフラスコを 5% CO₂ 雰囲気中、37°C でインキュベートする。

【0233】

細胞の継代

30

40

50

前記細胞を、80%集密の単層が得られたとき一連の植え継ぎ（継代）する。

【0234】

各フラスコの培地を除き、そして単層を10～15mLのリン酸緩衝溶液（PBS）により洗浄する。

【0235】

トリプシン-EDTA溶液を細胞単層に加え、37℃でインキュベートし、そして時々ゆるやかにたたいて細胞をはがす。細胞単層の完全な分離、及び分解を顕微鏡観察により確認する。次に細胞を10mLの完全培地中に再懸濁し、そして1200rpmで5分間遠心分離する。

【0236】

上清を除き、細胞を培地に再懸濁しそして175cm²容フラスコ中に1/5に希釈する。

10

【0237】

0日目の朝

形質移入用細胞の準備

集密培養間近のフラスコからの細胞を前記のトリプシンによる処理により分離、及び分解する。

【0238】

その細胞を培地中に再懸濁し、そして遠心分離する。

【0239】

その細胞懸濁液を約3.5×10⁶細胞/mLとなるまで培地により希釈し、そして1mLの細胞懸濁液を9mLの培地を含む10cm培養皿に入れる。

20

【0240】

そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂の雰囲気中37℃でインキュベートする。

【0241】

0日目の夕方

形質移入

対照 : 0.2μg pTK Renilla, 5.8μg pBluescript KS, 500μl OPTIMEM (GIBCO), 18μl Fugene 6.

誘導 : 0.1μg pMEKK1, 0.2μg pTK Renilla, 5.7μg pBluescript KS, 500μl OPTIMEM (GIBCO), 18μl Fugene 6、30分間室温。

30

【0242】

前記形質移入混合物を播種した細胞に加える。そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂ 雰囲気中37℃で一晩インキュベートする。

【0243】

1日目

ウェル当たり100μlの培地を含む96ウェル・プレートを準備する。

【0244】

ネガティブコントロール（媒質）：2μlのDMSOをその100μlに加える（3つ1組）。

40

【0245】

化合物：2μlの該当化合物の保存希釈液をその100μlに加える（3つ1組）。

【0246】

形質移入細胞をトリプシン処理し、そして12mLの培地に再懸濁する。

【0247】

100μlの細胞希釈液を96ウェル・プレートのそれぞれに加える。

【0248】

そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂ 雰囲気中37℃で一晩インキュベートする

50

。

【0249】

該当化合物の希釈

該当化合物の保存濃度は以下の：100% DMSO中、3、1、及び0.1 mMである。

【0250】

2日目

試験手順

Dual-Luciferase (商標) Reporter Assay System (Promega)

前記プレートから培地を除き、そして細胞を100 μ l PBSにより2度洗浄する。PLB試薬を加える前にすすぎ液を完全に除く。各培養ウェル中に5 μ lの1 $\times$ PLBを分配する。その培養プレートをゆるやかに振動するブラットホーム (rocking platform) 又はオービタル振とう器 (orbital shaker) に置く。

10

【0251】

振動／振とうは1 $\times$ PLBによる細胞単層の完全な、そして均一な被覆を確実にする。培養プレートを室温で15分間振動する。20 μ lのライゼートを白色不透明な96ウェル・プレートに移す。ルミノメーターにより読み取る。

－50 μ lのLuciferase Assay Reagent IIの注入、待機5秒、読み取り10秒。

－50 μ lのStop & Glo (商標) Reagentの注入、待機5秒、読み取り10秒。

20

RLU Luciferase/RLU Renilla* 1000を確認する。

【0252】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果を以下にかいつまんで表す：

【0253】

【表23】

実施例	10 μ Mでの阻害 (%)
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

30

40

【0254】

マウスにおけるLPS誘導エンドトキシン・ショック

50

L P S 誘発により誘導された炎症性サイトカインのレベルを有意に低下させる式 (I) に記載の J N K 阻害剤の能力を以下のプロトコルを用いて評価した： L P S (S . a b o r t u s - G a l a n o s L a b .) を雄 C 5 7 B L / 6 に注射 (2 0 0 μ g / kg 、静脈中) してエンドトキシン・ショックを誘導し、L P S 誘発 1 5 分前に化合物 (0 . 1 , 1 , 1 0 mg / kg) 又は N a C l (2 0 0 μ M) を静脈内に注射した (1 0 mL / kg) 。 L P S 誘発後さまざまな時点でヘパリン処理血液を眼窩洞から得て、そしてその血液を 9 0 0 0 rpm で 1 0 分間 4 $^{\circ}$ C で遠心分離しマウス E L I S A キット、例えば I F N γ (D u o s e t R & D R e f . D Y 4 8 5) によりサイトカイン産生の計測のための上清を集めた。試験化合物は炎症関連サイトカインの抑制に対して著しい能力を示した。

【 0 2 5 5 】

10

スナネズミにおける広範な虚血

脳卒中事象の間の細胞死の保護に対する式 (I) に記載の J N K 阻害剤の能力を以下のプロトコルを用いて評価した：

－ 1 － 方法

＊手術

－麻酔：ハロタン又はイソフルテン (0 . 5 ～ 4 %) 。

【 0 2 5 6 】

－のどの毛をそり、そして皮膚を切開する。

【 0 2 5 7 】

－総頸動脈 (左右) を組成から外す。

20

【 0 2 5 8 】

－ブルドッグ・マイクロクランプ (B u l l d o g m i c r o c l a m p) を用いて 5 分間動脈を閉塞する。

【 0 2 5 9 】

－手術面を消毒し (B e t a d i n e (商標)) 、そして皮膚を縫合する (A u t o c l i p (商標) 又は M i c h e l ' s h o o k s) 。

【 0 2 6 0 】

－加温灯下で覚醒するまで前記動物の飼育 (S t a b u l a t i o n) 。

【 0 2 6 1 】

－個々のおりの中で動物集団での前記動物の飼育。

30

【 0 2 6 2 】

＊動物の屠殺

－虚血の 7 日後 (断頭又はペントバルビタールの過剰投与) 。

【 0 2 6 3 】

－脳をサンプリングする。

【 0 2 6 4 】

＊組織学的指標

－前記脳をイソペンタン (- 2 0 $^{\circ}$ C) により冷凍し、

－その海馬をクライオミクロトームを用いてスライスし (2 0 μ m) 、

－クレシル・バイオレット、及び／又は T U N E L 法により染色し、

－ (海馬の C A 1 / C A 2 サブフィールドにおける) 障害を評価する。

40

【 0 2 6 5 】

－ G e r h a r d & B o a s t スコア変法、又は

－ C A 1 / C A 2 中の細胞数をカウントする。

【 0 2 6 6 】

＊生化学的指標

－大脳組織状構造 (c e r e b r a l s t r u c t u r e s) の顕微解剖。

【 0 2 6 7 】

－指標の測定： D N A 断片化、乳酸塩、カルシウム透過。

【 0 2 6 8 】

50

－分析方法：E L I S A、比色定量、酵素学、放射測定。

【0269】

－2－処理

－前記試験物質又は媒質の投与：再灌流の15分後（麻酔からの回復の5～10分後）。

【0270】

－標準プロトコール

動物50匹：10匹5群（A群：対照、B～D群：3種類の投与量での試験物質、及びE群：参考化合物（ケタミン3×120mg/kg、腹腔内）又はオロチン酸3×300mg/kg、腹腔内）。

【0271】

前記試験化合物は誘導された広範な虚血の間、神経細胞をアポトーシスから保護する顕著な能力を示した。

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月21日(2012.3.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

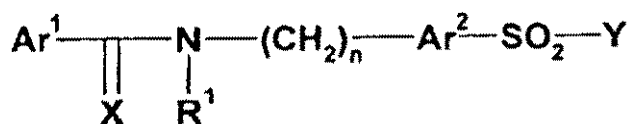
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式I：

【化1】



I

{式中、

Ar¹ は、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、アシルオキシ又はC₁ - C₆ - チオアルコキシで場合により置換されたフェニルであり；

Ar² は、チエニル又はフリール基であり；

Xは、O又はSであり；

R¹ は、水素又はC₁ - C₆ - アルキル基であり；

nは、0～5の整数であり；

式I中のYは、少なくとも1つの窒素原子を含む非置換又は置換型の4～12員の飽和環式アルキルであり、ここで該環中の1つの窒素原子が、式Iのスルホニル基と結合を形成し、これによりスルホンアミドが供されており；

ここで「置換型」の用語は、上記基がC₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキルアリール、C₁ - C₆ - アルキルヘテロアリール、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、第1級、第2級又は第3級アミノ基又は第4級アンモニウム部分、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ス

ルホキシ、スルホニル、アルコキシ、チオアルコキシ、トリハロメチルから成る群から選ばれる 1～5 の置換基により置換されてよく、上記置換は、隣接する置換基が閉環することにより、ラクタム、ラクトン、環式無水物、アセタール、チオアセタール又はアミナールを形成する状況も含むことができ；

ただし、 Ar^1 が 4-クロロフェニルであり、X が O であり、 R^1 が H であり、 Ar^2 がチエニルである場合、Y はジフェニルメチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メチル、4-メトキシフェニル、2-ヒドロキシエチル、メチル、4-クロロフェニルメチルでパラ置換されたピペラジノ基でないこと、そして Y は 4-クロロフェニルメチルでパラ置換されたピペラジノ基でないこと、そして Y は 2-フェニルエチルでパラ置換されたピペラジノ-3, 5-ジオン基でないことを条件とし；

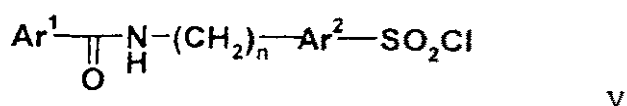
Ar^1 が 4-クロロフェニルであり、X が O であり、 R^1 が H であり、 Ar^2 がチエニルである場合、Y は 2-ヒドロキシエチルでパラ置換されたピペラジノ基でないことをさらなる条件とし；

X が酸素であり、 R^1 が水素であり、そして n が 1 であり、一方で Y がピペラジンである場合、上記パラ-窒素におけるピペラジンが、ベンズアミジン又はその保護形を含む基により置換されないことをさらなる条件とし；

2- { [2- (ベンゾイルアミノメチル) -チオフエン] -5-スルホニル} -1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-N, N-ジプロピルシクロペント [f] イソインドール-6-アミン、及び N- [[5- [[7-シアノ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (1H-イミダゾール-4-イル-メチル) -3- (フェニルメチル) -4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル] スルホニル] -2-チエニル] メチル] ベンズアミド、並びにそのヒドロクロライドを除外することをさらなる条件とし；

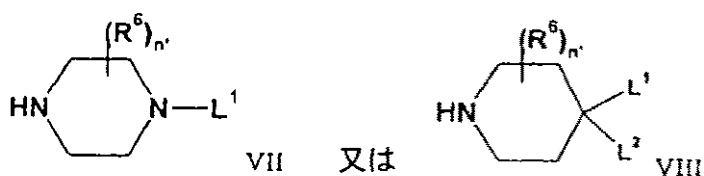
X が酸素であり、そして Y が 1 又は 2 個の窒素原子を含む 4～8 員の飽和環式アルキルである場合、Y はスルホンアミド窒素の α 位において、(C=O) N (R , R') 基により置換されないことを最後の条件とする。} のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩の調製方法であって、ここで以下のスルホニル・クロライド V：

【化 2】



を以下のアミン VII 又は VIII：

【化 3】



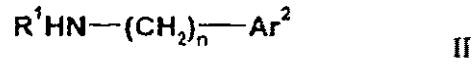
{式中、 $(R^6)_n$ 、 L^1 、及び L^2 は前記に定義のとおりである。}
と反応させる、方法。

【請求項 2】

スルホニル・クロライド V が、

a) 式 (II) :

【化 4】

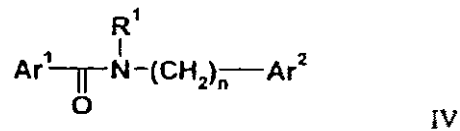


{式中、 Ar^2 及び R^1 は前記に定義のとおりである。}
のアミンを式 (III) :

【化 5】



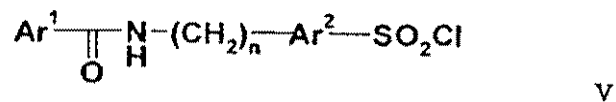
{式中の Ar^1 は前記に定義のとおりである。}
のアシル・クロライドとカップリングし、式 (IV) :
【化 6】



のアミドを生じ、

b) 式 (IV) のアミドをスルホン化し、スルホニル・クロライド V :

【化 7】



を生じることにより得られる、請求項 1 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 473/16 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 473/16	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/527 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/527	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 9/10	1 0 1
	A 6 1 P 9/10	1 0 3

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 アルキンスタール, ステファン

フランス国, エフー 7 4 3 5 0 クリュセイユ, ラ ベルジェリ/レ ゴート

- (72)発明者 アラジー, サージュ
フランス国, エフー7 4 1 0 0 ベトラーモントー, アレ デ ジョンキーク, 3
- (72)発明者 チャーチ, デニス
スイス国, セアッシュー1 2 9 1 コミュニユイ, シュマン デ ビーニュ, 4
- (72)発明者 カンプス, モントセラット
スイス国, セアッシュー1 2 9 0 ベルソワ, シュマン デュ プレーコロム, 7
- (72)発明者 リュクル, トーマ
スイス国, セアッシュー1 2 2 8 プランーレーカト, ルート ドゥ サン ジュリアン, 1 4 2
ア
- (72)発明者 ゴッテラン, ジャンーピエール
フランス国, エフー7 4 1 6 0 ボーモン, シュマン デ クレ, 4 2 3
- (72)発明者 ビアモント, マルコ
スイス国, セアッシュー1 2 2 7 カルージュ, リュ サン ジョセフ, 1 3

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 DD10 EE02 FF01 GG01 HH03
4C063 AA01 AA03 AA05 BB07 BB08 CC75 CC92 CC97 DD03 DD10
DD12 DD14 DD34 DD36 DD57 DD58 DD67 DD73 DD75 DD82
EE01
4C065 AA04 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH08 JJ04 KK01
LL02 LL08 PP06 PP15
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD15 EE13 FF06 GG02 HH16 HH28
JJ01 JJ07 JJ08 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC07 BC21 BC36 BC39 BC42 BC50
BC54 BC61 BC69 BC71 BC73 BC75 BC86 CB03 CB05 CB07
CB09 CB27 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36 ZA40 ZA45
ZA59 ZA68 ZB08 ZB15 ZB26 ZB35 ZC20

【外国語明細書】
2012121904000001.pdf