

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年10月23日 (23.10.2008)

PCT

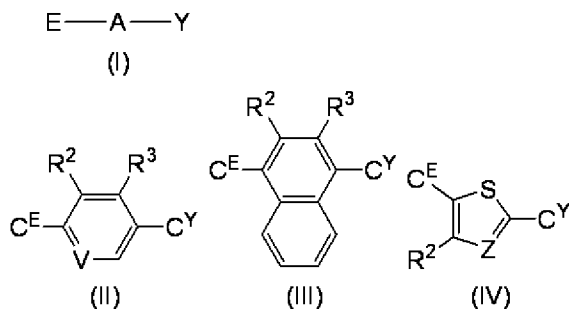
(10) 国際公開番号  
WO 2008/126731 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07C 235/46* (2006.01)    *C07C 311/21* (2006.01)  
*A61K 31/18* (2006.01)    *C07D 213/82* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)    *C07D 277/20* (2006.01)  
*A61K 31/426* (2006.01)    *C07D 277/56* (2006.01)  
*A61K 31/455* (2006.01)    *C07D 295/14* (2006.01)  
*A61K 31/5375* (2006.01)    *C07D 333/38* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)    *C07D 417/12* (2006.01)  
*C07C 235/52* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/056540
- (22) 国際出願日: 2008年4月2日 (02.04.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2007-099413 2007年4月5日 (05.04.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038642 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森 誠 (MORI, Makoto). 百瀬 孝幸 (MOMOSE, Takayuki). 吉田 樹里 (YOSHIDA, Juri). 大西 朗之 (ONISHI, Yoshiyuki).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

[続葉有]

(54) Title: ARYL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アリール誘導体



(57) Abstract: The invention relates to novel aryl derivatives which have excellent blood sugar lowering effect and are effective in treating diseases of glycometabolism and lipid metabolism, or diseases in which peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)  $\gamma$  participates and/or in preventing the onset of these diseases; or pharmacologically acceptable salts thereof. Aryl derivatives represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: [Chemical formula I] E - A - Y (I) (II) (III) (IV) wherein E is a group represented by the general formula:  $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^1$ , a group represented by the general formula:  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOR}^1$  (wherein  $\text{R}^1$  is  $\text{C}_{6-10}$  aryl which may be substituted with one to five groups independently selected from substituent group

(a), or the like), or the like; A is a group represented by the general formula (II), a group represented by the general formula (III), or a group represented by the general formula (IV) (wherein  $\text{R}^2$  is hydrogen, halogeno, or the like;  $\text{R}^3$  is hydrogen, halogeno, or the like;  $\text{R}^4$  is  $\text{C}_{1-6}$  alkyl; V is  $=\text{CH}-$  or the like; Z is  $=\text{CH}-$  or the like; Q is  $=\text{CH}-$  or the like;  $\text{C}^{\text{E}}$  and  $\text{C}^{\text{Y}}$  are each a single bond;  $\text{C}^{\text{E}}$  is attached to a group represented by symbol "E"; and  $\text{C}^{\text{Y}}$  is attached to a group represented by symbol "Y"); and Y is a group represented by the general formula:  $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ , a group represented by the general formula:  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$  (wherein  $\text{R}^5$  is  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{6-10}$  aryl which may be substituted with one to five groups independently selected from substituent group (a), or the like), or the like, with substituent group (a) consisting of halogeno,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{1-6}$  hydroxyalkyl, and so on.

(57) 要約: 本発明は、良好な血糖低下作用を有し、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体 (PPAR)  $\gamma$  が介在する疾病の治療及び/又は発症を予防する新規アリール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。一般式 (I) 【化1】 [式中、Eは、式  $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^1$  で表わされる基、式  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOR}^1$  で表わされる基 ( $\text{R}^1$ は、置換基群 a から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい  $\text{C}_{6-10}$  アリール基等) 等; Aは、式 (II) で表される基、式 (III) で表される基又は式 (IV) で表される基 ( $\text{R}^2$ は、水素原子、ハロゲン原子等;  $\text{R}^3$ は、水素原子、ハロゲン原子等;  $\text{R}^4$ は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基; Vは、式  $=\text{CH}-$  で表わされる基等; Zは、式  $=\text{CH}-$  で表わされる基等; Qは、式  $=\text{CH}-$  で表わされる基等;  $\text{C}^{\text{E}}$  及び  $\text{C}^{\text{Y}}$ は、単結合;  $\text{C}^{\text{E}}$ は、式Eで表わされる基に結合;  $\text{C}^{\text{Y}}$ は、式Yで表わされる基に結合); Yは、式  $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$  で表わされる基、式  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$  で表わされる基 (式中、 $\text{R}^5$ は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、置換基群 a から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい  $\text{C}_{6-10}$  アリール基等) 等; 置換基群 a は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基等] を有するアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

WO 2008/126731 A1



BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

## 明 細 書

### アリール誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に血糖低下作用を有する、あるいは、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体(PPAR)  $\gamma$  が介在する疾病の治療及び/又は発症を予防する新規アリール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

[0002] また、本発明は、新規アリール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、抗炎症作用、又は癌細胞増殖抑制作用を有し、糖尿病(特にII型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、悪液質、乾癬、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、膵炎、多嚢胞卵巣症候群、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、妊娠糖尿病、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、代謝性症候群等の治療薬及び/又は予防薬に関する。

### 背景技術

[0003] 近年、生活形態の変化等により、世界中においてII型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、肥満、高血圧、動脈硬化性疾患といった代謝性症候群の患者が増加している。代謝性症候群の患者は、冠動脈疾患、脳梗塞、脳出血のリスクが数倍に増大し、さらに腎症、神経障害、網膜症をはじめとした慢性合併症の発症をまねく。合併症を併発した患者の増加は医療コストを引き上げる大きな要因となっている(非特許文献1)。

[0004] さらに近年の研究からPPAR  $\gamma$  に作用するリガンドがII型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、肥満、高血圧、動脈硬化性疾患、インスリン抵抗性などの代謝性症候群と呼ばれる病態の予防や改善に有用であることが明らかとなってきている(非特許文献2)。またPPAR  $\gamma$  に作用するリガンドは、炎症性サイトカインの産生を抑制すること(非特許文献3、非特許文献4)やアポトーシスを誘導し癌細胞の増殖を抑制すること(非特許文献5)から炎症疾患や癌の予防や改善にも有用である。PP

AR  $\gamma$  を活性化するリガンドの具体例として、II型糖尿病の治療に医療で既に使用されているチアゾリジオン系薬剤に分類されるピオグリダゾン(非特許文献6)、ロジグリダゾン(非特許文献7)が挙げられる。これらチアゾリジオン系薬剤には体液貯留、体重増加、心疾患リスク増大等の副作用があることから、より安全性の高い医薬品の開発が望まれている(特許文献1)。現在も多くの研究者によってPPAR  $\alpha$ 、 $\gamma$  あるいは  $\delta$  を活性化または抑制するリガンドの研究を通じ、インスリン抵抗性や炎症等に起因する疾病や代謝性症候群の予防や改善を指向した医薬品研究開発が行われている(非特許文献8)。

[0005] 非特許文献1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39, 41-56(2004).

非特許文献2: Annual Reviews of Medicine, 53, 409-435(2002).

非特許文献3: Nature, 391, 79-82(1998).

非特許文献4: Nature, 391, 82-86(1998).

非特許文献5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 270, 400-405(2000).

非特許文献6: Chem. Pharm. Bull., 39, 1440-1445(1991).

非特許文献7: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 4, 1181-1184(1994).

特許文献1: 国際公開第2004/014308号パンフレット

非特許文献8: Annual Report in Medicinal Chemistry, 38, 71-80(2003).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

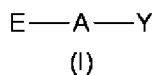
[0006] 本発明者らは、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体(PPAR)  $\gamma$  が介在する疾病の治療薬及び／又は予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、特定の化学構造を有するアリアル誘導体が良好な血糖低下作用を有すること、あるいは、糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、動脈硬化、高血圧、心血管障害、これらに由来する合併症などのいわゆる代謝性症候群や諸種の炎症に起因する病態を改善する作用を有すること、さらに本化合物がPPAR  $\gamma$  に作用するLigandであることから、癌細胞増殖抑制作用を有していることを見出し、本発明を完成した。

[0007] 即ち、本発明は、代謝性症候群、すなわち、糖尿病(特にII型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症、神経障害等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus:GDM)、多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、炎症性疾患(例えば骨関節炎、疼痛、炎症性腸炎等)、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患(例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、橋本病、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、CREST症候群等)、膵炎、悪液質、癌(例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌)、白血病、肉腫(例えば、脂肪肉腫)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイ等の治療薬または予防薬として有用な、新規アリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を提供する。

#### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、(1)一般式(I)

[0009] [化1]



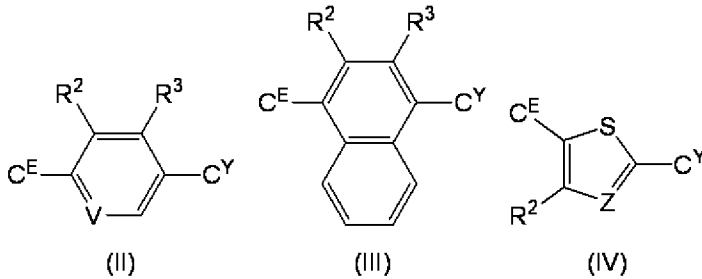
[式中、

Eは、式 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^1$ で表わされる基、式 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOR}^1$ で表わされる基、式 $-\text{CONHCH}_2\text{R}^1$ で表わされる基又は式 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^1$ で表わされる基  
(式中、 $\text{R}^1$ は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよ

い $C_6-C_{10}$ アリール基又は置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示す。)を示し、

Aは、式(II)で表される基、式(III)で表される基又は式(IV)で表される基

[0010] [化2]



(式中、 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、Vは、式 $=CW-$ で表わされる基又は窒素原子を示し(Wは、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示す。)、Zは、式 $=CH-$ で表わされる基又は窒素原子を示し、 $C^E$ は一般式(I)のEに結合し、 $C^Y$ は一般式(I)のYに結合する。)を示し、

Yは、式 $-NHSO_2R^4$ で表わされる基、式 $-CO_2R^4$ で表わされる基、カルボキシル基又は水素原子

(式中、 $R^4$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $C_6-C_{10}$ アリール基又は置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示す。)を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基、ジ- ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基で1置換されている $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニルオキシ基、ピリジルオキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニルアミノ基、ピリジルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基及び $C_1-C_6$ アルキル基で独立

に1乃至4個置換されていてもよい4-モルホリニル基からなる群を示す。]を有するアリール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

[0011] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

Aが、式(II)で表される基であり、 $R^2$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、Vが、式=CH-で表わされる基、式=CCH<sub>3</sub>-で表わされる基又は窒素原子であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0012] (3) (2)において、

Eが、式-CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>1</sup>で表わされる基又は式-CH<sub>2</sub>CONHR<sup>1</sup>で表わされる基であり、Yが、式-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>で表わされる基であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0013] (4) (2)又は(3)において、

R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基で1置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、ピリジルオキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基又はハロゲン原子及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基であり、R<sup>5</sup>が、1乃至3個のハロゲン原子で置換されているフェニル基であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0014] (5) (2)において、

Eが、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-メチルスルホニルアミノフェニルカルボニルアミノメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルカルボニルアミノメチル基、2-メトキシ-4-アセトアミドフェニルカルボニルアミノメチル基、4-エチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノカルボニルメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルアミノカルボニルメチル基、2-クロロ-4-アセトアミドフェニルアミノカルボニルメチル基又は2-クロロ-4-

エチルカルボニルアミノフェニルアミノカルボニルメチル基であるアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0015] (6) (2)又は(5)において、

Yが、2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基であるアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0016] (7) (1)において、

Aが、式(II)で表される基であり、 $R^2$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、Vが、式=CH-で表わされる基、式=CCH<sub>3</sub>-で表わされる基又は窒素原子であり、Eが、式-CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>1</sup>で表わされる基又は式-CH<sub>2</sub>CONHR<sup>1</sup>で表わされる基であり、Yが、式-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>で表わされる基であり、R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基で1置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、ピリジルオキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基又はハロゲン原子及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基であり、R<sup>5</sup>が、1乃至3個のハロゲン原子で置換されているフェニル基であるアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0017] (8) (1)において、

Aが、式(II)で表される基であり、 $R^2$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、Vが、式=CH-で表わされる基、式=CCH<sub>3</sub>-で表わされる基又は窒素原子であり、Eが、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-メチルスルホニルアミノフェニルカルボニルアミノメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルカルボニルアミノメチル基、2-メトキシ-4-アセトアミドフェニルカルボニルアミノメチル基、4-エチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノカルボニルメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルアミノカルボニルメチル基、2-クロロ-4-アセトアミドフェニルアミノカルボニルメチル基又は2-クロロ-4-エチルカルボニルアミノフェニルアミ



ノカルボニルメチル基であり、Yが、2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基であるアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0018] (9) 一般式(I)を有する化合物が、

2-クロロ-N-(2-クロロ-4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(3-クロロ-4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-[(5-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド、

N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、

4-(アセチルアミノ)-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メトキシベンズアミド、

N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メトキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド、

2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アセトアミド、

N-[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]-2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド、

ル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド、

N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド、

2-クロロ-N-[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ナフチル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド、又は、

2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(2-メチル-1-ナフチル)メチル]ベンズアミド

である(1)に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0019] (10) 一般式(I)を有する化合物が、

2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-[(5-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド、

2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド、

N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド、

4-(アセチルアミノ)-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メトキシベンズアミド、

2-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アセトアミド、又は、

N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド

である(1)に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [0020] (11) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [0021] (12) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血糖を低下させるための(11)に記載の医薬組成物。
- [0022] (13) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。
- [0023] (14) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。
- [0024] (15) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR $\gamma$ を活性化させるための(11)に記載の医薬組成物。
- [0025] (16) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための(11)に記載の医薬組成物。
- [0026] (17) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。
- [0027] (18) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。
- [0028] (19) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又

はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。

[0029] (20) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための(11)に記載の医薬組成物。

[0030] (21) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載されたアリール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR $\gamma$ 活性化剤／モジュレーター。

[0031] (22) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

[0032] (23) 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である(22)に記載の使用。

[0033] (24) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0034] (25) 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0035] (26) 医薬組成物がPPAR $\gamma$ を活性化させるための組成物である(22)に記載の使用。

[0036] (27) 医薬組成物が糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための組成物である(22)に記載の使用。

[0037] (28) 医薬組成物が代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0038] (29) 医薬組成物が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗

性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0039] (30) 医薬組成物が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0040] (31) 医薬組成物がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、睪炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための組成物である(22)に記載の使用。

[0041] (32) 医薬組成物がPPAR $\gamma$ 活性化剤／モジュレーターであるための組成物である(22)に記載の使用。

[0042] (33) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法。

[0043] (34) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、PPAR $\gamma$ を活性化させるための方法。

[0044] (35) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための方法。

[0045] (36) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法。

[0046] (37) 疾病が糖尿病である(36)に記載の方法。

[0047] (38) 疾病がII型糖尿病である(36)に記載の方法。

- [0048] (39) 疾病が代謝性症候群に起因する疾病である(36)に記載の方法。
- [0049] (40) 疾病が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群である(36)に記載の方法。
- [0050] (41) 疾病が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症である(36)に記載の方法。
- [0051] (42) 疾病がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイである(36)に記載の方法。
- [0052] (43) 温血動物がヒトである(33)乃至(42)から選択されるいずれか一項に記載の方法を挙げることができる。
- [0053] 本発明において、「 $C_1-C_6$  アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル又は3, 3-ジメチルブチル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基( $C_1-C_4$  アルキル基)であり、より好適には、メチル基又はエチル基( $C_1-C_2$  アルキル基)であり、更により好適には、メチル基である。
- [0054] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子である。
- [0055] 本発明において、「 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル基」は、ヒドロキシ基が前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」に結合した基である。例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピル基であり、好適には、ヒドロキシ基が炭素数1乃至4個の直鎖又は分

枝鎖アルキル基に結合した基(ヒドロキシ基で置換されている $C_1-C_4$ アルキル基)であり、より好適には、ヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基であり、更により好適には、ヒドロキシメチル基である。

[0056] 本発明において、「 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」に結合した基である。例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル又は2-フルオロエチル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_4$ アルキル基」に結合した基( $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_2$ アルキル基」に結合した基( $C_1-C_2$ ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0057] 本発明において、「 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル基」は、前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル又はイソバレリル基であり、好適には、前記「 $C_1-C_4$ アルキル基」がカルボニル基に結合した基( $C_2-C_5$ アルキルカルボニル基)であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基( $C_2-C_3$ アルキルカルボニル基)であり、更により好適には、アセチル基である。

[0058] 本発明において、「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」は、前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ又は2-メチルブトキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基( $C_1-C_4$ アルコキシ基)であり、より好適には、メキシ基又はイソプロポキシ基である。

[0059] 本発明において、「 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基」は、前記「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル又はペントキシ

カルボニル基であり、好適には、前記「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基 ( $C_2-C_5$  アルコキシカルボニル基) であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基 ( $C_2-C_3$  アルコキシカルボニル基) であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0060] 本発明において、「ジ- ( $C_1-C_6$  アルキル) アミノ基で1置換されている  $C_1-C_6$  アルキル基」は、同一又は異なる2個の前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」が結合したアミノ基が、前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」に結合した基である。例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノメチル、N-エチル-N-メチルアミノメチル又はN-メチル-N-プロピルアミノメチル基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「 $C_1-C_4$  アルキル基」が結合したアミノ基が、前記「 $C_1-C_4$  アルキル基」に結合した基(ジ- ( $C_1-C_4$  アルキル) アミノ基で1置換されている  $C_1-C_4$  アルキル基) であり、より好適には、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジエチルアミノメチル基又はN-エチル-N-メチルアミノメチル基(ジ- ( $C_1-C_2$  アルキル) アミノ基で1置換されている  $C_1-C_2$  アルキル基) であり、更により好適には、ジメチルアミノメチル基である。

[0061] 本発明において、「 $C_1-C_6$  ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメキシ、トリクロロメキシ、ジフルオロメキシ、フルオロメキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ又は2-フルオロエトキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」に結合した基 ( $C_1-C_4$  ハロゲン化アルコキシ基) であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_2$  アルコキシ基」に結合した基 ( $C_1-C_2$  ハロゲン化アルコキシ基) であり、更により好適には、トリフルオロメキシ基である。

[0062] 本発明において、「 $C_2-C_7$  アルキルカルボニルオキシ基」は、前記「 $C_2-C_7$  アルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基である。例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ又はイソブチリルオキシ基であり、好適には、前記「 $C_2-C_5$  ア



ルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキルカルボニルオキシ基)であり、より好適には、アセトキシ基又はプロピオニルオキシ基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、アセトキシ基である。

[0063] 本発明において、「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルオキシ基」は、前記「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基」が酸素原子に結合した基である。例えば、メキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ又はイソブトキシカルボニルオキシ基であり、好適には、前記「C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基」が酸素原子に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニルオキシ基)であり、より好適には、メキシカルボニルオキシ基又はエトキシカルボニルオキシ基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メキシカルボニル基である。

[0064] 本発明において、「ピリジルオキシ基」は、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基又は4-ピリジルオキシ基である。好適には、3-ピリジルオキシ基である。

[0065] 本発明において、「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ又はブチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキルカルボニルアミノ基)であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニルアミノ基)である。

[0066] 本発明において、「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルアミノ基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基が、アミノ基に結合した基である。例えば、メキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ又はs-ブトキシカルボニルアミノ基であり、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基」が結合したカルボニル基が、アミノ基に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニルアミノ基)であり、より好適には、メキシカルボニルオキシアミノ基又はエトキシカルボニルオキシアミノ基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニルアミノ基)であり、更により好

適には、メキシカルボニルアミノ基である。

- [0067] 本発明において、「ピリジルカルボニルアミノ基」は、2-ピリジルカルボニルアミノ基、3-ピリジルカルボニルアミノ基又は4-ピリジルカルボニルアミノ基である。
- [0068] 本発明において、「 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ又はブチルスルホニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 $C_1-C_4$ アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基(モノ- $C_1-C_4$ アルキルスルホニルアミノ基)であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基(モノ- $C_1-C_2$ アルキルスルホニルアミノ基)であり、更により好適には、メチルスルホニルアミノ基である。
- [0069] 本発明において、「 $C_1-C_6$ アルキル基で独立に1乃至4個置換されていてもよい4-モルホリニル」は、前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」が独立に1乃至4個置換されていてもよい4-モルホリニル基である。例えば、4-モルホリニル基又は2,6-ジメチル-4-モルホリニル基であり、好適には、4-モルホリニル基である。
- [0070] 本発明において、「 $C_6-C_{10}$ アリアル基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基である。好適には、フェニル基又はナフチル基であり、より好適には、フェニル基である。
- [0071] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1乃至3個含み、更に1又は2個の窒素原子を含有してよく、当該硫黄原子は2個の酸素原子が結合してよい4乃至7員複素環基である。例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、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、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニル基のような「芳香族複素環基」、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキソラニル若しくはジオキサニル基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環

基]であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく(「縮合二環式ヘテロアリアル基」)、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3-ベンゾジオキサニル、1,4-ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む6員複素環基であり、より好適には、ピリジル基又はモルホリニル基であり、更により好適には、3-ピリジル基又は4-モルホリニル基である。

[0072] 本発明において、「置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $C_6-C_{10}$ アリアル基」は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい前記「 $C_6-C_{10}$ アリアル基」である。 $R^1$ において、好適には、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、ジ- $(C_1-C_6)$ アルキル)アミノ基で1置換されている $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ピリジルオキシ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基及び $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であり、より好適には、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル基、2-クロロ-4-メチルスルホニルアミノフェニル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニル基、2-メトキシ-4-アセトアミドフェニル基、4-エチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニル基、2-クロロ-4-アセトアミドフェニル基又は2-クロロ-4-エチルカルボニルアミノフェニルアミノカルボニルメチル基であり、 $R^5$ において、好適には、1乃至3個のハロゲン原子で置換されているフェニル基であり、より好適には、2,4-ジクロロフェニル基である。

[0073] 本発明において、「置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基」は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい前記「複素環基」である。 $R^1$ において、好適には、ハロゲン原子及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基;又はピリジル基である。

[0074] 本発明において、好適なAは、式(II)で表される基である。

[0075] 本発明において、好適な $R^2$ は、水素原子、塩素原子又はメチル基である。

- [0076] 本発明において、好適な $R^3$ は、水素原子、塩素原子又はメチル基である。
- [0077] 本発明において、好適なVは、式 $=CH-$ で表わされる基、式 $=CCH_3-$ で表わされる基又は窒素原子である。
- [0078] 本発明において、好適な $R^1$ は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基で1置換されている $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ピリジルオキシ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基及び $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基又はハロゲン原子及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基である。
- [0079] 本発明において、好適な $R^5$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されているフェニル基である。
- [0080] 本発明において、好適なEは、式 $-CH_2NHCOR^1$ で表わされる基又は式 $-CH_2CONHR^1$ で表わされる基であり、より好適なEは、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-メチルスルホニルアミノフェニルカルボニルアミノメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルカルボニルアミノメチル基、2-メトキシ-4-アセトアミドフェニルカルボニルアミノメチル基、4-エチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノカルボニルメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルアミノカルボニルメチル基、2-クロロ-4-アセトアミドフェニルアミノカルボニルメチル基又は2-クロロ-4-エチルカルボニルアミノフェニルアミノカルボニルメチル基である。
- [0081] 本発明において、好適なYは、式 $-NHSO_2R^5$ で表わされる基であり、より好適なYは、2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基である。
- [0082] 本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、全ての異性体(ケト-エノール異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)を有する。
- [0083] 本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合

物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0084] 本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、その分子内に二重結合が存在するので、種々の幾何異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0085] 上記のような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0086] 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0087] 塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなアルキルスルホン酸塩；トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなハロゲン化アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩；又は、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩を挙げることができる。

[0088] 一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；又は、アルミニウム塩、鉄塩のような金属塩を挙げることができる。

[0089] 本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり精製あるいは調製工程で水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和

物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0090] 本発明の一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0091] 本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1乃至表3に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。

[0092] 下記表1乃至表3における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

Meは、メチル基を表し、

Etは、エチル基を表し、

iPrは、イソプロピル基を表し、

Phは、フェニル基を表し、

Bnは、ベンジル基を表し、

4-Morは、4-モルホリニル基を表し、

NHSO<sub>2</sub>(2-F-Ph)は、2-フルオロフェニルスルホニルアミノ基を表し、

CH<sub>2</sub>NHCO(2,4-Cl<sub>2</sub>-Ph)は、2,4-ジクロロフェニルカルボニルアミノメチル基を表し、

CH<sub>2</sub>NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)は、2-クロロ-4-(3-ピリジル)カルボニルアミノフェニルカルボニルアミノメチル基を表し、

CH<sub>2</sub>NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me<sub>2</sub>-4-Mor)-Ph)は、2-クロロ-4-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)フェニルカルボニルアミノメチル基を表し、

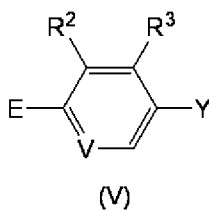
(R)-CH(CH<sub>3</sub>)NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)は、(R)-1-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルカルボニルアミノ)エチル基を表し、

CONHCH<sub>2</sub>(2-Cl-4-OiPr-Ph)は、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルメチルアミノカルボニル基を表し、

CH<sub>2</sub>NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)は、2-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジルカルボニルアミノメチル基を表す。

[0093] (表1)

[0094] [化3]



化合物番号	E	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	V	Y
1-1	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-2	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-3	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	H
1-4	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-5	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-6	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-7	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-8	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Cl	H	CH	H
1-9	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-10	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-11	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-12	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-13	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	Cl	CH	H
1-14	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-15	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-16	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-17	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-18	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	CH	H
1-19	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-20	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

1-21	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-22	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-23	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	H
1-24	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-25	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-26	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H
1-27	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-28	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	H
1-29	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-30	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-31	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-32	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-33	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-34	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-35	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-36	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> H
1-37	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> Me
1-38	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H H N	H
1-39	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-40	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-41	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> H
1-42	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-43	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H CH	H
1-44	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-45	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-46	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-47	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-48	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl H CH	H



1-49	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-50	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-51	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-52	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-53	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	H
1-54	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-55	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-56	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-57	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-58	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	H
1-59	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-60	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-61	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-62	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-63	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	H
1-64	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-65	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-66	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H
1-67	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-68	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	H
1-69	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-70	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-71	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-72	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-73	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-74	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-75	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-76	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> H

1-77	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> Me
1-78	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	H
1-79	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-80	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-81	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> H
1-82	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-83	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H CH	H
1-84	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-85	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-86	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-87	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-88	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Cl H CH	H
1-89	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-90	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-91	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-92	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-93	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Cl CH	H
1-94	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-95	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-96	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-97	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-98	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CH	H
1-99	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-100	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-101	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-102	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-103	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Me CH	H
1-104	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)

1-105	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-106	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H
1-107	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-108	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Et H CH	H
1-109	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-110	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-111	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-112	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-113	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-114	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-115	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-116	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> H
1-117	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> Me
1-118	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H N	H
1-119	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-120	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OBn-2-Cl-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-121	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H H CH	CO <sub>2</sub> H
1-122	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-123	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H H CH	H
1-124	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-125	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-126	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-127	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-128	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	Cl H CH	H
1-129	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-130	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-131	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-132	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OMe-3-Py)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me

1-133	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Cl	CH	H
1-134	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-135	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-136	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-137	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-138	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	CH	H
1-139	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-140	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-141	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-142	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-143	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Me	CH	H
1-144	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-145	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-146	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-147	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-148	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Et	H	CH	H
1-149	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-150	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-151	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-152	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-153	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-154	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-155	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-156	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-157	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-158	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	H	N	H
1-159	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-160	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-6-OMe-3-Py})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$

1-161	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-162	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-163	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	CH	H
1-164	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-165	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-166	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-167	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-168	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Cl	H	CH	H
1-169	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-170	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-171	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-172	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-173	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Cl	CH	H
1-174	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-175	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-176	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-177	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-178	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CH	H
1-179	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-180	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-181	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-182	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-183	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Me	CH	H
1-184	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-185	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-186	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-187	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-188	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Et	H	CH	H

1-189	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-190	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-191	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-192	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-193	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-194	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-195	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-196	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-197	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-198	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	N	H
1-199	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-200	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-6-OiPr-3-Py)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-201	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-202	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-203	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	H	CH	H
1-204	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-205	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-206	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-207	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-208	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	H
1-209	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-210	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-211	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-212	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-213	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	H
1-214	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-215	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHCO(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

1-216	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-217	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-218	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	H
1-219	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-220	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$ )	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-221	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-222	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-223	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	H
1-224	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-225	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$ )	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-226	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-227	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-228	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	H
1-229	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-230	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-231	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-232	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-233	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-234	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-235	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$ h)	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-236	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-237	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-238	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	H
1-239	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-240	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHCO}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$

1-241	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-242	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-243	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	H	CH	H
1-244	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-245	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-246	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-247	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-248	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Cl	H	CH	H
1-249	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-250	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-251	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-252	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-253	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Cl	CH	H
1-254	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-255	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-256	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-257	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-258	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Me	H	CH	H
1-259	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-260	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-261	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-262	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-263	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Me	CH	H
1-264	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-265	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-266	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-267	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-268	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-NHSO <sub>2</sub> Me-Ph)	Et	H	CH	H



1-269	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-270	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-271	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Me H CCH <sub>3</sub>	$\text{CO}_2\text{H}$
1-272	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Me H CCH <sub>3</sub>	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-273	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-274	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Me H CCH <sub>3</sub>	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-275	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	Me H CCH <sub>3</sub>	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
	)		
1-276	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	H H N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-277	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	H H N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-278	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	H H N	H
1-279	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	H H N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-280	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-NHSO}_2\text{Me-Ph})$	H H N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-281	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-282	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-283	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H H CH	H
1-284	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-285	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-286	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-287	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-288	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	Cl H CH	H
1-289	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-290	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-291	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-292	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-293	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H Cl CH	H
1-294	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-295	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{OH-Ph})$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$

1-296	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-297	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-298	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CH	H
1-299	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-300	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-301	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-302	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-303	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	Me	CH	H
1-304	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-305	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-306	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-307	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-308	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Et	H	CH	H
1-309	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-310	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-311	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-312	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-313	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-314	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-315	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-316	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-317	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-318	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	H	N	H
1-319	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-320	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> OH-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-321	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-322	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-323	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> -Ph)	H	H	CH	H

1-324	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-325	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-326	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-327	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-328	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Cl H CH	H
1-329	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-330	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-331	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-332	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-333	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Cl CH	H
1-334	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-335	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-336	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-337	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-338	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H CH	H
1-339	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-340	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-341	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-342	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-343	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Me CH	H
1-344	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-345	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-346	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-347	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-348	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Et H CH	H
1-349	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-350	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$
1-351	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me H $\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$

1-352	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-353	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-354	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-355	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph})$ )	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-356	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-357	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-358	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H	H	N	H
1-359	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-360	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-CH}_2\text{NMe}_2\text{-Ph)}$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-361	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-362	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-363	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	H	CH	H
1-364	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-365	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-366	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-367	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-368	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	H
1-369	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-370	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-371	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-372	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-373	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	H
1-374	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-375	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-376	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-377	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-378	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	H

1-379	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-380	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-381	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-382	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-383	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	Me	CH	H
1-384	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-385	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-386	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-387	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-388	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	CH	H
1-389	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-390	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-391	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-392	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-393	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-394	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-395	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-396	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-397	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-398	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	N	H
1-399	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-400	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-401	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-402	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-403	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph})$	H	H	CH	H
1-404	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-405	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$

)

1-406	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-407	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-408	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	H
1-409	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-410	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ )
1-411	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-412	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-413	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	H
1-414	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-415	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ )
1-416	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-417	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-418	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	H
1-419	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-420	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ h)
1-421	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-422	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-423	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Me	CH	H
1-424	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$
1-425	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ h)
1-426	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-427	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-428	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Et	H	CH	H
1-429	$\text{CH}_2$	$\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(2,6-Me}_2\text{-4-Mor)-Ph)}$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph)}$

1-430	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
	)				
1-431	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-432	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-433	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-434	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-435	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
	h)				
1-436	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-437	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-438	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	H	H	N	H
1-439	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-440	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(2,6-Me <sub>2</sub> -4-Mor)-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-441	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-442	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-443	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	CH	H
1-444	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-445	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-446	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-447	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-448	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	H
1-449	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-450	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-451	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-452	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-453	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	H
1-454	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-455	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

1-456	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-457	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-458	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	H
1-459	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-460	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-461	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-462	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-463	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	H
1-464	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-465	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-466	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-467	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-468	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	H
1-469	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-470	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-471	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-472	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-473	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-474	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-475	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-476	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-477	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-478	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	H
1-479	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-480	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Me-4-O}(3\text{-Py})\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-481	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-482	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-483	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	CH	H



1-484	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-485	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-486	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-487	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-488	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Cl H CH	H
1-489	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-490	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-491	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-492	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-493	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Cl CH	H
1-494	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-495	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-496	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-497	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-498	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CH	H
1-499	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-500	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-501	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-502	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-503	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	H
1-504	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-505	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-506	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H
1-507	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-508	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	H
1-509	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-510	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-511	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-OMe <sub>2</sub> -Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H

1-512	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-513	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-514	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-515	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-516	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-517	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-518	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	N	H
1-519	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-520	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2,4\text{-OMe}_2\text{-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-521	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-522	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-523	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	CH	H
1-524	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-525	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
h)					
1-526	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-527	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-528	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Cl	H	CH	H
1-529	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-530	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
h)					
1-531	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-532	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-533	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Cl	CH	H
1-534	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-535	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
h)					
1-536	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$

1-537	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-538	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	CH	H
1-539	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-540	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-541	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-542	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-543	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Me	CH	H
1-544	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-545	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-546	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-547	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-548	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Et	H	CH	H
1-549	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-550	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-551	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-552	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-553	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-554	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-555	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-556	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-557	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$

1-558	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	N	H
1-559	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-560	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OMe-4-NHCOMe-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-561	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-562	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-563	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	CH	H
1-564	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-565	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-566	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-567	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-568	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Cl	H	CH	H
1-569	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-570	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Cl	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-571	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-572	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-573	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Cl	CH	H
1-574	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-575	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Cl	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-576	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-577	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-578	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	CH	H
1-579	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-580	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$

1-581	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-582	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-583	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Me	CH	H
1-584	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-585	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	Me	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
h)					
1-586	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-587	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-588	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Et	H	CH	H
1-589	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-590	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Et	H	CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
)					
1-591	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-592	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-593	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	H
1-594	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
)					
1-595	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	Me	H	$\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
Ph)					
1-596	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-597	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-598	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	N	H
1-599	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-600	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-NHCOEt-2-OMe-Ph})$	H	H	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-601	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-602	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	H	H	CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-603	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	H	H	CH	H
1-604	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	H	H	CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$

1-605	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-606	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-607	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-608	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	H
1-609	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-610	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-611	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-612	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-613	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	H
1-614	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-615	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-616	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-617	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-618	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	H
1-619	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-620	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-621	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-622	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-623	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	H
1-624	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-625	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-626	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-627	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-628	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	H
1-629	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-630	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-631	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-632	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me

1-633	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-634	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-635	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-636	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> H
1-637	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> Me
1-638	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H H N	H
1-639	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-640	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-641	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> H
1-642	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-643	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H H CH	H
1-644	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-645	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-646	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-647	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-648	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Cl H CH	H
1-649	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-650	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-651	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-652	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-653	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H Cl CH	H
1-654	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-655	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-656	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-657	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-658	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me H CH	H
1-659	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-660	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

1-661	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-662	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-663	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	Me	CH	H
1-664	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-665	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-666	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-667	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-668	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Et	H	CH	H
1-669	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-670	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-671	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-672	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-673	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-674	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-675	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-676	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-677	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-678	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	H	N	H
1-679	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-680	CH <sub>2</sub> NHCO(4-OiPr-2-OPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-681	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-682	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-683	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	H
1-684	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-685	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-686	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-687	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-688	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	H



1-689	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-690	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-691	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-692	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-693	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	H
1-694	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-695	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-696	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-697	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-698	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	H
1-699	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-700	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-701	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-702	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-703	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	H
1-704	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-705	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-706	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-707	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-708	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	H
1-709	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-710	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-711	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-712	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-713	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-714	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-715	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

)

1-716	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-717	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-718	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	H
1-719	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-720	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-721	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-722	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-723	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	H
1-724	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-725	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-726	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-727	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-728	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	H
1-729	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-730	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-731	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-732	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-733	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	H
1-734	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-735	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-736	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-737	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-738	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	H
1-739	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-740	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-741	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> H
1-742	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-743	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	H

1-744	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-745	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	Me	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-746	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-747	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-748	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	H
1-749	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-750	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-751	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-752	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-753	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-754	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-755	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-756	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-757	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-758	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	H
1-759	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-760	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-761	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-762	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-763	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	H
1-764	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-765	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-766	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-767	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-768	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	H
1-769	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-770	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

1-771	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-772	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-773	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	H
1-774	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-775	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-776	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-777	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-778	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	H
1-779	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-780	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-781	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-782	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-783	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	H
1-784	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-785	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-786	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H
1-787	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-788	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	H
1-789	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-790	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-791	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-792	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-793	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	H
1-794	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-795	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me H CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-796	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> H
1-797	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	CO <sub>2</sub> Me
1-798	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	H

1-799	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-800	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H H N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-801	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> H
1-802	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-803	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H H CH	H
1-804	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-805	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-806	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> H
1-807	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-808	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl H CH	H
1-809	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-810	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Cl H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-811	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> H
1-812	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Cl CH	CO <sub>2</sub> Me
1-813	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Cl CH	H
1-814	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-815	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Cl CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-816	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> H
1-817	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me H CH	CO <sub>2</sub> Me
1-818	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me H CH	H
1-819	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-820	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me H CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-821	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> H
1-822	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Me CH	CO <sub>2</sub> Me
1-823	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Me CH	H
1-824	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-825	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H Me CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-826	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et H CH	CO <sub>2</sub> H

1-827	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-828	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	CH	H
1-829	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-830	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-831	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
1-832	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
1-833	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-834	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-835	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-836	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> H
1-837	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	N	CO <sub>2</sub> Me
1-838	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	N	H
1-839	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-840	CH <sub>2</sub> CONH(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-841	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-842	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-843	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	H	CH	H
1-844	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-845	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-846	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> H
1-847	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	Cl	H	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-848	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	Cl	H	CH	H
1-849	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-850	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	Cl	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-851	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> H
1-852	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	Cl	CH	CO <sub>2</sub> Me
1-853	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	Cl	CH	H
1-854	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	H	Cl	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)

1-855	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-856	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-857	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-858	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H CH	H
1-859	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-860	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ )
1-861	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-862	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-863	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Me CH	H
1-864	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-865	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ )
1-866	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-867	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-868	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Et H CH	H
1-869	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-870	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Et H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-871	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H $\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$
1-872	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H $\text{CCH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-873	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H $\text{CCH}_3$	H
1-874	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H $\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-875	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	Me H $\text{CCH}_3$	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$ h)
1-876	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H H N	$\text{CO}_2\text{H}$
1-877	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H H N	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-878	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H H N	H
1-879	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H H N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$

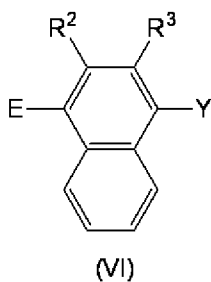
1-880	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	H H N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-881	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-882	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-883	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H H CH	H
1-884	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-885	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-886	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-887	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Cl H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-888	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Cl H CH	H
1-889	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-890	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Cl H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-891	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-892	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Cl CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-893	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Cl CH	H
1-894	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-895	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Cl CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-896	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-897	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Me H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-898	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Me H CH	H
1-899	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-900	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Me H CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-901	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-902	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Me CH	$\text{CO}_2\text{Me}$
1-903	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Me CH	H
1-904	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
1-905	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	H Me CH	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
1-906	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{H}$
1-907	$\text{CH}_2 \text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	Et H CH	$\text{CO}_2\text{Me}$



1-908	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Et	H	CH	H
1-909	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-910	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Et	H	CH	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
1-911	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO H
1-912	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	CO Me
1-913	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	H
1-914	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-915	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	Me	H	CCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph )
1-916	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	H	H	N	CO H
1-917	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	H	H	N	CO Me
1-918	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	H	H	N	H
1-919	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
1-920	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOEt-Ph)	H	H	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)

[0095] (表2)

[0096] [化4]



化合物番号	E	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y
2-1	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-2	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)

2-3	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-4	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-5	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	H	H	H
2-6	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-7	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-8	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-9	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-10	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Me	H	H
2-11	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-12	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-13	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-14	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-15	CH <sub>2</sub> NHCO(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	Et	H	H
2-16	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-17	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-18	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-19	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-20	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	H	H	H
2-21	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-22	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-23	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-24	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-25	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Me	H	H
2-26	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-27	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-28	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-29	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-30	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-OiPr-Ph)	Et	H	H

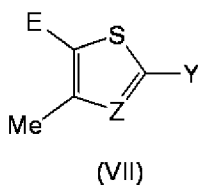
2-31	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-32	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-33	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-34	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-35	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	H	H	H
2-36	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-37	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-38	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-39	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-40	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Me	H	H
2-41	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-42	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-43	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-44	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-45	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OBn-2-Cl-Ph})$	Et	H	H
2-46	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-47	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-48	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-49	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-50	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	H	H	H
2-51	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-52	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-53	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-54	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-55	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Me	H	H
2-56	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-57	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-58	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-Cl-4-(4-Mor)-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$

2-59	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(4-Mor)-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-60	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Cl-4-(4-Mor)-Ph)	Et	H	H
2-61	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-62	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-63	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-64	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-65	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	H	H	H
2-66	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-67	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-68	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-69	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-70	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Me	H	H
2-71	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-72	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-73	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-74	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-75	CH <sub>2</sub> NHCO(2-Me-4-O(3-Py)-Ph)	Et	H	H
2-76	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-77	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-78	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-79	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-80	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	H	H	H
2-81	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
2-82	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
2-83	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
2-84	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
2-85	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Me	H	H
2-86	CH <sub>2</sub> NHCO(2-OEt-4-OiPr-Ph)	Et	H	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)

2-87	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-88	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-89	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-90	$\text{CH}_2\text{NHCO}(2\text{-OEt-4-OiPr-Ph})$	Et	H	H
2-91	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-92	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-93	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-94	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	H	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-95	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	H	H	H
2-96	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-97	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-98	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-99	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Me	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-100	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Me	H	H
2-101	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
2-102	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
2-103	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
2-104	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Et	H	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
2-105	$\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-OiPr-2-OPr-Ph})$	Et	H	H

[0097] (表3)

[0098] [化5]



化合物番号

E

Z

Y

---

3-1	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-2	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
3-3	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
3-4	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
3-5	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> -3,5-Me <sub>2</sub> -Ph)
3-6	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-7	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
3-8	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
3-9	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
3-10	CONHCH <sub>2</sub> (2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> -3,5-Me <sub>2</sub> -Ph)
3-11	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-12	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
3-13	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
3-14	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
3-15	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> -3,5-Me <sub>2</sub> -Ph)
3-16	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-17	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
3-18	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
3-19	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
3-20	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-OiPr-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> -3,5-Me <sub>2</sub> -Ph)
3-21	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-22	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)
3-23	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)
3-24	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)
3-25	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	=CH-	NHSO <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> -3,5-Me <sub>2</sub> -Ph)
3-26	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-F-Ph)
3-27	CH <sub>2</sub> CONH(2-Cl-4-NHCOMe-Ph)	N	NHSO <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)

3-28	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-29	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-30	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOMe-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$
3-31	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-32	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-33	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-34	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-35	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$
3-36	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-37	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-38	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-39	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-40	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-NHCOEt-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$
3-41	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-42	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-43	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-44	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-45	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$
3-46	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-47	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-48	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-49	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-50	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Cl-4-(O-3-Py)-Ph})$	N	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$
3-51	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-52	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-53	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-54	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-55	$\text{CH}_2\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph})$	=CH-	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$

3-56	$\text{CH}_2$	$\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph)}$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-F-Ph})$
3-57	$\text{CH}_2$	$\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph)}$	N	$\text{NHSO}_2(2\text{-Cl-Ph})$
3-58	$\text{CH}_2$	$\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph)}$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$
3-59	$\text{CH}_2$	$\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph)}$	N	$\text{NHSO}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$
3-60	$\text{CH}_2$	$\text{CONH}(2\text{-Me-4-(O-3-Py)-Ph)}$	N	$\text{NHSO}_2(4\text{-NH}_2\text{-3,5-Me}_2\text{-Ph})$

[0099] 表1乃至表3において、好適な化合物は、化合物番号1-50、1-55、1-60、1-65、1-75、1-80、1-165、1-275、1-355、1-475、1-555、1-595、1-765、1-805、1-845、1-885、2-19、2-25、2-30、3-4又は3-9である。

[0100] より好適な化合物は、

2-クロロ-N-(2-クロロ-4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-50)、  
 2-クロロ-N-(3-クロロ-4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-55)、  
 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-60)、  
 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-65)、  
 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-75)、  
 2-クロロ-N-[(5-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-80)、  
 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド(化合物番号1-275)、  
 N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド(化合物番号1-475)、  
 4-(アセチルアミノ)-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2



, 6-ジメチルベンジル)-2-メキシベンズアミド(化合物番号1-555)、  
N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンズアミド(化合物番号1-595)、  
N-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド(化合物番号1-765)、  
2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)フェニル]アセトアミド(化合物番号1-805)、  
N-[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]-2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド(化合物番号1-845)、  
N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド(化合物番号1-885)、  
2-クロロ-N-[(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ナフチル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号2-19)、又は、  
2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(2-メチル-1-ナフチル)メチル]ベンズアミド(化合物番号2-25)である。

[0101] 更により好適な化合物は、

2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-60)、  
2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-65)、  
2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-75)、  
2-クロロ-N-[(5-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-80)、  
2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド(化合物番号1-275)、  
N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド(化合物番号1-475)、

4-(アセチルアミノ)-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メトキシベンズアミド(化合物番号1-555)、  
2-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)フェニル]アセトアミド(化合物番号1-805)、又は、  
N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド(化合物番号1-885)である。

### 発明の効果

[0102] 本発明の前記一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、良好な血糖低下作用、糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、動脈硬化、高血圧、心血管障害、これらに由来する合併症などのいわゆる代謝性症候群や諸種の炎症に起因する病態を改善する作用を有すること、さらに本化合物がPPAR $\gamma$ に作用するLigandであることから、癌細胞増殖抑制作用を有していることを見出し、代謝性症候群、すなわち、糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症、神経障害等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus:GDM)、多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、炎症性疾患(例えば骨関節炎、疼痛、炎症性腸炎等)、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患(例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、橋本病、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、CREST症候群等)、膵炎、悪液質、癌(例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌)、白血病、肉腫(例えば、脂肪肉腫)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイの

治療薬及び／又は予防薬において有用である。また、上記の疾患の治療及び／又は予防のための医薬として用いることができる。

#### 図面の簡単な説明

[0103] [図1]試験例1で引用され、PPAR $\gamma$ 発現プラスミドの模式図。

[図2]試験例1で引用され、PPREレポータープラスミドの模式図。

[図3]試験例1で引用され、用量依存曲線概念図。

[0104] 図3において、ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とする。被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値を $E_{max}$ (%)、化合物A存在時の被験化合物のルシフェラーゼ活性抑制の最大値を $I_{max}$ (%)とする。また、 $E_{max}/2$ の値を示す部分的アゴニストの薬剤濃度を $EC_{50}$ 、 $(100 - I_{max})/2$ の値を示す部分的アンタゴニストの薬剤濃度を $IC_{50}$ とする。——は化合物A存在時を、……は化合物A非存在時を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0105] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載するA法乃至K法に従って製造することができる。

[0106] 下記A法乃至K法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル

、炭酸ジエチルのようなエステル類;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;酢酸、蟻酸、プロピオン酸、ブチル酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類;水;及び、これらの混合溶媒からなる。

[0107] 下記A法乃至K法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類;メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類;N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類である。

[0108] 下記A法乃至K法の各工程の反応において使用される酸は、例えば、例えば、塩化水素ガス若しくは臭化水素ガスのようなハロゲン化水素類;硫酸、硫酸メチル、臭

化水素酸若しくは塩酸のような鉱酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類；酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；無水酢酸；又は、酸性イオン交換樹脂である。

[0109] 下記A法乃至K法の各工程の反応において使用されるルイス酸は、例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル、三臭化ホウ素である。

[0110] 下記A法乃至K法の各工程の反応において使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；水素化テルルナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドريد、ビスメトキシエトキシアルミニウムナトリウムヒドريدのような水素化有機アルミニウム系還元剤のヒドريد試薬；又は、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属類である。

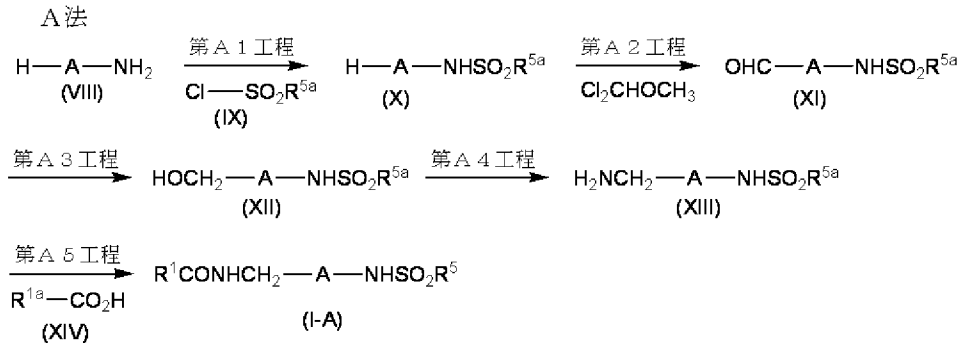
[0111] 下記A法乃至K法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0112] 下記A法乃至K法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0113] 以下にA法乃至K法の各工程の反応を説明する。

[0114] A法は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する方法である。

[0115] [化6]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 及びAは、前述したものと同意義を示し、 $R^{1a}$ 及び $R^{5a}$ は、 $R^1$ 及び $R^5$ の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、 $R^1$ 及び $R^5$ の基の定義における基と同様の基を示す。

[0116] 第A1工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0117] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0118] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0119] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、ピリジンである。

[0120] 本工程における反応温度は、通常、 $-78^\circ\text{C}$ 乃至 $40^\circ\text{C}$ であり、好適には $-10^\circ\text{C}$ 乃至 $30^\circ\text{C}$ である。

[0121] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

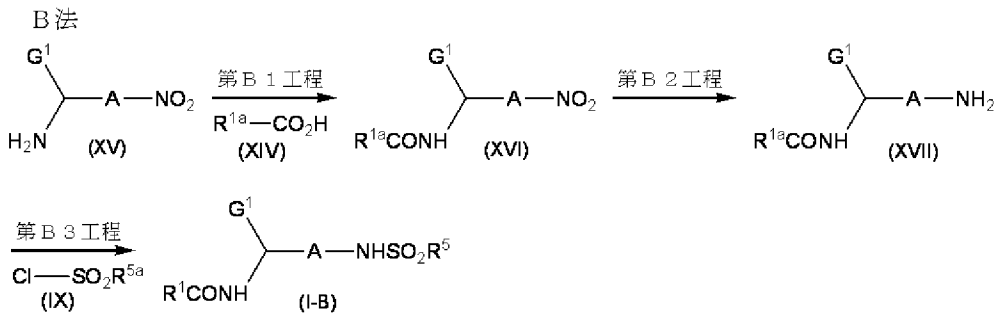
[0122] 第A2工程

- 本工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程である。
- [0123] 本工程は、溶媒中、ルイス酸の存在下、一般式(X)を有する化合物を、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより行われる。
- [0124] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。
- [0125] 本工程において使用されるルイス酸は、好適には、四塩化チタンである。
- [0126] 本工程における反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-30^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。
- [0127] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至10時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。
- [0128] 第A3工程
- 本工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0129] 本工程は、溶媒中、一般式(XI)を有する化合物を、還元剤と反応させることにより行われる。
- [0130] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、エタノール又はテトラヒドロフランとエタノールの混合溶媒である。
- [0131] 本工程において使用される還元剤は、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類であり、より好適には水素化ホウ素ナトリウムである。
- [0132] 本工程における反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。
- [0133] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至10時間であり、好適には0.5時間乃至5時間である。
- [0134] 第A4工程
- 本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(ii)から成る。
- [0135] (i)本工程は、溶媒中、ルイス酸の存在下、一般式(XII)を有する化合物を、アジ化ナトリウムと反応させることにより行われる。

- [0136] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジオキサンである。
- [0137] 本工程において使用されるルイス酸は、好適には三フッ化ホウ素－ジエチルエーテルである。
- [0138] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至120℃であり、好適には20℃乃至80℃である。
- [0139] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至5時間である。
- [0140] (ii) 本工程は、溶媒及び塩酸中、パラジウム触媒の存在下、前記(i)で得られた化合物を水素雰囲気下反応させることにより行なわれる。
- [0141] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール又はテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒である。
- [0142] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンズニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム(I)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーであり、より好適には、パラジウム－活性炭素である。
- [0143] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至40℃である。
- [0144] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至24時間であり、好適には2時間乃至8時間である。
- [0145] 第A5工程



- 本工程は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する工程である。
- [0146] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させた後、所望によりR<sup>1a</sup>及び/又はR<sup>5a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。
- [0147] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。
- [0148] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HATU)、1-プロパンホスホン酸 環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDAC)、クロロギ酸イソブチル(IBCF)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又はジピリジルジスルフィドであり、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(HOBT)を共存させることもでき、好適には、EDACである。
- [0149] 本工程において使用される塩基は、好適には、N-メチルモルホリン又は4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンである。
- [0150] 本工程における反応温度は、通常、-50°C乃至100°Cであり、好適には-20°C乃至60°Cである。
- [0151] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至10時間である。
- [0152] B法は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する方法である。
- [0153] [化7]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 及びAは、前述したものと同意義を示し、 $G^1$ は、水素原子又はメチル基を示す。

[0154] 第B1工程

本工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0155] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XV)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われる。

[0156] 第B2工程

本工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0157] 本工程は、溶媒中、塩化アンモニウム存在下、一般式(XVI)を有する化合物を、鉄と反応させることにより行われる。

[0158] 本工程において使用される溶媒は、好適には、カルボン酸類、エーテル類、アルコール類又は水であり、より好適には、酢酸、テトラヒドロフラン、エタノール又は水であり、更により好適には、酢酸又はエタノールと水の混合溶媒である。

[0159] 本工程における反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

[0160] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

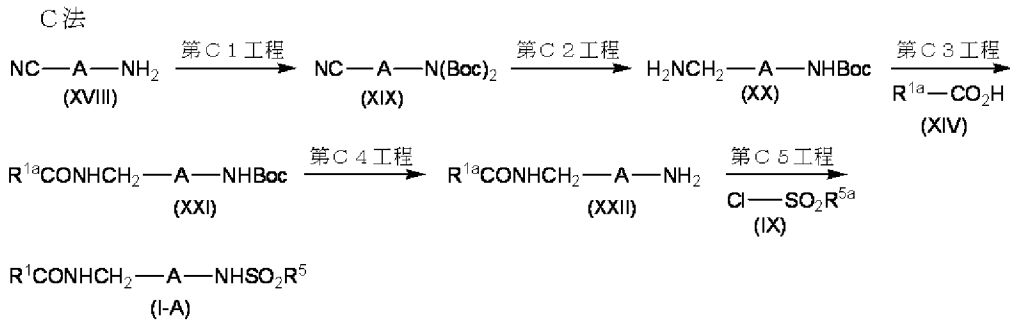
[0161] 第B3工程

本工程は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する工程である。

[0162] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XVII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われた後、所望により $R^{1a}$ 及び/又は $R^{5a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0163] C法は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する別方法である。

[0164] [化8]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0165] 第C1工程

本工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0166] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XVIII)を有する化合物を、二炭酸ジエーテルと反応させることにより行われる。

[0167] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0168] 本工程において使用される塩基は、好適には、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

[0169] 本工程における反応温度は、通常、 $-10^\circ\text{C}$ 乃至 $70^\circ\text{C}$ であり、好適には $0^\circ\text{C}$ 乃至 $5^\circ\text{C}$ である。

[0170] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至48時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。

[0171] 第C2工程

- 本工程は、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程である。
- [0172] 本工程は、溶媒中、一般式(XIX)を有する化合物を、還元剤と反応させることにより行われる。
- [0173] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。
- [0174] 本工程において使用される還元剤は、好適には、水素化アルミニウム化合物であり、より好適には、水素化アルミニウムリチウムである。
- [0175] 本工程における反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $70^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。
- [0176] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至48時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。
- [0177] 第C3工程
- 本工程は、一般式(XXI)を有する化合物を製造する工程である。
- [0178] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われる。
- [0179] 第C4工程
- 本工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0180] 本工程は、溶媒中、一般式(XXI)を有する化合物を、酸と反応させることにより行われる。
- [0181] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジオキサンである。
- [0182] 本工程において使用される酸は、好適には、鉍酸類であり、より好適には、塩酸であり、更により好適には、4規定塩酸である。
- [0183] 本工程における反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ である。
- [0184] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間

乃至24時間である。

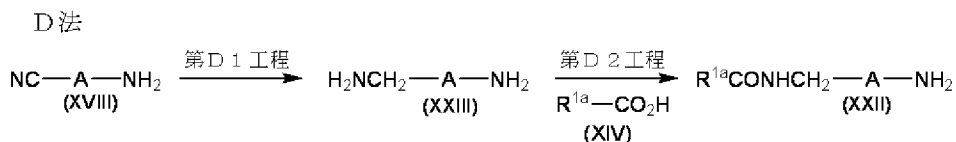
[0185] 第C5工程

本工程は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する工程である。

[0186] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われた後、所望によりR<sup>1a</sup>及び/又はR<sup>5a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0187] D法は、前記C法第C4工程で製造する一般式(XXII)を有する化合物を製造する別方法である。

[0188] [化9]



本発明において、R<sup>1a</sup>及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0189] 第D1工程

本工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0190] 本工程は、溶媒中、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XVIII)を有する化合物を、ボランテトラヒドロフラン錯体と反応させることにより行われる。

[0191] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0192] 本工程における反応温度は、通常、-78°C乃至70°Cであり、好適には-10°C乃至60°Cである。

[0193] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

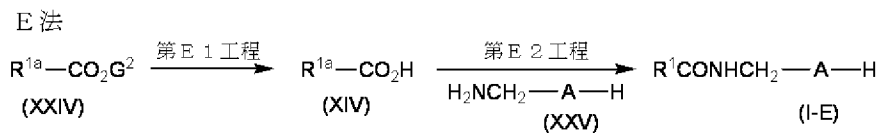
[0194] 第D2工程

本工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。

[0195] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XXIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われる。

[0196] E法は、一般式(I-E)を有する化合物を製造する方法である。

[0197] [化10]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 及びAは、前述したものと同意義を示し、 $G^2$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基を示す。

[0198] 第E1工程

本工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0199] 本工程は、溶媒中、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIV)を有する化合物を、塩基と反応させることにより行われる。

[0200] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又は水であり、より好適には、ジオキサン又は水であり、より好適には、ジオキサンと水の混合溶媒である。

[0201] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、水酸化ナトリウムである。必要に応じて、水溶液(好適には、1規定水酸化ナトリウム水溶液である。)として用いることができる。

[0202] 本工程における反応温度は、通常、 $-30^\circ\text{C}$ 乃至 $80^\circ\text{C}$ であり、好適には $0^\circ\text{C}$ 乃至 $50^\circ\text{C}$ である。

[0203] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至10時間である。

[0204] 第E2工程

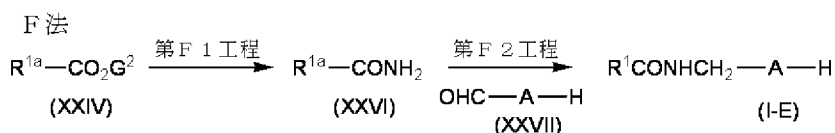
本工程は、一般式(I-E)を有する化合物を製造する工程である。

[0205] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XIV)を有する化合物を、

公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXV)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われた後、所望によりR<sup>1a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0206] F法は、一般式(I-E)を有する化合物を製造する別方法である。

[0207] [化11]



本発明において、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、A及びG<sup>2</sup>は、前述したものと同意義を示す。

[0208] 第F1工程

本工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0209] 本工程は、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIV)を有する化合物を、アンモニア水と反応させることにより行われる。

[0210] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至70℃であり、好適には10℃乃至40℃である。

[0211] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至48時間である。

[0212] 第F2工程

本工程は、一般式(I-E)を有する化合物を製造する工程である。

[0213] 本工程は、溶媒中、酸の存在下、一般式(XXVI)を有する化合物を、公知化合物であるか公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXVII)を有する化合物及びヒドロシランと反応させた後、所望によりR<sup>1a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0214] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ニトリル類、ハロゲン化炭化水素類又は芳香族炭化水素類であり、より好適には、アセトニトリル、トルエン又はジクロロメ

タンである。

[0215] 本工程において使用される酸は、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

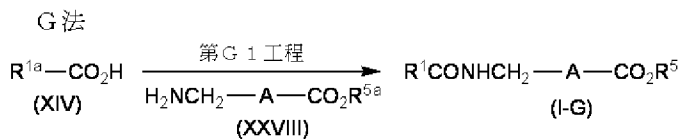
[0216] 本工程において使用されるハイドロシランは、トリクロロシラン、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリブチルシラン、エチルジメチルシラン、ジエチルメチルシラン又はt-ブチルジメチルシランであり、好適には、トリエチルシランである。

[0217] 本工程における反応温度は、通常、10°C乃至100°Cであり、好適には25°C乃至80°Cである。

[0218] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至96時間であり、好適には5時間乃至72時間である。

[0219] G法は、一般式(I-G)を有する化合物を製造する方法である。

[0220] [化12]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0221] 第G1工程

本工程は、一般式(I-G)を有する化合物を製造する工程である。

[0222] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXVIII)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われた後、所望により $R^{1a}$ 及び／又は $R^{5a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0223] H法は、一般式(I-H)を有する化合物を製造する方法である。

[0224] [化13]





本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 及びAは、前述したものと同意義を示す。

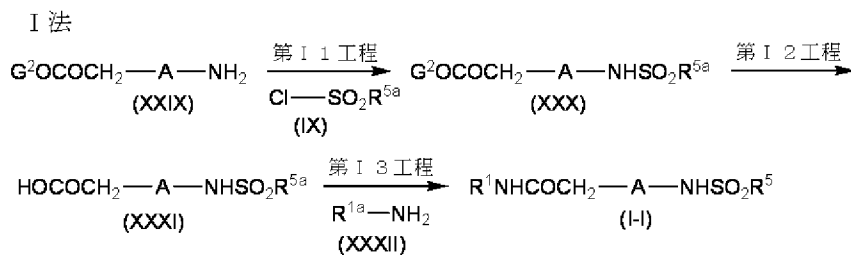
[0225] 第H1工程

本工程は、一般式(I-H)を有する化合物を製造する工程である。

[0226] 本工程は、溶媒中、一般式(I-G)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記E法の第E1工程と同様に行われる。

[0227] I法は、一般式(I-I)を有する化合物を製造する方法である。

[0228] [化14]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $G^2$ 及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0229] 第I1工程

本工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程である。

[0230] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXIX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(I-X)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われる。

[0231] 第I2工程

本工程は、一般式(XXXI)を有する化合物を製造する工程である。

[0232] 本工程は、溶媒中、一般式(XXX)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記E法の第E1工程と同様に行われる。

[0233] 第I3工程

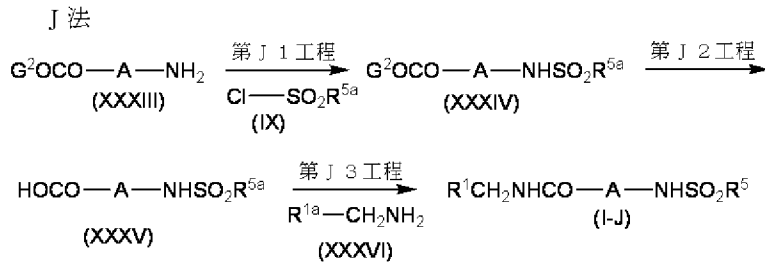
本工程は、一般式(I-I)を有する化合物を製造する工程である。

[0234] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XXXI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られ

る一般式(XXXII)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われた後、所望によりR<sup>1a</sup>及び／又はR<sup>5a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0235] J法は、一般式(I-J)を有する化合物を製造する方法である。

[0236] [化15]



本発明において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>5a</sup>、G<sup>2</sup>及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0237] 第J1工程

本工程は、一般式(XXXIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0238] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われる。

[0239] 第J2工程

本工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0240] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXIV)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記E法の第E1工程と同様に行われる。

[0241] 第J3工程

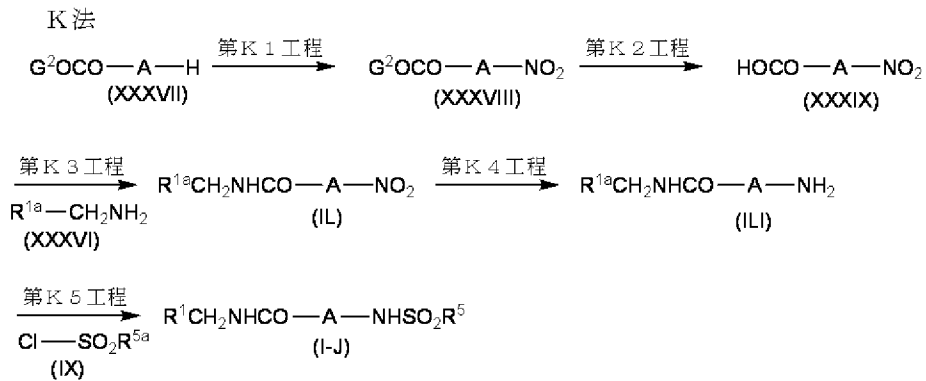
本工程は、一般式(I-J)を有する化合物を製造する工程である。

[0242] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XXXV)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVI)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われた後、所望によりR<sup>1a</sup>及び／又はR<sup>5a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及

び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0243] K法は、一般式(I-J)を有する化合物を製造する別方法である。

[0244] [化16]



本発明において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $G^2$ 及びAは、前述したものと同意義を示す。

[0245] 第K1工程

本工程は、一般式(XXXVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0246] 本工程は、酸の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVII)を有する化合物を、ニトロ化剤と反応させることにより行われる。

[0247] 本工程において使用される酸は、好適には、無水酢酸である。

[0248] 本工程において使用されるニトロ化剤は、例えば、硝酸、硝酸銅(II)又は硝酸カリウムであり、好適には、硝酸である。

[0249] 本工程における反応温度は、通常、 $-30^\circ\text{C}$ 乃至 $30^\circ\text{C}$ であり、好適には $-20^\circ\text{C}$ 乃至 $10^\circ\text{C}$ である。

[0250] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至5時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

[0251] 第K2工程

本工程は、一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0252] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXVIII)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記E法の第E1工程と同様に行われる。

[0253] 第K3工程

- 本工程は、一般式(IL)を有する化合物を製造する工程である。
- [0254] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XXXIX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVI)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A5工程と同様に行われる。
- [0255] 第K4工程
- 本工程は、一般式(ILI)を有する化合物を製造する工程である。
- [0256] 本工程は、酢酸中、一般式(IL)を有する化合物を、鉄と反応させることにより行われる。
- [0257] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至120°Cであり、好適には10°C乃至80°Cである。
- [0258] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至5時間である。
- [0259] 第K5工程
- 本工程は、一般式(I-J)を有する化合物を製造する工程である。
- [0260] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(ILI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(IX)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われた後、所望によりR<sup>1a</sup>及び／又はR<sup>5a</sup>におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。
- [0261] 一般式(VIII)、(IX)、(XIV)、(XV)、(XVIII)、(XXIV)、(XXV)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXVI)及び(XXXVII)を有する原料化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。
- [0262] 上記において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>5a</sup>の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシル基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す(例えば、T. W. Greeneら

, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年)参照)。

[0263] 上記において、 $R^{1a}$ 及び $R^{5a}$ の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、ホルミル基、前記「 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような $C_1-C_6$ アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような $C_1-C_6$ アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メキシカルボニル)ベンゾイルのような $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「アリールカルボニル基」；前記「 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ- ( $C_1-C_6$ アルキル)シリル基で置換された $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリエチルシリルのようなトリ- ( $C_1-C_6$ アルキル)シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピ-

ルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)ジアリールシリル又はジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」;メキシメチル、1,1-ジメチル-1-メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)メチル基、2-メキシエトキシメチルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)メチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシ)メチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)エチル基、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、4-メチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、3,4,5-トリメチルベンジル、4-メキシベンジル、4-メキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、より好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0264] 上記において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>5a</sup>の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「カルボキシル基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」;エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルのような「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基」;エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルのような「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基」;前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基」;前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒ

ドロキシアルキル基」;アセチルメチルのような(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基);前記「アラルキル基」;又は前記「シリル基」であり、より好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基又はアラルキル基である。

[0265] 上記において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>5a</sup>の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」における、「アルキルカルボニル基」;「アリアルカルボニル基」;「アルコキシカルボニル基」;「シリル基」;「アラルキル基」;「アルケニルオキシカルボニル基」;又は「アラルキルオキシカルボニル基」と同様な基を示すか或いはN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、より好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0266] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法(例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法)に準じて行われる。

[0267] 本発明の前記一般式(I)を有するアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を、医薬として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0268] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;及び、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステ

アリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げる事ができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げる事ができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；及び、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げる事ができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げる事ができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料及び香料等を挙げる事ができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

- [0269] その使用量は患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.0015mg/kg体重(好適には、0.008mg/kg体重)、上限70mg/kg体重(好適には、7mg/kg体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.00015mg/kg体重(好適には、0.0008mg/kg体重)、上限8.5mg/kg体重(好適には、5mg/kg体重)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

### 実施例

- [0270] 以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。
- [0271] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromato



graphy, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製のシリカゲル60F<sub>254</sub>を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、シリカゲルSK-34(70~230メッシュ)もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH(200~350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、Biota社製の自動クロマトグラフィー装置(SP-1)を適宜使用した。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg:ミリグラム, g:グラム, mL:ミリリットル, MHz:メガヘルツ。

[0272] 以下の実施例において、核磁気共鳴(以下、<sup>1</sup>H NMR)スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を $\delta$ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、五重線をquint、七重線をsepで示した。

[0273] 質量分析(以下、MS)は、FAB(Fast Atom Bombardment)法、EI(Electron Ionization)法、もしくはESI(Electron Spray Ionization)法で行った。

[0274] (実施例1)2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-45)

(1a)2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド

2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(3.76g, 17.5mmol)、4-ニトロベンジルアミン(2.2g, 14.6mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(5.4g, 15.5mmol)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm:1.35(6H, d, J=5.9Hz), 4.58(1H, quint, J=5.9Hz), 4.75(2H, d, J=5.9Hz), 6.37-6.42(1H, m), 7.02-7.12(1H, m), 7.51-7.55(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.17-8.23(2H, m).

(1b)N-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例1aで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド(5.4g, 15.5mmol)を用い、実施例4bと同様の方法に従って、標記化合物(4.9g, 15.4mmol)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 1.35 (6H, d, J=6.3Hz), 3.67 (1H, br), 4.53 (2H, d, J=5.5Hz), 4.56 (1H, quint, J=6.3Hz), 6.48-6.55 (1H, m), 6.64-6.69 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8.6Hz).

(1c) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例1bで合成したN-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(1.0g, 3.14mmol)のジクロロメタン(30ml)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(925mg, 3.77mmol)、ピリジン(0.5ml, 6.28mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(1.62g, 3.07mmol)を得た。

IR(KBr) ν max 1166, 1488, 1513, 1601, 1643.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 1.34 (6H, d, J=6.2Hz), 4.52-4.61 (3H, m), 6.63-6.66 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.87 (1H, d, J=2.6Hz), 7.01 (1H, s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.51 (1H, d, J=1.8Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4Hz).

MS (FAB) m/z: 526 (M)<sup>+</sup>.

Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 52.33; H, 4.01; Cl, 20.15; N, 5.31; O, 12.12; S, 6.07. Found C, 52.05; H, 4.09; Cl, 20.44; N, 5.02; S, 5.75.

[0275] (実施例2) 4-({[(2-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸メチル(化合物番号1-122)

2-クロロ-6-メトキシニコチン酸(0.75g, 4.0mmol)、4-(アミノメチル)安息香酸メチル塩酸塩(0.83g, 4.1mmol)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.23g, 6.4mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.98g, 6.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、N

ーメチルモルホリン(0.73g, 12.0mmol)を加え、終夜攪拌した。この溶液に200mLの水を注ぎ、生成した固体をヘキサン/酢酸エチルで再結晶を行うことにより標記目的化合物(0.61g, 収率46%)を得た。

Mp 117-118 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm: 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 9.07 (1H, t, J=6.0 Hz).

MS (ESI+) m/z: 335 (M + H) $^+$ , 337 (M + H + 2) $^+$ , 357 (M + Na) $^+$ , 359 (M + Na + 2) $^+$ , 389 (M + Na + MeOH) $^+$ .

HRMS (ESI+) m/Z: (M + H) $^+$ , 335.07744, calcd 335.07986 (-2.42 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 57.41; H, 4.52; N, 8.37; Cl, 10.59. Found C, 57.52; H, 4.26; N, 8.44; Cl, 10.83.

[0276] (実施例3) 4-(ベンジロキシ)-2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)ベンズアミド(化合物番号1-85)

(3a) N-(4-アミノベンジル)-4-(ベンジロキシ)-2-クロロベンズアミド

4-(ベンジロキシ)-2-クロロ安息香酸(150mg, 0.571mmol) [US6348474 B1]のDMF(3mL)溶液に、4-ニトロベンジルアミン(72.4mg, 0.476mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(109mg, 0.807mmol)、WSC・塩酸塩(140mg, 0.845mmol)を加え、室温下6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、4-(ベンジロキシ)-2-クロロ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミドの粗成生物を得た。4-(ベンジロキシ)-2-クロロ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミドの粗成生物、鉄(239mg, 4.28mmol)、塩化アンモニウム(23mg, 0.43mmol)のエタノール(3mL)、水(1.5mL)混合溶液を、75度にて8時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。エタノールを用いた再結晶を経て、標記化合物(189mg, 0.515mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3.45–3.85 (2H, br), 4.46 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.55–6.63 (3H, m), 6.82–6.85 (1H, m), 6.91–6.94 (1H, m), 7.07–7.12 (2H, m), 7.28–7.38 (5H, m), 7.60–7.64 (1H, m).

(3b) 4-(ベンジロキシ)-2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)ベンズアミド

実施例(3a)で合成したN-(4-アミノベンジル)-4-(ベンジロキシ)-2-クロロベンズアミド(189mg, 0.515mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(139mg, 0.566mmol)、ピリジン(0.082mL, 1.03mmol)を加えて室温下6時間攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(263mg, 0.457mmol)を得た。

IR(KBr)  $\nu$  max 1166, 1225, 1512, 1602, 1644.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4.55 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.59–6.63 (1H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 6.98–6.99 (2H, m), 7.07–7.10 (2H, m), 7.22–7.25 (2H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.32–7.42 (5H, m), 7.50–7.52 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 574 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 56.31; H, 3.68; Cl, 18.47; N, 4.86; O, 11.11; S, 5.57. Found C, 55.93; H, 3.76; Cl, 18.09; N, 4.65; S, 5.47.

[0277] (実施例4) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-6-メトキシニコチンアミド(化合物番号1-125)

(4a) 2-クロロ-6-メトキシ-N-(4-ニトロベンジル)ニコチンアミド

2-クロロ-6-メトキシニコチン酸(1.5g, 8.0mmol) [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; EN; 1988; 227–234]のDMF(45mL)溶液に、4-ニトロベンジルアミン(1.22g, 8.02mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(1.84g, 12.0mmol)、WSC・塩酸塩(2.35g, 12.0mmol)を加え、室温下一晩攪拌した。反

応溶液に水を加え、析出した結晶をろ過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記目的化合物(1.34g, 4.17mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3.98 (3H, s), 4.76 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, br), 7.50–7.53 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.19–8.22 (2H, m).

(4b) N-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-6-メキシニコチンアミド

実施例4aで合成した2-クロロ-6-メキシ-N-(4-ニトロベンジル)ニコチンアミド(1.34g, 4.17mmol)、鉄(2.33g, 41.7mmol)、塩化アンモニウム(223mg, 4.17mmol)のエタノール(30mL)、水(15mL)混合溶液を、75度にて45分攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。エタノールを用いた再結晶を経て、標記化合物(1.0g, 3.43mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3.70 (2H, br), 3.96 (3H, s), 4.52 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.66–6.68 (2H, m), 6.73 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, br), 7.14–7.16 (2H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=8.2, 4.7\text{Hz}$ );

(4c) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-6-メキシニコチンアミド

実施例4bで合成したN-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-6-メキシニコチンアミド(1.0g, 3.43mmol)のジクロロメタン(35mL)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(1.01g, 4.11mmol)、ピリジン(0.55mL, 6.90mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(1700mg, 3.40mmol)を得た。

IR(KBr)  $\nu$  max 1166, 1350, 1477, 1599, 1644.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3.97 (3H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.74 (1H,

d, J=8.4Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.08-7.12 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz).

MS (FAB) m/z: 499 (M)<sup>+</sup>.

Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 47.97; H, 3.22; Cl, 21.24; N, 8.39; O, 12.78; S, 6.40. Found C, 48.05; H, 3.43; Cl, 21.18; N, 8.04; S, 6.37.

[0278] (実施例5) 2-クロロ-N-(4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)ベンジル)-6-イソプロポキシニコチンアミド (化合物番号1-165)

(5a) 2-クロロ-6-イソプロポキシニコチン酸

実施例4aの原料として用いた2-クロロ-6-メトキシニコチン酸の合成法[J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; EN; 1988; 227-234]と同様の方法により、2,6-ジクロロニコチン酸(6.5g, 33.9mmol)の2-プロパノール(300mL)溶液に、室温下カリウムtert-ブトキシド(11.4g, 102mmol)を加え、5日間加熱還流した。反応溶液が約半量になるまで減圧下溶媒を留去し、残渣に1N塩酸水を加えて析出した結晶をろ取り、標記化合物(3.2g, 14.8mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm: 1.34 (6H, d, J=6.3Hz), 5.30 (1H, quint, J=6.3Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz).

(5b) 2-クロロ-6-イソプロポキシ-N-(4-ニトロベンジル)ニコチンアミド

実施例5aで合成した2-クロロ-6-イソプロポキシニコチン酸(1.5g, 6.96mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(2.37g, 6.78mmol)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 1.34 (6H, d, J=6.3Hz), 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 5.32 (1H, quint, J=6.3Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, br), 7.50-7.53 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.6Hz), 8.20 (2H, m).

(5c) N-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-6-メトキシニコチンアミド

実施例5bで合成した2-クロロ-6-イソプロポキシ-N-(4-ニトロベンジル)ニコチンアミド(2.37g, 6.78mmol)を用い、実施例4bと同様の方法に従って、標記化合物(2.17g, 6.78mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, br), 4.50 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.30 (1H, quint,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.62–6.66 (3H, m), 6.88 (1H, br), 7.12–7.15 (2H, m), 8.03 (1H, m).

(5d) 2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-6-イソプロポキシニコチンアミド

実施例5cで合成したN-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-6-イソプロポキシニコチンアミド(1.0g, 3.13mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、2, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(922mg, 3.76mmol)、ピリジン(0.5mL, 6.28mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(1640mg, 3.10mmol)を得た。

IR(KBr)  $\nu$  max 1167, 1309, 1457, 1595, 1644.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (6H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.32 (1H, quint,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93–7.00 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.08–7.11 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 527 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 49.97; H, 3.81; Cl, 20.11; N, 7.95; O, 12.10; S, 6.06. Found C, 49.85; H, 3.87; Cl, 19.74; N, 7.68; S, 6.06.

[0279] (実施例6) 2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-(モルホリン-4-イル)ベンズアミド(化合物番号1-365)

(6a) 2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド  
2-クロロ-4-モルホリン-4-イル安息香酸(1.0g, 4.14mmol)[WO2004/46120 A2]を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(1.2g, 3.19mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3.22–3.25 (4H, m), 3.83–3.85 (4H, m), 4.75 (2

H, d, J=5.9Hz), 6.79-6.83 (3H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=9.4Hz), 8.18-8.20 (2H, m).

(6b) N-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-(モルホリン-4-イル)ベンズアミド  
実施例6aで合成した2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド(1.2g, 3.19mmol)を用い、実施例4bと同様の方法に従って、標記化合物(1.10g, 3.19mmol)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 3.21-3.23 (4H, m), 3.67 (2H, br), 3.83-3.85 (4H, m), 4.53 (2H, d, J=5.4Hz), 6.62-6.68 (3H, m), 6.79-6.81 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=9.3Hz).

(6c) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-(モルホリン-4-イル)ベンズアミド

実施例6bで合成したN-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-(モルホリン-4-イル)ベンズアミド(1.1g, 3.18mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(937mg, 3.82mmol)、ピリジン(0.5mL, 6.28mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製することにより、標記目的化合物(1720mg, 3.10mmol)を得た。

IR(KBr) ν max 1166, 1238, 1512, 1603, 1641.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 3.22-3.24 (4H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.56 (2H, d, J=5.9Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 6.81-6.84 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.77 (1H, d, J=9.3Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2Hz).

MS (FAB) m/z: 553 (M)<sup>+</sup>.

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51.95; H, 4.00; Cl, 19.17; N, 7.57; O, 11.53; S, 5.78. Found C, 51.53; H, 4.13; Cl, 18.38; N, 6.93; S, 5.96.

[0280] (実施例7) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベ



ンジル)−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)ベンズアミド(化合物番号1−405)

(7a) 2−クロロ−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)安息香酸 メチルエステル

4−フルオロ−2−クロロ安息香酸メチルエステル(3g, 15.9mmol)、(cis)−ジメチルモルホリン(2.36g, 19.1mmol)および炭酸カリウム(4.4g, 31.8mmol)のN−メチル−2−ピロリドン(16mL)溶液を120°Cで4.5時間攪拌した。反応溶液に水(30mL)を加え析出した固体をろ取り、さらにジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記目的化合物(3.15g, 11.1mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.27 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.52 (2H, dd,  $J=12.5, 10.6\text{Hz}$ ), 3.49–3.56 (2H, m), 3.70–3.78 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.70 (1H, dd,  $J=8.6, 2.4\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(7b) 2−クロロ−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)安息香酸

実施例7aで合成した2−クロロ−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)安息香酸 メチルエステル(3.15g, 11.1mmol)の1N水酸化ナトリウム(12mL)と1, 4−ジオキサン(30mL)の混合溶液を、室温下2日間攪拌した。反応溶液に1N塩酸水(15mL)を加え析出した固体をろ取り、さらにジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記目的化合物(2.7g, 10.0mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.22 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.43 (2H, dd,  $J=12.1, 10.2\text{Hz}$ ), 3.65–3.75 (4H, m), 6.85 (1H, dd,  $J=8.6, 2.4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(7c) 2−クロロ−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)−N−(4−ニトロベンジル)ベンズアミド

実施例7bで合成した2−クロロ−4−(2, 6−ジメチルモルホリン−4−イル)安息香酸(1.5g, 5.56mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(2.0g, 4.95mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.22 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.37 (2H, dd,  $J=12.5, 10.6\text{Hz}$ ), 3.59–3.63 (2H, m), 3.70–3.78 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=8.6,$

2.4Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4Hz), 7.39 (1H, d, J=8.6Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 8.17-8.22 (2H, m).

(7d) N-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンズアミド

実施例7cで合成した2-クロロ-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド(2.0g, 4.95mmol)を用い、実施例4bと同様の方法に従って、標記化合物(1.52g, 4.07mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.22 (6H, d, J=6.3Hz), 2.36 (2H, dd, J=12.1, 11.0Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 4.37 (2H, s), 6.67-6.70 (2H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=2.7Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.6Hz).

(7e) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンズアミド

実施例7dで合成したN-(4-アミノベンジル)-2-クロロ-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンズアミド(150mg, 0.401mmol)のジクロロメタン(4mL)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(118mg, 0.481mmol)、ピリジン(0.064mL, 0.803mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2)を用いて精製することにより、標記目的化合物(233mg, 0.400mmol)を得た。

Mp 146-148°C.

IR(KBr)  $\nu$  max 1166, 1241, 1511, 1605, 1636.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  ppm: 1.22 (6H, d, J=6.2Hz), 2.37 (2H, dd, J=12.3, 10.6Hz), 3.59-3.63 (2H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.41 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 6.94 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J=1.8Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z: 581 (M) $^+$ .

Anal. calcd for C $_{26}$ H $_{26}$ Cl $_3$ N $_3$ O $_4$ S: C, 53.57; H, 4.50; Cl, 18.25; N, 7.21; O, 10.98;

S, 5.50. Found C, 53.34; H, 4.88; Cl, 16.74; N, 6.65; S, 5.20.

[0281] (実施例8) 4-[[2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル]-アミノ]-メチル-安息香酸メチル(化合物番号1-42)

(8a) 2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸

4-アミノ-2-クロロ安息香酸(5.0g, 29mmol)の12N-硫酸(120mL)懸濁液に氷冷撹拌下で亜硝酸ナトリウム水溶液(4.31g, 63mmol, 25mL)を滴下し、氷冷下で15分撹拌した後、尿素(3.75g, 63mmol)を少しずつ加えた。室温で15分撹拌した後、硫酸銅(II)5水和物(0.2g, 0.8mmol)を加えて90°C油浴下で1.5時間撹拌した。空冷後、反応液をジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行い、残渣をジオールカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物を橙色固体として得た。(4.34g, 収率86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 6.79(1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(8b) 2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸 イソプロピルエステル

実施例8aで合成した2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸(13.5g, 78mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(300mL)溶液に炭酸カリウム(27g, 195mmol)、2-ヨードプロパン(17.2mL, 172mmol)を加え、90°C油浴下で2時間撹拌、2-ヨードプロパン(3.9mL, 39mmol)を加えてさらに90°C油浴下で1時間撹拌を行った。空冷後、反応液は水(500mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。希塩酸、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物(19.5g, 収率97%)を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.35(12H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.54-4.60(1H, m), 5.19-5.25(1H, m), 6.76(1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

(8c) 2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸

実施例8bで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸 イソプロピルエステル(19.5g, 76.0mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)-エタノール(50mL)混合溶媒に溶解さ

せ、水酸化ナトリウム水溶液(5.0g、125mmol、50mL)を加えた後、還流条件下で2時間攪拌した。反応液は空冷後、有機溶媒を減圧下留去、残液を水で希釈した後、塩化メチレンで洗浄した。希塩酸で酸性に調整後酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物(15.7g、収率96%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.37(6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.58–4.64(1H, m), 6.80(1H, dd,  $J=2.4, 9.0\text{Hz}$ ), 6.95(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(8d)4-[[2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-アミノ]-メチル)-安息香酸メチル

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(4.0g、18.6mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に4-アミノメチル安息香酸メチルエステル塩酸塩(4.26g、20.5mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(5.36g、28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(4.28g、28mmol)、トリエチルアミン(7.79mL、55.9mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液は希塩酸で希釈、酸性に調整後、酢酸エチルで抽出した。水、重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的物(6.12g、収率90%)を淡黄色固体として得た。  
m.p.95~96°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34(6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 4.53–4.59(1H, m), 4.71(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.82(1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.00(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

IR(KBr): $\text{cm}^{-1}$ :1711, 1639,1605, 1284, 1233, 1112.

MS(FAB): $m/z$ :362(M+H) $^{+1}$ .

EA:C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>: calc. C:63.07, H:5.57, Cl:9.80, N3.87; found C:63.09, H:5.49, Cl:9.60, N:3.90.

[0282] (実施例9)4-[[2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-アミノ]-メチル)-安息香酸(化合物番号1-41)

実施例8dで合成した4-[[2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)-アミノ]-メチル)-安

息香酸メチルエステル(5.97g、16.5mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)-エタノール(20 mL)混合溶媒に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(2.0g、50mmol、20mL)を加えた後、室温で1時間、さらに70°C油浴下で2時間攪拌した。反応液は空冷後、有機溶媒を減圧下留去、残液を水で希釈した後、塩化メチレンで洗浄した。希塩酸で酸性に調整後酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、目的化合物(6.06g、>100%)を淡黄色固体として得た。

m.p.158~159°C.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm:1.35(6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.55-4.60(1H, m), 4.74(2 H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.85(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 7.48(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.09(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

IR(KBr): $\text{cm}^{-1}$ :1698, 1633,1604, 1490, 1296, 1235.

MS(FAB): $m/z$ :348 (M+H) $^{+1}$ .

[0283] (実施例10)2-クロロ-N-(3-クロロ-4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-55)  
(10a)ジ-tert-ブチル-(2-クロロ-4-シアノフェニル)イミドジカーボネート  
4-アミノ-3-クロロベンズニトリル(1g, 6.55mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.44g, 15.8mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を室温下滴下し一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記目的化合物(2.3g, 6.55mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm:1.40 (18H, s), 7.32 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=7.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

(10b) (2-クロロ-4-{[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}フェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

実施例10aで合成したジ-tert-ブチル-(2-クロロ-4-シアノフェニル)イミドジカーボネート(2.3g, 6.55mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液をリチウムアルミニウムヒドライド(497mg, 13.1mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に0°Cで滴下し、室温下2.5時間攪拌した。反応溶液に0°Cで水を加え、1時間攪拌した

後、セライトを反応溶液に加えろ過した。ろ液を濃縮しtert-ブチル[4-(アミノメチル)-2-クロロフェニル]カルバメートの粗生成物を得た。本化合物と実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(468mg, 2.18mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(988mg, 2.18mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 4.50 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.54-4.60 (1H, m), 6.67 (1H, br), 6.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, br), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

(10c) N-(4-アミノ-3-クロロベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例10bで合成した(2-クロロ-4-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}フェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(988mg, 2.18mmol)を4N塩酸の1,4-ジオキサン溶液(35mL)中で室温下1時間攪拌した。ろ過して得られた固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記目的化合物(630mg, 1.78mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, br), 4.50 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, quint,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, br), 6.72 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(10d) 2-クロロ-N-(3-クロロ-4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例10cで合成したN-(4-アミノ-3-クロロベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(200mg, 0.566mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(180mg, 0.733mmol)、ピリジン(0.09mL, 1.13mmol)を加えて室温下一晩攪拌した。反応溶液にピリジン(0.18mL, 2.26mmol)をさらに加えて40°Cで5時間攪拌した。反応溶液に水と飽和塩化アンモニ

ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(281mg, 0.500mmol)を得た。

Mp 98-110°C.

IR(KBr)  $\nu$  max 1173, 1235, 1489, 1601, 1632.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.43 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.57 (1H, quint,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.71-6.74 (1H, m), 6.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.31-7.35 (2H, m), 7.48-7.53 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 560 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 49.13; H, 3.59; Cl, 25.22; N, 4.98; O, 11.38; S, 5.70. Found C, 49.18; H, 3.53; Cl, 24.85; N, 4.96; S, 5.61.

[0284] (実施例11) 4-({[(2-クロロ-6-メキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸(化合物番号1-121)

4-({[(2-クロロ-6-メキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸メチル(0.40g, 1.2mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。酢酸にて中和を行った後、反応液を濃縮した後、20mLの水を注ぎ、生成した固体をエタノール/酢酸エチルで再結晶を行うことにより標記目的化合物(0.15g, 収率39%)を得た。

Mp 211 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 3.89 (3H, s), 4.51 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 12.90 (1H, br).

MS (ESI+)  $m/z$ : 321 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 323 ( $\text{M} + \text{H} + 2^+$ ), 343 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 345 ( $\text{M} + \text{Na} + 2^+$ ), 375 ( $\text{M} + \text{Na} + \text{MeOH}^+$ ).

HRMS (ESI+)  $m/z$ : ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 321.06346, calcd 321.06421 (-0.75 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 56.17; H, 4.09; N, 8.73; Cl, 11.05. Found C, 56.26

; H, 3.83; N, 8.76; Cl, 11.37。

[0285] (実施例12)N-(4-[(2,4-ジクロロフェニル)-スルホニル]-アミノ)-ベンジル)-2,4-ジメトキシベンズアミド(化合物番号1-485)

(12a) 2, 4-ジメトキシ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド

2,4-ジメトキシ安息香酸(911mg、5.0mmol)、4-ニトロアニリン(941mg、5.0mmol)を用い実施例4aと同様にして、目的物(93mg、収率50%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm:3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.76(2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.51(2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.63(1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ ), 7.71(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.19(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.24(1H, broad).

(12b) N-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジメトキシベンズアミド

2, 4-ジメトキシ-N-(4-ニトロベンジル)ベンズアミド(1.29g、4.1mmol)、鉄粉(671mg、12.5mmol)、塩化アンモニウム(66.8mg、1.25mmol)を用い実施例4bと同様にして、目的物(1.03g、収率89%)を淡黄色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm:3.65(2H, broad), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 4.55(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.24(2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.61(1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 6.66(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.95(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(12c) N-(4-[(2, 4-ジクロロフェニル)-スルホニル]-アミノ)-ベンジル)-2, 4-ジメトキシベンズアミド

N-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジメトキシベンズアミド(800.2mg、2.79mmol)、2, 4-ジクロロベンゼンスルホン酸クロライド(753.0mg、3.07mmol)を用い、実施例4cと同様にして、目的物(905.1mg、収率66%)を無色結晶として得た。

m.p : 135-140°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm:3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 4.36(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.62(2H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 6.63(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.03(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.15(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.82(2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.44(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 10.63(1H, s).

IR (KBr) :  $\text{cm}^{-1}$ : 1638, 1606, 1264, 1165.

MS (FAB) : m/z : 495 (M+H) $^{+1}$ .



Anal. calcd for  $C_{22}H_{20}ClN_2O_2S$ : C, 53.34; H, 4.07; N, 5.65; Cl, 14.31; S, 6.47; Found C, 53.21; H, 3.96; N, 5.64; Cl, 14.66; S, 6.59.

[0286] (実施例13) N-ベンジル-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド (化合物番号1-43)

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.26g, 1.2mmol)、ベンジルアミン(0.13g, 1.2mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.46g, 2.4mmol)のDMF(15mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.32g, 2.4mmol)を加え、4時間攪拌した。この溶液に150mLの水を注ぎ、生成した固体をヘキサン/酢酸エチルで再結晶を行うことにより標記目的化合物(0.17g, 収率47%)を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d, J=5.9 Hz), 4.57 (1H, sep, J=5.87), 4.66 (2H, d, J=5.67), 6.67 (1H, br), 6.83 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.41 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 304 (M + H)<sup>+</sup>, 306 (M + H + 2)<sup>+</sup>, 326 (M + Na)<sup>+</sup>, 328 (M + Na + 2)<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+) m/Z: 304.11023 (M + H)<sup>+</sup>, calcd 304.11043 (-0.20 mmu).

Anal. calcd for  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ : C, 67.01; H, 5.97; N, 4.61; Cl, 11.67. Found C, 67.37; H, 6.04; N, 4.67; Cl, 11.77.

(実施例14) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(1-ナフチルメチル)ベンズアミド (化合物番号2-20)

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.26g, 1.2mmol)、1-(1-ナフチル)メタンアミン(0.19g, 1.2mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.46g, 2.4mmol)のDMF(15mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.32g, 2.4mmol)を加え、4時間攪拌した。この溶液に150mLの水を注ぎ、生成した固体をヘキサン/酢酸エチルで再結晶を行うことにより標記目的化合物(0.22g, 収率52%)を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.32 (6H, d, J=5.9 Hz), 4.54 (1H, sep, J=5.9 Hz), 5.11 (2H, d, J=5.1 Hz), 6.58 (1H, br), 6.80 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.0, 8.2 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, ddd, J=1.6, 6.

8, 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J=1.6, 8.2 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.2 Hz).

MS (ESI+) m/z: 354 (M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H + 2)<sup>+</sup>, 376 (M + Na)<sup>+</sup>, 378 (M + Na + 2)<sup>+</sup>, 392 (M + K)<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+) m/Z: 354.12435 (M + H)<sup>+</sup>, calcd 304.12608 (-1.73 mmu).

Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 71.28; H, 5.70; N, 3.96; Cl, 10.02. Found C, 71.06; H, 5.70; N, 4.03; Cl, 9.99.

[0287] (実施例15) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(2-メチル-1-ナフチル)メチル]ベンズアミド(化合物番号2-25)

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.26g, 1.2mmol)、1-(2-メチル-1-ナフチル)メタンアミン(0.13g, 1.2mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.46g, 2.4mmol)のDMF(15mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.32g, 2.4mmol)を加え、4時間攪拌した。この溶液に150mLの水を注ぎ、生成した固体をヘキサン/酢酸エチルで再結晶を行うことにより標記目的化合物(0.27g, 収率62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 1.31 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.62 (3H, s), 4.53 (1H, sep, J=6.3 Hz), 5.11 (2H, d, J=4.7 Hz), 6.29 (1H, br), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=0.8, 7.0, 7.8 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=1.6, 7.0, 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.6, 7.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J=0.8, 8.2 Hz).

MS (ESI+) m/z: 368 (M + H)<sup>+</sup>, 370 (M + H + 2)<sup>+</sup>, 390 (M + Na)<sup>+</sup>, 392 (M + Na + 2)<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+) m/Z: 368.13797 (M + H)<sup>+</sup>, calcd 368.14173 (-3.76 mmu).

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 71.83; H, 6.03; N, 3.81; Cl, 9.64. Found C, 72.06; H, 6.01; N, 3.84; Cl, 9.71.

[0288] (実施例16) 2-クロロ-N-(2-クロロ-4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-50)

(16a) 1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)メタンアミン

2-クロロ-4-ニトロベンゾニトリル(1.0g, 5.5mmol)のTHF(10mL)溶液に、1Mボラン-THF錯体のTHF溶液(11mL)を10分かけ滴下した後、室温で6時間攪拌した。2N塩酸で処理し、50mLの酢酸エチルと50mLの重曹水により抽出を行い、有機層を乾燥・濃縮することにより、標記目的化合物(0.75g, 収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 3.96 (2H, s), 7.84 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.25 (1H, s).

(16b) 2-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.85g, 4.0mmol)、実施例16aで合成した1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)メタンアミン(0.75g, 4.0mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.23g, 6.4mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.98g, 6.4mmol)のDMF(20mL)溶液に、N-メチルモルホリン(0.73g, 12.0mmol)を加え、終夜攪拌した。この溶液に200mLの水を注ぎ、生成した固体を濾取し、標記目的化合物(1.20g, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.57 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 4.78 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.01 (1H, br), 7.67 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

(16c) N-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例16bで合成した2-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(1.20g, 3.1mmol)、鉄粉(0.88g, 15.7mmol)のエタノール(30mL)懸濁液に、0.31M塩化アンモニウム水溶液(5mL)を加え、終夜攪拌を行った。セライトによりろ過し、溶液を濃縮した後、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行った。この有機層を乾燥し、濃縮することにより標記目的化合物(1.00g, 収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.54 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(16d) 2-クロロ-N-(2-クロロ-4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例16cで合成したN-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(0.50g, 1.4mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.42g, 1.7mmol)のジクロロメタン(45mL)溶液にピリジン(0.45mL)を加え、終夜攪拌した。2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.21g, 0.9mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、イソプロピルエーテル/酢酸エチルで再結晶をすることにより、標記目的化合物(0.20g, 収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.26 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.35 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 4.70 (1H, sep,  $J=6.0$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.73 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 10.98 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 560 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 562 ( $M + H + 2$ )<sup>+</sup>, 564 ( $M + H + 4$ )<sup>+</sup>, 582 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 584 ( $M + \text{Na} + 2$ )<sup>+</sup>, 586 ( $M + \text{Na} + 4$ )<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+)  $m/z$ : ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 560.99571, calcd 560.99761 (-1.91 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : C, 49.13; H, 3.59; N, 4.98; Cl, 25.22; S, 5.70. Found C, 49.05; H, 3.49; N, 4.96; Cl, 25.52; S, 5.70.

[0289] (実施例17) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-60)

(17a) 1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)メタンアミン塩酸塩

2-メチル-4-ニトロベンズニトリル(2.0g, 12.3mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(25mL)を1

0分かけ滴下した後、室温で終夜撹拌した。2N塩酸で処理し、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行い、有機層を乾燥・濃縮後、4N塩化水素／酢酸エチルを添加し、生成した固体を濾取することにより標記目的化合物(0.90g, 収率36%)を得た。

(17b) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(2-メチル-4-ニトロベンジル)ベンズアミド

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.95g, 4.4mmol)、1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)メタンアミン塩酸塩(0.90g, 4.4mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.56g, 8.1mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(1.25g, 8.1mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、N-メチルモルホリン(0.92g, 15.1mmol)を加え、終夜撹拌した。この溶液に200mLの水を注ぎ、生成した固体を濾取し、標記目的化合物(1.05g, 収率65%)を得た。

(17c) N-(4-アミノ-2-メチルベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例17bで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(2-メチル-4-ニトロベンジル)ベンズアミド(1.05g, 2.9mmol)、鉄粉(0.81g, 14.5mmol)のエタノール(30mL)懸濁液に、0.29M塩化アンモニウム水溶液(5mL)を加え、終夜撹拌を行った。セライトによりろ過し、溶液を濃縮した後、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行った。この有機層を乾燥し、濃縮することにより標記目的化合物(0.88g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.30 (3H, s), 3.63 (2H, br), 4.52 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.56 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 6.31 (1H, br), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.81 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(17d) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例17cで合成したN-(4-アミノ-2-メチルベンジル)-2-クロロ-4-イソ

プロポキシベンズアミド(0.44g, 1.3mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.42g, 1.7mmol)のジクロロメタン(45mL)溶液にピリジン(0.45mL)を加え、終夜撹拌した。1N塩酸で処理した後、酢酸エチルを加え抽出を行い、得られた有機層を乾燥・濃縮することで発生した固体をエタノールで洗浄することにより標記目的化合物(0.33g, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.28 (3H, s), 4.49 (2H, d,  $J=5.5$  Hz), 4.56 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 6.73 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.95–7.00 (2H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9.31 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 541 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 543 ( $M + H + 2$ )<sup>+</sup>, 545 ( $M + H + 4$ )<sup>+</sup>, 563 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 565 ( $M + \text{Na} + 2$ )<sup>+</sup>, 567 ( $M + \text{Na} + 4$ )<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+)  $m/z$ : ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 541.05276, calcd 541.05224 (0.53 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 53.20; H, 4.28; N, 5.17; Cl, 19.63; S, 5.92. Found C, 52.90; H, 4.30; N, 4.98; Cl, 19.76; S, 5.73.

[0290] (実施例18)2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-65)

(18a) 1-(3-メチル-4-ニトロフェニル)メタンアミン塩酸塩

3-メチル-4-ニトロベンズニトリル(2.0g, 12.3mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(25mL)を10分かけ滴下した後、室温で終夜撹拌した。2N塩酸で処理し、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行い、有機層を乾燥・濃縮後、4N塩化水素/酢酸エチルを添加し、生成した固体を濾取することにより標記目的化合物(1.4g, 収率56%)を得た。

(18b) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(3-メチル-4-ニトロベンジル)ベンズアミド

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(1.48g, 6.9mmol)、実施例18aで合成した1-(3-メチル-4-ニトロフェニル)メタンアミン塩酸塩(1

. 40g, 6. 9mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2. 43g, 12. 7mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(1. 94g, 14. 6mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(45mL)溶液に、N-メチルモルホリン(1. 38g, 22. 7mmol)を加え、終夜撹拌した。この溶液に200mLの水を注ぎ、生成した固体を濾取し、標記目的化合物(1. 75g, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.35 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.60 (3H, s), 4.57 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.83 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33 (1H, br), 7.77 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(18c) N-(4-アミノ-3-メチルベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例18bで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-(3-メチル-4-ニトロベンジル)ベンズアミド(1. 75g, 4. 8mmol)、鉄粉(1. 35g, 24. 2mmol)のエタノール(40mL)懸濁液に、0. 24M塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、80°Cで5. 5時間撹拌を行った。セライトによりろ過し、溶液を濃縮した後、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行った。この有機層を乾燥し、濃縮することにより標記目的化合物(1. 08g, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.16 (3H, s), 4.50 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.55 (1H, sep,  $J=6.3$  Hz), 6.48 (1H, br), 6.63 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.79 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(18d) 2-クロロ-N-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例18cで合成したN-(4-アミノ-3-メチルベンジル)-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(0. 54g, 1. 6mmol)、2, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0. 51g, 2. 1mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液にピリジン(0. 55mL)を加え、終夜撹拌した。水で処理し、酢酸エチルを加え抽出を行い、得られた有機層を乾燥・濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチ

ル)により精製を行い、標記目的化合物(0.53g, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.26 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.15 (3H, s), 4.32 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.70 (1H, sep,  $J=6.0$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=1.6, 8.2$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.75 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 9.94 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 541 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 543 ( $M + H + 2$ )<sup>+</sup>, 545 ( $M + H + 4$ )<sup>+</sup>, 563 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 565 ( $M + \text{Na} + 2$ )<sup>+</sup>, 567 ( $M + \text{Na} + 4$ )<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+)  $m/z$ : ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 541.05017, calcd 541.05224 (-2.07 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 53.20; H, 4.28; N, 5.17; Cl, 19.63; S, 5.92. Found C, 52.74; H, 4.30; N, 4.98; Cl, 19.07; S, 5.94.

[0291] (実施例19) 2-クロロ-N-[(5-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-80)

(19a) 6-(アミノメチル)ピリジン-3-アミン

5-アミノ-2-シアノピリジン(2.95g, 24.8mmol)に、1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(60mL)を20分かき滴下後、さらにテトラヒドロフラン(30mL)を添加し、室温で終夜攪拌した。濃塩酸で処理し、2N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、濃縮した。得られた懸濁液にエタノールを加え、不溶物を濾取後、減圧乾燥することにより標記目的化合物(1.02g, 収率33%)を得た。

(19b) 2-クロロ-N-[(5-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)ピリジン-2-イル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例8cで合成した2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(0.89g, 4.1mmol)、実施例19aで合成した6-(アミノメチル)ピリジン-3-アミン(1.02g, 8.3mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.89g, 4.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.63g, 4.6mmol)のN-メチルピロリドン(28mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(2mL)を加え、終夜攪拌した。この溶液に100mLの水および100mLの酢酸エチルを加え抽出し、有機層を乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノー



ル)により精製を行い、脱水縮合体およびN-メチルピロリドンを含む褐色液体を得た。この液体に、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.42g, 1.7mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にピリジン(0.27mL)を加え、6時間攪拌した。水で処理し、ジクロロメタンにより抽出を行い、得られた有機層を乾燥・濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)により精製を行い、超音波照射下ヘキサン/酢酸エチル溶液により固体化させることにより標記目的化合物(0.06g, 収率3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.26 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.39 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.70 (1H, sep,  $J=6.0$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.79 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 10.94 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 528 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 530 ( $M + H + 2$ )<sup>+</sup>, 532 ( $M + H + 4$ )<sup>+</sup>, 550 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 552 ( $M + \text{Na} + 2$ )<sup>+</sup>, 554 ( $M + \text{Na} + 4$ )<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+)  $m/z$ : ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 528.02976, calcd 528.03183 (-2.08 mmu).

Anal. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 49.97; H, 3.81; N, 7.95; Cl, 20.11; S, 6.06. Found C, 50.01; H, 3.88; N, 7.43; Cl, 21.29; S, 6.09.

[0292] (実施例20) 2-クロロ-N-[(1R)-1-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)エチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-685)

(20a) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンズアミド

2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(1g, 4.66mmol)、(R)- $\alpha$ -メチル-4-ニトロベンジルアミン塩酸塩(1.13g, 5.58mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(1.6g, 4.41mmol)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d,  $J=6.3$ Hz), 1.62 (3H, d,  $J=7.0$ Hz), 4.57 (1H, quint,  $J=5.9$ Hz), 5.34 (1H, quint,  $J=7.1$ Hz), 6.78-6.89 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=9.0$ Hz), 8.17-8.21 (2H, m).

(20b) N-[(1R)-1-(4-アミノフェニル)エチル]-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンズアミド(1.6g, 4.4mmol)、鉄粉(1.23g, 22.1mmol)のエタノール(30mL)懸濁液に、0.22M塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、終夜撹拌を行った。セライトによりろ過し、溶液を濃縮した後、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行った。この有機層を乾燥し、濃縮することにより標記目的化合物(1.40g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.32 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.56 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 3.65 (2H, br), 4.54 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 5.20 (1H, qd,  $J=7.0, 7.2$  Hz), 6.50 (1H, d-br,  $J=7.2$  Hz), 6.64 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(20c) 2-クロロ-N-[(1R)-1-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)エチル]-4-イソプロポキシベンズアミド

N-[(1R)-1-(4-アミノフェニル)エチル]-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(0.33g, 1.0mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.30g, 1.2mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にピリジン(0.3mL)を加え、終夜撹拌した。1N塩酸30mLで処理を行った後、有機層を乾燥・濃縮し、得られた溶液にヘキサン/酢酸エチルを加え固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、標記目的化合物(0.45g, 収率83%)を得た。

Mp 89-90 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.26 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.33 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.69 (1H, sep,  $J=6.0$  Hz), 4.97 (1H, dd,  $J=7.0, 8.2$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 10.66 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 541 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 543 ( $M + H + 2$ )<sup>+</sup>, 545 ( $M + H + 4$ )<sup>+</sup>, 558 ( $M + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 563 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 565 ( $M + \text{Na} + 2$ )<sup>+</sup>.

HRMS (ESI+)  $m/Z$ :  $(M + H)^+$ , 541.05238, calcd 541.05224 (0.15 mmu).

Anal. calcd for  $C_{24}H_{23}ClN_3O_4S$ : C, 53.20; H, 4.28; N, 5.17; Cl, 19.63; S, 5.92. Found C, 52.96; H, 4.37; N, 5.07; Cl, 19.17; S, 5.74.

[0293] (実施例21) 2-クロロ-N-[(1S)-1-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)エチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-725)

(21a) 2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンズアミド

2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸(1g, 4.66mmol)、(S)- $\alpha$ -メチル-4-ニトロベンジルアミン塩酸塩(1.13g, 5.58mmol)を用い、実施例4aと同様の方法に従って、標記化合物(1.5g, 4.13mmol)を結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.34 (6H, d,  $J=5.9$ Hz), 1.61 (3H, d,  $J=7.0$ Hz), 4.57 (1H, quint,  $J=6.3$ Hz), 5.34 (1H, quint,  $J=7.0$ Hz), 6.77-6.88 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.17-8.22 (2H, m).

(21b) N-[(1S)-1-(4-アミノフェニル)エチル]-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド

2-クロロ-4-イソプロポキシ-N-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンズアミド(1.60g, 4.4mmol)、鉄粉(1.23g, 22.1mmol)のエタノール(30mL)懸濁液に、0.22M塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、終夜撹拌を行った。セライトによりろ過し、溶液を濃縮した後、80mLの酢酸エチルと80mLの重曹水により抽出を行った。この有機層を乾燥し、濃縮することにより標記目的化合物(1.43g, 収率97%)を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm: 1.32 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.56 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 3.65 (2H, br), 4.54 (1H, sep,  $J=5.9$  Hz), 5.20 (1H, qd,  $J=7.0, 7.2$  Hz), 6.50 (1H, d-br,  $J=7.2$  Hz), 6.64 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

(21c) 2-クロロ-N-[(1S)-1-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)エチル]-4-イソプロポキシベンズアミド

N-[(1S)-1-(4-アミノフェニル)エチル]-2-クロロ-4-イソプロポキシベンズアミド(0.33g, 1.0mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(0.30g, 1.2mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にピリジン(0.3mL)を加え、終夜撹拌した。1N塩酸30mLで処理を行った後、有機層を乾燥・濃縮し、得られた溶液にヘキサン/酢酸エチルを加え固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、標記目的化合物(0.43g, 収率79%)を得た。

Mp 87-88 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm: 1.26 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 4.69 (1H, sep, J=6.0 Hz), 4.97 (1H, dd, J=7.0, 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 10.66 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 541 (M + H) $^+$ , 543 (M + H + 2) $^+$ , 545 (M + H + 4) $^+$ , 558 (M + NH $_4$ ) $^+$ , 563 (M + Na) $^+$ , 565 (M + Na + 2) $^+$ .

HRMS (ESI+) m/Z: (M + H) $^+$ , 541.05291, calcd 541.05224 (0.68 mmu).

Anal. calcd for C $_{24}$ H $_{23}$ Cl $_2$ N $_3$ O $_2$ S: C, 53.20; H, 4.28; N, 5.17; Cl, 19.63; S, 5.92. Found C, 53.20; H, 4.36; N, 5.12; Cl, 19.45; S, 5.79.

[0294] (実施例22)2-クロロ-N-[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホンイル]アミノ}-1-ナフチル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号2-19)

(22a)2,4-ジクロロ-N-1-ナフチルベンゼンスルホンアミド

1-アミノナフタレン(5.50g, 38.4mmol)を塩化メチレン(300mL)に溶解し、ピリジン(9.30mL, 115mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(10.4g, 42.3mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に、0.5N塩酸(200mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1-3:1, V/V)を用いて精製し、褐色固体の標記目的化合物(12.1g, 収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 7.21-7.32 (4H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 7.71 (1H

, d, J=7.8 Hz), 7.81-7.83 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 350 (M<sup>+</sup>).

(22b) 2, 4-ジクロロ-N-(4-ホルミル-1-ナフチル)ベンゼンスルホンアミド  
実施例(22a)で合成した2, 4-ジクロロ-N-1-ナフチルベンゼンスルホンアミド  
(12.1g, 34.4mmol)を塩化メチレン(240mL)に溶解し、0°Cにて、四塩化チタン  
(7.54mL, 68.8mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル(3.73mL, 41.3mmol)  
を加えて30分攪拌した後、室温で1.5時間攪拌した。0°Cにて水(250mL)を滴下し  
、分液した。有機層を飽和食塩水(250mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
減圧下溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、薄紅色固体の  
標記目的化合物(11.2g、収率85%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm:7.34 (1H, dd, J=1.9, 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9  
Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63-7.74 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01-8.04  
(2H, m), 9.30 (1H, m), 10.23 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 379 (M<sup>+</sup>).

(22c) 2, 4-ジクロロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフチル]ベンゼンスルホ  
ンアミド

実施例(22b)で合成した2, 4-ジクロロ-N-(4-ホルミル-1-ナフチル)ベン  
ゼンスルホンアミド(6.00g, 15.8mmol)をエタノール(120mL)に溶解し、0°Cに  
て水素化ホウ素ナトリウム(0.72g, 50.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0  
°Cにて0.5N塩酸でクエンチし、減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチル(100ml)、  
水(100ml)で分液した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢  
酸エチル、3:1-1:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(5.77  
g、収率96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm:5.10 (2H, d, J=5.5 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.27  
(1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57-7.61 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1  
H, m), 8.20 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 381 (M<sup>+</sup>).

(22d) N-[4-(アジドメチル)-1-ナフチル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド

実施例(22c)で合成した2,4-ジクロロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフチル]ベンゼンスルホンアミド(5.77g、15.1mmol)を1,4-ジオキサン(60mL)に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム(2.94g、45.3mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(5.74mL、45.3mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した。酢酸エチル(200mL)、水(200mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(150mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(3.29g、収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 4.71 (2H, s), 7.22 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, m).

MS (EI)  $m/z$ : 406 ( $\text{M}^+$ ).

(22e) N-[4-(アミノメチル)-1-ナフチル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩

実施例(22d)で合成したN-[4-(アジドメチル)-1-ナフチル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド(2.80g、6.88mmol)をテトラヒドロフラン/メタノール(1/2、60mL)に溶解し、塩酸-メタノール10(東京化成)(6.3mL)、10%パラジウム炭素(0.56g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。セライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られる固体を、酢酸エチルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(2.42g、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 4.47 (2H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 380 ( $\text{M}^+$ ).

(22f) 2-クロロ-N-[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ナフチル)メチル]-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例(22e)で合成したN-[4-(アミノメチル)-1-ナフチル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(214mg、0.51mmol)、2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイックアシッド(100mg、0.47mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(19mg、0.14mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(68mg、0.56mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(107mg、0.56mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(238mg、収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.25 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.68 (1H, m), 4.81 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.11 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.82 (1H, m), 10.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 577 (M+H) $^+$ .

[0295] (実施例23) 2,4-ジクロロ-N-[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ナフチル)メチル]ベンズアミド(化合物番号2-4)

実施例(22e)で合成したN-[4-(アミノメチル)-1-ナフチル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg、0.48mmol)、2,4-ジクロロベンゾイックアシッド(100mg、0.53mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(19mg、0.14mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(70mg、0.58mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(110mg、0.58mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(241mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}D_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:4.83 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.45 (2H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.52–7.59 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.10 (1H, m), 8.19 (1H, m), 9.02 (1H, m), 10.61 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 553 ( $M+H$ ) $^+$ .

[0296] (実施例24) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-75)  
(24a) 2,4-ジクロロ-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド

3,5-ジメチルアニリン(8.58mL、69.3mmol)を塩化メチレン(170mL)に溶解し、ピリジン(8.45mL、104mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(21.7g、83.2mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に、0.5N塩酸(200mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、粗精製の標記目的化合物(20.4g)を得た。

(24b) 4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンズアルデヒド

実施例(24a)で合成した2,4-ジクロロ-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンゼンスルホンアミド(20.4g、61.8mmol)を塩化メチレン(300mL)に溶解し、 $-20^\circ\text{C}$ にて、四塩化チタン(13.6mL、124mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル(6.20mL、68.0mmol)を加え、徐々に昇温して室温で2時間攪拌した。 $0^\circ\text{C}$ にて水(300mL)を滴下し、分液した。有機層を飽和食塩水(300mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサン(1/2)で洗浄し、薄紅色固体の標記目的化合物(20.8g、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:2.52 (6H, s), 6.78 (2H, s), 7.15 (1H, brs), 7.37 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 10.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 357 ( $M$ ) $^+$ .

(24c) 2,4-ジクロロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-3,5-ジメチルフェニル]ベン



## ゼンスルホンアミド

実施例(24b)で合成した4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンズアルデヒド(18.0g, 50.2mmol)をエタノール(300mL)に溶解し、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム(1.90g, 50.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0°Cにて0.5N塩酸でクエンチし、減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチル(200ml)、水(200ml)で分液した。有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1-1:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(8.87g、収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:2.30 (6H, s), 4.58 (2H, s), 6.73 (2H, s), 7.26-7.28 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 360 (M+H)<sup>+</sup>.

## (24d) N-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩

実施例(24c)で合成した2,4-ジクロロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-3,5-ジメチルフェニル]ベンゼンスルホンアミド(7.95g, 22.1mmol)を塩化メチレン(160 mL)に溶解し、0°Cにてトリエチルアミン(6.16mL, 44.2mmol)、メタンスルホニルクロライド(2.05mL, 26.5mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0°Cにて水(150 mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(150mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(80mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(2.87g, 44.2mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。室温にて水(400mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(300mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン/メタノール=1/2(60mL)に溶解し、塩酸-メタノール10(東京化成)(7mL)、10%パラジウム炭素(0.58g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。セライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られた固体を、ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(3.36g、収率38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:2.32 (6H, s), 4.08 (2H, s), 6.91 (2H, s), 7.44 (1

H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z: 359 (M+H)<sup>+</sup>.

(24e) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(123mg, 0.31mmol)、2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイックアシッド(67mg, 0.31mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(13mg, 0.09mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(46mg, 0.37mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(72mg, 0.37mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(123mg、収率71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm:1.32 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.31 (6H, s), 4.50-4.56 (3H, m), 6.05 (1H, m), 6.76-6.82 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 556 (M+H)<sup>+</sup>.

[0297] (実施例25)N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド(化合物番号3-9)

(25a) 2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアミン塩酸塩

2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアルコール(US6348474 B1、2002/02/19)(1.31g, 6.53mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、0°Cにてトリエチルアミン(2.18mL, 15.7mmol)、メタンスルホニルクロライド(0.61mL, 7.84mmol)を加え、室温で30分攪拌した。0°Cにて水(20mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し

、得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.85g, 13.1mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した。室温にて水(100mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン/メタノール(1/2、30mL)に溶解し、塩酸-メタノール10(東京化成)(6mL)、10%パラジウム炭素(0.29g)を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。セライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られる固体を、ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(1.04g、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.32 (6H, d,  $J=6.2$  Hz), 4.18 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.94 (1H, dd,  $J=2.8, 8.6$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.6$ Hz).

MS (EI)  $m/z$ : 199 ( $\text{M}^+$ ).

(25b) エチル 2-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル(5.00g、26.8mmol)をピリジン(50mL)に溶解し、0°Cにて2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(7.67g、29.5mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に、1N塩酸(200mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(200mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1-1:1、V/V)を用いて精製した後、得られた茶褐色固体をジエチルエーテルで洗浄し、薄褐色固体の標記目的化合物(6.13g、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.35 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.68 (3H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 394 ( $\text{M}^+$ ).

(25c) 2-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(25b)で合成したエチル 2-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(6.13g、15.5mmol)

を室温にて1, 4-ジオキサン(60mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(60mL)に溶解し、1.5時間攪拌した。0°Cにて2N塩酸(45mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(5.43g、収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 2.40 (3H, s), 7.64 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 366 ( $\text{M}^+$ ).

(25d) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル}アミノ}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアミド

実施例(25a)で合成した2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアミン塩酸塩(163mg、0.69mmol)、実施例(25c)で合成した2-{(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル}アミノ}-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(253mg、0.69mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール $\cdot$ 1水和物(28mg、0.21mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(101mg、0.83mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(158mg、0.83mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(246mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.33 (6H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.61 (3H, s), 4.52 (1H, m), 4.54 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.17 (1H, brt,  $J=5.9$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0298] (実施例26) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-{(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル}アミノ)フェニル)アセトアミド(化合物番号1-765)

(26a) エチル (4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)アセテート

エチル 4-(アミノフェニル)アセテート(234mg, 1.31mmol)を塩化メチレン(5 mL)に溶解し、ピリジン(0.16mL, 1.97mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(373mg, 1.44mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に、0.5N塩酸(20mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製し、薄褐色油状の標記目的化合物(507 mg、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.22 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.50 (2H, s), 4.11 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 388 ( $M+H$ ) $^+$ .

(26b) (4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)酢酸

実施例(26a)で合成したエチル (4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)アセテート(507mg, 1.31mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、0.5N塩酸(20mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル(1:1)を用いて洗浄し、白色固体の標記目的化合物(416mg、収率88%)を得た。

(26c) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド

窒素雰囲気下、公知[J. Org. Chem, 2002年、67巻、p. 7424-7428]のN-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(3.27g, 17.61mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン(5.54g, 21.13mmol)、イソプロパノール(1.42mL, 18.49mmol)及びジエチルアゾジカルボキシレート 2.2mol/Lトルエン溶液(9.6mL, 21.13mmol)を加えた後室温に昇温して2時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、酢酸エチル(120mL×2)で抽出した。

得られた有機層を飽和食塩水(80mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=8/1~2.5/1)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(3.24g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.32 (6H, d,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 4.48 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J=8.79\text{Hz}$ ).

(26d) 2-クロロ-4-イソプロポキシアニリン

実施例(26c)で合成したN-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド(200mg, 0.8784mmol)をエタノール(4mL)に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.8mL)を加えて14時間加熱還流した。室温に冷まして水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで、褐色油状の目的化合物(153mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.29 (6H, d,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ).

(26e) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド

実施例(26b)で合成した(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)酢酸(295mg, 0.82mmol)、実施例(26d)で合成した2-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(152mg, 0.82mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(33mg, 0.25mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(188mg, 0.98mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1, V/V)を用いて精製し、淡黄色油状の標記目的化合物(310mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:1.30 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 4.45 (1H,

m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 9.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 527 (M+H)<sup>+</sup>.

[0299] (実施例27) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-5-([(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)-3-メチルチオフエン-2-カルボキシアミド(化合物番号3-4)

(27a) メチル 3-メチル-5-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート

メチル 3-メチルチオフエン-2-カルボキシレート(1.94g, 12.4mmol)を無水酢酸(30mL)に溶解し、-10°Cにて、硝酸(2.8mL)を無水酢酸(10mL)に溶かしたものを滴下し、1時間攪拌した。0°Cにて水(100mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1、V/V)を用いて精製し、淡黄色油状の標記目的化合物(1.54g、収率62%)を1:1の位置異性体混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm: 2.56 and 2.84 (3H, s×2), 3.91 (3H, s×2), 7.67 and 8.43 (1H, s×2).

MS (EI) m/z: 201 (M<sup>+</sup>).

(27b) 3-メチル-5-ニトロチオフエン-2-カルボン酸

実施例(27a)で合成したメチル 3-メチル-5-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(675mg, 3.35mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、7時間攪拌した。0°Cにて1N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、10:1、V/V)を用いて精製し、褐色固体の標記目的化合物(389mg、収率62%)を1:1の位置異性体混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ ppm: 2.53 and 2.78 (3H, s×2), 7.81 and 8.66 (1H, s×2).

MS (EI) m/z: 187 (M<sup>+</sup>).

(27c) 5-アミノ-N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-3-メチルチオフエン-2-カルボキシアミド

実施例(25a)で合成した2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアミン塩酸塩(491mg、2.08mmol)、実施例(27b)で合成した3-メチル-5-ニトロチオフエン-2-カルボン酸(389mg、2.08mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(84mg、0.62mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(305mg、2.50mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(478mg、2.50mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。0.5N塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(30mL)、飽和食塩水(30mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物を酢酸(12mL)に溶解し、電解鉄粉(491mg、8.74mmol)を加え、60°Cにて30分攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を0.5N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1-1:1、V/V)を用いて精製し、褐色油状の標記目的化合物(295mg、収率42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ ppm: 1.32 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.36 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.56 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.90 (1H, s), 5.99 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 339 (M+H)<sup>+</sup>.

(27d) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-5-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-3-メチルチオフエン-2-カルボキシアミド

実施例(27c)で合成した5-アミノ-N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-3-メチルチオフエン-2-カルボキシアミド(295mg、0.87mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、室温にてピリジン(0.14mL、1.74mmol)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(249mg、0.96mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液に、0.5N塩酸(15mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無



水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1-2:1、V/V)を用いて精製し、薄褐色固体の標記目的化合物(317mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:1.32 (6H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.34 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.54 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.13 (1H, brt,  $J=5.8$  Hz), 6.52 (1H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0300] (実施例28) 2-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)フェニル]アセトアミド(化合物番号1-805)

(28a) 3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

ピリジン-3-オール(1.00g, 10.5mmol)をジメチルホルムアミド(40mL)に溶解し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(459mg, 10.5mmol)を少しずつ加え、室温で10分攪拌した。さらに4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロベンゼンを滴下し、室温で50分攪拌した。反応液に水(100mL)を加えて、酢酸エチル(100mL $\times$ 2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1)を用いて精製することにより、橙色油状の目的化合物(1.66g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:2.61 (3H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=2.74, 7.43$ Hz), 7.40 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9.77$ Hz), 8.48 (1H, dd,  $J=0.78, 2.35$ Hz), 8.52 (1H, dd,  $J=1.57, 4.30$ Hz).

(28b) 2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)アニリン

窒素雰囲気下に実施例(28a)で合成した3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(1.65g, 7.01mmol)をエタノール(16mL)-酢酸エチル(16mL)混合溶媒に溶解し、リンドライ触媒(320mg)を加え、水素(1気圧)雰囲気下で1.9時間攪拌した。リンドライ触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次

の反応に使用した。

(28c) 2-(4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)-N-[2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)フェニル]アセトアミド

実施例(26b)で合成した(4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)酢酸(300mg, 0.833mmol)、実施例(28b)で合成した2-メチル-4-(ピリジン-3-イロキシ)アニリン(167mg, 0.833mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(192mg, 0.999mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(50.9mg, 0.416mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(26e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(330mg, 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500MHz):  $\delta$  ppm: 2.05 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.84 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=7.81Hz), 7.19 (2H, d, J=8.79Hz), 7.33 (1H, d, J=8.79Hz), 7.40 (2H, m), 7.58 (1H, d, 8.79Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (2H, d, J=8.30Hz), 8.34 (2H, s), 9.40 (2H, s), 10.63 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 542.0726 (M+H) $^+$ .

[0301] (実施例29) N-(4-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ)-2,6-ジメチルベンジル)-2-エトキシ-4-イソプロポキシベンズアミド(化合物番号1-635)

(29a) メチル 2-エトキシ-4-(トリチルオキシ)ベンゾエート

メチル 2-ヒドロキシ-4-(トリチルオキシ)ベンゾエート(2.03g, 4.95mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、0°Cにて水素化ナトリウム(142mg、5.94mmol)を加え、15分攪拌した。ヨウ化エチル(0.60mL、7.43mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。水(150mL)と酢酸エチル(150mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(150mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテル(3:1)で洗浄し、白色固体の標記目的化合物(1.81g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.72 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.78 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.21-7.30 (9H,

m), 7.40–7.43 (6H, m), 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 439 (M+H<sup>+</sup>).

(29b)メチル 2-エトキシ-4-ヒドロキシベンゾエート

実施例(29a)で合成したメチル 2-エトキシ-4-(トリチルオキシ)ベンゾエート(1.81g, 4.13mmol)をテトラヒドロフラン/酢酸/水(4:4:1)(30mL)に溶解し、50度にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(652mg、収率81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm:1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.85 (3H, s), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 197 (M+H<sup>+</sup>).

(29c)2-エトキシ-4-イソプロポキシベンゾイック アシッド

実施例(29b)で合成したメチル 2-エトキシ-4-ヒドロキシベンゾエート(300mg、1.53mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、0°Cにてトリフェニルホスフィン(481mg、1.84mmol)、2-プロパノール(0.13mL、1.68mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル 40%トルエン溶液(0.83mL、1.84mmol)を加え、1時間攪拌した。水(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗精製物を1,4-ジオキサン(3mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え、40°Cで2時間攪拌した。0.2N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製し、無色油状の標記目的化合物(171mg、収率50%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm:1.37 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.55 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.64 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 10.75 (1H, brs).

MS (FAB) m/z: 225 (M+H<sup>+</sup>).

(29d) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-エトキシ-4-イソプロポキシベンズアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg, 0.51mmol)、実施例(29c)で合成した2-エトキシ-4-イソプロポキシベンゾイックアシッド(113mg, 0.51mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(20mg, 0.15mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(74mg, 0.61mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg, 0.61mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1-2:1, V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(239mg, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 0.95 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.25 (6H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.37 (2H, d, J=4.7 Hz), 4.69 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.0 8.6 Hz), 6.80 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.78-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 10.61 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 565 (M+H) $^+$ .

[0302] (実施例30) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシ-2-プロポキシベンズアミド(化合物番号1-675)

(30a) メチル 4-ヒドロキシ-2-プロポキシベンゾエート

メチル 2-ヒドロキシ-4-(トリチルオキシ)ベンゾエート(1.97g, 4.80mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、0°Cにて水素化ナトリウム(138mg, 5.76mmol)を加え、15分攪拌した。1-ヨードプロパン(0.70mL, 7.20mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。水(150mL)と酢酸エチル(150mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(150mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗精製物をテトラヒドロフラン/酢酸/水(4:4:1)(30mL)に溶解し

、50度にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1-2:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(599mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.06 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.85 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.38-6.43 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 211 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(30b) 4-イソプロポキシ-2-プロポキシベンゾイック アシッド

実施例(30a)で合成したメチル 4-ヒドロキシ-2-プロポキシベンゾエート(300 mg、1.43mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、0°Cにてトリフェニルホスフィン(449mg、1.72mmol)、2-プロパノール(0.12mL、1.53mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル 40%トルエン溶液(0.78mL、1.72mmol)を加え、1時間攪拌した。水(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗精製物を1,4-ジオキサン(3mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え、40°Cで2時間攪拌した。0.2N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(190mg、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.10 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.37 (6H, d,  $J=5.8$  Hz), 1.94 (2H, m), 4.17 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.64 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 8.9$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 10.77 (1H, brs).

MS (FAB)  $m/z$ : 239 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(30c) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-イソプロポキシ-2-プロポキシベンズアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg、0.51mmol)、実施例(30b)で合成した4-イソプロポキシ-2-プロポキシベンゾイック アシッド(120mg、0.51mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール・1水和物(20mg、0.15mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(74mg、0.61mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg、0.61mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(230mg、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 0.38 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.26 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.31 (2H, m), 2.22 (6H, s), 3.89 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.36 (2H, d,  $J=4.3$  Hz), 4.69 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J=2.3$  9.0 Hz), 6.80 (2H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.69 (1H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 10.63 (1H, brs).

MS (FAB)  $m/z$ : 579 (M+H) $^+$ .

[0303] (実施例31) N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)アミノ]カルボニル}フェニル)ニコチンアミド(化合物番号1-235)

(31a) 2-クロロ-4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチル

窒素雰囲気下、ニコチノイルクロリド塩酸塩(192mg、1.08mmol)をピリジン(4mL)に0°Cにて溶解し、公知[Bioorg. Med. Chem.、2003年、11巻、p. 2991-3014]の4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル(200mg、1.08mmol)を加えて室温で1時間攪拌し、その後50°Cに昇温して1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(10mL)を加え、酢酸エチル(15mL $\times$ 2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3)を用いて精製することにより、橙色油状の目的化合物(240mg、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 3.94 (3H, s), 7.49 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=2.35, 8.61$ Hz), 7.89 (2H, d,  $J=1.95$ Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8.60$ Hz), 8.22 (1H, m), 8.83 (1H,

dd, J=1.56, 4.69Hz), 9.10 (1H, dd, J=0.78, 2.35Hz).

MS (ESI) m/z: 276 (M+H)<sup>+</sup>.

(31b) 2-クロロ-4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸塩酸塩

実施例(31a)で合成した2-クロロ-4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチル(238mg, 0.819mmol)を1,4-ジオキササン(6mL)-1規定水酸化ナトリウム水溶液(2mL)混合溶媒に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10mL)を加え、水(10mL×2)で逆抽出した。得られた水層を2規定塩酸水溶液で中和し、析出した結晶を濾取してそのまま次の反応に使用した。

(31c) N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)アミノ]カルボニル}フェニル)ニコチンアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(286mg, 0.722mmol)、実施例(31b)で合成した2-クロロ-4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸塩酸塩(200mg, 0.722mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(166mg, 0.866mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(106mg, 0.866mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(44.0mg, 0.361mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(24e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(247mg, 収率55%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 500MHz): δ ppm: 2.25 (6H, s), 4.33 (2H, d, J=4.89Hz), 6.76 (2H, s), 7.37 (1H, d, J=8.30Hz), 7.58 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.95, 8.79Hz), 7.68 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=1.95Hz), 7.95 (1H, d, J=1.96Hz), 8.06 (1H, d, J=8.30Hz), 8.29 (1H, dt, J=1.96, 7.82Hz), 8.38 (1H, brs), 8.78 (1H, m), 9.11 (1H, d, J=1.96Hz), 10.59 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 639.0459 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0304] (実施例32) 4-(アセチルアミノ)-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メトキシベンズアミド(化合物番号1-555)

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,

4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg、0.51mmol)、4-(アセチルアミノ)-2-メトキシベンゾイックアシッド(106mg、0.51mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(20mg、0.15mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(74mg、0.61mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg、0.61mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:2-1:4、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(226mg、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 500MHz):  $\delta$  ppm: 2.05 (3H, s), 2.27 (6H, s), 3.73 (3H, s), 4.36 (2H, d, J=4.9 Hz), 6.76 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.92 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.13 (1H, s), 10.58 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 550 (M+H) $^+$ .

[0305] (実施例33) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メトキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンズアミド(化合物番号1-595)

(33a) 2-メトキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンゾイックアシッド

メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエート(300mg、1.66mmol)をピリジン(5mL)に溶解し、室温にてプロピオン酸無水物(0.42mL、3.32mmol)を加え、60°Cで5時間攪拌した。1N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗精製物を1,4-ジオキサン(4mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、室温で2時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の標記目的化合物(280mg、収率76%)を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.20 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.42 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 3.91 (3H, s), 7.11 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 224 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(33b)  $\text{N}$ -(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2, 6-ジメチルベンジル)-2-メトキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンズアミド

実施例(24d)で合成した $\text{N}$ -[4-(アミノメチル)-3, 5-ジメチルフェニル]-2, 4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg, 0.51mmol)、実施例(33a)で合成した2-メトキシ-4-(プロピオニルアミノ)ベンゾイック アシッド(113mg, 0.51mmol)を $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、 $0^\circ\text{C}$ にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(20mg, 0.15mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(74mg, 0.61mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg, 0.61mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、白色固体の標記目的化合物(185mg, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500MHz):  $\delta$  ppm: 1.07 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.27 (6H, s), 2.33 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.36 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.76 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.92 (1H, m), 8.05 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.06 (1H, s), 10.58 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0306] (実施例34)  $\text{N}$ -[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]-2-(4-{[(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド(化合物番号1-845)  
(34a) ジーターシャリーブチル[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]イミドジカルボネート

公知[J. Med. Chem.、2005年、4巻、p. 1107-1131]のジーターシャリーブチル(4-アミノ-2-クロロフェニル)イミドジカルボネート(303mg, 0.885mmol)、

無水酢酸(0.25mL, 2.66mmol)及びピリジン(6mL)を用いて、実施例32に準じて反応及び後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(304mg, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:1.40 (18H, s), 2.18 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.79$ Hz), 7.73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 385 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(34b) N-(4-アミノ-3-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩

実施例(34a)で合成したジ-ターシャリーブチル[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]イミドジカルボネート(301mg, 0.782mmol)を4規定塩酸-酢酸エチル(6mL)に溶解し、室温で1.2時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、そのまま次の反応に使用した。

(34c) N-[4-(アセチルアミノ)-2-クロロフェニル]-2-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセトアミド

実施例(26b)で合成した(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)酢酸(271mg, 0.752mmol)、実施例(34b)で合成したN-(4-アミノ-3-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩(166mg, 0.752mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(174mg, 0.902mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(46.0mg, 0.376mmol)、トリエチルアミン(0.12mL, 0.827mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(26e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(283mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:2.16 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.10 (2H, dd,  $J=2.44$ , 9.27Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.79$ Hz), 7.23 (1H, d,  $J=8.30$ Hz), 7.32 (1H, d,  $J=1.95$ , 8.79Hz), 7.41 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=1.95$ Hz), 7.83 (1H, d,  $J=1.96$ Hz), 7.94 (1H, d,  $J=8.30$ Hz), 8.24 (1H, d,  $J=8.79$ Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 548.0006 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0307] (実施例35) N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ}フェニル)プロパンアミド(化合物番号1-885)

(35a) ジ-ターシャリーブチル[2-クロロ-4-(プロピオニルアミノ)フェニル]イミド

ジカルボネート

公知[J. Med. Chem.、2005年、4巻、p. 1107-1131]のジーターシャリーブチル(4-アミノ-2-クロロフェニル)イミドジカルボネート(299mg, 0.871mmol)、無水プロピオン酸(0.34mL, 2.61mmol)及びピリジン(6mL)を用いて、実施例32に準じて反応及び後処理を行うことにより得た淡黄色油状～固体をそのまま次の反応に使用した。

(35b) N-(4-アミノ-3-クロロフェニル)プロパンアミド塩酸塩

実施例(35a)で合成したジーターシャリーブチル[2-クロロ-4-(プロピオニルアミノ)フェニル]イミドジカルボネート(305mg, 0.762mmol)、4規定塩酸-酢酸エチル(6mL)を用いて、実施例(34b)に準じて反応及び後処理を行うことにより生じた結晶を濾取し、そのまま次の反応に使用した。

(35c) N-(3-クロロ-4-{[(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド

実施例(26b)で合成した(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)酢酸(243mg, 0.675mmol)、実施例(35b)で合成したN-(4-アミノ-3-クロロフェニル)プロパンアミド塩酸塩(144mg, 0.614mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(141mg, 0.737mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(37.5mg, 0.307mmol)、トリエチルアミン(0.094mL, 0.675mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(26e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(352mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 1.23 (3H, t,  $J=7.43\text{Hz}$ ), 2.39 (2H, q,  $J=7.43\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, s), 7.09 (3H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.60\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.60\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=1.95, 8.61\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=1.96\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, brs), 7.93 (1H, d,  $J=8.60\text{Hz}$ ), 8.02 (2H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.60\text{Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 540.0296 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0308] (実施例36) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシ

アミド(化合物番号3-8)

(36a) エチル 2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル(500mg、2.68mmol)、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(570mg、2.68mmol)、及びピリジン(9mL)を用いて、実施例(25b)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、薄茶色固体の目的化合物(383mg、収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm: 1.35 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.65 (3H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.83-6.87 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 11.03 (1H, br s).

(36b) 2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(36a)で合成したエチル 2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(382mg、1.05mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)、及びジオキサン(5mL)を用いて、実施例(25c)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、薄茶色固体の目的化合物(278mg、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 2.40 (3H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.91-7.97 (1H, m), 13.35 (1H, brs).

(36c) N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド

2-{[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(271mg、0.811mmol)、実施例(25a)で合成した2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアミン塩酸塩(289mg、1.22mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(238mg、1.24mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(124mg、0.810mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(147mg、1.20mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(25d)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合

物(120mg, 収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.24 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 4.34 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.56-4.65 (1H, m), 6.87 (1H, dd,  $J=2.7, 8.6\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.22-7.27 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.54 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 13.13 (1H, brs).

MS (ESI+)  $m/z$ : 538.04795 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0309] (実施例37)N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド(化合物番号3-7)

(37a)エチル 2-{[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル(512mg, 2.75mmol)、2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(400  $\mu\text{L}$ , 2.94mmol)、及びピリジン(10mL)を用いて、実施例(25b)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、赤褐色固体の目的化合物(381mg, 収率38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:1.35 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.68 (3H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.38-7.49 (3H, m), 8.20 (1H, dd,  $J=1.9, 7.8\text{Hz}$ ).

(37b)2-{[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(37a)で合成したエチル 2-{[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(375mg, 1.04mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)、及びジオキサン(5mL)を用いて、実施例(25c)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、淡桃色固体の目的化合物(291mg, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:2.40 (3H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 13.32 (1H, brs).

MS (ESI+)  $m/z$ : 332.97625 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(37c)N-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-{[(2-クロロフェニル)ス

ルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド

実施例(37b)で合成した2-[(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(284mg, 0.853mmol)、実施例(25a)で合成した2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアミン塩酸塩(304mg, 1.29mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(245mg, 1.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(128mg, 0.836mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(158mg, 1.29mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて、実施例(25d)に準じて反応及び後処理を行なうことにより、白色固体の目的化合物(369mg, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:1.24 (6H, d, J=6.3Hz), 2.37 (3H, s), 4.34 (2H, d, J=5.5Hz), 4.57-4.65 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.6Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 8.53 (1H, t, J=5.5Hz), 13.06 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 536.02695 (M+Na) $^+$ .

[0310] (実施例38)2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド(化合物番号1-275)

公知[WO9414782]の2-クロロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸(152mg, 0.607mmol)、実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(240mg, 0.607mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(140mg, 0.729mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(98mg, 0.729mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(37.0mg, 0.304mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(24e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(213mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  ppm:2.32 (6H, s), 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=4.40Hz), 5.95 (1H, s), 6.80 (2H, s), 6.89 (1H, brs), 7.11 (1H, dd, J=1.95, 8.30Hz), 7.25 (1H, d, J=2.44Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.96, 8.30Hz), 7.52 (1H, d, J=2.45Hz), 7.70 (1H,

d, J=8.30Hz), 7.98 (1H, d, J=8.79Hz).

MS (ESI) m/z: 611.9972 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0311] (実施例39) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(化合物番号1-315)

(39a) 2-クロロ-4-ホルミルフェニル トリフルオロメタンスルホネート

3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(288mg, 1.84mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、0°Cにてピリジン(0.18mL, 2.21mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.34mL, 2.02mmol)を加え、30分攪拌した。水(15mL)とジクロロメタン(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製し、無色油状の標記目的化合物(479mg、収率90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm: 7.57 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.01 (1H, s).

MS (EI) m/z: 288 (M<sup>+</sup>).

(39b) メチル 2-クロロ-4-ホルミルベンズエート

実施例(39a)で合成した2-クロロ-4-ホルミルフェニル トリフルオロメタンスルホネート(479mg, 1.66mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、室温にてメタノール(1.35mL, 33.2mmol)、トリエチルアミン(0.46mL, 3.32mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(55mg, 0.10mmol)、パラジウム(II)アセテート(11mg, 0.05mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下4時間攪拌した。0.2N塩酸(50mL)と酢酸エチル(50mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1、V/V)を用いて精製し、淡黄色油状の標記目的化合物(175mg、収率53%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm: 3.98 (3H, s), 7.82 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.93-7.95 (2H, m), 10.03 (1H, s).

MS (EI) m/z: 198 ( $M^+$ ).

(39c) 2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾイック アシッド

実施例(39b)で合成したメチル 2-クロロ-4-ホルミルベンゾエート(175mg、0.88mmol)をエタノール(3mL)に溶解し、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム(33mg、0.88mmol)を加え、20分攪拌した。0.5N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗精製物を1,4-ジオキサン(2mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。0.2N塩酸(15mL)と酢酸エチル(15mL)で分液し、有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル(3:1、V/V)を用いて洗浄し、粗精製の標記目的化合物(125mg)を得た。

(39d) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(200mg、0.51mmol)、実施例(39c)で合成した2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾイック アシッド(99mg、0.56mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、0°Cにて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(20mg、0.15mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(74mg、0.61mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg、0.61mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。0.5N塩酸(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和重曹水(15mL)、飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルを用いて洗浄し、白色固体の標記目的化合物(206mg、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $D_6$ , 400MHz):  $\delta$  ppm: 2.24 (6H, s), 4.31 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.49 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.75 (2H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.38 (1H, m), 10.59 (1H, brs).



MS (FAB) m/z: 527 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0312] (実施例40) 2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-[(ジメチルアミノ)メチル]ベンズアミド(化合物番号1-355)

実施例(39d)で合成した2-クロロ-N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(50mg, 94.7 μmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、0°Cにてトリエチルアミン(32 μL, 0.23mmol)、メタンスルホニルクロリド(9 μL, 0.11mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水(15mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗精製の液体をテトラヒドロフラン/メタノール(2/1, 1.5mL)に溶解し、トリエチルアミン(29 μL, 0.21mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(15mg, 0.19mmol)を加え、50°Cで2時間攪拌した。水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で分液した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール、20:1-10:1、V/V)を用いて精製し、白色固体の標記目的化合物(175mg、収率53%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm: 2.31 (6H, s), 2.85 (6H, s), 4.31 (2H, s), 4.49 (2H, d, J=4.7 Hz), 6.85 (2H, s), 7.41-7.46 (3H, m), 7.60-7.61 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 554 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0313] (実施例41) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド(化合物番号1-475)

(41a) 2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズニトリル

窒素雰囲気下、ピリジン-3-オール(1.00g, 10.5mmol)をジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.45g, 10.52mmol)、4-フルオロ-2-メチルベンズニトリル(純度97%, 947mg, 6.80mmol)を加えて70°Cに昇温し、3.5

時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(40mL)を加え、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(40mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(490mg, 収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  ppm:2.52 (3H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=2.73, 8.61\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.33-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.21\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.73$ ), 8.49 (1H, dd,  $J=1.56, 4.30\text{Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 210 ( $\text{M}^+$ ).

#### (41b) 2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸

窒素雰囲気下に実施例(41a)で合成した2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズニトリルを5規定塩酸水溶液(40mL)に懸濁して、室温で1.9時間攪拌し、その後17時間還流した。反応液を室温まで冷却し、濃硫酸(1mL)滴下した後、6日間還流した。反応液を0°Cまで冷却した後、水(50mL)を加え、5規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH6に中和した。生じた結晶を濾取し、そのまま次の反応に使用した。

#### (41c) N-(4-{[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジメチルベンジル)-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド

実施例(24d)で合成したN-[4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルフェニル]-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩(259mg, 0.655mmol)、実施例(41b)で合成した2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸(150mg, 0.655mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(151mg, 0.786mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(106mg, 0.786mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(40.0mg, 0.393mmol)及びジメチルホルムアミド(4mL)を用いて、実施例(24e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(271mg, 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500MHz):  $\delta$  ppm:2.24 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.75 (2H, s), 6.82-6.84 (1H, brs), 6.90 (1H, s), 7.26-7.28 (1H, brs), 7.43 (1H, s), 7.60-7.6

3 (1H, brs), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, brs), 8.06 (1H, dt, J=2.93, 8.79Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=12.70Hz), 10.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 570.0989 (M+H)<sup>+</sup>.

[0314] 試験例1: 血糖低下作用

雄性KKマウス(日本クレアより購入)は、6週齢で購入後、15-20週齢まで飼育し糖尿病を発症させた。マウスは、馴化期間および試験期間にわたり個別に飼育され、水および飼料(FR2、船橋農場)は自由摂取とした。

[0315] 実験開始にあたり、体重測定後、マウスの尾静脈よりヘパリンコートしたガラス管で採血し、遠心後、血漿を分離した。血漿中のグルコース濃度はグルコローダGXT(A&T社)を用いて測定し、血糖値が350mg/dl程度以上になっている個体を選抜した。実験には一群3-4匹を用い、平均体重及び平均血糖値が近似値を示すように群分けした。化合物投与群には、各化合物を0.03%含有するように飼料に混ぜて混餌投与した。別に、飼料のみを与えた群を対照群とした。

[0316] 実験期間(薬物投与期間)は、3日間とした。群分けの日を0日目とし、3日目に体重測定および尾静脈から採血を行い、血糖値を測定した。

[0317] 次式より血糖低下率を求めた。

血糖低下率 = [(対照群血糖値 - 化合物投与群血糖値) / 対照群血糖値] × 100

得られた結果を表4に示す。

(表4)

---

実施例	血糖低下率(%)
17	36
18	63
19	52
24	51
28	32
32	48

---

35 30

38 43

- 
- [0318] 表4より、本発明の化合物は優れた血糖低下作用を有することが分かった。従って、本発明の化合物は糖尿病治療薬(特にII型糖尿病治療薬)として有用であると考えられる。
- [0319] 下記試験例2乃至5において、各操作は特に記載がない限り、文献(Sambrook, J., Fritsch, E.F.及びManiatis, T.著,「Molecular Cloning」, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989年)に記載の方法により行った。また、市販の試薬やキットは添付の指示書に従って使用した。
- [0320] 試験例2: PPAR $\gamma$  モジュレーター活性の評価  
(手順1)ポリメラーゼ連鎖反応プライマーとなるDNAオリゴマーの化学合成  
ポリメラーゼ連鎖反応(以下「PCR」という)プライマーの設計にあたっては、ヒトPPAR $\gamma$  2遺伝子配列(GenBANK accession No. D83233)に基づいて行なった。ヒトPPAR $\gamma$  2タンパク質をコードする遺伝子の上流域及び下流域には、該遺伝子の発現プラスミドpSG5(Staratagene社)の制限酵素部位BamHIに挿入せしめるために必要な制限酵素BglIIIによる認識配列を付加し、PCRプライマーとなる後記配列表の配列番号1及び2に示された2種のポリヌクレオチド(以下それぞれ「S1」、「AS1」という)を使用した。
- [0321] (手順2) PPAR $\gamma$  応答遺伝子配列を含むDNAオリゴマーの化学合成  
PPAR $\gamma$  を介した転写活性化能を測定する目的で、PPAR応答配列を有するレポータープラスミドを構築するために、以下の後記配列表の配列番号3及び4に示された2種のポリヌクレオチド(以下「S2」、「AS2」という)を使用した。挿入するDNA断片の設計は、ラットにおけるアシルCo-Aオキシダーゼのプロモーター領域の遺伝子配列(J. D. Tugwood, EMBO J, 1992年, 第11巻, 第2号, p.433-439)に基づいて行なった。レポータープラスミドpGV-P2(東洋インキ社)に挿入せしめるために、S2には制限酵素NheI、AS2にはXhoIによる認識配列を付加した。
- [0322] (手順3)ヒトPPAR $\gamma$  発現プラスミドの構築

図1にPPAR $\gamma$  発現プラスミドの模式図を示す。

[0323] ヒト脂肪組織由来のcDNAライブラリー(Clontech社)を鋳型として、手順1で得られるPCRプライマーとなるDNAオリゴマーS1、AS1を用いて、PCRを耐熱性DNAポリメラーゼEx-Taq(宝酒造社)を用いて行ない、約1500塩基対(以下bpという)のDNA断片が増幅された。各サイクルは、94°Cで1分、55°Cで30秒、72°Cで30秒のインキュベーションの30サイクルからなる。得られた約1500bpのDNA断片を制限酵素BglIIIで部分的に切断し、pSG5の制限酵素部位BamHIに挿入し、ヒトPPAR $\gamma$  発現プラスミドpSG5-hPPARgを得た。挿入されたDNA断片はジデオキシヌクレオチド鎖終結法により、そのDNAの塩基配列がヒトPPAR $\gamma$  2であることを確認した。

[0324] (手順4)レポータープラスミドの構築

図2にPPREレポータープラスミドの模式図を示す。

[0325] 制限酵素NheI、XhoIにより消化され、1.0%アガロースゲル電気泳動により精製されたベクターpGV-P2消化物を調製した。手順2で得られたDNAオリゴマーS2、AS2を混合し、94°Cの湯浴中1分間インキュベートした後、25°Cで1時間インキュベートしてS2とAS2がアニーリングした2本鎖DNAを形成させた。その後、DNAポリヌクレオチドキナーゼ(東洋紡績社)を用いて末端をリン酸化した後、先に調製したpGV-P2消化物と制限酵素部位NheI、XhoIを用いて連結し、PPAR応答配列を有するレポータープラスミドpGV-P2-PPREを得た。

[0326] (手順5)動物細胞への遺伝子導入

手順3、手順4で得られたプラスミド用いて、大腸菌HB-101株を常法により、形質転換した。プラスミドを有するHB-101株をアンピシリン100 $\mu$ g/mlを含むL-broth培地(10gトリプトン(Difco)、5g イーストエクストラクト(Difco)、5g 塩化ナトリウムをそれぞれ1Lの水溶液に含む)にて、37°Cで17時間培養を行なった。その後、アルカリSDS法により、各々のプラスミドを精製し、動物細胞への遺伝子導入に用いた。LipofectAMINE試薬の添付のマニュアルに準じて、pSG5-hPPARg、pGV-P2-PPRE、LipofectAMINE試薬(Invitrogen Cat.No.18324-020)を混合し、ヒト骨肉腫細胞株MG63に一過性に遺伝子導入したのち、細胞を回収した。回収された細胞は10%牛胎児血清(MORE GATE BATCH:474030)10%(v/v)、Penicillin-Streptomycin,Liquid(GIBCO BRL Cat

.No.15140-122)を1%(v/v)となるように混合した $\alpha$ -MEM培地(GIBCO BRL Cat.No.12571-048)(以下10% $\alpha$ -MEMと略す)を用いて、96穴プレート(COSTAR 3917)に30000乃至40000 cells/wellになるように各ウェルに播種し、CO<sub>2</sub>インキュベータ(NAPCO)を用いて37°C、5%CO<sub>2</sub>、95%-RHの条件で24時間培養した。

[0327] (手順6)転写活性化促進作用評価のための試薬添加法

手順5で調整した培養プレートから培地を取り除いた。コントロール群には10% $\alpha$ -MEMを95 $\mu$ l/wellずつ加えた。ポジティブコントロール群には10 $\mu$ M DMSO溶液に調製した下記の化合物A(一例として化合物Aを示すがPPAR $\gamma$ アゴニストであれば、これに限らない)を10% $\alpha$ -MEMで千分の一になるよう希釈し、これを95 $\mu$ l/wellずつ加えた。その後、DMSOを10% $\alpha$ -MEMで20倍希釈したものを5 $\mu$ l/wellずつコントロール群及び、ポジティブコントロール群へ添加した。被験化合物添加群には10% $\alpha$ -MEMを95 $\mu$ l/wellずつ加えた。その後、DMSOにより種々の濃度に希釈した被験化合物を10% $\alpha$ -MEMで20倍希釈し、これを5 $\mu$ l/well添加した。

[0328] (化合物A及びその製造方法)

化合物A:N-[4-[2-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェノキシメチル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イルオキシ]フェニル]ベンズアミド

5-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン・二塩酸塩400mgの無水N,N-ジメチルホルムアミド8mlの溶液に、トリエチルアミン0.36ml及びベンゾイルクロリド0.10mlを滴下した。この反応溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧下、溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1→2:1→3:1→4:1)により精製して、白色粉末の目的化合物247mgを得た。

[0329] 融点:200-204°C。

[0330] (手順7)転写活性化抑制作用評価のための試薬添加法

手順5で調整した培養プレートから培地を取り除いた。コントロール群には10% $\alpha$ -MEMを95 $\mu$ l/wellずつ加えた。ポジティブコントロール群には10 $\mu$ M DMSO溶液に調

製した上記の化合物Aを10%  $\alpha$ -MEMで千分の一になるよう希釈し、これを95  $\mu$  l/well 1ずつ加えた。その後、DMSOを10%  $\alpha$ -MEMで20倍希釈し、これを5  $\mu$  l/well ずつ、コントロール群及び、ポジティブコントロール群へ添加した。被験化合物添加群には、10  $\mu$  M DMSO溶液に調製した化合物Aを10%  $\alpha$ -MEMで千分の一になるよう希釈したものを95  $\mu$  l/well ずつ加えた。その後、DMSOにより種々の濃度に希釈した被験化合物を10%  $\alpha$ -MEMで20倍希釈し、これを5  $\mu$  l/well 添加した。

[0331] (手順8) ルシフェラーゼ活性の測定法

手順6及び手順7で調製した細胞を24時間培養後、培地を取り除き、ルシフェラーゼ発光基質LT2.0(和光純薬工業 Cat.No.309-05884)に等量のDulbecco's Phosphate-Buffered Saline(GIBCO BRL Cat.No.14040-117またはSIGMA CHEMICAL CO. Cat.No.D8662)を加えたものを50  $\mu$  l/well ずつ加え、室温で約10分間放置後、マイクロキサー(TAITEC E-36)で攪拌した。Analyst(Molecular Devices社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、用量依存曲線を描いた。

[0332] (手順9)  $IC_{50}$  及び  $EC_{50}$  の算出方法

被験化合物の  $IC_{50}$ 、 $Imax$ 、 $EC_{50}$  及び  $E_{max}$  を定めるにあたり、これらの値を次のように定義する。図3に概念図を示す。

[0333] ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とすると、被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値を  $E_{max}(\%)$ 、化合物A存在時に被験化合物によって抑制されたルシフェラーゼ活性の最大抑制値を  $Imax(\%)$  とする。そのとき、 $E_{max}/2$  の値を示す被験化合物の濃度を  $EC_{50}$  として算出する。また、 $(100-Imax)/2$  の値を示す被験化合物の濃度を  $IC_{50}$  として算出する。このようにして算出された  $IC_{50}$  及び  $EC_{50}$  をPPAR $\gamma$  モジュレーター活性の評価に用いた。

[0334] 測定結果を表5に示す。

(表5)

---

実施例	$EC_{50}$ (M)	$E_{max}(\%)$	$IC_{50}$ (M)	$Imax(\%)$
-----	---------------	---------------	---------------	------------

---

17	3.23x10 <sup>-9</sup>	68	2.06x10 <sup>-8</sup>	-32
18	6.06x10 <sup>-9</sup>	73	6.58x10 <sup>-7</sup>	-30
19	7.65x10 <sup>-10</sup>	40	2.85x10 <sup>-8</sup>	-33
24	1.69x10 <sup>-10</sup>	52	4.28x10 <sup>-9</sup>	-38
28	2.87x10 <sup>-9</sup>	48	5.98x10 <sup>-8</sup>	-45
32	3.02x10 <sup>-10</sup>	50	1.07x10 <sup>-9</sup>	-55
35	4.97x10 <sup>-9</sup>	56	1.17x10 <sup>-7</sup>	-50
38	9.80x10 <sup>-10</sup>	50	8.52x10 <sup>-9</sup>	-38
41	4.45x10 <sup>-10</sup>	49	7.55x10 <sup>-9</sup>	-45

[0335] 表5に示されるように、本発明の化合物は、PPAR $\gamma$  モジュレーター活性を有し、脂質代謝異常に基づく疾患、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、退行期骨粗鬆症、肥満若しくはガン等の治療薬又は予防薬として有用である。

[0336] 試験例3:脂肪細胞分化抑制試験

ラット白色脂肪細胞は、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO<sub>2</sub> インキュベーター(37°C、95%湿度、5%CO<sub>2</sub>)で培養を行った。

[0337] 購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム5ml(/25cm<sup>2</sup>-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴I型コラーゲンコートマイクロプレート(Becton Dickinson社)に5,000-6,000cells/well(60 $\mu$ L/well)になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したウェル(ブランクウェル)を各プレートに設けた。

[0338] 翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147 $\mu$ L/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100 $\mu$ M DMSO溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 $\mu$ L/well(被験化合物最終濃度:100nM、DMS



O最終濃度:0.1%(v/v))及び前記化合物Aを最終濃度3.3nM(この際のDMSOは最終濃度0.01%となるので無視できる量とする)、2)ポジティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 $\mu$ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))及び化合物Aを最終濃度3.3nM、3)ネガティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 $\mu$ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、細胞を撒いたウェルに加えた。

[0339] 5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10%(v/v)ホルムアルデヒド水溶液(固定液)60 $\mu$ Lを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2%(v/v) Triton X-100(Sigma社)水溶液を60 $\mu$ L各ウェルに分注し5分間室温で静置した。Triton X-100水溶液を全量除去し、60%(v/v)イソプロパノール水溶液にOil Red O(Sigma社)を0.3%(w/v)になるように溶解した脂肪染色液60 $\mu$ Lを各ウェルに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60%(v/v)イソプロパノール水溶液60 $\mu$ Lを分注し除去することにより、各ウェルを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各ウェルに100 $\mu$ Lずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー(BIO-TEK INSTRUMENTS INC.)などを用いて、550nmの吸光度(ABS550)を測定し、Oil Red Oにより染色された量を測定した。ポジティブ対照群のABS550測定値を100%、ネガティブ対照群のABS550測定値を0として、被験化合物添加群の脂肪細胞分化度(%)を算出した。

[0340] 結果を表6に示す。なお、N. D. は算出不可を示す。

(表6)

実施例	IC <sub>50</sub> (M)	Imax(%)
19	2.7x10 <sup>-8</sup>	-31
24	1.8x10 <sup>-9</sup>	-27
28	N. D.	N. D.
32	1.1x10 <sup>-9</sup>	-28
35	1.3x10 <sup>-9</sup>	-21

41 N. D.      N. D.

---

[0341] 表6に示されるように、本発明の化合物は、脂肪細胞への分化を抑制し、抗肥満剤として有用である。

[0342] 試験例4:脂肪細胞分化促進試験

ラット白色脂肪細胞は、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO<sub>2</sub>インキュベーター(37°C、95%湿度、5%CO<sub>2</sub>)で培養を行った。

[0343] 購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム5ml(/25cm<sup>2</sup>-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴I型コラーゲンコートマイクロプレート(SUMITOMO BAKELITE社)に5,000cells/well(60 μL/well)になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したウェル(ブランクウェル)を各プレートに設けた。

[0344] 翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147 μL/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100 μM DMSO溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μL/well(被験化合物最終濃度:100nM、DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、2)ポジティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μL/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))及び化合物Aを最終濃度3.3nM(この際のDMSOは最終濃度0.01%となるので無視できる量とする)、3)ネガティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μL/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、細胞を撒いたウェルに加えた。

[0345] 5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10%(v/v)ホルムアルデヒド水溶液(固定液)60 μLを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2%(v/v) Triton X-100(Sigma社)水溶液を60 μL各ウェルに分注し5分間室温で静置した。Triton X-100水溶液を全量除去し、60%(v/v)イ

ソプロパノール水溶液にOil Red O (Sigma社)を0.3% (w/v)になるように溶解した脂肪染色液60  $\mu$  Lを各ウェルに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60%(v/v)イソプロパノール水溶液60  $\mu$  Lを分注し除去することにより、各ウェルを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各ウェルに100  $\mu$  Lずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー (BIO-TEK INSTRUMENTS INC.)を用いて、550nmの吸光度 (ABS550)を測定し、Oil Red Oにより染色された量を測定した。ポジティブ対照群ABS550測定値を100%、ネガティブ対照群のABS550測定値を0として、被験化合物添加群の脂肪細胞分化度 (%)を算出した。

[0346] 結果を表7に示す。

(表7)

実施例	EC <sub>50</sub> (M)	E <sub>max</sub> (%)
19	9.3x10 <sup>-10</sup>	94
24	3.0x10 <sup>-10</sup>	87
28	1.3x10 <sup>-8</sup>	73
32	2.7x10 <sup>-10</sup>	91
35	1.4x10 <sup>-9</sup>	91
41	1.4x10 <sup>-9</sup>	92

[0347] 表7に示されるように、本発明の化合物は、インスリン感受性を増強した結果、脂肪細胞への分化を部分的に促進したと考えられ、抗糖尿病薬として有用である。

[0348] 試験例5: PPAR  $\gamma$  活性化作用/モジュレーター活性の測定

実施例中で用いたロシグリタゾン<sup>®</sup>は、市販されているPPAR  $\gamma$  活性化剤であり、米国特許第5,002,953号公報に記載された化合物であり、該公報の方法に従って製造することができる。

[0349] 化合物がPPAR  $\gamma$  を活性化させる能力 (以下、PPAR  $\gamma$  活性化作用/モジュレーター活性)を測定する方法として、Kliwerらの報告(Journal of Biological Chemistry, 19

95, vol.270(22), p.12953-12956)を参考にして、レポーターアッセイ法による試験を行った。詳細を以下に示す。

[0350] (1) GAL4-PPAR $\gamma$  キメラ受容体発現プラスミドの作成

Kliwerらの報告を参考に、酵母転写因子GAL4のDNA結合領域(アミノ末端部位147アミノ酸が相当する)にヒトPPAR $\gamma$ のリガンド結合領域(カルボキシ末端約300アミノ酸が相当する)を結合させた、GAL4-PPAR $\gamma$  受容体を発現する遺伝子を作成した。

[0351] ヒトPPAR $\gamma$  遺伝子の塩基配列は、遺伝子データベースGenBankにAccession番号X90563で記載されている。

[0352] (1-1) 細胞株HepG2からの総RNAの取得

大日本製薬株式会社から、細胞株HepG2(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション HB-8065)を購入し、培養面積75平方センチメートルの組織培養フラスコ(BDバイオサイエンセズ社製)に培養した。培地として、ダルベッコ改変イーグル培地(Gibco D-MEM、インビトロジェン株式会社製)に、ウシ胎児血清(ハイクロン社製)を体積比10%、抗生物質溶液[Antibiotic Antimycotic Solution, stabilized (100x), シグマ社製]を体積比1%、それぞれ添加したものをを用いた。

[0353] 炭酸ガスインキュベーター内で37°C、95%炭酸ガス下で3日間培養し、おおよそ半コンフルエントの状態に生育したところで、フラスコ内の培地を吸引して除き、氷冷しておいたリン酸緩衝生理食塩水(Gibco Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, インビトロジェン社製)を10ml添加して細胞を洗浄したのち同食塩水を吸引して除いた。その後フラスコ内の細胞に、7.5mlのトリゾール試薬(Gibco TRIZOL reagent, インビトロジェン社製)を添加しピペッティングを繰り返し、さらに室温で5分間ほど放置して、細胞を溶解させた。

[0354] この細胞溶解液を、トリゾール試薬の説明書に従いながら、イソプロピルアルコール沈殿などを行い、RNAの沈殿を得て、これを純水に溶解させ、約マイナス20°Cの冷凍庫に保存した。このときのRNA溶液は0.22mlあり、一部を取って純水で100倍希釈した試料の260nmにおける吸光度は0.562であった。吸光度1のとき39.5  $\mu$ g/mlのRNAが存在するとして計算し、総RNAの収量は、 $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488 \mu$ gとした。

。

[0355] (1-2) PPAR $\gamma$  リガンド結合領域のcDNAのクローニング

PPAR $\gamma$  リガンド結合領域のcDNAの逆転写ポリメラーゼチェーンリアクション法 (reverse transcript polymerase chain reaction, 以下RT-PCR) による増幅用プライマーとして、ヒトPPAR $\gamma$  の遺伝子配列を元に設計した、以下に示す2つのデオキシオリゴヌクレオチド(プライマーNo.3およびプライマーNo.4)を、Beckman Oligo 1000 (Beckman社製)を使用して化学合成した。

[0356] 先に得たHepG2総RNAを鋳型とし、上記のプライマーNo. 3およびNo. 4をプライマーとして、Ready-To-Go RT-PCR Beads (アマシャム・ファルマシア・バイオテック株式会社製)を用いたRT-PCR法によって、PPAR $\gamma$  のcDNAの増幅を行った。反応生成物を1.5%アガロース電気泳動にかけ、増幅した約900塩基対のバンドを切り出して精製し、プラスミドpCRII (インビトロジェン社製)にクローニングした。増幅されたDNA断片は、ヒトPPAR $\gamma$  のリガンド結合領域すなわち第175番から第475番までをコードする配列を含み、かつ5'側および3'側にそれぞれ制限酵素BamHI切断サイトおよび制限酵素HindIIIサイトが付加された、配列表の配列番号7に示したヌクレオチド配列を有していると考えられ、ヌクレオチド配列を確認して、配列番号7に示した配列を正しく含むプラスミドクローンを選択した。

[0357] (1-3) プラスミドpM-PPAR $\gamma$  の取得

次に、選択したプラスミドを制限酵素BamHI及びHindIIIで処理し、PPAR $\gamma$  リガンド結合領域の遺伝子を含む約900塩基対断片を得た。これを、酵母転写因子GAL4のDNA結合領域の遺伝子を有しているプラスミドpM (クローンテック社 (CLONTECH Laboratories, Inc.) 製) の、BamHI-HindIIIサイトに挿入してクローニングした。

[0358] 以上の操作によって得られたプラスミドpM-PPAR $\gamma$  は、その中に配列表の配列番号8に示したヌクレオチド配列を含んでおり、アミノ末端部に酵母転写因子GAL4のアミノ酸番号1番から147番までを含み、かつカルボキシ末端部にヒトPPAR $\gamma$  の第175番から475番および終始コドンを含む、配列表の配列番号9に示したアミノ酸配列を持つ、GAL4-PPAR $\gamma$  キメラ受容体を、哺乳細胞において発現し得る遺伝子である。

[0359] (2) PPAR $\gamma$  活性化能の測定

先に取得したプラスミドpM-PPAR $\gamma$ 、およびストラタジーン・クローニング・システム

ズ(STRATAGENE CLONING SYSTEMS)社から購入したプラスミドpFR-Lucについて、それぞれ1mLあたり1mgの濃度となるよう脱塩水に溶解した。

- [0360] サル腎由来細胞株COS-7(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション CRL-1651)を75平方センチメートル培養フラスコに播き、10%のウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地(以下、培地)を用いて、おおよそ80%コンフルエントになるまで、37°C、5%炭酸ガスの条件下で培養した。
- [0361] フラスコ当たり4.8マイクログラムのプラスミドpM-PPAR $\gamma$ と19.2 $\mu$ gのプラスミドpFR-Lucを用いて、Lipofectamine 2000トランスフェクション試薬(インビトロジェン社製)を使用して、COS-7細胞へのトランスフェクションを行い、一夜培養した。
- [0362] 翌日、細胞をトリプシン処置して回収し、75mL10%のウシ胎児血清を含むフェノール・レッド不含ダルベッコ改変イーグル培地で懸濁し、白色96穴プレート(コスター社製)を用意し、1ウェル当たり95 $\mu$ Lの用量で培地を用いて播き、一夜培養した。
- [0363] 被験化合物は30mM濃度でジメチルスルフォキシドに溶解した。ジメチルスルフォキシドで段階的に6倍ずつ希釈し、18nMまでの各濃度の化合物溶液を調製した。コントロール群用にはジメチルスルフォキシドを、ポジティブコントロール群用には30mM濃度でジメチルスルフォキシドに溶解したロジグリタゾンを用意した。これらを、培地を用いて150倍に希釈し、その5 $\mu$ Lを、細胞の成育しているウェルに添加した。細胞への披見化合物の処理濃度の範囲は10 $\mu$ M濃度から0.006nM濃度となる。添加後、一夜培養した。
- [0364] 翌日、培地を除き、Luc Lite (パーキンエルマー社)を添付文書に従い調製し、各ウェルに50マイクロリットルずつ添加した。約30分間攪拌し、Analyst (モレキュラー・デバイス社製)にかけ、各ウェルの発光量を0.5秒間測定し、ルシフェラーゼ活性とし、用量依存曲線を描いた。
- [0365] ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とするとき、被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値をEmax(%）、Emax/2の値を示す被験化合物の濃度をEC50として算出した。
- [0366] 得られた結果を表8に示す。

(表8)

---

実施例	EC <sub>50</sub> (microM)	E <sub>max</sub> (%)
17	0.0011	73.3
18	0.0073	75.6
28	0.0008	68.8
38	0.0151	84.8
41	0.0017	87.4

---

[0367] 表8に示す様に、本発明の化合物は、PPAR $\gamma$ 活性化作用／モジュレーター活性を有し、脂質代謝異常に基づく疾患、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、退行期骨粗鬆症、肥満若しくはガン等の治療薬又は予防薬として有用である。

[0368] 製剤例1:カプセル剤

実施例24の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

250mg

上記処方方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0369] 製剤例2:錠剤

実施例24の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

200mg

上記処方方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施

すことができる。

#### 産業上の利用可能性

[0370] 本発明の前記一般式(I)を有するアリール誘導体又はその薬理上許容される塩は、良好な血糖低下作用を有し、代謝性症候群、すなわち、糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症、神経障害等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus:GDM)、多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、炎症性疾患(例えば骨関節炎、疼痛、炎症性腸炎等)、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患(例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、橋本病、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、CREST症候群等)、膵炎、悪液質、癌(例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌)、白血病、肉腫(例えば、脂肪肉腫)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイの治療剤及び／又は予防剤として有用である。

#### 配列表フリーテキスト

[0371] 配列番号1:PCRプライマーS1

配列番号2:PCRプライマーAS1

配列番号3:PCRプライマーS2

配列番号4:PCRプライマーAS2

配列番号5:PCRセンスプライマー

配列番号6:PCRアンチセンスプライマー

配列番号7:合成ヒトPPAR $\gamma$ のcDNAのヌクレオチド配列



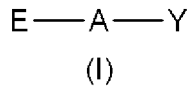
配列番号8: GAL4キメラPPAR $\gamma$ 受容体の遺伝子のヌクレオチド配列

配列番号9: GAL4キメラPPAR $\gamma$ 受容体のアミノ酸配列

## 請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



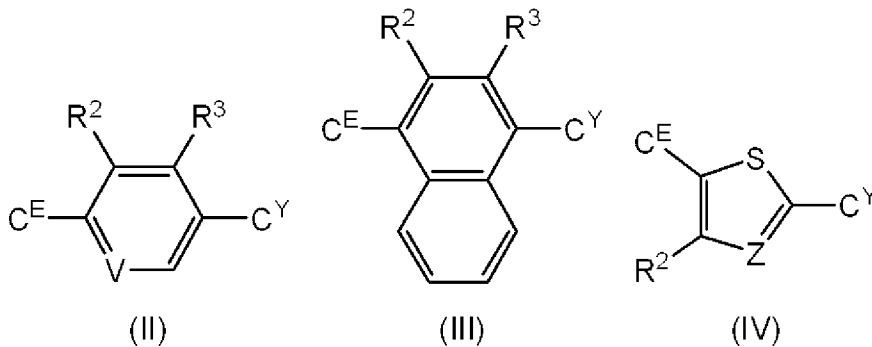
[式中、

Eは、式 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^1$ で表わされる基、式 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOR}^1$ で表わされる基、式 $-\text{CONHCH}_2\text{R}^1$ で表わされる基又は式 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^1$ で表わされる基

(式中、 $\text{R}^1$ は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール基又は置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示す。)を示し、

Aは、式(II)で表される基、式(III)で表される基又は式(IV)で表される基

[化2]



(式中、 $\text{R}^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基を示し、 $\text{R}^3$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基を示し、Vは、式 $=\text{CW}-$ で表わされる基又は窒素原子を示し(Wは、水素原子又は $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基を示す。)、Zは、式 $=\text{CH}-$ で表わされる基又は窒素原子を示し、 $\text{C}^E$ は一般式(I)のEに結合し、 $\text{C}^Y$ は一般式(I)のYに結合する。)を示し、

Yは、式 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ で表わされる基、式 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ で表わされる基、カルボキシル基又は水素原子

(式中、 $\text{R}^4$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール基又は置換基群aから選択される基で独立

に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示す。)を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基、ジ- ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基で1置換されている $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニルオキシ基、ピリジルオキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニルアミノ基、ピリジルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基及び $C_1-C_6$ アルキル基で独立に1乃至4個置換されていてもよい4-モルホリニル基からなる群を示す。]を有するアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [2] 請求項1において、Aが、式(II)で表される基であり、 $R^2$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、Vが、式=CH-で表わされる基、式=CCH<sub>3</sub>-で表わされる基又は窒素原子であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [3] 請求項2において、Eが、式-CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>1</sup>で表わされる基又は式-CH<sub>2</sub>CONHR<sup>1</sup>で表わされる基であり、Yが、式-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>で表わされる基であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [4] 請求項2又は3において、 $R^1$ が、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、ジ- ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基で1置換されている $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ピリジルオキシ基、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基及び $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基又はハロゲン原子及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基であり、 $R^5$ が、1乃至3個のハロゲン原子で置換されているフェニル基であるアリール誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [5] 請求項2において、Eが、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2-クロロ-4-メチルスルホニルアミノフェニルカルボニルアミノメチル基、2-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)フェニルカルボニルアミノメチル基、2-メトキシ

−4−アセトアミドフェニルカルボニルアミノメチル基、4−エチルカルボニルアミノ−2−メトキシフェニルカルボニルアミノメチル基、2−クロロ−4−イソプロポキシフェニルアミノカルボニルメチル基、2−メチル−4−(3−ピリジルオキシ)フェニルアミノカルボニルメチル基、2−クロロ−4−アセトアミドフェニルアミノカルボニルメチル基又は2−クロロ−4−エチルカルボニルアミノフェニルアミノカルボニルメチル基であるアリーール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[6] 請求項2又は5において、Yが、2, 4−ジクロロフェニルスルホニルアミノ基であるアリーール誘導体又はその薬理上許容される塩。

[7] 一般式(I)を有する化合物が、

2−クロロ−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2−メチルベンジル)−4−イソプロポキシベンズアミド、

2−クロロ−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−3−メチルベンジル)−4−イソプロポキシベンズアミド、

2−クロロ−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−4−イソプロポキシベンズアミド、

2−クロロ−N−[(5−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン−2−イル)メチル]−4−イソプロポキシベンズアミド、

2−クロロ−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−4−[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド、

N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−2−メチル−4−(ピリジン−3−イルオキシ)ベンズアミド、

4−(アセチルアミノ)−N−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}−2, 6−ジメチルベンジル)−2−メトキシベンズアミド、

2−(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)−N−[2−メチル−4−(ピリジン−3−イルオキシ)フェニル]アセトアミド、又は、

N−(3−クロロ−4−{[(4−{[(2, 4−ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)アセチル]アミノ})フェニル)プロパンアミド

である請求項1に記載のアリーール誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [8] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [9] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血糖を低下させるための請求項8に記載の医薬組成物。
- [10] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。
- [11] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。
- [12] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR $\gamma$ を活性化させるための請求項8に記載の医薬組成物。
- [13] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための請求項8に記載の医薬組成物。
- [14] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。
- [15] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。
- [16] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその

薬理上許容される塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。

- [17] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための請求項8に記載の医薬組成物。
- [18] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載されたアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR $\gamma$ 活性化剤／モジュレーター。
- [19] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載のアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。
- [20] 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である請求項19に記載の使用。
- [21] 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。
- [22] 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。
- [23] 医薬組成物がPPAR $\gamma$ を活性化させるための組成物である請求項19に記載の使用。
- [24] 医薬組成物が糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための組成物である請求項19に記載の使用。
- [25] 医薬組成物が代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。
- [26] 医薬組成物が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹

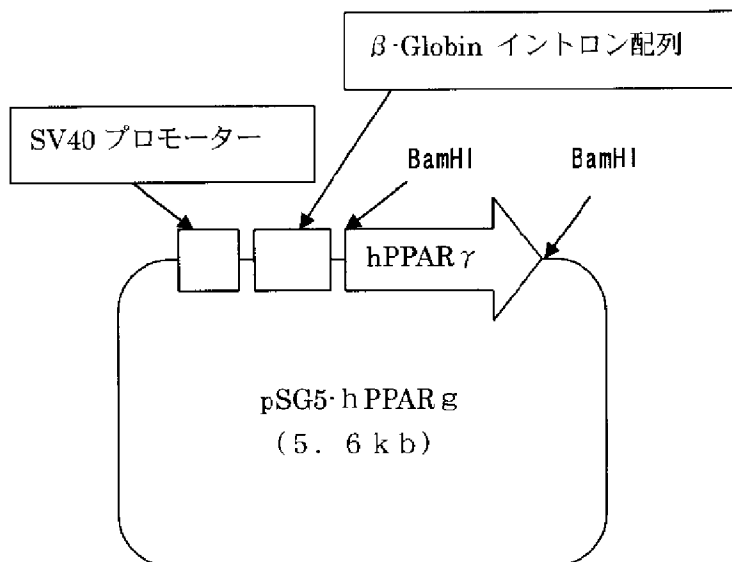
時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。

- [27] 医薬組成物が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。
- [28] 医薬組成物がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための組成物である請求項19に記載の使用。
- [29] 医薬組成物がPPAR $\gamma$ 活性化剤／モジュレーターであるための組成物である請求項19に記載の使用。
- [30] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法。
- [31] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、PPAR $\gamma$ を活性化させるための方法。
- [32] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための方法。
- [33] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項に記載のアリール誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法。
- [34] 疾病が糖尿病である請求項33に記載の方法。
- [35] 疾病がII型糖尿病である請求項33に記載の方法。

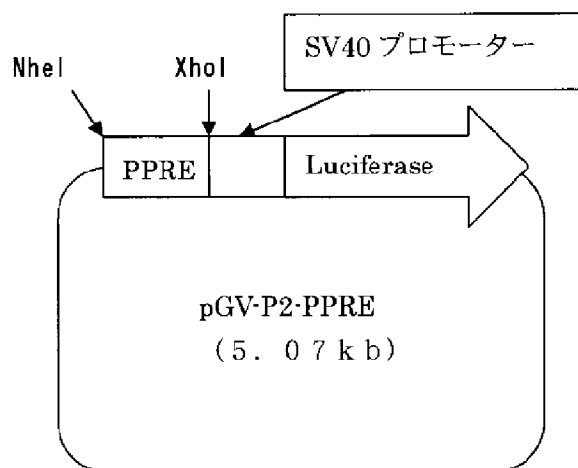
- [36] 疾病が代謝性症候群に起因する疾病である請求項33に記載の方法。
- [37] 疾病が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群である請求項33に記載の方法。
- [38] 疾病が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症である請求項33に記載の方法。
- [39] 疾病がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイである請求項33に記載の方法。
- [40] 温血動物がヒトである請求項30乃至39から選択されるいずれか一項に記載の方法。



[図1]



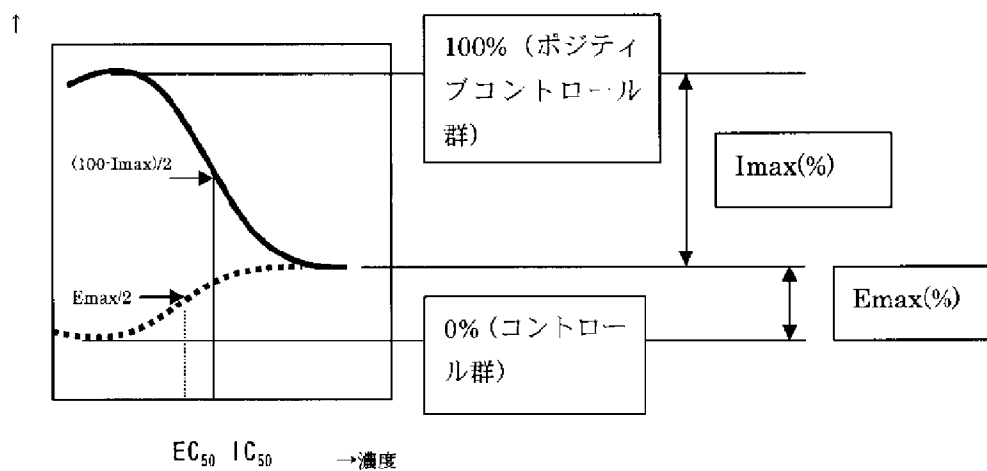
[図2]



[図3]

相対ルシフェラーゼ

活性値



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2008/056540

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

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)  
C07C235/46, A61K31/18, A61K31/381, A61K31/426, A61K31/455, A61K31/5375, A61P3/10, C07C235/52, C07C311/21, C07D213/82, C07D277/20, C07D277/56, C07D295/14, C07D333/38, C07D417/12

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2003/070691 A1 (Zaidan Hojin Osaka Industrial Promotion Organization), 28 August, 2003 (28.08.03), Examples 8, 10, 17, 18 (Family: none)	1, 2 3-29

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 25 April, 2008 (25.04.08)	Date of mailing of the international search report 13 May, 2008 (13.05.08)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/056540

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07C235/46(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,  
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, C07C235/52(2006.01)i, C07C311/21(2006.01)i,  
C07D213/82(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,  
C07D295/14(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/056540

**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.: 30-40  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 30 to 40 pertain to methods for treatment of the human body therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07C235/46, A61K31/18, A61K31/381, A61K31/426, A61K31/455, A61K31/5375, A61P3/10, C07C235/52, C07C311/21, C07D213/82, C07D277/20, C07D277/56, C07D295/14, C07D333/38, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2008年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2008年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 2003/070691 A1 (財団法人大阪産業振興機構) 2003.08.28, 実施例 8, 10, 17, 18 (ファミリーなし)	1, 2 3-29

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 25.04.2008	国際調査報告の発送日 13.05.2008
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 藤森 知郎	4H	9357
	電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

## 発明の属する分野の分類

C07C235/46(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,  
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, C07C235/52(2006.01)i, C07C311/21(2006.01)i,  
C07D213/82(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,  
C07D295/14(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

