(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2009-538882

(P2009-538882A)

(43)公表日　平成21年11月12日(2009.11.12)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C063
A61P 17/06	(2006.01)	A61P	17/06	4C084
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	17/00	4C085
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K	31/5377	4C086
A61K 31/506	(2006.01)	A61K	31/506	4C206

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 71 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-512621 (P2009-512621)
(86)(22)出願日　平成19年6月1日(2007.6.1)
(85)翻訳文提出日　平成21年1月30日(2009.1.30)
(86)国際出願番号　PCT/EP2007/055429
(87)国際公開番号　WO2007/141224
(87)国際公開日　平成19年12月13日(2007.12.13)
(31)優先権主張番号　06114920.9
(32)優先日　平成18年6月2日(2006.6.2)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　60/879,216
(32)優先日　平成19年1月8日(2007.1.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

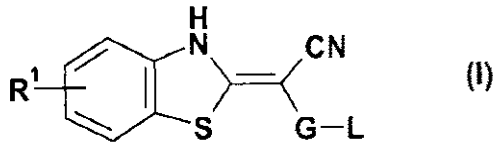
(71)出願人　309025524
メルク　セローノ　ソシエテ　アノニム
スイス国，ボー，１２６７　クワンサン，サントル　アンデュストリエル
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺　陽一

最終頁に続く

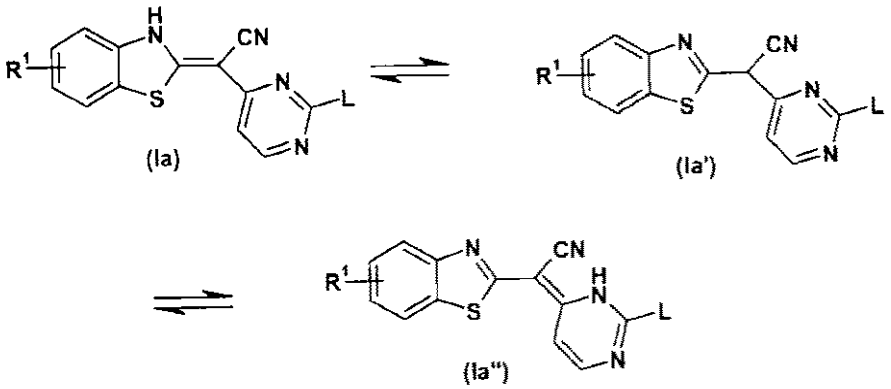
(54)【発明の名称】皮膚疾患の治療のためのＪＮＫ阻害物質

(57)【要約】
本発明は、乾癬及び皮膚炎の中から選択される皮膚疾患の治療及び／又は予防を目的とするＪＮＫ阻害物質の使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
乾癬及びアレルギー性皮膚炎から選択される皮膚疾患を治療及び／又は予防するための薬剤を製造するための治療上有効な量のＪＮＫ阻害物質の使用。
【請求項２】
前記ＪＮＫ阻害物質が、式（Ｉ）
【化１】



のベンゾチアゾール誘導体、ならびにその互変体、その幾何異性体、鏡像体、ジアステレオマーのような光学活性体及びそのラセミ体、ならびにその薬学的に許容される塩であって、式中、
－　Ｇは、ピリミジル基であり、
－　Ｌは、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、アミノ基、又はＮ、Ｏ、Ｓの中から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む３～８員のヘテロシクロアルキルであり；
－　$Ｒ^1$は、水素、スルホニル、アミノ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルキル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルケニル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルキニル又は$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、アリール、ハロゲン、シアノ及びヒドロキシからなる群から選択される、請求項１に記載の使用。
【請求項３】
前記式中、$Ｒ^1$がＨ又は$Ｃ_1$－$Ｃ_3$アルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項４】
前記ＪＮＫ阻害物質が、
式（１ａ）、（１ａ’）又は（１ａ’’）：
【化２】



のいずれかを有し、式中、
－　$Ｒ^1$は水素、スルホニル、アミノ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルキル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルケニル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルキニル又は$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、アリール、ハロゲン、シアノ及びヒドロキシからなる群から選択されており；
－　Ｌは、式－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}のアミノ基であり、ここで$Ｒ^3$及び$Ｒ^4$は各々互いに独立して、Ｈ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルケニル、$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルキニル又は$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、飽和又は不飽和３～８員シクロアルキル、３～８員

ヘテロシクロアルキル（ここで該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、１－２個のさらなるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基と融合されていてよい）、C_1－C_6アルキルアリール、C_1－C_6－アルキルヘテロアリール、C_2－C_6－アルケニルアリール、C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール、C_2－C_6－アルキニルアリール、C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール、C_1－C_6－アルキルシクロアルキル、C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、C_2－C_6－アルケニルシクロアルキル、C_2－C_6－アルケニルヘテロシクロアルキル、C_2－C_6－アルキニルシクロアルキル、C_2－C_6－アルキニルヘテロシクロアルキルであり、あるいは、

－　R^3及びR^4は、これらが結合している窒素と一緒に環を形成し得る、請求項１～３のいずれか１項に記載の使用。

【請求項５】

前記式中、R^3は水素又はメチル又はエチル又はプロピル基であり、R^4は（C_1－C_6）－アルキル、C_1－C_6アルキル－アリール、C_1－C_6－アルキル－ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール及び４～８員の飽和又は不飽和シクロアルキルからなる群から選択されている、請求項１～４のいずれか１項に記載の使用。

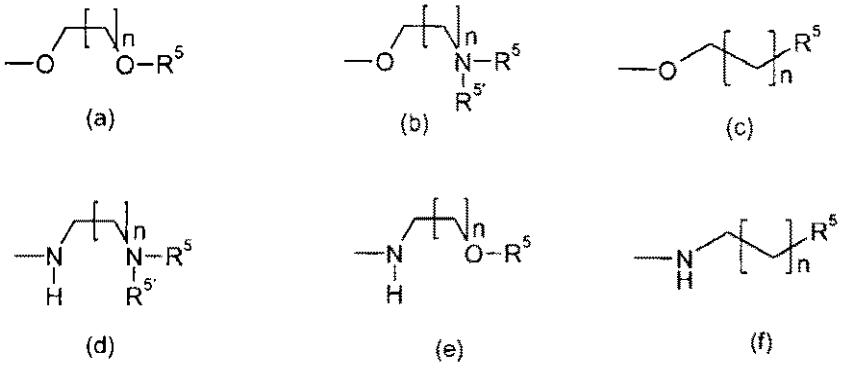
【請求項６】

前記式中、R^3及びR^4は、これらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されたピペラジン又はピペリジン又はモルホリン又はピロリジン環を形成しており、ここで該任意の置換基は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6－アルケニル、C_2－C_6－アルキニル、C_1－C_6－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、飽和又は不飽和３～８員シクロアルキル、３～８員ヘテロシクロアルキル（ここで該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、１～２個のさらなるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基と融合されていてよい）、C_1－C_6アルキルアリール、C_1－C_6－アルキルヘテロアリール、C_2－C_6－アルケニルアリール、C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール、C_2－C_6－アルキニルアリール、C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール、C_1－C_6－アルキルシクロアルキル、C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、C_2－C_6－アルケニルシクロアルキル、C_2－C_6－アルケニルヘテロシクロアルキル、C_2－C_6－アルキニルシクロアルキル、C_2－C_6－アルキニルヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の使用。

【請求項７】

前記式中、Ｌが、

【化３】



の中から選択され、ここで、

－　ｎは１～１０、好ましくは１～６であり、

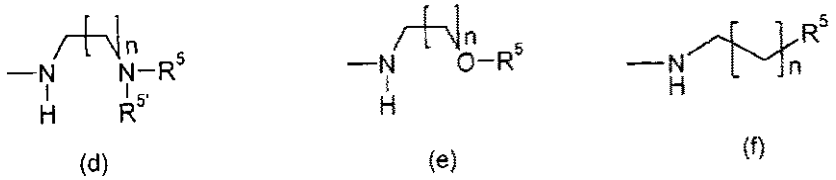
－　R^5及び$R^{5'}$は互いに独立して、Ｈ、C_1－C_{10}アルキル、アリール又はヘテロアリ

ール、C_1－C_6アルキル－アリール及びC_1－C_6－アルキル－ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の使用。

【請求項８】

前記式中、Ｌが、

【化４】



の中から選択され、ここで、

－　ｎは１～１０、好ましくは１～６であり；そして

－　R^5及び$R^{5'}$は互いに独立して、Ｈ、C_1－C_{10}アルキル、アリール又はヘテロアリール、C_1－C_6アルキル－アリール及びC_1－C_6－アルキル－ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の使用。

【請求項９】

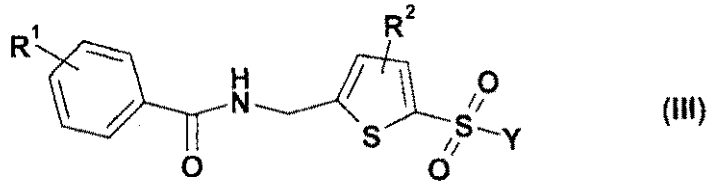
前記ＪＮＫ阻害物質が：

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（モルホリン－４－イルメチル）ベンジル）オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリルである、請求項１～８のいずれか１項に記載の使用。

【請求項１０】

前記ＪＮＫ阻害物質が、式（ＩＩＩ）

【化５】



の化合物、ならびにその幾何異性体、鏡像体、ジアステレオマーのような光学活性体及びそのラセミ体、ならびにその薬学的に許容される塩であって、式中、

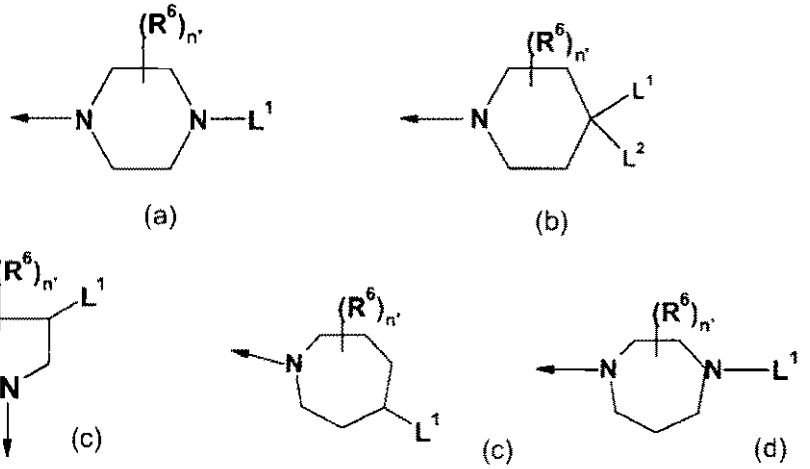
－　Ｙは、少なくとも１つの窒素原子を含有する４～１２員の飽和環式又は二環式アルキルであり、これによって、該環内部の１つの窒素原子が式（ＩＩＩ）のスルホニル基との結合を形成し、かくしてスルホンアミドを提供しており、

－　R^1は、水素、C_1－C_6－アルコキシ、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、C_2－C_6－アルキニル、アミノ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホンアミド、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、ヘテロアリール、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ及びヒドラジドからなる群から選択されており；

－　R^2は、水素、ＣＯＯR^3、－ＣＯＮ$R^3R^{3'}$、ＯＨ、ＯＨ又はアミノ基で置換されたC_1－C_4－アルキル、ヒドラジドカルボニル基、硫酸塩、スルホン酸塩、アミン及びアンモニウム塩からなる群から選択されており；

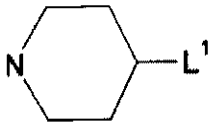
－　R^3、$R^{3'}$は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール－C_1－C_6－アルキル、及びヘテロアリール－C_1－C_6－アルキルからなる群から独立して選択されている置換基である、請求項１に記載の使用。

【請求項１１】
前記式中、R^1は水素、ハロゲン、C_1－C_6アルキル及びC_1－C_6アルコキシからなる群から選択されている、請求項１０に記載の使用。
【請求項１２】
前記式中、Ｙが、一般式：
【化６】



を有する環状アミンのうちのいずれかであって：
－　これにより、L^1及びL^2は、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、C_2－C_6－アルキニル、任意に１～３個のヘテロ原子を含有しかつ任意にアリール又はヘテロアリールと融合されたC_4－C_8－シクロアルキルからなる群から互いに独立して選択されており；あるいはL^1及びL^2は独立して、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、－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$_2$Ｒ^{3}及び－ＳＯ$_2$ＮＲ$^{3'}$Ｒ^{3}からなる群から選択されており、
－　Ｒ^3、Ｒ$^{3'}$は独立して、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール－C_1－C_6－アルキル及びヘテロアリール－C_1－C_6－アルキルからなる群から選択される置換基であり；
－　あるいはL^1及びL^2は、一緒に、４－８員の飽和環式アルキル又はヘテロアルキル基を形成し；そして
－　Ｒ^{6}は、水素、C_1－C_6－アルキル、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）からなる群から選択され、そして
－　ｎ’は、０～４の整数、好ましくは１又は２である、請求項１０に記載の使用。
【請求項１３】
前記式中、Ｒ^{6}がＨであり、L^2がＨであり、L^1が－ＮＲ$^{3'}$Ｒ^{3}であり；ここでＲ$^{3'}$及びＲ^{3}のうちの少なくとも１つが水素ではなく、C_3－C_{12}－シクロアルキル又は－ビシクロ又は－トリシクロアルキルで置換された直鎖又は分岐C_4－C_{18}－アルキル、アリール－C_1－C_{18}－アルキル、ヘテロアリール－C_2－C_{18}－アルキル、C_1－C_{14}－アルキルからなる群から選択される置換基であり、ここで該アルキル鎖は１～３個のＯ又はＳ原子を含有し得る、請求項１２に記載の使用。
【請求項１４】
前記式中、L^1がＮＨＲ^{3}であり、ここでＲ^{3}が、任意にシクロヘキシル基又はベンジル基で置換された、直鎖又は分岐C_4－C_{12}－アルキル、好ましくはC_6－C_{12}－アルキルである、請求項１２に記載の使用。
【請求項１５】

前記式中、Ｙがピペリジン基
【化７】



であり、Ｌ[1]が－ＮＨＲ[3]であり；ここでＲ[3]が直鎖又は分岐Ｃ[4]－Ｃ[12]－アルキル、好ましくはＣ[8]－Ｃ[12]－アルキル又はベンジル基である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１６】
前記ＪＮＫ阻害物質が、体重１ｋｇにつき約０．１～１００ｍｇ又は体重１ｋｇにつき約１～５０ｍｇ又は体重１ｋｇにつき約５～１０ｍｇの量で使用される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１７】
前記ＪＮＫ阻害物質の投与が経口経路である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１８】
前記薬剤がさらに、皮膚疾患の治療用のメトトレキセート、エファリズマブ、シクロスポリン、コルチコステロイド、局所レチノイドの中から選択される追加的な治療薬を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、皮膚の炎症の分野に関する。特に、本発明は、皮膚疾患、特に炎症性皮膚疾患及び乾癬を予防及び／又は治療する上でのＪＮＫ阻害物質の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
皮膚の炎症又は炎症性の皮膚状態／障害は一般に、組織学的には表皮浮腫によって、そして臨床的には（急性の場合）小水疱、辺縁化度の低い発赤、浮腫（腫脹）、浸出、痂皮形成、落屑、通常は掻痒症、そしてひっかき又はこすりによりひき起こされる苔蘚化によって特徴づけられる。皮膚の炎症関連障害には、乾癬、湿疹、熱傷及び皮膚炎が含まれるが、これらに限定されるわけではない。皮膚の炎症関連障害は、接触皮膚炎といったような接触過敏性障害であり得、この場合、皮膚と接触し毒性（刺激性）又はアレルギー反応をひき起こす物質によって急性又は慢性炎症が発生する。
【０００３】
乾癬
乾癬は、人口の１～２％が患っている炎症性皮膚障害である。これは、表皮増殖の増加を特徴とする一般的な慢性的再発性疾患であり、標準的に銀色の鱗屑におおわれたさまざまなサイズの境界明瞭な肥厚した紅斑の体裁をとる。
【０００４】
乾癬の重症度は、病巣１～２ヵ所から広範囲の皮膚病まで変動し、時として、日常生活に支障をきたす関節炎又は剥離を併発する。原因はわかっていないが、厚い落屑は従来、表皮細胞増殖の増加及び付随する皮膚の炎症が原因であるとされてきた。免疫抑制薬シクロスポリンに対する乾癬の応答は、一次病原性因子が免疫学的因子でありうることを示唆している。発病年令は通常１０才から４０才の間であるが、いかなる年令でも発病する。乾癬病歴は一般的に家族性である。見苦しい皮膚疾患の心理的恥辱を除いて、乾癬性関節炎、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬が発生するのでないかぎり、全身的健康には影響がない。

【０００５】
炎症性関節炎でかつ乾癬が併発する最も重症の障害である乾癬性関節炎（ＰｓＡ）は、乾癬患者の推定２５％がこれを患っている。ＰｓＡは標準的には遠位指節間関節を侵す。乾癬及びＰｓＡのための現行の療法は、どれも治ゆ的ではないことから不充分である。その上、最も有効な作用物質には潜在的に重大な副作用が付随する。全ての症例において、乾癬は長期投薬療法を必要とする慢性身体条件である。

【０００６】
乾癬性紅皮症（剥離性乾癬性皮膚炎）は、療法に対し難治性であり得る。皮膚表面全体は赤くなり、薄い鱗屑におおわれる；標準的な乾癬病巣は目立たないか存在しない可能性がある。これは、全身的衰弱と入院の必要性を導く可能性もある。

【０００７】
膿疱性乾癬は、無菌性膿疱を特徴とし、全身化することもあるし（フオン・ツンブッシュ型）又は手のひら及び足の裏に局在化している場合もある（バーバー乾癬）；標準的な乾癬病巣は存在しない可能性がある。

【０００８】
乾癬の病因及び病理学は、充分に理解されていないが、乾癬の発生にはＴ細胞及び炎症性サイトカインが中心的に関与しているという発見から、これらの身体条件を治療するための新しい生物学的治療薬の開発が導かれている。

【０００９】
薬物療法及び光線療法からなる乾癬の現在の治療は、病巣を消滅させ病気の不快な症候を軽減し得るが、寛解は通常長続きせず、大部分の患者は、少なくとも年一回の憎悪又は再発を経験している。

【００１０】
往々にして、軽度乃至中度の乾癬のための初期治療として局所治療が選択される。皮膚軟化剤及び保湿剤は、副作用がほとんどないことから、最初に選択される。これらは又、その他の活性局所作用物質のための前処理としてか又はそれらと組合せた形で使用されることも多い。角質溶解剤は、過角化症を低減させ、乾癬鱗屑を軟化させることによって作用し、その除去を助ける。皮膚軟化剤の場合と同様に、角質溶解剤は往々にして、その他の療法を補足するために使用される。

【００１１】
コルチコステロイドは、乾癬のための最も一般的な治療である。所要の効能に応じて、数多くの形状のコルチコステロイドが利用可能である。効能が非常に高いコルチコステロイドの全身的吸収は、皮膚萎縮をひき起こす可能性があり、突然の投薬中止は、疾病の激発をひき起こす可能性がある。再発率は、使用される処方及び治療計画に応じて３５～８０％で変動することが報告されている。

【００１２】
局所レチノイド（ビタミンＡ類似体）は、細胞内部の遺伝子発現すなわち細胞成長及び分化の根本的機序を調節する受容体と相互作用することにより機能する。これらのレチノイドは、一日一回だけ塗布され、患者のおよそ５０～６０％が、１２週の治療後に優れた応答を得る。局所レチノイドの有効性は、強力なコルチコステロイドを同時使用することで増強させることができる。

【００１３】
中度乃至重度の乾癬のための治療としては全身的療法が選択されることが多い。これらの療法としては、光線療法、レチノイド、メトトレキセート及びシクロスポリンといったような免疫抑制薬が含まれる。

【００１４】
紫外線Ａ又はＢ光での光線療法（ＰＵＶＡ又はＰＵＶＢ）は、ＤＮＡ複製を遮断し、かくして皮膚の増殖を低下させると考えられている。ＵＶＡでの光線療法は、有効であることが示されてきたが、その使用には皮膚癌の発生が付随し、従って、日常生活に大幅に支障をきたす乾癬を患う入念に選択される患者及び５０才超の患者に制限される。

【００１５】
レチノイドの全身性使用は、主として、重症の及び一般的でない形態の乾癬の治療に制限される。これらの薬物は、皮膚の増殖を低減させる抗炎症薬である。しかしながら、それらの使用には、肝臓の損傷及び胎児異常を含む重症の副作用が付随する。
【００１６】
メトトレキセートは、ＤＮＡ合成を阻害し、かくして未治療の乾癬病巣内に見られるような急速な細胞分裂を停止させる葉酸類似体である。経口メトトレキセートは、日常生活に支障をきたす重症の乾癬、特に局所的作用物質又はＰＵＶＡに応答しない重症乾癬性関節炎又は広範囲の乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬において最も有効な治療である。これは、その使用が肝臓毒性と結びつけられることから、一般に非常に重症かつ難治性の乾癬専用である。
【００１７】
シクロスポリンといったような免疫抑制薬は、Ｔ細胞を阻害することによって機能する。シクロスポリンは一般に、重症の斑状乾癬のために用いられる。しかしながら、その使用は、腎臓毒性、知覚障害及び多毛症を含めたその副作用のため、難治性患者に限られている。
【００１８】
シクロスポリンは、極めて有効であるが、潜在的に重大な全身的副作用を有する。
【００１９】
ヒト化抗ＣＤ１１ａの抗体エファリズマブ又はラプチバ（登録商標）は、２００３年に乾癬の治療用としてＦＤＡから販売承認を受けた。それは、感染の危険性を増大させ不顕性慢性感染を活性化させる可能性を有する免疫抑制薬である。
皮膚炎
【００２０】
皮膚炎は、湿疹とも呼ばれる。これは、組織学的には、表皮浮腫によって、そして臨床的には（急性の場合）小水疱、辺縁化度の低い発赤、浮腫、浸出、痂皮形成、落屑、通常は掻痒症、そしてひっかき又はこすりによりひき起こされる苔藓化によって特徴づけられる表面的な皮膚の炎症に関係する。
【００２１】
湿疹は小水疱性皮膚炎を意味することが多いが、時としてこの用語は、慢性皮膚炎の意味での限定された湿疹を意味する。同様に、海綿状（表皮内浮腫）が組織学的特長であることから、海綿状皮膚炎として皮膚炎に言及する人もいる。
【００２２】
接触皮膚炎は、皮膚と接触し毒性（刺激性）又はアレルギー反応をひき起こす物質によって生み出される、往々にして非対称性又は奇妙な形をした急性又は慢性炎症である。それは、化学性一次刺激物によってか又はアレルゲン（すなわち、ＩＶ型遅延型過敏性反応）によってひき起こされ得る。
【００２３】
一次刺激物は、正常な皮膚を損傷するか又は既存の皮膚炎を刺激する可能性がある。臨床的に認識可能な変化は、強い刺激物（例えば酸、アルカリ、フェノール）に対する数分以内の曝露で発生し得、又弱い又はわずかな刺激物（例えば石けん、洗浄剤、アセトン又さらには水）に対しては最高７日間の曝露を必要とし得る。これらの刺激物が皮膚を損傷する機序は、異なる作用物質について異なっている。例えば、洗浄剤はケラチノサイトを活性化させ、それらに炎症性サイトカインを放出させる。
【００２４】
アレルギー接触皮膚炎患者は、彼らが何年にもわたり時々使用してきた物質又は皮膚疾患を治療するために使用された薬物に対してアレルギー体質となる可能性がある。アレルゲンは、ランゲルハンス細胞（表皮細胞のわずかなサブ集団）により捕捉され、ランゲルハンス細胞はこれらをＴ細胞に提示する。ケラチノサイト及びランゲルハンス細胞から放出されたサイトカインは同じく、感受性の誘発にも寄与し得る。患者が感作された状態と

なるには６日～１０日（強い感作物質、例えばツタウルシの場合）から数年（より弱い感作物質の場合）が必要である。感作物質に再度曝露された時点で、患者は４～１２時間内に掻痒症及び皮膚炎を発生させ得る。

【００２５】

光線アレルギー性及び光毒性接触皮膚炎には、或る種の化学物質の局所的施用の後の光に対する曝露が必要である。化学物質（フォトトキシン）は、光線感作物質として作用することにより、日光に対する過度の応答を生み出す（第１１９章の「光感受性」の下の多型性光線疹を参照のこと）。アフターシェーブローション、日焼け止め剤、局所スルホンアミドが一般に光線アレルギー接触皮膚炎の原因である。光毒性接触皮膚炎は一般に、製造の際に用いられる或る種の香料、コールタール、ソラーレン及び油によってひき起こされる。光線アレルギー及び光毒性接触皮膚炎は、全身性薬物に対する光感受性反応とは区別されなくてはならない。

【００２６】

過渡的発赤から水疱掻痒及び小水疱形成を伴う重症の腫脹までという接触皮膚炎の範囲が、一般的である。（空中浮遊物質を含めた）刺激性又は感作性物質に曝露されたあらゆる皮膚表面が関与し得る。標準的には、皮膚炎は接触部位に制限されるが、その後広がる可能性がある。

【００２７】

経過はさまざまである。原因作用物質が取り除かれた場合、数日から数週間以内で紅斑は消失し、水膨れは完全に退く。小水疱及び水疱は破れ、浸出し、痂皮形成し得る。炎症が鎮まるにつれて、落屑及び皮膚の一部の一時的肥厚が発生する。原因作用物質に対する曝露の継続又は合併症（例えば局所用薬物、擦りむき、感染由来の刺激又はそれらに対するアレルギー）は皮膚炎を永続化させ得る。

【００２８】

原因作用物質が同定され除去されるのでないかぎり、治療は有効でない可能性がある。経口コルチコステロイドを投与してもよい（禁忌でなければ）。抗ヒスタミン剤は、アレルギー性接触皮膚炎を抑制する上では有効でないが、そう痒を鎮めることはできる。

【００２９】

ｃ－ＪｕｎＮ－末端キナーゼ（ＪＮＫｓ）

哺乳動物細胞は、さまざまなマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＲＫｓ）により媒介されるシグナリングカスケードを活性化することによって、一部の細胞外刺激に応答する。上流側刺激に対するそれらの応答の差にも関わらず、ＭＡＰキナーゼカスケードは、ＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰＫＫＫ又はＭＥＫＫ）、ＭＡＰキナーゼキナーゼ（ＭＡＰＫＫ又はＭＫＫ）及びＭＡＰキナーゼ（ＭＡＰＫ）からなる類似の要領で組織される。ＭＡＰキナーゼは、「ストレス活性化タンパク質キナーゼ」（ＳＡＰＫ）としても知られているｃ－ＪｕｎＮ－末端キナーゼ（ＪＮＫ）、ならびに細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）及びｐ３８ＭＡＰキナーゼを含む広範なキナーゼファミリーである。これら３つのＭＡＰキナーゼサブファミリの各々は、外部刺激により誘発される情報を搬送する少なくとも３つの異なる、ただし平行な経路に関与している。ＪＮＫシグナリング経路は、化学的毒素、放射線、低酸素症及び浸透圧衝撃といったような環境ストレスに対する細胞の曝露によって、ならびに腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）又はインターロイキン－１－ベータ（ＩＬ－１β）といったような成長因子又は炎症性サイトカインでの細胞の治療によって活性化される。

【００３０】

２つのＭＡＰキナーゼキナーゼ（ＭＫＫ又はＭＡＰＫＫとして知られている）、すなわちＭＫＫ４（ＪＮＫＫ１としても知られている）及びＭＫＫ７は、サイトカイン及びストレスシグナルに応答して、酵素上の活性化ループにあるＴｈｒ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒモチーフ内部に位置設定された特異的トレオニン及びチロシン残基の２重リン酸化によってＪＮＫを活性化させる。シグナリングカスケードのさらに一層上流側では、ＭＫＫ４は、セリン及びトレオニン残基におけるリン酸化を通してＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ、ＭＥＫ

Ｋ１によってもそれ自体活性化されるものとして知られている。

【００３１】

ひとたび活性化されると、ＪＮＫは、転写因子標的のＮ末端領域に結合し、転写活性化ドメインをリン酸化して、その結果さまざまな遺伝子産物の発現をアップレギュレーションし、これはアポトーシス、炎症性応答又は発癌プロセスを導き得る（Davis．２０００年）。

【００３２】

ＪＮＫ基質であるものとして知られている一部の転写因子は、Ｊｕｎタンパク質（ｃ－Ｊｕｎ、Ｊｕｎ　Ｂ及びＪｕｎ　Ｄ）、関連する転写因子ＡＴＦ２及びＡＴＦａ、Ｅｌｋ－１及びＳａｐ－１といったＥｔｓ転写因子、腫瘍抑制因子ｐ５３及び細胞死ドメインタンパク質（ＤＥＮＮ）である。

【００３３】

遺伝子ＪＮＫ１、ＪＮＫ２及びＪＮＫ３の産物として３つの全く異なるＪＮＫ酵素が同定され、ＪＮＫの１０個の異なるイソ型が同定された（Guptaら、１９９６年）。ＪＮＫ１及び－２は、ヒト組織内で遍在的に発現され、一方ＪＮＫ３は、脳、心臓及び睾丸の中で選択的に発現される（２）。各々のイソ型は、異なる親和性で基質に結合し、インビボで、異なるＪＮＫイソ型によるシグナリング経路の基質特異的調節を示唆している。

【００３４】

ＪＮＫ経路の活性化は、数多くの疾病プロセスにおいて立証されてきており、かくして薬物送出のためにこの経路をターゲティングすることの論理的根拠を提供している。さらに、分子遺伝学的アプローチが、複数の疾病におけるこの経路の病原性役割を確認した。

【００３５】

例えば、自己免疫及び炎症性疾患は、免疫系の不適切な活性化に由来する。活性化された免疫細胞は、サイトカイン、成長因子、細胞表面受容体、細胞接着分子及び分解酵素を含めた炎症性分子をコードする数多くの遺伝子を発現する。これらの遺伝子の多くは、転写因子ｃ－Ｊｕｎ及びＡＴＦ－２の活性化を通してＪＮＫ経路により調節されることがわかっている。

【００３６】

細菌リポ多糖体で刺激されたマクロファージにおけるＪＮＫ活性化の阻害は、主要な炎症性サイトカインＴＮＦαの産生を有効に変調させる（Dumitruら、２０００年）。

【００３７】

ＪＮＫ活性化の阻害は、関節リウマチにおける軟骨及び骨侵食の促進及びその他の自己免疫疾患における全身性組織破壊の原因であるものとして知られている、マトリクスメタロプロティナーゼ（ＭＭＰ）の誘発性発現の原因である転写因子活性化を低減させる。

【００３８】

ＪＮＫカスケードは同様に、抗原刺激及びＣＤ２８受容体同時刺激によりＴ細胞内で活性化され（Nishinaら、１９９７年）、ＩＬ－２プロモータの産生を調節する（Kempiakら、１９９９年）。Ｔリンパ球の不適切な活性化は、喘息、炎症性腸症候群及び多発性硬化症を含めた数多くの自己免疫疾患を引き起こし、永続化させる。

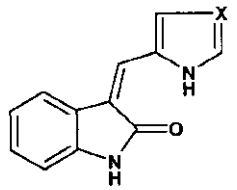
【００３９】

アルツハイマー病由来の損傷を受けやすいニューロン内及び急性低酸素症患者のＣＡ１ニューロン内では（de la Monte et al.，２０００年）、ＪＮＫ３タンパク質が、高度に発現されている。ＪＮＫ３遺伝子は同様に、アルツハイマー患者の脳の損傷を受けた領域内でも発現されていることがわかっている（Zhu et al.，２００１年）。さらに、ＪＮＫ３ノックアウトマウス由来のニューロンは、野生型マウス由来のニューロンに比べて、カイニン酸誘発型ニューロンアポトーシスに対する耐性をもつようになることがわかった。

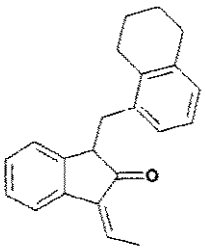
【００４０】

ＥＲＫ及びＪＮＫは、乾癬が関与する表皮の組織培養において活性化されていることが示された（タカハシら、２００２年）。しかしながらこれらのインビトロデータから、乾癬内のＪＮＫ阻害の医学的有用性を予測することはできない。

【００４１】
複数の小分子が、ＪＮＫ経路のモジュレータとして提案されてきた。
【００４２】
それぞれ一般構造式（Ａ）（国際公開第００／３５９０９号（WO00/35909）；国際公開第００／３５９０６号（WO00/35906）；国際公開第００／３５９２号（WO00/3592））及び構造式（Ｂ）（国際公開第００／６４８７２号（WO00/64872）のアリールオキシインドール誘導体が、構造式（Ａ）については神経変性疾患、炎症及び充実性腫瘍の治療のために、又構造式（Ｂ）については神経変性疾患、炎症性及び自己免疫疾患、心臓血管及び骨障害を含めた広範な障害の治療のために開発された。
【化１】

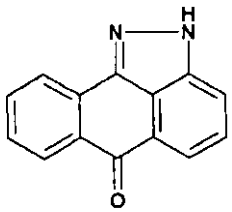


(A)



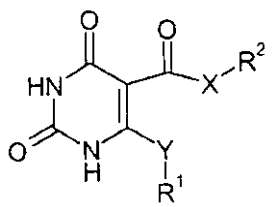
(B)

【００４３】
構造式（Ｃ）のピラゾロアントロン誘導体が、神経学的変性疾患、炎症性及び自己免疫障害ならびに心臓血管病変の治療のためにＪＮＫを阻害することが報告された（国際公開第０１／１２６０９号（WO01/12609））。
【化２】



(C)

【００４４】
構造式（Ｄ）のテトラヒドロ－ピリミジン誘導体が、神経変性疾患、炎症性及び自己免疫障害、心臓病変及び破壊的骨病変を含めた広範な疾病の治療において有用なＪＮＫ阻害物質であることが報告された（国際公開第００／７５１１８号（WO00/75118））。
【化３】

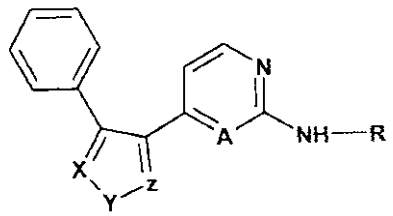


(D)

【００４５】
構造式（Ｅ）のその他の複素環化合物が、増殖性疾患、神経変性障害、炎症性及び自己

免疫障害を含めた「ＪＮＫ媒介型身体条件」を治療するためにタンパク質キナーゼそして特にｃ－ｕｎ－Ｎ－末端キナーゼ（国際公開第０１／１２６２１号（WO01/12621）を阻害するべく提案されてきた。

【化４】

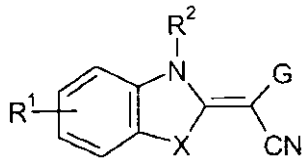


(E)

【００４６】

構造式（Ｆ）により表わされているようなベンザゾール誘導体は、ニューロン障害、自己免疫疾患、癌、心臓血管疾患（国際公開第０１／４７９２０号（WO01/47920）、欧州特許第１１０９５７号（EP110957））及び強皮症（国際公開第０３／０４７５７０号（WO03/047570）の治療用のＪＮＫ経路のモジュレータとして記述されてきた。シクロスポリンと組合せた類似の化合物の使用は、ニューロン障害、自己免疫疾患、炎症性障害、癌又は心臓血管疾患（国際公開第２００５／０９７１１６号（WO2005/097116））の治療に関して記述されてきた。

【化５】

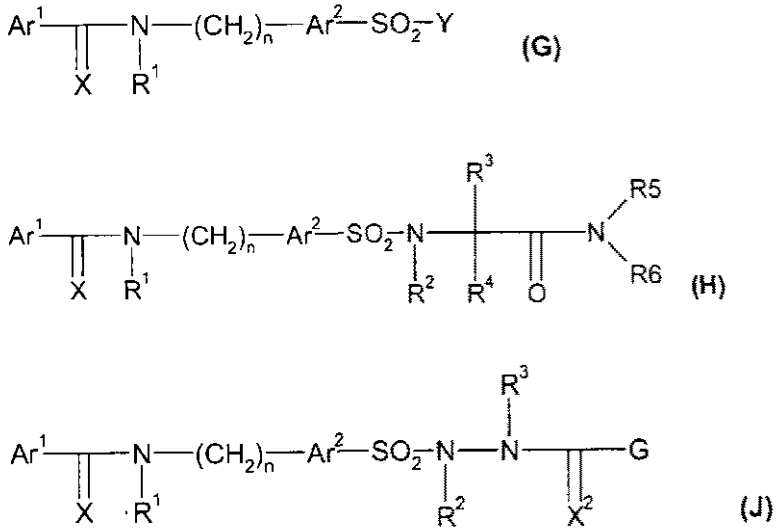


(F)

【００４７】

構造式（Ｇ）の複数のスルホンアミド誘導体（国際公開第０１／２３３７８号（WO01/23378）、構造式（Ｈ）のスルホニルアミノ酸誘導体（国際公開第０１／２３３７９号）（WO01/23379）及び構造式（Ｊ）のスルホニルヒドラジド誘導体（国際公開第０１／２３３８２号（WO01/23382））も、神経変性疾患、自己免疫障害、癌及び心臓血管疾患を治療するためにＪＮＫを阻害するために開発された。

【化６】



【００４８】

炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊的骨障害、神経変性疾患又は炎症性サイトカインに付随する身体条件を含めた広範囲の疾病の治療のためのＪＮＫ経路のモジュレータとして、国際公開第０２／０７９１９７号（WO02/079197）の中でアリールピリジンアミノ又はアリールピリミジンアミノ誘導体が記述されてきた。

【００４９】

ｐ３８キナーゼ及び／又はｃ－ＪｕｎＮ末端キナーゼを含め、キナーゼ阻害物質として、ピロロトリアジン誘導体が、慢性炎症性疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、内毒素性ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー病及びうっ血性心不全の治療のために記述されてきた（国際公開第２００６／０４７３５４号（WO2006/047354））。

【００５０】

３つのＪＮＫイソ型の全てが関与しているＪＮＫ－媒介型疾患、特に神経変性疾患を治療するために有用なＪＮＫ阻害物質として、ピラゾールピリジン又はピラゾールピリミジン誘導体が記述されてきた（国際公開第０２／４６１８４号（WO02/46184））。

【発明の概要】

【００５１】

本発明は、皮膚炎症関連障害のマウスモデルにおいて、ＪＮＫ（ｃ－Ｊｕｎキナーゼ）阻害物質が皮膚疾患の治療及び／又は予防において有益な効果をもつという発見事実に基づくものである。従って、本発明は、皮膚疾患、好ましくは炎症性皮膚疾患及びより好ましくは乾癬を治療及び／又は予防することを目的とするＪＮＫ阻害物質の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【００５２】

【図１】：ＣＨＳ経時変化中の耳の腫脹をμｍ単位で示す。***ｐ＜０．００１対無感作。１方向ＡＮＯＶＡ分析とそれに続くテューキー検定。

【図２】：ＣＨＳ経時変化中のサイトカインレベル（ＩＬ１２ｐ７０、ＴＮＦａ、ＩＦＮｇ、ＭＣＰ－１、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４及びＩＬ－２）を示す。*ｐ＜０．０５、***ｐ＜０．００１対未感作。１方向ＡＮＯＶＡとそれに続くテューキー検定。

【図３】：ＣＨＳ経時変化中の細胞内シグナリング：タンパク質免疫ブロット分析。*ｐ＜０．０５対未感作。１方向ＡＮＯＶＡとそれに続くテューキー試験。　Ａ．リン酸化及び全ｃ－Ｊｕｎ、ＥＲＫ、ＡＫＴ、ｐ３８ＭＡＰＫ及びカスパーゼ－３を示すウエスタン

ブロット法　Ｂ．リン酸化対全ｃ－Ｊｕｎ及びカスパーゼ－３
【図４】１０ｍｇ／ｋｇ及び３０ｍｇ／ｋｇのＪＮＫ阻害物質のｐ．ｏ．（経口）投与及び１ｍｇ／ｋｇのデキサメタゾンのｓｃ（皮下）経由の投与の後のＣＨＳモデルにおけるＤＮＦＢ誘発型耳腫脹の阻害を示す。
【００５３】
発明の記載
以下の各段落は、本発明に従って用いられるべき化合物を作り上げるさまざまな化学的部分の定義を提供し、他の形で明示的に述べられた定義づけがより広い定義を提示しているのでないかぎり、明細書及びクレーム全体を通して一様に適用するように意図されているものである。
【００５４】
「C_1－C_6－アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。この用語は、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－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシルなどといったような基により例証される。
【００５５】
「アリール」は、単環(例えばフェニル)又は多重縮合環（condensed-ring）(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基を意味する。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチル、フェナントレニルなどが含まれる。
【００５６】
「C_1－C_6－アルキルアリール」は、ベンジル、フェネチルなどを含むアリール置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００５７】
「ヘテロアリール」は、単環複素芳香族基又は二環或いは三環の融合環（fused-ring）複素芳香族基を意味する。複素芳香族基の特定的例としては、任意に置換されたピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジア－ゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサ－ゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、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、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル又はベンゾキノリルが含まれる。
【００５８】
「C_1－C_6－アルキルヘテロアリール」は、２－フリルメチル、２－チエニルメチル、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチルなどを含めた、ヘテロアリール置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００５９】
「C_2－C_6－アルケニル」は、好ましくは２～６個の炭素原子を有し少なくとも１～２個のアルケニル不飽和部位を有するアルケニル基を意味する。好ましいアルケニル基としては、エテニル（－ＣＨ＝CH_2）、ｎ－２－プロペニル（アリル，－CH_2ＣＨ＝CH_2）などが含まれる。
【００６０】
「C_2－C_6－アルケニルアリール」は、２－フェニルビニルなどを含むアリール置換基を有する、C_2－C_6－アルケニル基を意味する。

【００６１】
「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」は、２－（３－ピリジニル）ビニルなどを含むヘテロアリール置換基を有するC_2－C_6－アルケニル基を意味する。
【００６２】
「C_2－C_6－アルキニル」は、好ましくは２～６個の炭素原子を有し、少なくとも１～２個のアルキニル不飽和部位を有するアルキニル基を意味し、好ましいアルキニル基としては、エチニル（－C≡CH）、プロパルギル（－CH_2C≡CH）、などが含まれる。
【００６３】
「C_2－C_6－アルキニルアリール」は、フェニルエチニルなどを含めた、アリール置換基を有するC_2－C_6－アルキニル基を意味する。
【００６４】
「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」は、２－チエニルエチニルなどを含むヘテロアリール置換基を有するｔｏC_2－C_6－アルキニル基を意味する。
【００６５】
「C_3－C_8－シクロアルキル」は、単環（例えばシクロヘキシル）又は多重縮合環（例えばノルボルニル）有する炭素原子３～８個の飽和炭素環基を意味する。好ましいシクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが含まれる。
【００６６】
「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」は、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルプロピルなどを含むシクロアルキル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００６７】
「ヘテロシクロアルキル」は、以上の定義に従ったC_3－C_8－シクロアルキル基を意味し、ここで１～３個の炭素原子は、Ｏ、Ｓ、ＮＲからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられ、ここでＲは水素又はC_1－C_6－アルキルとして定義される。好ましいヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、１－メチルピペラジン、モルホリンなどが含まれる。
【００６８】
「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」は、２－（１－ピロリジニル）エチル、４－モルホリニルメチル、（１－メチル－４－ピペリジニル）メチルなどを含めた、ヘテロシクロアルキル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００６９】
「カルボキシ」は、－C（Ｏ）ＯＨ基を意味する。
【００７０】
「C_1－C_6－アルキルカルボキシ」は、２－カルボキシエチルなどを含めたカルボキシ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００７１】
「アシル」は、－C（Ｏ）Ｒ基を意味し、ここでＲは、Ｈ、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。
【００７２】
「C_1－C_6－アルキルアシル」は、２－アセチルエチルなどを含めたアシル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００７３】
「アシルオキシ」は、－ＯC（Ｏ）Ｒ基を意味し、ここでＲは、Ｈ、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。

【００７４】

「C_1－C_6－アルキルヘテロオキシ」は、２－（アセチルオキシ）エチルなどを含めた、アシルオキシ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【００７５】

「アルコキシ」は、－Ｏ－Ｒ基を意味し、ここでＲは、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を内含する。

【００７６】

「C_1－C_6－アルキルアルコキシ」は、２－エトキシエチルなどを含めたアルコキシ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【００７７】

「アルコキシカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ基を意味し、ここでＲは、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。

【００７８】

「C_1－C_6－アルキルアルコキシカルボニル」は、２－（ベンジルオキシカルボニル）エチルなどを含めた、アルコキシカルボニル置換基を有するC_1－C_6-アルキル基を意味する。

【００７９】

「アミノカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。

【００８０】

「C_1－C_6－アルキルアミノカルボニル」は、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチルなどを含めた、アミノカルボニル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【００８１】

「アシルアミノ」は、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」である。

【００８２】
「C_1－C_6－アルキルアシルアミノ」は、２－（プロピオニルアミノ）エチルなどを含めたアシルアミノ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００８３】
「ウレイド」は、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’」基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」であり、かつＲ’及びＲ’’は、それらが付着している窒素原子と共に、任意に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。
【００８４】
「C_1－C_6－アルキルウレイド」は、２－（Ｎ’－メチルウレイド）エチルなどを含めた、ウレイド置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００８５】
「アミノ」は、－ＮＲＲ’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」であり、かつＲ及びＲ’は、それらが付着している窒素原子と共に、任意に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。
【００８６】
「C_1－C_6－アルキルアミノ」は、２－（１－ピロリジニル）エチルなどを含めた、アミノ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。
【００８７】
「環状アミノ」は、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、ピラゾリジニル、ピロリジニルを意味する。「非環式アミノ」は、－ＮＲＲ’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素又は「C_1－C_6－アルキル」又は「アリール」又は「ヘテロアリール」又は「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」又は「シクロアルキル」又は「ヘテロシクロアルキル」であり、同様に以下で定義するものといったようなアンモニウム基－Ｎ＋ＲＲ’Ｒ’’も意味する。
【００８８】
「アンモニウム」は、正の帯電した－N^+ＲＲ’Ｒ’’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’は、独立して「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」であり、かつＲ及びＲ’は、それらが付着している窒素原子と共に、任意に、３～８員のヘテロシクロアルキル環を形成することができる。
【００８９】
「C_1－C_6－アルキルアンモニウム」は、２－（１－ピロリジニル）エチルなどを含めた、アンモニウム置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【００９０】
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子を意味する。
【００９１】
「スルホニルオキシ」は、－ＯＳＯ$_2$－Ｒ基を意味し、ここでＲは、Ｈ、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」、ハロゲンで置換された「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」例えば－ＯＳＯ$_2$－ＣＦ$_3$基、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル」、「Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」の中から選択されている。
【００９２】
「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルスルホニルオキシ」は、２－(メチルスルホニルオキシ)エチルなどを含めた、スルホニルオキシ置換基を有するＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基を意味する。
【００９３】
「スルホニル」は、「－ＳＯ$_2$－Ｒ」基を意味し、ここでＲは、Ｈ、「アリール」、「ヘテロアリール」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」、ハロゲンで置換された「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」例えば－ＳＯ$_2$－ＣＦ$_3$基、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル」、「Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」の中から選択されている。
【００９４】
「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルスルホニル」は、２－（メチルスルホニル）エチルなどを含めたスルホニル置換基を有するＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基を意味する。
【００９５】
「スルフィニル」は、「－Ｓ（Ｏ）－Ｒ」基を意味し、ここでＲは、Ｈ、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」、ハロゲンで置換されている「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」例えば－ＳＯ－ＣＦ$_3$基、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル」、「Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」の中から選択されている。
【００９６】
「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルスルフィニル」は、２－（メチルスルフィニル）エチルなどを含めた、スルフィニル置換基を有するＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基を意味する。
【００９７】
「スルファニル」は、－Ｓ－Ｒ基を意味し、ここでＲはＨ、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」、ハロゲンで置換されている「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」例えば－ＳＯ－ＣＦ$_3$基、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル」、「Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「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」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルアリール」、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル」、「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。好ましいスルファニル基としては、メチルスルファニル、エチルスルファニルなどが含まれる。
【００９８】

「C_1－C_6－アルキルスルファニル」は、２－（エチルスルファニル）エチルなどを含めた、スルファニル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【００９９】

「スルホニルアミノ」は、－ＮＲＳO_2－Ｒ’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。

【０１００】

「C_1－C_6－アルキルスルホニルアミノ」は、２－（エチルスルホニルアミノ）エチルなどを含めたスルホニルアミノ置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【０１０１】

「アミノスルホニル」は、－SO_2－ＮＲＲ’基を意味し、ここで各Ｒ、Ｒ’は、独立して水素、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「C_3－C_8－シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」「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」、「C_2－C_6－アルケニルアリール」、「C_2－C_6－アルケニルヘテロアリール」、「C_2－C_6－アルキニルアリール」、「C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」を含む。

【０１０２】

「C_1－C_6－アルキルアミノスルホニル」は、２－（シクロヘキシルアミノスルホニル）エチルなどを含むアミノスルホニル置換基を有するC_1－C_6－アルキル基を意味する。

【０１０３】

「置換又は未置換」：　個々の置換基の定義によって特に制約されている場合を除き、例えば「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」などといった以上に記した基は、「C_1－C_6－アルキル」、「C_2－C_6－アルケニル」、「C_2－C_6－アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルアリール」、「C_1－C_6－アルキルヘテロアリール」、「C_1－C_6－アルキルシクロアルキル」、「C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アンモニウム」、「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」、「ウレイド」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「アルコキシ」、「スルファニル」、「ハロゲン」、「カルボキシ」、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどからなる群から選択される１～５個の置換基により任意に置換され得る。代替的には、前記置換は同様に、特に近接官能置換基が関与している場合に、隣接する置換基が閉環され、かくして例えばラクタム、ラクトン、環状無水物のみならず、例えば保護基を得ようとして閉環により形成されるアミナル、アセタル、チオアセタルをも形成するような状況をも含み得る。

【０１０４】

「薬学的に許容される塩又は錯体」という用語は、以下で同定されている構造式Ｉの化合物の所望の生物活性を保持しかつ、望ましくない毒性効果をわずかしか又は全く示さない塩又は錯体を意味する。かかる塩の例としては、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）を用いて形成された酸付加塩、及び酢酸、しゅう酸、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、パモ酸、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－ガラクツロン酸といったような有機酸で形成された塩が含まれるが、これらに

限定されるわけではない。前記化合物は同様に、特定的には、塩酸塩、臭化物、ヨウ化物、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩又はカルボン酸塩（例えば、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩及びジフェニル酢酸塩）を含めた、Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’が独立して水素、アルキル又はベンジルでありＺが対イオンであるものとして－ＮＲ、Ｒ’、Ｒ’’$^{+}Z^{-}$という式の第４アンモニウム塩を含む、当業者にとっては既知の薬学的に許容される塩としても投与され得る。

【０１０５】

「薬学的に活性な誘導体」という用語は、レシピエントに投与した場合に本書で開示されている活性を直接的又は間接的に提供する能力をもつ任意の化合物に意味する。

【０１０６】

構造式Ｉに従った化合物の「互変体」というのは、Ｒ２及び／又はＲ０が水素であり、構造式（１ａ）及び（１ｂ）を示す互変体のみを意味する。

【０１０７】

「鏡像体過剰率」（ｅｅ）というのは、非対称合成すなわち、非ラセミ型出発材料及び／又は試薬が関与する合成又は少なくとも１つのエナンチオ選択的段階を含む合成によって得られ、それにより少なくとも約５２％程度のｅｅで１つの鏡像体の余剰が生み出される生成物を意味する。

【０１０８】

「ＪＮＫ」というのは、ＪＮＫ１、ＪＮＫ２、又はＪＮＫ３遺伝子により発現されるタンパク質又はそのイソ型を意味する（Gupta et al．１９９６年）。

【０１０９】

「ＪＮＫ－阻害物質」というのは、ＪＮＫ標的転写因子のｃ－Ｊｕｎアミノ末端キナーゼ（ＪＮＫ）リン酸化を阻害する化合物、ペプチド又はタンパク質を意味する。ＪＮＫ－阻害物質は、インビトロ又はインビボでＪＮＫの活性を阻害する能力をもつ作用物質である。かかる阻害活性は、当該技術分野において周知の検定及び動物モデルによって判定可能である。

【０１１０】

本発明の枠内で、ＪＮＫ阻害物質の投与が、乾癬及びアレルギー性皮膚炎の動物モデルにおいて有益な効果をもつことが発見された。

【０１１１】

従って本発明は、皮膚疾患を治療しかつ／又は予防するための薬剤の製造のための、治療上有効な量のＪＮＫ阻害物質の使用に関する。

【０１１２】

本書で用いられている「治療する」及び「予防する」という用語は、皮膚疾患の単数又は複数の症候又は原因、ならびに皮膚疾患に随伴する症候、疾病又は合併症の予防、阻害、減衰、改善又は逆転として理解すべきである。皮膚疾患を「治療する」場合、本発明に従った物質は、疾病の発病後に投与され、「予防」は、疾病の兆候が患者体内で指摘されないうちに物質を投与することに関係する。

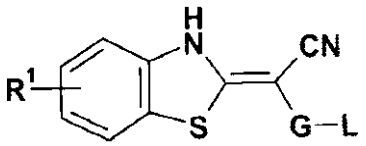
【０１１３】

本発明の好ましい実施形態においては、皮膚疾患は、炎症性皮膚疾患である。

【０１１４】

皮膚の炎症又は炎症性皮膚疾患は、一般に組織学的には表皮浮腫によって、そして臨床的には（急性の場合）小水疱、辺縁化度の低い発赤、浮腫（腫脹）、浸出、痂皮形成、落屑、通常は掻痒症、そしてひっかき又はこすりによりひき起こされる苔蘚化によって特徴づけられる。皮膚の炎症関連障害には、乾癬、湿疹、熱傷及び皮膚炎が含まれるが、これらに限定されるわけではない。皮膚の炎症関連障害は、接触皮膚炎といったような接触過敏性障害であり得、この場合、皮膚と接触し毒性（刺激性）又はアレルギー反応をひき起こす物質によって急性又は慢性炎症が発生する。

【０１１５】
本発明のさらなる好ましい実施形態においては、皮膚疾患は乾癬である。
【０１１６】
「乾癬」は、任意の分類及び定義における乾癬、ならびに強皮症の症候のうちの単数又は複数のものを意味する。乾癬は、炎症性皮膚障害である。それは、表皮の増殖増加を特徴とする一般的な慢性的で再発性の疾病である。乾癬については、上述の「発明の背景」においてより詳細に論述されている。
【０１１７】
さらなる好ましい実施形態においては、皮膚疾患は、皮膚炎、特にアレルギー性皮膚炎、又はアレルギー性接触皮膚炎である。
【０１１８】
「アレルギー性皮膚炎」又はアレルギー性接触皮膚炎は、皮膚と接触した材料に対するアレルギー反応によりひき起こされる痒みを伴う皮膚状態である。皮膚炎については、上述の「発明の背景」においてより詳細に論述されている。
【０１１９】
「治療上有効な量」は、投与された場合に、ＪＮＫ阻害物質がＪＮＫの生物活性の阻害を結果としてもたらすものである。単回又は複数回用量として個体に投与される投薬量は、ＪＮＫ阻害物質の薬物速度論的特性、投与経路、患者の身体条件及び特徴（性別、年令、体重、健康状態、サイズ）、症候の程度、併用治療、治療頻度及び所望の効果を含めたさまざまな因子に応じて変動する。立証済みの投薬量範囲の調整及び操作は、個体内でのＪＮＫの阻害のインビトロ及びインビボ判定方法と同様に、当業者の能力範囲内に充分入るものである。
【０１２０】
ＪＮＫ阻害物質は構造式（Ｉ）を有していてよい。
【化７】



(I)

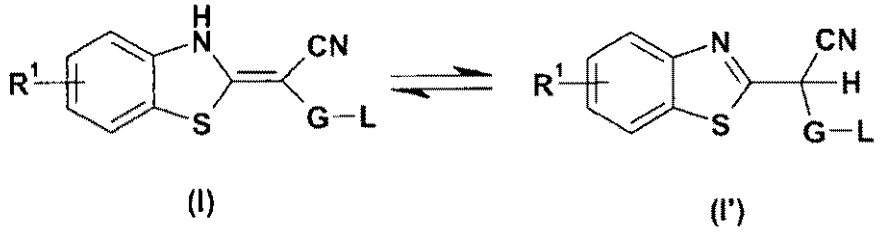
【０１２１】
前記化合物は、国際公開第０１／４７９２０号（WO01/47920）（Applied Research Systems ARS Holding NV）の中で開示されており、ここで構造式（Ａ）のベンズアゾール誘導体が、特にニューロン障害、自己免疫疾患、癌及び心臓血管疾患の治療のために記述されている：
【０１２２】
構造式（Ｉ）に従った化合物においては：
－　Ｇは未置換又は置換ピリミジニル基である。
－　Ｌは、未置換又は置換$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、又はアミノキ、又はＮ、Ｏ、Ｓの中から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む、未置換又は置換３～８員ヘテロシクロアルキル（例えばピペラジン、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン）である。
－　$Ｒ^1$は水素、スルホニル、アミノ、未置換又は置換$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルキル、未置換又は置換$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルケニル、未置換又は置換$Ｃ_2$－$Ｃ_6$－アルキニル又は$Ｃ_1$－$Ｃ_6$－アルコキシ、未置換又は置換アリール（例えばフェニル）、ハロゲン、シアノ及びヒドロキシを含むか又はこれらからなる群から選択されている。
【０１２３】
－　好ましくは$Ｒ^1$は、Ｈ又は$Ｃ_1$－$Ｃ_3$アルキル（例えばメチル又はエチル基）である。
【０１２４】

構造式（Ｉ）は同様に、その互変体、その幾何異性体、鏡像体といったようなその光学活性体、ジアステレオマー及びそのラセミ体ならびにその薬学的に許容される塩も含んでいる。構造式（Ｉ）の好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩又は重硫酸塩、リン酸塩又はリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びパラートルエンスルホン酸塩といったような薬学的に許容される塩を用いて形成された酸付加塩である。

【０１２５】

より具体的には、構造式（Ｉ）のベンゾチアゾールアセトニトリルは、例えば以下のもののような互変体形態を含む：

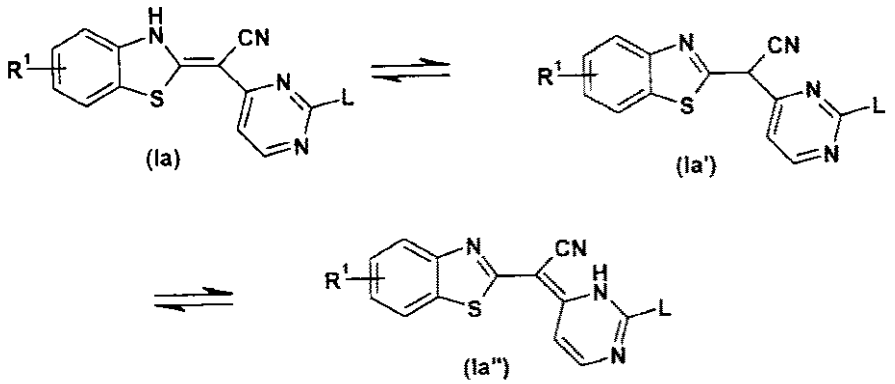
【化８】



【０１２６】

本発明の具体的な実施形態は、例えば以下のもののようなその互変体形態における構造式（Ｉａ）のベンゾチアゾールアセトニトリルからなる：

【化９】



【０１２７】

R^1及びＬは、構造式（Ｉ）について定義された通りである。

【０１２８】

１つの具体的実施形態に従うと、部分Ｌは構造式－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}のアミノ基であり、式中Ｒ^{3}及びＲ^{4}は各々互いに独立してＨ、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルコキシ、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、未置換又は置換の飽和又は不飽和３～８員シクロアルキル、未置換又は置換の３～８員ヘテロシクロアルキル、（ここで前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、１～２個のさらなるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基と融合されていてよい）、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアリール、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$

－Ｃ$_6$－アルキニルアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロシクロアルキルの中からのものである。

【０１２９】

代替的には、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それらが付着されている窒素と一緒に１つの環を形成していてよい。

【０１３０】

１つの具体的実施形態においては、Ｒ^{3}は水素又はメチル又はエチル又はプロピル基であり、Ｒ^{4}は未置換又は置換（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－）－アルキル、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル－アリール、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル－ヘテロアリール、未置換又は置換シクロアルキル、未置換又は置換ヘテロシクロアルキル、未置換又は置換アリール又はヘテロアリール及び未置換又は置換の４～８員飽和又は不飽和シクロアルキルからなる群から選択されている。

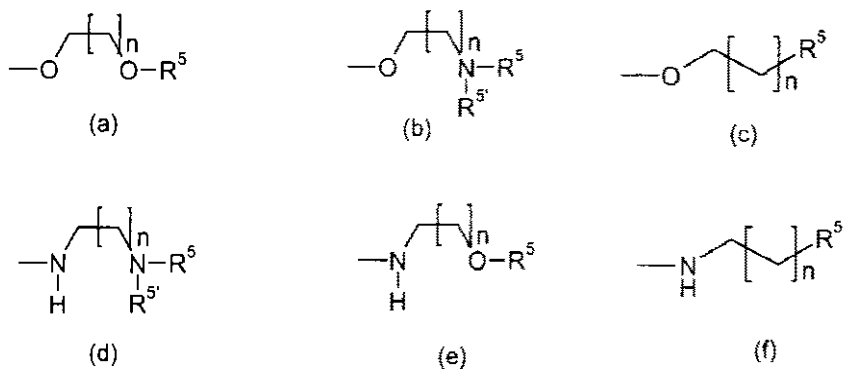
【０１３１】

さらなる１つの具体的実施形態においては、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それらが付着している窒素と一緒に置換又は未置換ピペラジン又はピペリジン又はモルホリン又はピロリジン環を形成し、ここで前記任意の置換基は、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルコキシ、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、未置換又は置換の飽和又は不飽和３～８員シクロアルキル、未置換又は置換の３～８員ヘテロシクロアルキル（ここで前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、１～２個のさらなるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基と融合されていてよい）、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアリール、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルアリール、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロアリール、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルヘテロシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニルヘテロシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルシクロアルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニルヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている。

【０１３２】

具体的実施形態においては、Ｌは、

【化１０】



から選択されており、
ここで、ｎは１～３、好ましくは１又は２である。
【０１３３】
Ｒ[5]及びＲ[5']は、互いに独立して、Ｈ、置換又は未置換Ｃ[1]－Ｃ[6]－アルキル、置換又は未置換アリール又は置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換Ｃ[1]－Ｃ[6]－アルキル－アリール及び置換又は未置換Ｃ[1]－Ｃ[6]－アルキル－ヘテロアリールからなる群から選択されている。
【０１３４】
Ｌが部分（ｄ）である化合物が特に好ましい。
【０１３５】
構造式（Ｉ）の化合物の具体的な例には以下のものが含まれる：
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２，６－ジメトキシ－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エチル］アミノ｝－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（１－ピペラジニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－ベンジル－１－ピペリジニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－モルホリニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（メチルアミノ）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛４－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１－ピペラジニル｝－４－ピリミジニル）－アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［４－（ベンジルオキシ）－１－ピペリジニル］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ジメチルアミノ）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（プロピルアミノ）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（１－ピロリジニル）－４－ピリミジニル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－フェニルエチル）アミノ］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（２－ピリジニル）エチル］アミノ｝－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－ピリジニルメチル）アミノ］－４

－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［４－（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１－ピペリジニル］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［４－（２－ピラジニル）－１－ピペラジニル］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［４－（２－ピリミジニル）－１－ピペラジニル］－４－ピリミジニル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３－ピリジニル）エチル］アミノ｝－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（５－ブロモ－２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－４－ピリミジニル）－アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－モルホリン－４－イルエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［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）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛メチル［３－（メチルアミノ）プロピル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
ｔｅｒｔ－ブチル（｛４－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（シアノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝アミノ）アセテート
｛２－［（３－アミノプロピル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル
｛２－［（２－アミノエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ベンジルアミノ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
イソプロピル３－（｛４－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（シアノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝アミノ）プロパノエート
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（ピリジン－４－イルメチル）アミノ］

ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（｛４－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（シアノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝アミノ）エチル］フェニルカルバメート
（２－｛［２－（４－アミノフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（２－フルオロフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝アミノ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝エチル）アミノ］－ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３－クロロフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３，４－ジクロロフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－メトキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－メチルフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（３－フルオロフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－フェノキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（２－フェノキシフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－ブロモフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－［１，１’－ビフェニル］－４－イルエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（２－｛４－［ヒドロキシ（オキシド）アミノ］フェニル｝エチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
４－［２－（｛４－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（シアノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝アミノ）エチル］ベンゼン－スルホンアミド
｛２－［（２－ピリジン－３－イルエチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝［５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（１Ｈ－テトラアゾール－５－イルメチル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ベンジルオキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（４－ピリジン－３－イルベンジル）オキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ピリジン－４－イルメトキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ピリジン－２－イルメトキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（３－ピリジン－２－イルプロポキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（４－メトキシベンジル）オキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［２－（４－メトキシフェニル）エトキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イルメトキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（３，４，５－トリメトキシベンジル）オキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（３，４－ジクロロベンジル）オキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（１－オキシドピリジン－３－イル）メトキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（モルホリン－４－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル｛２－［（４－ピリジン－２－イルベンジル）オキシ］ピリミジン－４－イル｝アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－メトキシフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（４－ブトキシフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
｛２－［４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル
［２－（４－メトキシフェノキシ）ピリミジン－４－イル］［５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］アセトニトリル
Ｎ－［２－（｛４－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（シアノ）メチル］ピリミジン－２－イル｝アミノ）エチル］－４－クロロベンズアミド
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－メトキシ－４－ピリミジニル）アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）メチル］－ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－ホルミルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル
［２－（｛４－［（４－アセチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－｛２－［４－（４－［１，２，４］オキサジアゾール－３－イルメチル－ピペラジン－１－イルメチル）－ベンジルオキシ］－ピリミジン－４－イル｝－アセトニトリル
４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－カルボン酸メチルエステル
２－［４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－アセトアミド
（２－｛４－［４－（２－アミノ－アセチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－アセトニトリル
［４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－酢酸メチルエステル
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－（２－｛４－［４－（２－メトキシ－エチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル
４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－カルボン酸ジメチルアミド
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－｛２－［４－（４－エチル－ピペラジン－１－イルメチル）－ベンジルオキシ］－ピリミジン－４－イル｝－アセトニトリル
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－（２－｛４－［４－（２－ヒドロキシエチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル。

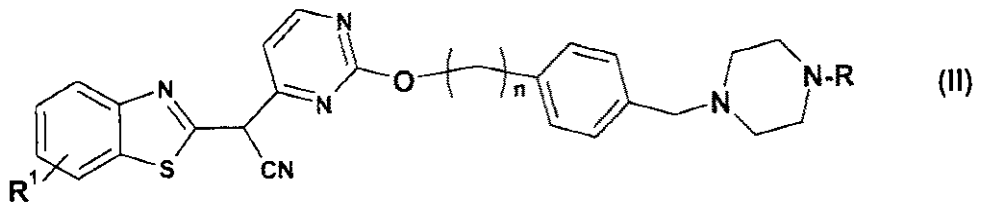
【０１３６】

構造式（Ｉ）の化合物は、国際公開第０１／４７９２０号（WO01/47920）に記述されている方法に従って得ることができる。

【０１３７】

さらなる１実施形態においては、構造式（Ｉ）の化合物は部分構造（ＩＩ）のもの及びその対応する互変体のものである。

【化１１】



(II)

ここで、構造式（ＩＩ）中のＲは、水素、置換又は未置換C_1－C_6－アルキル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアリール、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルヘテロアリール、置換又は未置換C_2－C_6－アルケニル、置換又は未置換C_2－C_6－アルケニルアリール、置換又は未置換C_2－C_6－アルケニルヘテロアリー

ル、置換又は未置換C_2－C_6－アルキニル、置換又は未置換C_2－C_6－アルキニルアリール、置換又は未置換C_2－C_6－アルキニルヘテロアリール、置換又は未置換C_3－C_8－シクロアルキル、置換又は未置換ヘテロシクロアルキル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルシクロアルキル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルヘテロシクロアルキル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルカルボキシ、アシル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアシル、アシルオキシ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアシルオキシ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアルコキシ、アルコキシカルボニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアミノカルボニル、アシルアミノ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアシルアミノ、ウレイド、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルウレイド、アミノ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルアミノ、スルホニルオキシ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルスルホニルオキシ、スルホニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルスルホニル、スルフィニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルスルフィニル、スルファニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルスルファニル、スルホニルアミノ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルスルホニルアミノを含む又はそれらなる群の中から選択される。

R^1は、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換又は未置換C_1－C_6－アルキル、特にC_1－C_3－アルキル、例えばメチル又はエチル又は－CF_3、置換又は未置換C_2－C_6－アルケニル、置換又は未置換C_2－C_6－アルキニル、置換又は未置換C_1－C_6－アルキル－アリール、置換又は未置換アリール或いは置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換C_1－C_6－アルキルヘテロアリール、－C（O）－OR^2、－C（O）－R^2、－C（O）－$NR^2R^{2'}$、－（SO_2）R^2を含む又はそれらなる群の中から選択され；

ここで、R^2及び$R^{2'}$は独立して、水素、未置換又は置換C_1－C_6－アルキル、未置換又は置換C_2－C_6－アルケニル、未置換又は置換C_2－C_6－アルキニル、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、未置換又は置換C_1－C_6－アルキルアリール、未置換又は置換C_1－C_6－アルキルヘテロアリールを含む又はそれらなる群の中から選択される。　好ましくはR^1はHであり、nは０～３の整数、より好ましくは１である。

【０１３８】

本発明に従った具体的なピペラジンベンゾチアゾール誘導体は、以下の群から選択される：

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）メチル］－ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（ピペラジン－１－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリル

１，３－ベンゾチアゾール－２－イル［２－（｛４－［（４－ホルミルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］アセトニトリル

［２－（｛４－［（４－アセチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンジル｝オキシ）ピリミジン－４－イル］（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アセトニトリル

（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－｛２－［４－（４－［１，２，４］オキサジアゾール－３－イルメチル－ピペラジン－１－イルメチル）－ベンジルオキシ］－ピリミジン－４－イル｝－アセトニトリル

４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－カルボン酸メチルエステル

２－［４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－アセトアミド

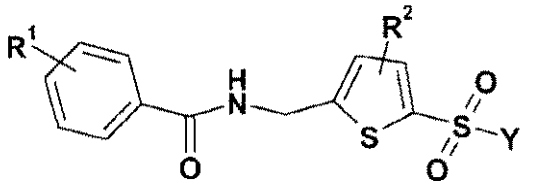
（２－｛４－［４－（２－アミノ－アセチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－

アセトニトリル
［４－（４－｛４－［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－酢酸メチルエステル
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－（２－｛４－［４－（２－メトキシエチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル
４（４｛４［（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－シアノ－メチル］－ピリミジン－２－イルオキシメチル｝－ベンジル）－ピペラジン－１－カルボン酸ジメチルアミド
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－｛２－［４－（４－エチル－ピペラジン－１－イルメチル）－ベンジルオキシ］－ピリミジン－４－イル｝－アセトニトリル
（３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－イリデン）－（２－｛４－［４－（２－ヒドロキシエチル）－ピペラジン－１－イルメチル］－ベンジルオキシ｝－ピリミジン－４－イル）－アセトニトリル。

【０１３９】
構造式（ＩＩ）の化合物は、国際公開第０３／０９１２４９号（ＷＯ０３／０９１２４９）に記述された方法に従って得ることができる。

【０１４０】
さらなる１実施形態においては、ＪＮＫ阻害物質は以下の構造式（ＩＩＩ）を有し得る：

【化１２】



(III)

【０１４１】
Ｙは、少なくとも１個の窒素原子を含む未置換の又は置換された４～１２員の飽和環式又は二環式アルキル環（複素環）であり、ここで前記環内の１個の窒素原子は、構造式ＩＩのスルホニル基と１つの結合を形成し、かくしてスルホンアミドを提供する。

【０１４２】
R^1は、水素、未置換又は置換C_1－C_6－アルコキシ、未置換又は置換C_1－C_6－アルキル、未置換又は置換C_2－C_6－アルケニル、未置換又は置換C_2－C_6－アルキニル、アミノ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホンアミド、アシルアミノ、アミノカルボニル、未置換又は置換C_1－C_6－アルコキシカルボニル、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ヒドラジドを含む又はそれらなる群の中から選択される。

【０１４３】
より具体的には、R^1は、水素、ハロゲン（例えば塩素）、C_1－C_6－アルキル（例えばメチル又はエチル）又はC_1－C_6－アルコキシ（例えばメトキシ又はエトキシ）からなる群から選択される。最も好ましいはハロゲン、特に塩素である。

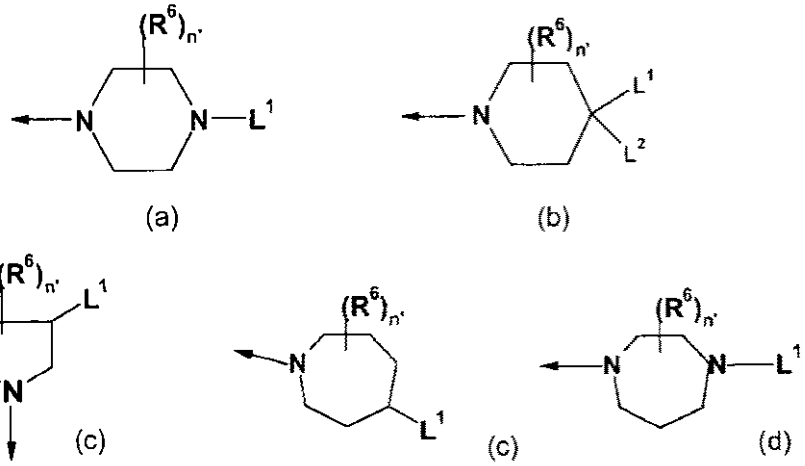
【０１４４】
R^2は、水素、ＣＯＯR^3、－ＣＯＮ$R^3R^{3'}$、ＯＨ、ＯＨ又はアミノ基で置換されたC_1－C_6－アルキル、ヒドロアジドカルボニル基、硫酸塩、スルホン酸塩、アミン又はアンモニウム塩を含む又はそれらなる群の中から選択される。ここでR^3、$R^{3'}$は、独立して、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリー

ルＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ヘテロアリール－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルなる群の中から選択される。

【０１４５】

１つの実施形態に従うと、環状アミンＹは、一般構造式（ａ）～（ｄ）のいずれかを有する：

【化１３】



【０１４６】

ここでＬ^{1}及びＬ^{2}は、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルキニル、任意に１～３個のヘテロ原子を含みかつ任意にアリール又はヘテロアリールと融合されている未置換又は置換Ｃ$_4$－Ｃ$_8$－シクロアルキルからなる群から互に独立して選択される。

【０１４７】

代替的には、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は独立して、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、未置換又は置換アリール－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換ヘテロアリール－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$_2$Ｒ^3、－ＳＯ$_2$ＮＲ^3’Ｒ^{3}からなる群から選択される。

【０１４８】

代替的には、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は一緒にされて４～８員の、未置換又は置換飽和環式アルキル又はヘテロアルキル環を形成し得る。

【０１４９】

Ｒ^3、Ｒ^3’は独立して、Ｈ、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、未置換又は置換アリール－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、未置換又は置換ヘテロアリール－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルからなる群から選択される。

【０１５０】

Ｒ^{6}は、水素、未置換又は置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、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（＝０）からなる群から選択され、ｎ’は０～４の整数、好ましくは１又は２である。１つの実施形態においてＲ６は水素である。

【０１５１】

さらなる具体的実施形態においては、Ｒ^{6}はＨ、Ｌ^{2}はＨ、Ｌ^{1}は－ＮＲ^3’Ｒ^{3}であり；ここでＲ^3’及びＲ^{3}のうちの少なくとも一方は水素でなく、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル又は－ビシクロ又は－トリシクロアルキルで置換された直鎖又は分岐Ｃ$_4$－Ｃ$_{18}$－アルキル、アリール－Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$－アルキル、ヘテロアリール－Ｃ$_2$－Ｃ$_{18}$－アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{14}$－アルキルからなる群から選択される置換基であり、これにより前記アルキル鎖は１～

３個のＯ又はＳ原子を含み得る。

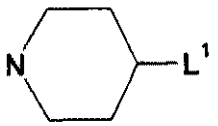
【０１５２】

より具体的な実施形態においては、L^1は－ＮＨR^3であり、式中R^3は、任意にシクロヘキシル基又はベンジル基で置換された直鎖又は分岐C_4－C_{12}－アルキル、好ましくはC_6－C_{12}－アルキルである。

【０１５３】

さらに一層具体的な実施形態においては、Ｙはピペリジン基、

【化１４】



である。

【０１５４】

式中、L^1は－ＮＨR^3であり、ここでR^3は、直鎖又は分岐C_4－C_{12}－アルキル、好ましくはC_8－C_{12}－アルキル又はベンジル基である。

【０１５５】

構造式（ＩＩＩ）の化合物の具体的例としては、以下のものが含まれる：

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－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

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－モルホリン－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
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］デス－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－（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
メチル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－カルボキシレート
エチル２－｛４－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝チエン－２

ーイル）スルホニル］ピペラジン－１－イル｝－５－シアノ－６－メチルニコチンネート
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［５－シアノ－４，６－ｂｉｓ（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
ｔｅｒｔ－ブチル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－カルボキシレート
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］ピリミジン－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
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
ｔｅｒｔ－ブチル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－イルカルバメート
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
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－｛［（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－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）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－１Ｈ－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－（２Ｈ－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）－１Ｈ－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－チエン－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－ヘプチルピペラジン－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－カルボン酸
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
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－５－カルボキシレート
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－カルボキシレート
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－カルボキシレート
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｝－１－Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－５－カルボン酸
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
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
メチル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）－ベンゾエート
４－クロロ－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
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
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－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－（モルホリン－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
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－（ピリジン－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－ベンズオキサジアゾール－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
メチル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｝ベンゾエート
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｝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｝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
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－（モルホリン－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－（モルホリン－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
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－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
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
メチル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）－ベンゾエート
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－（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－（モルホリン－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－カルボキサミド
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－カルボキサミド
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－カルボキサミド
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－カルボキサミド
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－フリル］メチル｝ベンズアミド
４－クロロ－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）－２－フリル］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－フリル］メチル｝－４－クロロベンズアミド
メチル３－（｛１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－フリル）スルホニル］ピペリジン－４－イル｝アミノ）ベンゾエート
３－（｛１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－フリル）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
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
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
５－｛［（３－メトキシベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－｛［４－（オクチルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝チオフェン－３－カルボン酸
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－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－カルボキサミド
Ｎ－（｛４－（ヒドラジノカルボニル）－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）－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－カルボキサミド
Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－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－カルボキサミド
Ｎ－（｛４－（ヒドロキシメチル）－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）－３－メトキシベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－トリフルオロメチルベンジル）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－（１，３－チアゾール－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－（ヘプチルアミノ）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－（ペンチルアミノ）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－（ブチルアミノ）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－（ドデシルアミノ）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－シクロヘキシルエチル）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－［（シクロヘキシルメチル）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｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［（１Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル］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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－プロポキシエチル）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（１－アダマンチルメチル）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－［（２－ピリジン－２－イルエチル）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－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）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－［（２－エチルヘキシル）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－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］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－（オクチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［４－（ヘプチルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝チエン－２－イル）メチル］－３－メトキシベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（オクチルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（ペンチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［４－（ブチルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝チエン－２－イル）メチル］－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ドデシルアミノ）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－シクロヘキシルエチル）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｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［（１Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル］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）－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛５－（｛４－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－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－［（２－プロポキシエチル）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（１－アダマンチルメチル）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｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（３，３－ジエトキシプロピル）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－モルホリン－４－イルプロピル）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－ピリジン－２－イルエチル）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－エチルヘキシル）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－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］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－（ヘキシルアミノ）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－（ヘプチルアミノ）アゼパン－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－（オクチルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（ペンチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［４－（ブチルアミノ）アゼパン－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－（ドデシルアミノ）アゼパン－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－シクロヘキシルエチル）アミノ］アゼパン－ｉ－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－｛［（１Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル］アミノ｝アゼパン－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－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イルアミノ］アゼパン－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－プロポキシエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（シクロヘキシルメチル）アミノ］アゼパン－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－［（１－アダマンチルメチル）アミノ］アゼパン－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－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－ピリジン－２－イルエチル）アミノ］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－エチルヘキシル）アミノ］アゼパン－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－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］アミノ｝アゼパン－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－（ヘプチルアミノ）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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（オクチルアミノ）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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（ペンチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［４－（ブチルアミノ）アゼパン－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－（ドデシルアミノ）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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－シクロヘキシルエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イルアミノ］アゼパン－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－プロポキシエチル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－エチルヘキシル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）アゼパン－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－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［２－（４－メチルフェニル）エチル］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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フェニルシクロプロピル］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（１－ナフチルメチル）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｝ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－フェニルプロピル）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－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］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）－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）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－ジヒドロキシプロピル）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－ヒドロキシエチル）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｝－３－メトキシベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（ノニルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（デシルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（エチルアミノ）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－［１，１’－ビフェニル］－４－イルエチル）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｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（［１，１’－ビフェニル］－３－イルメチル）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｝－３－メトキシベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－チエン－２－イルエチル）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルホニル］ベンジル｝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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（キノリン－４－イルメチル）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｝ベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］アミノ｝エチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（プロピルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）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］ベンジル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（３，４－ジヒドロキシベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
メチル［｛１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）スルホニル］－４－ピペリジニル｝（ヘキシル）アミノ］アセテート
ｔｅｒｔ－ブチル［｛１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）スルホニル］－４－ピペリジニル｝（ヘキシル）アミノ］アセテート
［｛１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）スルホニル］－４－ピペリジニル｝（ヘキシル）アミノ］酢酸
Ｎ－［（５－｛［３－（ヘプチルアミノ）ピロリジン－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－｛［３－（オクチルアミノ）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［３－（ペンチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［３－（ブチルアミノ）ピロリジン－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－｛［３－（ドデシルアミノ）ピロリジン－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－（｛３－［（２－シクロヘキシルエチル）アミノ］ピロリジン－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－［（３－｛［（１Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル］アミノ｝ピロリジン－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－（｛３－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イルアミノ］ピロリジン－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－（｛３－［（２－プロポキシエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛３－［（シクロヘキシルメチル）アミノ］ピロリジン－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－（｛３－［（１－アダマンチルメチル）アミノ］ピロリジン－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－（｛３－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－ピリジン－２－イルエチル）アミノ］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－エチルヘキシル）アミノ］ピロリジン－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－｛［３－（ヘキシルアミノ）ピロリジン－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－｛［３－（ヘプチルアミノ）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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［３－（ヘキシルアミノ）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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［３－（ペンチルアミノ）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
Ｎ－［（５－｛［３－（ブチルアミノ）ピロリジン－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－（｛３－［（２－シクロヘキシルエチル）アミノ］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
Ｎ－｛［５－（｛３－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イルアミノ］ピロリジン－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－［（３－｛［（１－ヒドロキシシクロヘキシル）メチル］アミノ｝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
Ｎ－｛［５－（｛３－［（１－アダマンチルメチル）アミノ］ピロリジン－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－（｛３－［（３－モルホリン－４－イルプロピル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－ピリジン－２－イルエチル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－ピペリジン－１－イルエチル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（２－エチルヘキシル）アミノ］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
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［３－（オクチルアミノ）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
メチル（２Ｓ）－１－［（５－｛［（４－クロロベンゾイル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）スルホニル］－４－（ヘキシルアミノ）－２－ピロリジンカルボキシレート
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（ペンチルアミノ）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［２－（ブチルアミノ）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｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ブチルアニリノ）メチル］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［ヘキシル（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｝ベンズアミド

４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（シクロヘキシルメチル）（ヘキシル）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－［ベンジル（ヘキシル）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－［ヘキシル（ピリジン－３－イルメチル）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｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［ヘキシル（ピリジン－４－イルメチル）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｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［ヘキシル（ピリジン－２－イルメチル）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｝ベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［ブチル（ヘキシル）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－［ヘキシル（３－フェニルプロピル）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－［ヘキシル（２－フェニルエチル）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
Ｎ－｛［５－（｛４－［［（５－ブロモ－２－フリル）メチル］（ヘキシル）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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛メチル［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（３－クロロベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（３－メチルベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－プロピルベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］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－｛［４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］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－［（２，３，４，５，６－ペンタメチルベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－プロポキシベンジル）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－［（４－ブトキシベンジル）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－［（４－メトキシベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（ピリジン－４－イルメチル）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｝ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（ピリジン－２－イルメチル）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｝ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（ピリジン－３－イルメチル）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｝ベンズアミド

Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル）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－エトキシベンジル）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－［（４－フェノキシベンジル）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
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛４－［（トリフルオロメチル）スルファニル］ベンジル｝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
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（メチルスルホニル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［３，５－ｂｉｓ（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［２，５－ｂｉｓ（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（エチルスルファニル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝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）スルファニル］ベンジル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［（２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ヨードベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（ベンジルオキシ）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（メシチルメチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－クロロベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－エチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ペンチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－メチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ブチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－イソプロピルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－イソブチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛［（１－ヒドロキシ－１ラムダ～５～－ピリジン－４－イル）メチル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メ

トキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルメチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イルメチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－プロピルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－プロポキシベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ブトキシベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－４－クロロベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－キノリニルメチル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝－４－クロロベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛４－［（４－フェノキシベンジル）アミノ］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］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）スルファニル］ベンジル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）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）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛［６－（トリフルオロメチル）－３－ピリジニル］メチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ベンジルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］－３－メトキシベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
３－メトキシ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛１－メチル－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛１－メチル－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［２－（｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝メチル）－１－ピロリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［（３Ｒ）－３－（｛［４－（トリフルオロメチル）ベン

ジル］アミノ｝メチル）ピロリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－（｛５－［（３－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛３－［（ヘキシルアミノ）メチル］－１－ピペリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－（｛５－［（３－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピロリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－｛［５－（｛（３Ｒ）－３－［（ヘキシルアミノ）メチル］ピロリジニル｝スルホニル）－２－チエニル］メチル｝ベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［３－（｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝メチル）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］ベンズアミド
２－オキソ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－１，２－ジヒドロ－３－ピリジンカルボキサミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジンカルボキサミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］－２－ヒドロキシベンズアミド
２－ヒドロキシ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）ベンズアミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ヘキシルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］－２－チオキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジンカルボキサミド
２－チオキソ－Ｎ－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－１，２－ジヒドロ－３－ピリジンカルボキサミド
Ｎ－［（５－｛［４－（ブチルアミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジンカルボキサミド
Ｎ－（｛５－［（４－｛エチル［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］アミノ｝－１－ピペリジニル）スルホニル］－２－チエニル｝メチル）－３－メトキシベンズアミド
４－クロロ－Ｎ－［（５－｛［４－（｛イミノ［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－１－ピペリジニル］スルホニル｝－２－チエニル）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｝－２－チエニル）スルホニル］－４－（ヘキシルアミノ）プロリン
エチル２－｛［４－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝－５－｛［（３－メトキシベンゾイル）アミノ］メチル｝チオフェン－３－カルボキシレート
Ｎ－｛［５－｛［４－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝－４－（トリメチルシリル）チエン－２－イル］メチル｝－３－メトキシベンズアミド
Ｎ－（｛５－｛［４－（ヘキシルアミノ）ピペリジン－１－イル］スルホニル｝－４－［ヒドロキシ（フェニル）メチル］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－（４－トリフルオロメチル－ベンジルアミノ）－ピペリジン－１－スルホニル］－チオフェン－３－カルボン酸エチルエステル
Ｎ－［（４－クロロ－５－｛［４－（ヘキシルアミノ）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。

【０１５６】

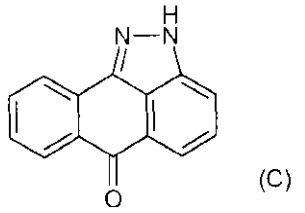
構造式（ＩＩＩ）の化合物は、国際公開第０１／２３３７８号（WO01/23378）、国際公開第０２／２８８５６号（WO02/28856）及び国際公開第０２／２６７３３号（WO02/26733

）のいずれかの中で記述されている方法に従って得ることができる。

【０１５７】

さらなる実施形態においては、ＪＮＫ阻害物質は、構造式（Ｃ）の中で示されているようにピラゾロアントロン誘導体であってよい（国際公開第０１／１２６０９号（WO01/12609）：

【化１５】

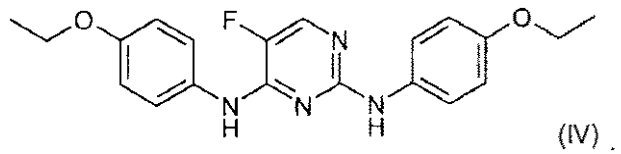


(C)

【０１５８】

さらなる実施形態においては、ＪＮＫ阻害物質は構造式（ＩＶ）を有し得る（国際公開第０３／０１８０２２号（WO03/018022）。

【化１６】



(IV)

【０１５９】

本発明はさらに、治療上有効な量のＪＮＫ阻害物質及び医薬品賦形剤を含む、皮膚疾患、好ましくは炎症性皮膚疾患そしてより好ましくは乾癬の予防及び／又は治療のために特に有用である薬学組成物に関する。

【０１６０】

本発明は同様に、治療上有効な量のＪＮＫ阻害物質を、それを必要としている患者に対して投与することを含む治療方法にも関する。

【０１６１】

本発明の薬学組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋内及び鼻腔内投与を含めたさまざまな経路により投与可能である。経口投与のための組成物は、バルク液体溶液又は懸濁液又はバルク粉末の形をとることができる。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投薬を容易にするべく単位剤形の形で提示される。「単位剤形」という用語は、各々適切な医薬品賦形剤と結びつけた状態で所望の治療的効果を生み出すように計算された予め定められた量の活性材料を含有する、ヒトの対象及びその他の哺乳動物のための単位投薬量として適切な物理的に個別の単位を意味する。標準的な単位剤形としては、予め測定され予め充填された液体組成物のアンプル又はシリンジ、又は固体組成物の場合には丸薬、錠剤、カプセルなどが含まれる。このような組成物においては、ＪＮＫ阻害物質は通常、微量構成成分（約０．１～約５０重量％又は好ましくは約１～約４０重量％）であり、残りは、所望の投薬形状を形成するために役立つさまざまなビヒクル又は担体及び加工助剤である。

【０１６２】

本発明に従って好ましい投与経路は、経口投与である。

【０１６３】

経口投与に適した液体形態には緩衝液、懸濁剤及び分散剤、着色料、香味料などを伴う適切な水性又は非水性ビヒクルが含まれていてよい。

【０１６４】

固体形態には、例えば、以下の成分又は類似の性質をもつ化合物のいずれかが含まれ得る：微晶質セルロース、トラガカントゴム又はゼラチンといったような結合剤；でんぷん又はラクトースといったような賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（Primogel）又はコーンスターチといったような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムといったような潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素といった流動促進剤；ステアリン酸マグネシウムといったような潤滑剤；しょ糖又はサッカリンといったような甘味剤；又はペパーミント、メチル・サリチル酸又はオレンジ香料といった着香料。

【０１６５】

注射用組成物は標準的には、注射用無菌食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水又は当該技術分野において既知のその他の注射用担体に基づいている。上述のように、かかる組成物内のＪＮＫ阻害物質は、標準的には０．０５～１０重量％の範囲内にあることが多い微量構成成分であり、残りは注射用担体などである。

【０１６６】

経口投与又は注射用組成物のための上述の構成成分は代表的なものにすぎない。さらなる材料ならびに加工用技術などは、本書に参考として内含されているRemington’s Pharmaceutical Sciences、第２０版、２０００年、March Publishing Company, Easton、ペンシルバニア州の第５部の中に記されている。

【０１６７】

本発明の化合物は同様に、持続放出形態で投与されるか又は持続放出薬物送出系から投与され得る。代表的な持続放出材料についての記述は、Remington’s Pharmaceutical Sciencesの中の取込み材料の中でも見ることができる。

【０１６８】

「薬学的に許容される」という用語の定義は、活性成分の生物活性の有効性と干渉せず、投与対象の宿主に対し毒性がない任意の担体を包含するように意図されている。例えば、非経口投与のためには、ＪＮＫ阻害物質は、食塩水、デキストロース溶液、血清アルブミン及びリンガー溶液といったようなビヒクル中で注射用の単位剤形で処方され得る。

【０１６９】

非経口（例えば静脈内、皮下、筋内）投与のためには、等張性（例えばマンニトール）又は化学安定性（例えば防腐剤及び緩衝液）を維持する添加剤及び薬学的に許容される非経口ビヒクル（例えば水、食塩水、デキストロース溶液）を伴って、溶液、懸濁液、エマルジョン又は凍結乾燥粉末としてＪＮＫ阻害物質を処方することができる。該処方物は、一般的に用いられる技術により滅菌される。

【０１７０】

ＪＮＫ阻害物質の治療上有効な量は、阻害物質のタイプ、ＪＮＫに対する阻害物質の親和性、ＪＮＫ阻害物質が示す任意の残留細胞毒性活性、投与経路又は患者の臨床的身体条件を含めた数多くの変数の関数である。

【０１７１】

任意の特定の患者のための具体的な投薬量及び治療計画は、利用される具体的な化合物の活性、年令、体重、全身の健康、性別、食習慣、投与時間、排泄速度、薬物組合せ、及び治療を行なう医師の判断及び特定の治療対象疾患の重症度を含めたさまざまな要因に応じて異なる、ということも理解すべきである。組成物中の本発明の化合物の量は同様に、組成物中の特定の化合物によっても左右される。

【０１７２】

治療又は予防すべき特定の身体条件又は疾病に応じて、その身体条件を治療又は予防するために通常投与される付加的な治療薬も、本発明の組成物中に存在し得る。本書で使用される、特定の疾病又は身体条件を治療又は予防するために通常投与される付加的な治療薬は、「治療対象の疾病又は身体条件に適したもの」として知られている。

【０１７３】
ＪＮＫ阻害物質の用量は、体重１ｋｇあたり１０～１００ｍｇの間、好ましくは４０～８０ｍｇに調整される。
【０１７４】
本発明の好ましい実施形態においては、ＪＮＫ阻害物質は、体重１ｋｇあたり約０．１～１００ｍｇ、又は約１～５０ｍｇ又は約５～１０ｍｇで使用される。
【０１７５】
本発明に従うと、ＪＮＫ阻害物質は、治療上有効な量でその他の治療計画又は治療薬（例えば多剤併用計画）に先立って、又はそれと同時に又はそれに後続して、予防的に又は治療的に個体に投与することができる。その他の治療薬と同時に投与される活性作用物質は、同じ組成物又は異なる組成物中で投与され得る。
【０１７６】
従って、本発明のもう１つの態様は、皮膚疾患の治療を目的とした、メトトレキセート、エファリズマブ、シクロスポリン、コルチコステロイド、局所レチノイドの中から選択される付加的な治療薬と組合せた形での、又は単独での、治療上有効な量のＪＮＫ阻害物質の使用に関していた。
【０１７７】
本発明のさらなる態様はさらに、任意に薬学的に許容される担体と合わせて有効量のＪＮＫ阻害物質を、それを必要とする患者に対して投与する段階を含む、皮膚疾患の治療方法に関する。
【０１７８】
ここで本発明を、いかなる形であれ制限的意味をもつものとして意図されていない実施例により例示する。
【実施例】
【０１７９】
例１：マウスにおける接触過敏反応モデル
序
接触過敏反応（ＣＨＳ）は、皮膚の炎症に関連する障害のＴ細胞媒介型モデルである。免疫応答は、ＩＦＮγ産生Ｔｈ１／Ｔｃ１細胞により媒介され、乾癬及びアレルギー性皮膚炎の１モデルである。このモデルでは、１型サイトカイン応答を誘発するハプテンＤＮＦＢ（ジニトロフルオロベンゼン）が使用された。
【０１８０】
乾癬性皮膚は、著しく増大したケラチノサイト増殖とさまざまな異常シグナリング経路を伴う改変した分化を示す。免疫組織化学及びウエスタンブロット分析研究は、乾癬患者の表皮の核におけるマイトジェン活性化キナーゼ（ＭＡＰＫ）の発現の増大を示した。特異的なシグナル翻訳経路の改変は、過剰増殖及び異常なケラチノサイト分化ならびに皮膚疾患において見られる炎症性サイトカインの発現の増大を説明し得ることから、経時変化中のサイトカイン放出及び接触過敏反応モデル（ＣＨＳ）シグナリングが調査された。
【０１８１】
材料と方法
約８～１２週令のＢａｌｂ／Ｃ雌マウス（体重１８～２２ｇ）を接触過敏反応モデルとして使用した。これらのマウスは、Charles Rivers Italia（Calco、イタリア）から入手したものであり、以下の一定の環境条件下で飼育した：温度２２℃±２、相対湿度５５％±１０、一時間あたり１５～２０回の換気（ＨＥＰＡ９９．９９％上でろ過）、及び１２時間の概日周期（午前７時～午後７時）での人工光。全てのインビトロ研究は、欧州理事会指令第８６／６０９／ＥＥＣ号及び実験動物の世話及び使用に関する省庁指針（政令第１１６／９２号）に従って実施された。全ての実験プロトコルは、イタリア厚生省によって認可された。
【０１８２】
化学物質及び試薬

全ての化学物質は、他に特に規定のないかぎり、Sigma-Aldrich（St. Louis、米国ミズーリ州）から購入した。ウエスタンブロット法に用いた抗体は、Cell Signaling Technology（Cbeverly、米国マサチューセッツ州）から入手した。ＪＮＫ阻害物質１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（モルホリン－４－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリルは、スイス、ジュネーブのSerono Pharmaceutical Research Instituteから入手したものであった。インビトロ研究のためには、ＪＮＫ阻害物質及びデキサメタゾンをビヒクルとして脱イオン水中に懸濁させた。

【０１８３】

接触過感作モデル（ＣＨＳ）

ＣＨＳの誘発のためには、８～１２週令のＢａｌｂ／Ｃマウスを、毛をそり落とした背中にアセトン／オリーブ油（４：１）中０．５％のＤＮＦＢ３５μｌの感作溶液を一回塗布することで感作させた。６匹のマウスを負の対照（未感作動物）として使用した。５日後に、感作した動物及び未感作の対照動物を、右耳の背側及び腹側にアセトン／オリーブ油（４：１）中０．２％のＤＮＦＢを１．５μｌ塗布することによって攻撃誘発（ＣＨ）した。対照として、左耳を等体積のビヒクル（アセトン／オリーブ油）で攻撃誘発した。０日目、５日目（４時間、８時間）、６日目（２４時間）及び７日目（４８時間）にキャリパを用いて耳の厚みを監視した。無感作ではあるものの攻撃誘発した対照群（ｎ＝６）を含み入れた。両耳の耳厚を、各々３ヵ所で測定し、耳の腫脹を、以下の式に従って評価した：

［（Ｔｎ－T_5）右耳］－［（Ｔｎ－T_5）左耳］

なお式中Ｔｎ及びT_5は、それぞれ調査ｎ日目及び攻撃誘発５日前の平均耳厚の値を表わす。

【０１８４】

すべての時点で、６匹のマウスを屠殺し、攻撃誘発した耳をサイトカイン検出及びウエスタンブロット分析のために均質化した。

【０１８５】

接触過感作モデル（ＣＨＳ）におけるＪＮＫ阻害物質

４グループ（ｎ＝６）のマウスを感作し、攻撃誘発の３０分前にそれぞれビヒクル（注射用水）、１０及び３０ｍｇ／ｋｇのＪＮＫ阻害物質（ｐ．ｏ．）、そして基準化合物として１ｍｇ／ｋｇのデキサメタゾン（ｓ．ｃ）で処理した。無感作であるが攻撃誘発した対照グループ（ｎ＝６）を含み入れた。２４時間後にマウスを屠殺し、サイトカイン検出及びウエスタンブロット分析のため、攻撃誘発した耳を液体窒素中でスナップ凍結させ均質化した。

【０１８６】

サイトカイン検出

攻撃誘発した耳をスナップ凍結させ、均質化し、氷冷溶解緩衝液（ＰＢＳ１倍、２％ｗ／ｖのＳＤＳ、５０ｍＭのＤＴＴ）で再懸濁させた。音波処理後に、溶解物を遠心分離し、タンパク質濃度を決定し、ＢＤマウスＣＢＡ（Cytometric Bead Array, BD）炎症及びＴｈ１／Ｔｈ２キットでのサイトカイン分析のために１００μｇを使用し、技術パンフレットで記述されている通りに処理した。FACS Calibur及びCell Questソフトウェア（BD Biosciences, San Jose, CA, USA）を用いて試料を分析した。

【０１８７】

ウエスタンブロット法

攻撃誘発した耳をスナップ凍結させ、均質化し、氷冷溶解緩衝液（ＰＢＳ１倍、２％ｗ／ｖのＳＤＳ、５０ｍＭのＤＴＴ）で再懸濁させた。音波処理後に、溶解物を遠心分離し、タンパク質濃度を決定し、１００μｇのタンパク質を１０％のＳＤＳ－ＰＡＧＥ上での電気泳動により分離し、ポリビニリデンジフルオリドープラス膜上に移した。５％の牛乳で遮断した後、１：１０００の希釈度の抗リン酸化－及び全－ＡＫＴ、ＥＲＫ１／２、ｃ－Ｊｕｎ　ｐ３８ＭＡＰＫ、カスパーゼ－３及び分割されたカスパーゼ－３抗体（Cell Signaling Technology）で一晩４℃で免疫ブロットをプローブ探査し、その後対応する二

次抗体で室温で１時間インキュベートした。ブロットを、ＥＣＬ－プラス試薬で視覚化した。ホスホ免疫ブロットを次に３０分間５０℃でストリップ緩衝液でストリップさせ、全タンパク質について再度ブロッティングした（Cell Signaling Technology）。タンパク質バンドの体積をBio-Rad Chemi Doc^{TM}EQ密度計及びBio-Rad Quantity One（登録商標）ソフトウェア（Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA）により定量化した。

【０１８８】

統計分析

本文中及び図中の全ての値は、（ｎ回の）独立した実験の平均±ＳＥＭとして提示される。全てのデータを、一方向ＡＮＯＶＡとそれに続くテューキー検定により分析した。０．０５未満のＰ値を統計的に有意であるとみなした。Ｓ－Plus ２０００ｖ．４，６統計ソフトウェアを使用した（Mathsoft Inc., Seatle, 米国ワシントン州）。

【０１８９】

結果

接触過敏反応モデル：耳の腫脹及びサイトカイン検出経時変化

耳の腫脹及び炎症性サイトカインは、ＣＨＳ経時変化中同じ増加傾向を提示した。耳厚、ＩＦＮγ、ＭＣＰ－１及びＩＬ６は、２４時間及び４８時間で劇的に上昇し（ｐ＜０．００１）、ＴＮＦα及びＩＬ１０は４８時間で増大した（それぞれｐ＜０．０５及びｐ＜０．０１、一方向ＡＮＯＶＡとそれに続くテューキー検定）（図１－２）。

【０１９０】

経時変化全体に沿ってリン酸化－及び全－ＡＫＴ、ＥＲＫ及びｐ３８ＭＡＲＫの変動は全くない。反対に、ｃ－Ｊｕｎ－リン酸化状態が、攻撃誘発から２４時間後にピークに達し（ｐ＜０．０５）、攻撃誘発から４８時間後にカスパーゼ－３分割が活性化されることが観察された。全－ｃ－Ｊｕｎ及びカスパーゼ－３のいかなる差異も示されなかった（図３）。これらのデータは、ＣＨＳモデルの炎症性プロセスにおけるｃ－Ｊｕｎ－Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）の極めて重要な役割を示唆していた。

【０１９１】

接触過敏反応モデルにおけるＪＮＫ阻害物質

ＣＨＳモデルにおけるＪＮＫの役割を調査するために、我々は、非ＪＮＫイソ型特異的阻害物質、１，３－ベンゾチアゾール－２－イル（２－｛［４－（モルホリン－４－イルメチル）ベンジル］オキシ｝ピリミジン－４－イル）アセトニトリルを投与した。４グループ（ｎ＝６）のマウスを感作し、攻撃誘発の３０分前にそれぞれビヒクル（注射用水）、１０及び３０ｍｇ／ｋｇのＪＮＫ阻害物質（ｐ．ｏ．）、そして基準化合物として１ｍｇ／ｋｇのデキサメタゾン（ｓ．ｃ）で処理した。無感作であるが攻撃誘発した対照グループ（ｎ＝６）を含み入れた。３０ｍｇ／ｋｇでのＪＮＫ阻害物質（ｐ．ｏ．）及びデキサメタゾンは、耳の腫脹を著しく低減させた（それぞれｐ＜０．０５及びｐ＜０．０１）。（図４）。

【０１９２】

この変調は、例えば可溶性メディエータの放出により治療的効能を導く。ＪＮＫ阻害の後の免疫応答の長時間分析は、ＪＮＫの関与及び潜在的な治療上の影響についての知見を提供するはずである。

【０１９３】

参考文献リスト

Davis.R.J.（２０００年)、「ＭＡＰキナーゼのＪＮＫ基によるシグナル伝達（Signal transduction by the JNK group of MAP kinases）」、Cell、第１０３号、２３９～２５２頁。

de Ia Monte、S. M.、Ganju.N.、Feroz.N.、Luong.T.、Banerjee.K.、Cannon、J.及びWands、J. R.(２０００年)、「ヒトＣＮＳニューロン細胞内において一部のアルツハイマー型分子異常を発生させるには酸素フリーラジカウの損傷で充分である（Oxygen free radical injury is sufficient to cause some Alzheimer-type molecular abnormalities in human CNS neuronal cells）」、J Alzheimers. Dis.、第２号、２６１～２８１頁.

Dumitru.C.D.、Ceci.J.D.、Tsatsanis.C、Kontoyiannis.D.、Stamatakis.K.、Lin、J.H.、Patriotis.C、Jenkins.N.A.、Copeland.N.G.、Kollias.G.及びTsichlis.P.N.（２０００年)、「ＬＰＳによるＴＮＦアルファ誘発はＴｐｌ２／ＥＲＫ依存型経路を介して転写後調節される（TNF-alpha induction by LPS is regulated posttranscriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway）」、Cell 第１０３号、１０７１～１０８３頁。

Gupta、S.、Barrett,T.、Whitmarsh.A.J.、Cavanagh.J.、Sluss.H.K.、Derijard.B.、及び Davis.R.J.（１９９６年)、「ＪＮＫタンパク質キナーゼイソ型と転写因子の選択的相互作用（Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors）」、EMBO J 第１５号、２７６０～２７７０頁。

Han、Z.、Boyle、D. L.、Chang、L.、Bennett、B.、Karin.M.、Yang、L.、Manning.A.M.、及び Firestein.G.S.(２００１年)、「炎症性関節炎におけるメタロプロテイナーゼ発現及び関節破壊にはｃ－ＪｕｎＮ末端キナーゼが必要である（c-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis」、J Clin Invest、第１０８号、７３～８１頁。

Kempiak.S.J.、Hiura.T.S.及び Nel.A.E.（１９９９年)、「ＩＬ－２プロモータのＣＤ２８応答要因活性化の原因はＪｕｎカスケードキナーゼにある：ＩカッパＢキナーゼカスケードとのクロストークの証拠（The Jun kinase cascade is responsible for activating the CD28 response element of the IL-2 promoter: proof of cross-talk with the I kappa B kinase cascade」、J Immunol、第１６２号、３１７６～３１８７頁。

Nishina.H.、Bachmann.M.、Oliveira-dos-Santos,A-J-、Kozieradzki.I.、Fischer.K.D.、Odermatt.B.、Wakeham.A.、Shahinian.A.、Takimoto.H.、Bernstein、A.、Mak.T.W.、Woodgett.J.R.、Ohashi.P.S.及び Penninger.J.M.(１９９７年)、「ストレスキナーゼＳＡＰＫ／ＥＲＫ１キナーゼ（ＳＥＫ１）／マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ４（ＭＫＫ４）欠損Ｔリンパ球内におけるＣＤ－２８媒介型インタロイキン２の産生と増殖機能障害（Impaired CD28-mediated interleukin 2 production and proliferation in stress kinase SAPK/ERK1 kinase (SEK1)/mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4)-deficient T lymphocytes」、J Exp Med、第１８６号、９４１～９５３頁。

Takahashi.H.、Ibe.M.、Nakamura.S.、Ishida-Yamamoto, A.、Hashimoto.Y.及び Iizuka.H.(２００２年)、「乾癬が関与する表皮中では、細胞外調節されたキナーゼ及びｃ－Ｊｕｎ　Ｎ－末端キナーゼが活性化される（Extracellular regulated kinase and c-Jun N-TERMINAL kinase are activated in psoriatic involved epidermis」、J Dermatol. Sci、第３０号、９４～９９頁。

Zhu.X.、Raina.A-K.、Rottkamp.C.A.、Aliev.G.、Perry.G.、Boux.H.及び Smith、M.A.（２００１年)、「アルツハイマー病における変性ニューロン細胞中のｃ－Ｊｕｎ　Ｎ－末端キナーゼ／ストレス活性化タンパク質キナーゼの活性化と再分配（Activation and redistribution of c-jun N-TERMINAL kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer’s disease）」、J Neurochem. 第７６号、４３５～４４１頁。

欧州特許第１６０，６９９号（EP 160,699）
欧州特許第２１１，８９４号（EP 211,894）
欧州特許第３２２，４３８号（EP 322,438）
国際公開第００／３５９０６号（WO 00/35906）
国際公開第００／３５９０９号（WO 00/35909）
国際公開第００／３５９２号（WO 00/3592）
国際公開第００／６４８７２号（WO 00/64872）
国際公開第００／７５１１８号（WO 00/75118）
国際公開第０１／１２６０９号（WO 01/12609）
国際公開第０１／１２６２１号（WO 01/12621）
国際公開第０１／２３３７８号（WO 01/23378）
国際公開第０１／２３３７９号（WO 01/23379）

国際公開第０１／２３３８２号（WO 01/23382）
国際公開第０１／４７９２０号（WO 01/47920）
欧州特許第１１０９５７号（EP 110957）
国際公開第０２／０７９１９７号（WO 02/079197）
国際公開第０２／２６７３３号（WO 02/26733）
国際公開第０２／２８８５６号（WO 02/28856）
国際公開第０２／４６１８４号（WO 02/46184）
国際公開第０３／０１８０２２号（WO 03/018022）
国際公開第０３／０４７５７０号（WO 03/047570）
国際公開第２００５／０９７１１６号（WO 2005/097116）
国際公開第２００６／０４７３５４号（WO 2006/047354）
国際公開第９２/１３０９５号（WO 92/13095）

【図１】

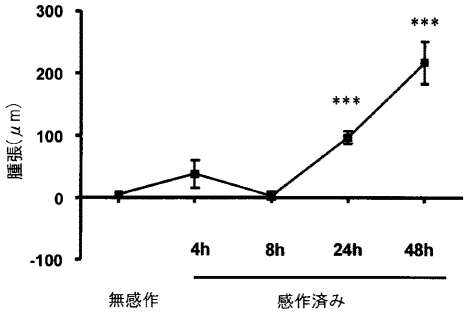


Figure 1

【図２】

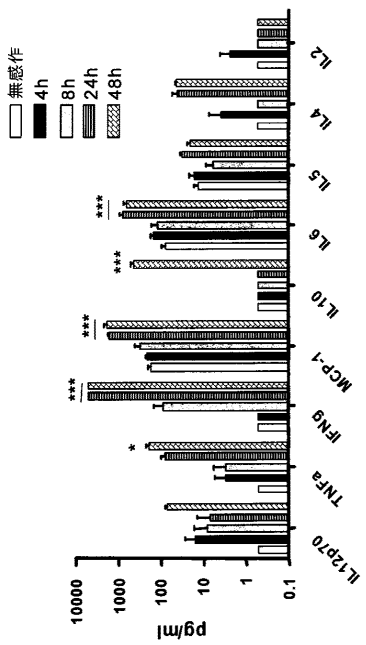


Figure 2

【図３】

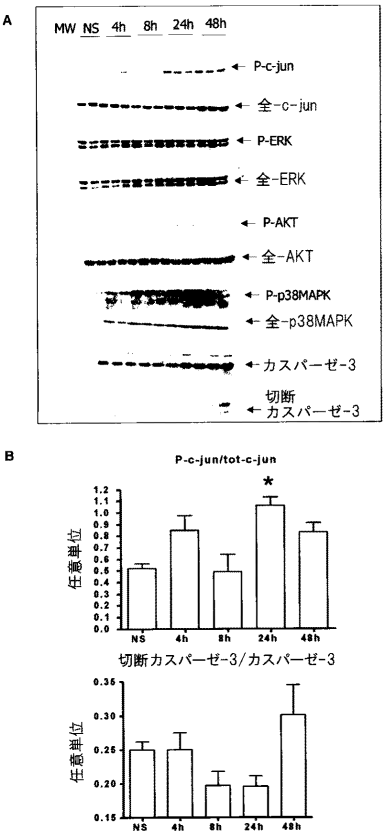


Figure 3

【図４】

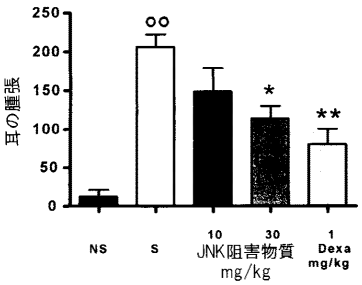


Figure 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/428 A61K31/381 A61P17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/097116 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ROMMEL CHRISTIAN [CH]; VITTE PIERRE-ALA) 20 October 2005 (2005-10-20) page 17, lines 15-18 page 18, lines 4-73	1-9, 16-18
X	WO 03/047570 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; GOTTELAND JEAN-PIERRE [FR]; GAILLARD PA) 12 June 2003 (2003-06-12) page 1, lines 20-23 page 4, lines 7-16 page 9, lines 5-8 page 10, lines 9-19 page 21, lines 6,7 example 1	18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 August 2007	07/03/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Damiani, Federica

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055429

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/079197 A (VERTEX PHARMA [US]; BETHIEL RANDY [US]; COCHRAN JOHN [US]; MOON YOUNG-) 10 October 2002 (2002-10-10) page 12, lines 5-8 page 60, lines 14-17 page 61, lines 9-12 page 63, lines 21-31	1,16-18
X	WO 2004/054501 A2 (CELGENE CORP [US]; MULLER GEORGE W [US]; CHEN ROGER SHEN-CHU [US]) 1 July 2004 (2004-07-01) page 5, lines 9-24 page 17, lines 5-18 page 21, line 21 - page 22, line 8	1,16-18
X	WO 2006/047354 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; DONG QING [US]) 4 May 2006 (2006-05-04) page 31 - page 32 page 49, line 30 - page 50, line 4 claims 13,15	1,17,18
X	WO 02/46184 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; MOON) 13 June 2002 (2002-06-13) page 1 page 25 page 31, lines 26-32 page 33, line 29 - page 34, line 4	1,16,17
A	EP 1 110 957 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [AN]) 27 June 2001 (2001-06-27) paragraph [0001] paragraph [0038] - paragraph [0057] page 12, line 13	1-9, 16-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055429

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1(part), 2-9, 16-18 (part)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2007/055429

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part), 2-9, 16-18(part)

Use of JNK inhibitors (not being the comopunds of formula (III)) for the treatment of skin diseases, where the preferred compounds are the benzothiazole derivatives according to formula (I).

---

2. claims: 1(part), 10-15, 16-18(part)

Use of JNK inhibitors of formula (III) for the treatment of skin diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/055429

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097116 A	20-10-2005	AU 2005230416 A1	20-10-2005
		BR PI0509755 A	16-10-2007
		CA 2561907 A1	20-10-2005
		CN 1960726 A	09-05-2007
		JP 2007532517 T	15-11-2007
		KR 20060134198 A	27-12-2006
		US 2008039377 A1	14-02-2008
WO 03047570 A	12-06-2003	AT 340572 T	15-10-2006
		AU 2002352227 A1	17-06-2003
		CA 2468826 A1	12-06-2003
		DE 60215042 T2	04-10-2007
		DK 1450792 T3	29-01-2007
		ES 2268127 T3	16-03-2007
		JP 2005515994 T	02-06-2005
		US 2005119277 A1	02-06-2005
WO 02079197 A	10-10-2002	CA 2441733 A1	10-10-2002
		EP 1373257 A1	02-01-2004
		JP 2004529140 T	24-09-2004
		MX PA03008888 A	07-03-2005
WO 2004054501 A2	01-07-2004	AU 2003294312 A1	09-07-2004
		BR 0316256 A	04-10-2005
		CA 2506442 A1	01-07-2004
		CN 1738614 A	22-02-2006
		EP 1569599 A2	07-09-2005
		JP 2006515844 T	08-06-2006
		KR 20050086715 A	30-08-2005
		MX PA05005161 A	22-07-2005
		ZA 200503926 A	30-08-2006
WO 2006047354 A	04-05-2006	AU 2005299730 A1	04-05-2006
		CA 2580475 A1	04-05-2006
		CN 101035791 A	12-09-2007
		EP 1807431 A1	18-07-2007
		KR 20070064350 A	20-06-2007
WO 0246184 A	13-06-2002	AU 2878302 A	18-06-2002
		CA 2430539 A1	13-06-2002
		EP 1343781 A1	17-09-2003
		JP 2004518644 T	24-06-2004
		MX PA03005001 A	05-09-2003
EP 1110957 A	27-06-2001	AR 029215 A1	18-06-2003
		AT 254123 T	15-11-2003
		AU 780241 B2	10-03-2005
		AU 3161601 A	09-07-2001
		BG 106830 A	28-02-2003
		BR 0016911 A	22-10-2002
		CA 2394809 A1	05-07-2001
		CN 1433414 A	30-07-2003
		CZ 20022169 A3	11-09-2002
		DE 60006580 D1	18-12-2003
		DE 60006580 T2	16-09-2004
		DK 1240164 T3	01-03-2004
		EE 200200318 A	15-10-2003
		WO 0147920 A1	05-07-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/055429

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1110957 A		ES 2206351 T3	16-05-2004
		HK 1055730 A1	28-07-2006
		HR 20020496 A2	31-03-2006
		HU 0204557 A2	28-05-2003
		JP 2003519142 T	17-06-2003
		KR 20070047853 A	07-05-2007
		MX PA02006242 A	28-01-2003
		NO 20022997 A	21-06-2002
		NZ 519423 A	30-04-2004
		PL 356634 A1	28-06-2004
		PT 1240164 T	27-02-2004
		SK 8982002 A3	08-10-2002
		TR 200201509 T2	23-09-2002
		TR 200302320 T4	21-01-2004
		UA 73151 C2	16-09-2002
		US 2003162794 A1	28-08-2003
		US 2007259892 A1	08-11-2007
		ZA 200204427 A	03-02-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/496	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ　31/4535	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4535	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１	
Ａ６１Ｋ　31/57	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
Ａ６１Ｋ　31/519	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/57	
Ａ６１Ｋ　39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ　38/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｎ	
Ａ６１Ｋ　31/23	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/02	
Ａ６１Ｐ　37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/23	
Ｃ０７Ｄ　417/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ｃ０７Ｄ　417/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/06	
Ｃ０７Ｄ　417/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
		Ｃ０７Ｄ	417/12	

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100108903
弁理士　中村　和広
(74)代理人　100138210
弁理士　池田　達則
(72)発明者　フェランディ，キアラ
イタリア国，イ－１００２４　モンカリエリ（トリノ），ストラダ　マイオール，５２
(72)発明者　ゴッテラン，ジャン－ピエール
フランス国，エフ－７４１６０　ボーモン，ルート　ドゥ　ラ　クロワセッテ　２８５
(72)発明者　ラデル，クリストフ　ハー.
イタリア国，イ－１００１０　コレレット　ギアコサ（トリノ），ビア　ニナ　ルフィーニ，１１
(72)発明者　ザラティン，パオラ
イタリア国，イ－２０１４４　ミラン，ビアレ　カルロ　トロヤ　１１

Ｆターム(参考)　4C063 AA01 BB03 BB09 CC62 DD25 DD31 EE01
4C084 AA02 AA17 BA44 DA11 NA05 NA14 ZA59 ZA89 ZB132 ZC20 ZC75
4C085 AA14 CC23
4C086 AA01 AA02 BB02 BC84 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA59 ZA89 ZB13 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA02 DB06 DB51 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA59 ZA89 ZB13 ZC20 ZC75