

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5405303号  
(P5405303)

(45) 発行日 平成26年2月5日(2014.2.5)

(24) 登録日 平成25年11月8日(2013.11.8)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 207/48	(2006.01) C07D 207/48
A61P 29/00	(2006.01) A61P 29/00
A61P 25/04	(2006.01) A61P 25/04
A61P 25/06	(2006.01) A61P 25/06
A61P 3/10	(2006.01) A61P 3/10

請求項の数 18 (全 175 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-529606 (P2009-529606)
(86) (22) 出願日	平成19年9月27日 (2007.9.27)
(65) 公表番号	特表2010-504930 (P2010-504930A)
(43) 公表日	平成22年2月18日 (2010.2.18)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/008417
(87) 國際公開番号	W02008/040492
(87) 國際公開日	平成20年4月10日 (2008.4.10)
審査請求日	平成22年5月25日 (2010.5.25)
(31) 優先権主張番号	102006046743.4
(32) 優先日	平成18年9月29日 (2006.9.29)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ペシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒェ ン、ツイーグレルストラーゼ、6
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(72) 発明者	オーバーベルシュ・シュテファン ドイツ連邦共和国、52074 アーヘン 、ヴァイデンヴェーク、10
(72) 発明者	シュンク・シュテファン ドイツ連邦共和国、52070 アーヘン 、アウグастストラーゼ、9

最終頁に続く

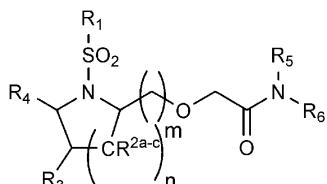
(54) 【発明の名称】置換されたスルホンアミド誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、一般式 I

## 【化 1】



10

{ 式中、

n は 0 , 1 , 2 又は 3 を示し、

m は 1 又は 2 を示し、

R<sup>1</sup> はアリール又はヘテロアリールを示し、

R<sup>2a-c</sup> 、 R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は H を示すか又は隣接の基 R<sup>2a-c</sup> 、 R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> と共に 5 - 又は 6 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であり、そしてモノ又はポリ置換されていよく、そして基 N 又は O から選ばれたヘテロ原子を有することができる；

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができず、この際この 4 - 8 員環は芳香族、飽和又は不飽和 4 - 1

20

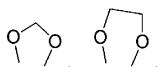
0員環と縮合していてよく、そして4-8員環及び/又は縮合された4-10員環は塩基性基によって置換されているか又はこれと縮合しており、そして別の塩基性基又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、=O、アラルキル又はアリールより成る群から選ばれた基によって置換されていてよいか、

又はR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒になって4-8員環を形成し、この環はN又はOより成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして塩基性又は非塩基性基によって置換されていてよく、更に塩基性又は非塩基性基置換基が別のヘテロ原子Nを介せずに4-8-員環と結合する場合、この別のヘテロ原子Nは付加的にC<sub>1-6</sub>-アルキル基、アリール-又はアラルキル-基によって置換されていてよい、

但し、その他に明記しない限り、上記C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、アラルキル、アリール及びヘテロアリールは置換されていないか、モノ又はポリ置換されていてよく、そして基C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルは置換されていないか又は1個以上の環成員がモノ置換されていてよい；

この際置換されたアリール-又はヘテロアリール基が、F、Cl、Br、I、CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NHアリール；N(アリール)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)アリール、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-フェニル、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>，

## 【化2】



C<sub>1-6</sub>-アルキル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ベンジルオキシ、フェノキシ、フェニル、ピリジル、アルキルアリール、チエニル又はフリルによってモノ又はポリ置換されていてよく、

置換されたシクロアルキル基又はアルキル基がF、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、=O、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル又はベンジルによって置換され、

塩基性基が、少なくとも1個の窒素原子をヘテロ原子として有する、場合により融合されたヘテロ環を示し、この際このヘテロ環は場合により1個以上の環成員がC<sub>1-6</sub>-アルキル、F、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(アリール)、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)(アリール)〔式中、このアリール基はF、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、OH又はOMeモノ又はポリ置換されていてよい。〕、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、ヘテロシクリル-、又はOHによってモノ置換されていてよく；

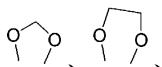
N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル；N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>によって置換されたアリール基、5-7-員の、少なくとも1個のN-ヘテロ原子を有するヘテロシクリルによって置換されたアリール-又はヘテロアリール基；

この際すべての上記塩基性基が、架橋する-O-、-NH-、-NH[(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]基、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)[-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]基、-O-[CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]基、-O-[-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]基、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル基を介して一般式Iで表わされる構造と結合することができ、そしてこの際架橋する-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖が場合により=O、F、Cl、Br、I、-CN、フェニル又はピリジニルによって置換され、そして残りの基それ自体がC<sub>1-6</sub>-アルキルによって置換されていてよい；

C<sub>1-6</sub>-アルキルN(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>又はC<sub>1-6</sub>-アルキルNH(C<sub>1-6</sub>-アルキル)を示し、

そして塩基性基が R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> から形成されたヘテロ環に縮合する場合、6 - 員の、飽和、不飽和又は芳香族、少なくとも 1 個の N - ヘテロ原子を有するヘテロ環を示し、非塩基性基が - C N、C<sub>1 - 6</sub> - アルキル（これは場合によりメトキシ又は C<sub>1 - 3</sub> - アルキルオキシによって置換されている。）；又はアリール、3 - 7 - 員の、少なくとも 1 個の酸素 - 又はイオウ原子を有するヘテロ環（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）、又は置換されていないか又は 1 個以上の環成員がモノ置換された C<sub>3 - 8</sub> - シクロアルキルを示し、この環成員は - O - 、 - O - [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>q</sub> - ] - 基、 - O - [ - ( C H<sub>2</sub> )<sub>q</sub> - O - ] - 基又は架橋する C<sub>1 - 3</sub> - アルキル基を介して一般式 I で表わされる構造と結合することができ、この場合 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>q</sub> - 鎖又はアルキル鎖はそれぞれ = O によって置換されていてよく、q = 1、2 又は 3 であり；そしてこの際アリール、3 - 7 - 員のヘテロ環及び C<sub>3 - 8</sub> - シクロアルキルの置換基は F、C l、B r、I、C N、N O<sub>2</sub>、アラルキル、S H、S - C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、O H、O - C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、O - C<sub>1 - 6</sub> アルキル - O H、C (= O) C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、C O<sub>2</sub> H、C H<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> - フェニル、C O<sub>2</sub> - C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、O C F<sub>3</sub>、C F<sub>3</sub>

### <sup>3</sup> 【化 3】



C<sub>1 - 6</sub> - アルキルから選ばれる。}

で表わされる置換されたスルホンアミド誘導体。

### 【請求項 2】

R<sup>1</sup> がフェニル、ナフチル、及びベンゾチオフェニルを示し、これらの基は置換されていないか、又は C<sub>1 - 3</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、B r、C l、F、I、C F<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、O H、S H、アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）によってモノ又はポリ置換されている、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

### 【請求項 3】

R<sup>1</sup> がフェニル又はナフチルを示し、メチル、メトキシ、C F<sub>3</sub> - 、C l、B r、及び / 又は F によって、場合によりモノ又はポリ置換されている、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

### 【請求項 4】

R<sup>2 a - c</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が H を示すか又は隣接の基 R<sup>2 a - c</sup>、R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> と共に芳香族環を形成し、この環はメチル、メトキシ、C F<sub>3</sub> - 、C l、B r 及び / 又は F によって、場合によりモノ又はポリ置換されている、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

### 【請求項 5】

( C R<sup>2 a - c</sup> )<sub>n</sub> - 基において、n = 1 又は 2 を示す、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

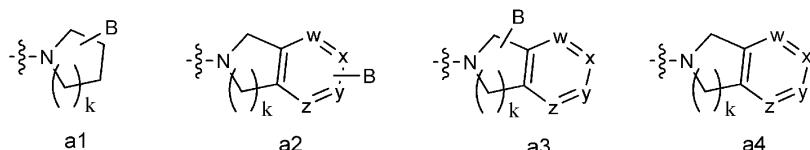
### 【請求項 6】

m = 1 である、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

### 【請求項 7】

・一般式 I 中の基 N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> が、式 a 1、a 2 又は a 3

### 【化 4】



{ 式中、

k = 0, 1, 2、又は 3、

基 w、x、y 及び z のうちの最大 2 個が同時に N であり、そして式 a 4 で表わされる環状

10

20

30

40

50

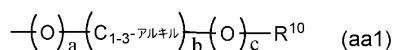
基中で w、 x、 y 及び z からなる基の少なくとも 1 個が N である条件下で、 w、 x、 y 及び z は相互に無関係に C H 又は N であり、そして

B は下記の基：

- N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> (式中、 R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は相互に無関係に H 又は C<sub>1-6</sub> - アルキルであることができる。)、及び

一般式 a a 1

【化 5】



[式中、 b が 0 である場合、 a 及び c は同時に 1 でないという条件下で、 a、 b 及び c は相互に無関係に 0 又は 1 であることができる； 10

架橋する C<sub>1-3</sub> - アルキルは = O によってモノ置換されていてよく；

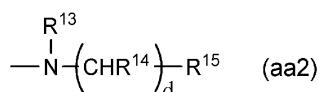
そして R<sup>10</sup> は 4 - 1 0 - 員の、芳香族、不飽和又は飽和の、単環状 - 又は多環状ヘテロシクリル基であり、この基は 1、2、3 又は 4 個の N - ヘテロ原子を有し、そして場合により O 及び N 又は S を更なるヘテロ原子として有することができ、そしてその際ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されているか、

あるいは R<sup>10</sup> は少なくとも 1 個の - N R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> - 基又は 5 - 又は 6 - 員の、単環状 N - 含有芳香族、飽和又は不飽和、1 又は 2 個の N - ヘテロ原子含有ヘテロ環によって置換されたアリール基であり、この際 R<sup>11</sup> 及び R<sup>12</sup> は相互に無関係に H 又は C<sub>1-6</sub> - アルキルであり、そして上記アリール基は場合により更に別の置換基を有することができるか、 20

あるいは

R<sup>10</sup> は一般式 a a 2

【化 6】



[式中、

d は 1、2、又は 3 であり、

R<sup>13</sup> は H 又は C<sub>1-3</sub> - アルキルであることができ、それぞれ鎖成員 d に関係なく R<sup>14</sup> は H、又は場合により置換されたフェニル、ナフチル又はピリジニルであってよく、この場合 d によって定義されたアルキル鎖の範囲内で、R<sup>14</sup> はたった一度だけ H でないことができ、そして R<sup>15</sup> は 5 - 7 - 員の、飽和又は不飽和、場合により 1 個以上の環成員がモノ置換されたヘテロシクリル基であり、このヘテロシクリル基は 1 又は 2 個の N - ヘテロ原子を有し、そして更なるヘテロ原子として O 又は S を有していてよい。]； 30

で表わされる基である。]

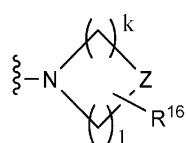
で表わされる基より成る群から選ばれる塩基性基である。}

で表わされる環状基を形成するか、

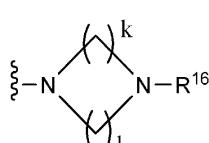
あるいは

b ) 一般式 I 中の基 N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> は、一般式 b 1 又は b 2 : 40

【化 7】



(b1)



(b2)

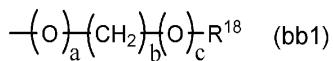
{式中、

k = 1 又は 2 であり、

l = 1、2、又は 3 であり、

Z は N R<sup>1~7</sup> 又は O であってよく、そして R<sup>1~7</sup> は H 又は C<sub>1~6</sub>-アルキルであり、そして R<sup>1~6</sup> は H 又は一般式 b<sub>b</sub> 1 :

【化 8】



[ 式中、

a 及び c は相互に無関係に 0 又は 1 であり、

b = 0、1、2、又は 3、但し b = 0 である場合、a 及び c は同時に 1 でなく、そしてこの際 b によって定義されたアルキル鎖において C H<sub>2</sub>-鎖成員は C (= O) によって置き換えられてよく、

R<sup>1~8</sup> は置換されていない、モノ又はポリ置換されているアリール又はヘテロアリールより成る群から選ばれ、この際上記ヘテロアリールは少なくとも 1 個の N - ヘテロ原子を有し、そして O 及び S を更なるヘテロ原子として有することができる；飽和又は不飽和 5-7-員のヘテロ環を示し、この際ヘテロ環は、N、O 及び S より成る群から選ばれた、少なくとも 1 個のヘテロ原子を有し、そして場合によりモノ置換されていてよいか又は複数の環成員がモノ置換されていてよい；

C<sub>1~6</sub>-アルキル（この基は、場合によりモノ又はポリ置換されている。）；C<sub>3~8</sub>-シクロアルキル（この基は、場合によりモノ置換されているか又は複数の環成員がモノ置換されている。）；

そして i ) c = 1 又は i i ) b = c = 0 及び a = 1 である場合を除いて、R<sup>1~8</sup> は - C N 、N R<sup>1~9</sup> R<sup>2~0</sup> より成る群から選ばれてもよく、式中、R<sup>1~9</sup> 及び R<sup>2~0</sup> は相互に無関係に H 又は C<sub>1~6</sub>-アルキルであってよいが、同時に H を示さない。] である。}

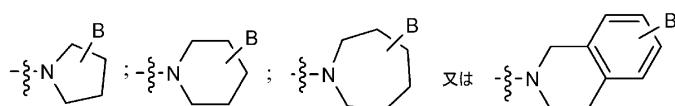
のうちの 1 つで表わされる環状基である、

請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 8】

- N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>-基によって形成された環状基が、次の群：

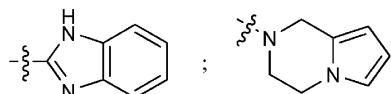
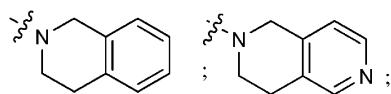
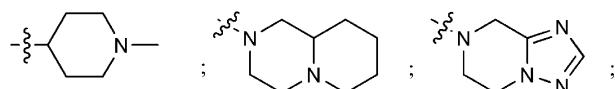
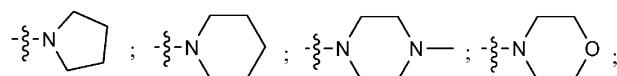
【化 9】



より成る群から選ばれ、

そして塩基性基が次の群：- N ( C<sub>1~6</sub>-アルキル ) ；一般式 ( a a 1 ) で表わされる基 [ 式中、R<sup>1~0</sup> は次の群 ]

【化 10】



( これらの基は置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよく、C<sub>1~6</sub>-アルキル、F、C<sub>1~6</sub> 又は Br によってモノ置換されていてよい。 )

10

20

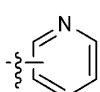
30

40

50

より成る群から選ばれるか、  
又は  $R^{1-0}$  は、

## 【化 1 1】



であり、この基は置換されていないか、又は  $C_{1-6}$  - アルキル、F、C1、Br、C<sub>1-6</sub> - アルコキシ、又はフェニルによってモノ又はポリ置換されていてよい；  
又は

$R^{1-0}$  は  $-N(C_{1-3}-\text{アルキル})_2$  によって置換されているフェニルを示すか、又は 10  
ピロリジニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイミダゾリルによって置換されたフェニルを  
示し、この際結合はフェニル及び置換基の環成員それぞれとで行われる；

又は

$R^{1-0}$  は一般式 (a a 2) で表わされる基 (式中、d = 1 又は 2 であり、 $R^{1-3}$  は H 又は  
メチルを示し、 $R^{1-4}$  はフェニル又はピリジニルを示し、そして  $R^{1-5}$  はモルホリニル又  
は 4 - メチルピペラジニルを示す。) を示す。]

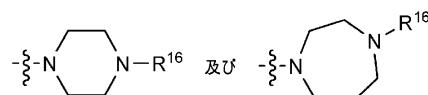
から選ばれるか

あるいは

- $N R^{5-} R^{6-}$  基によって形成された環状基が次の群：

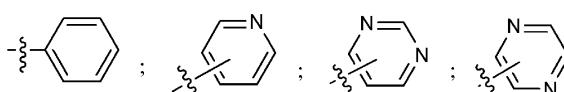
## 【化 1 2】

20

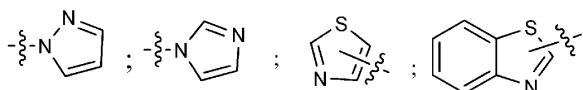
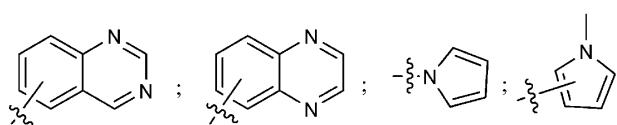
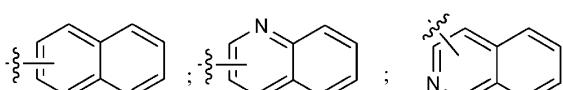


{ 式中、 $R^{1-6}$  は一般式 b b 1 で表わされる基であり、そして式 b b 1 (i) 中、a = 0  
、b = 1、2 又は 3、そして c = 0 又は (ii) a = 0、b = 1、2、又は 3、そして c  
= 0 である；そして  $R^{1-8}$  は次の群

## 【化 1 3】



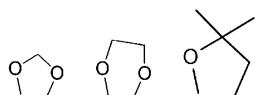
30



40

[ これらの基は置換されていないか、又は  $C_{1-3}$  - アルキル；  $C_{1-3}$  - アルコキシ；  
F、C1、Br、I；  $-CN$ ；  $CF_3$ ；  $N(C_{1-3}-\text{アルキル})_2$ 、 $NH(C_{1-3}-\text{アルキル})$ 、  
アリール基がモノ又はポリ置換されていてよい  $N(C_{1-3}-\text{アルキル})(\text{アリール})$ ； ベンジル又は

## 【化 1 4】



によってモノ又はポリ置換されていてよく、これらの置換基のすべては同様に、F、C1  
、Br、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> - アルキル； ピロリジニル、ピペリジニル、4 - メ

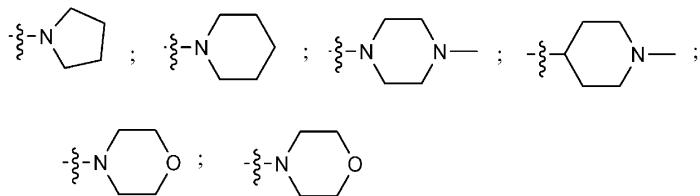
50

チルピペリジニル又はモルホリニルによってモノ又はポリ置換されていてよい。】

より成る群から選ばれるか、

又は  $R^{1-8}$  はヘテロシクリルであり、これは次の群：

【化 15】



10

(これらのヘテロシクリル基は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよい。)

より成る群から選ばれるか、

又は

$R^{1-8}$  はシクロペンチル、シクロヘキシル(これらの基は場合により 1 個以上の環成員がモノ置換されている。)、又は C<sub>1-3</sub>-アルキルである。 }

より成る群から選ばれる、

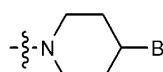
請求項 7 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 9】

- $N R^5 R^6$  - 基によって形成された環状基が、

【化 16】

20



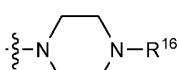
であり、塩基性基 B が一般式 (a a 1) で表わされる基(式中、i) a = b = c = 0、i i) a = c = 0、そして b = 1、i i i) a = b = 0、そして c = 1 又は i v) a = b = 1、そして c = 0 である。) であるか、又は塩基性基 B が一般式 (a a 2) で表わされる基(式中、d = 1 又は 2 であり、そして  $R^{1-4}$  は ピリジニル であり、そして  $R^{1-5}$  は モルホリニル である。) であるか、

又は

- $N R^5 R^6$  - 基によって形成された環状基

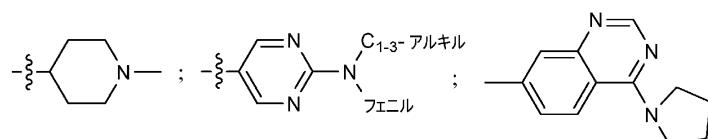
【化 17】

30



であり、そして  $R^{1-6}$  が一般式 b b 1 で表わされる基(式中、a = c = 0、そして b = 0、1 又は 2 である。) であり、そして  $R^{1-8}$  が、

【化 18】



(式中、フェニル基は、F、C 1、又は B r によってモノ置換されていてよい。)

40

から選ばれる、

請求項 7 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 10】

n が 0、1、2 又は 3 を示し、

m が 1 又は 2 を示し、

$R^1$  がアリール又はヘテロアリール(これらは置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

$R^{2-a-c}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が H を示すか、又は隣接の基  $R^{2-a-c}$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  と共に 5 - 又は 6 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であり、そしてモノ又はポリ置換されていよく、そして基 N 又は O から選ばれたヘテロ原子を有することができ、

50

$R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができない塩基性基によって置換されているか又は縮合しており、そして別の塩基性基又は  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル又は場合により置換されたフェニルより成る群から選ばれた基によって置換されていてよいか、

又は

$R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は N 又は O より成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして塩基性又は非塩基性基によって置換されていてよい、

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

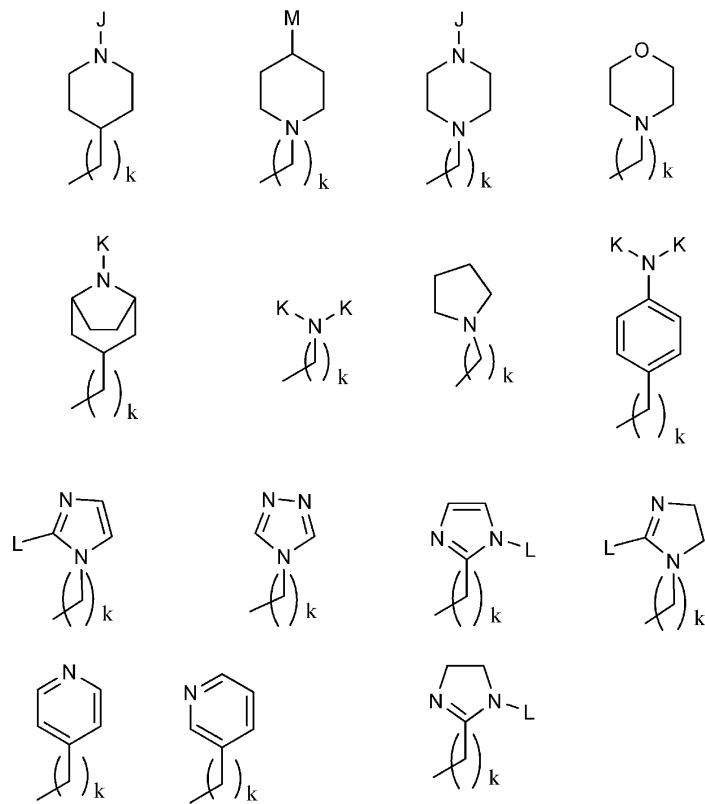
### 【請求項 11】

$R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができない、そして塩基性基によって置換されていてよいか、又は

$R^5$  及び  $R^6$  が一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は N 又は O より成る群から選ばれた、少なくとも 1 個の別のヘテロ原子を有し、そして アリール [ この基は置換されていないか、又は F、C1、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル（これらの基は置換されていないか、又は F、C1、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> - アルキルによってモノ又はポリ置換されている。）によってモノ又はポリ置換され、C<sub>1-3</sub> - アルキル鎖を介して一般式 I で表わされる構造と結合することができ、その場合そのアルキル鎖は = O によって置換されていてよい。 ]、C<sub>1-6</sub> - アルキル又はC<sub>1-3</sub> - アルキルオキシより成る群から選ばれた塩基性基又は非塩基性基によって置換されていてよい、

この際すべての場合、塩基性基が次の群：

### 【化 19】



(式中、

10

20

30

40

50

K が 0、1 又は 2 を示し、  
 L が H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルを示し、  
 K が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルを示し、  
 M が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル又は N(C<sub>1</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を示し、  
 J が 2 - 、3 - 又は 4 - ピリジル、フェニル、ピペリジル又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルを示す  
 。)

で表わされる基から選ばれる、

請求項 1 0 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 1 2】

基

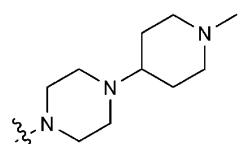
10

【化 2 0】



は、

【化 2 1】



20

を示す、請求項 1 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 1 3】

スルホンアミド誘導体が次の群：

## 【表1】

5	1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン	
6	1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
8	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
9	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	10
17	2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
19	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
20	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
22	1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
23	2-((1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	20
25	1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン	
26	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エタノン	
27	1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
28	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン	
31	1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	30
32	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
36	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
38	2-((2-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
39	1-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェ	40

- ニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン
- 42 **2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-[4-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 44 **1-[4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 46 **2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 51 **2-[2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン** 10
- 52 **2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]-エタノン**
- 53 **2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 54 **1-[4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 56 **2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(フェニル-ピペラジン-1-イル)]-エタノン**
- 57 **1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン** 20
- 58 **1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロビル)-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 59 **2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 62 **2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 63 **1-[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-アゼパン-1-イル]-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン** 30
- 64 **2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル]-エタノン**
- 65 **2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-エタノン**
- 66 **1-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 67 **1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼバン-1-イル)-2-[2-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン**

- 68 **1-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 69 **2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン**
- 72 **2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 77 **1-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン**
- 79 **1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン** 10
- 82 **2-[2-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン**
- 84 **2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 85 **2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 86 **2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン** 20
- 88 **2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン**
- 89 **2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エタノン**
- 90 **2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン**
- 91 **2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン**
- 92 **3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩** 30
- 93 **3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩**
- 94 **2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩**
- 95 **2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン**
- 96 **1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル**

	スルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 塩酸塩	
97	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
98	1-(4-(ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
99	1-(4-(ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	10
100	1-(4-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
101	tert-ブチル 4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシラート	
102	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
103	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	20
104	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
105	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルシクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
106	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	
107	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
108	2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
109	2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
110	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
111	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
112	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	

- 113 **2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ  
シ)-1-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 114 **2-((1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(1-  
メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩**
- 115 **2-((1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ  
シ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 116 **1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセ  
チル)ピペリジン-4-オン**
- 117 **1-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ  
-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン** 10
- 118 **1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルス  
ルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン**
- 119 **1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリイソプロピルフェ  
ニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン**
- 120 **2-((1-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピ  
ペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 121 **2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリ  
ジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン** 20
- 122 **2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビリジン-4-イル)  
ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 123 **2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリ  
ジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 124 **2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-  
イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン**
- 125 **2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-  
イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン**
- 126 **2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビリジン-4-イル)  
ピペラジン-1-イル)エタノン** 30
- 127 **(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ  
リン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 128 **2-((1-(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト  
キシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 129 **2-((1-(6-クロロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ  
シ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**
- 130 **1-(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホ  
ニル)ピペリジン-1-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**

- ニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 131 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(o-トリルオキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 133 (S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)  
 メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 134 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 135 (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 10  
 136 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-モルホリン-2-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン  
 137 2-((1-[ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル]ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 138 2-((1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 139 2-((1-(2-クロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩  
 140 (R)-2-((1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩 20  
 141 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩  
 142 (S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 144 1-(4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 145 1-(4-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 30  
 146 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
 147 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 148 2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 149 2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ

	シ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
150	2-((1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピ リジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
151	2-((1-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
152	(R)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1- メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
153	2-((1-(2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ シ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	10
154	2-((1-(7-クロロベンzo[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル) メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
155	2-((1-(4-メチルナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチ ルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
156	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,5-トリクロロフェニルス ルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
157	2-((1-(2-メチルナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチ ルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
158	2-((1-(5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ シ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	20
159	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(o-トリルスルホニル)ピペリ ジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
160	2-((1-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1- メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
161	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキ シ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
162	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1- メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	30
163	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1- メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
164	2-(2-(1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキ シ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
165	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ シ)-1-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン	
166	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ シ)-1-(4-(キノキサリン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	

- 167 (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 168 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 169 2-((1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 170 2-((1-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 171 2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 10
- 172 2-((1-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 173 2-((1-(2,3-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 174 2-((1-(4-メトキシナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 175 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(キノリン-8-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩 20
- 176 2-((1-(イソキノリン-5-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 177 (R)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩
- 178 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩
- 179 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩
- 180 (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 30
- 181 (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 182 (S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
- 183 (S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
- 184 (S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)

- メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 (S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 185 タノン
- (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩  
 186
- (S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
 187
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
 188
- (S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩  
 189
- (S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩  
 190
- 2-((1-(2-クロロナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩  
 191
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 192
- 1-(4-((5-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 197
- 1-(4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 198
- 1-(4-((2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 199
- 1-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 200
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
 201
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 202
- 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)エタノン  
 203
- 2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
 204
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(1H-
- 10
- 20
- 30

	ピロール[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)エタノン	
207	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-3-イル)モルホリン)エタノン	
208	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
210	2-((1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
211	1-(4-(3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
212	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
214	1-(4-((2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
215	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン	
217	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
219	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
220	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フェネチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
221	2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
222	2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]imidazo[1,2-a]オキソ-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
223	1-(2-((4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-((2-(メシチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	30
224	1-(2-(5-プロモピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
225	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
226	2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
227	2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(6-メトキシピリジン-3-イ	

	ル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
228	1-(2-((5-エチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
229	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
230	1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(ナフテン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
231	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
232	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
233	2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
234	1-(4-(4-ベンジルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
235	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(ナフテン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
236	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	20
237	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
238	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
240	1-(2-((4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(ナフテン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
242	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノン	
245	1-(4-(2-エトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	30
246	2-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
247	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
253	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
254	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)モルホリノ)エタノン	
266	2-((1-(4-(2-(ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
267	2-((1-(4-(2-(ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
268	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
269	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
270	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
271	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
272	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
273	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	20
274	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
275	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
276	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
277	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
278	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	30
279	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
280	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
281	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ジイソブロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	

- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン  
282
- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
283
- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
284
- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
285
- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
286 10
- 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
287
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
288
- 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
289
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
290 20
- 1-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン
- 2-((2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン  
292
- 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
295
- 1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
296
- 1-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン  
297 30
- 1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
305
- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
306
- 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルス  
307

	ルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
308	<b>2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
309	<b>2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
310	<b>2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
311	<b>1-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン</b>	10
312	<b>2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル</b>	
316	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
317	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
318	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
319	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	20
320	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
321	<b>1-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン</b>	
324	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
325	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン</b>	
326	<b>2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン</b>	30
328	<b>1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン</b>	
329	<b>1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン</b>	
330	<b>1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン</b>	

	1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
331	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
332	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
333	1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
335	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
336	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
337	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
340	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
341	1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
346	1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
347	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
348	1-(4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
349	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
350	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
351	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2,4,6-トリメチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
352	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
353	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
354	1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
355	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,4-ジメチル	

	フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
356	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
357	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
358	1-(4-(4-ブロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
359	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
360	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
362	1-(4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
363	1-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
369	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
373	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン	20
374	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-((S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
375	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
376	1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
378	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
381	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
382	1-(4-(4-ブロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
383	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2,4,6-トリメチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
384	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

385	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
386	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
387	1-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
388	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
389	1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
390	1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
393	1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
397	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
398	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
399	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
400	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
402	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
403	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
404	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
405	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
406	1-(4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
407	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
408	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベ	

	ンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
410	3-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル	
442	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
443	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
444	1-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
445	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
447	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
448	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
449	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
451	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
452	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
453	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
454	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
455	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
456	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	30
457	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
458	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
460	1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-	
461	フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
	1-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ	
462	-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-	
465	メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-	10
467	メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-	
468	(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
	1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メト	
469	キシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-	
474	(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェ	
475	ニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	1-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルス	
476	ルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)ピロ	20
478	リジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ	
479	リン-3-イル)メトキシ)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
	1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-	
480	イル)メトキシ)エタノン	
	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(トリフル	
481	オロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-1,4-ジ	
483	アゼパン-1-イル)エタノン	30
	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-(トリフル	
484	オロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
	1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジ	
485	クロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-	
487	ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
	1-(2-((5-エチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチ	
490		

	ルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
491	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
492	1-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
497	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	10
498	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
499	1-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
503	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
506	3-(4-(2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル	
509	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
511	1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
512	1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
513	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル	
514	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
516	1-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
517	1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
518	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
519	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)エタノン	
520	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
524	1-4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
526	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アセトアミド	
527	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
528	1-4-(ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
529	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
531	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル	
533	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
534	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
547	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	20
548	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)エタノン	
550	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
551	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
552	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
553	1-4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
554	1-4-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
558	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-フェノキシエチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
559	1-4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
560	1-4-(3-(ジメチルアミノ)プロビル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチ	

ルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン

**2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**

**2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルビペリジン-4-イル)メチル)ビペラジン-1-イル)エタノン**

564 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)エタノン

565 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルペ  
ペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

**2-((1-(2,6-ジクロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)エタノン**

567 2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルペ  
ペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

568 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)ピペラジン-2-イル)メトキシ)エタノン

**569 2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)エタノン**

**2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン**

**571 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン**

**572** 2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

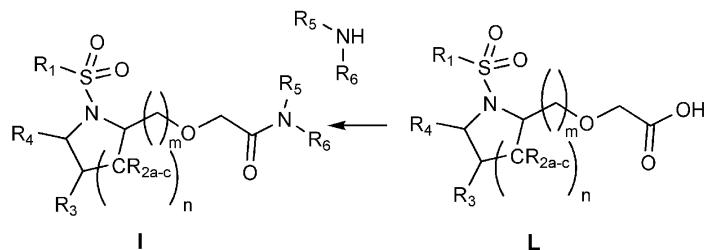
より成る群から選ばれる、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項1記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 14】

請求項1記載の、一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミド誘導体の製造にあたり

1

【化 2 2】



一般式 L で表わされるカルボン酸を、アミド形成で、第一又は第二アミンと、脱水剤、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム、酸化リンの存在下に、又は H O A t 又は H O B t 及び有機塩基の存在下に、有機溶剤中で反応させる、上記置換されたスルホニアミド誘導体の製造方法。

【請求項 15】

請求項1～13のいずれか1つに記載の、一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミ

10

30

30

40

ド誘導体の少なくとも 1 種、場合により適する助剤及び / 又は場合によりその他の有効物質を含有する医薬。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の、一般式 I で表わされる置換されたスルホンアミド誘導体の、痛みの治療用医薬の製造への使用。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の、一般式 I で表わされる置換されたスルホンアミド誘導体の、急性痛、内臓痛、又は慢性痛の治療用医薬の製造への使用。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の、一般式 I で表わされる置換されたスルホンアミド誘導体の偏頭痛、糖尿病、呼吸器系疾患、炎症性腸疾患、神経系疾患、皮膚炎症、リウマチ性疾患、敗血性ショック、再かん流症候群、肥満の治療用医薬又は血管形成阻害薬の製造への使用。 10

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本発明は、置換されたスルホンアミド誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬及び置換されたスルホンアミド誘導体の医薬の製造への使用に関する。

**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

プラジキニン 2 受容体 (B2R) の構成的発現に反して、プラジキニン 1 受容体 (B1R) はほとんどの組織でまったく発現しないか又はほんの弱くしか発現しない。にもかかわらず B1R の発現は種々の細胞で誘発される。たとえば 炎症反応の過程で、B1R の急速かつ著しい誘発が神経細胞、しかしまだ体皮細胞、たとえば線維芽細胞、内皮細胞、顆粒球、マクロファージ及びリンパ球で行われる。したがって、炎症反応の過程でしたががって B2R から B1R ドミニナンス (Dominanz) への変更が関与する細胞に生じる。サイトカインインターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子アルファ (TNF ) が、かなりこの B1R 上流調節 (Heraufregulation) に関与する (非特許文献 1 : Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847)。特異的リガンドでの活性化後、B1R- 発現細胞は引き続きそれ自体、炎症を促進するサイトカイン、たとえば IL-6 及び IL-8 を分泌することができる (非特許文献 2 : Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458)。このことが、別の炎症細胞、たとえば好中性顆粒球の内側移動 (Einwanderung) を引き起こす (非特許文献 3 : Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145)。このメカニズムを介して、プラジキニン-B1R- システムは疾患の慢性化に寄与することができる。これは多数の動物実験による研究によつて実証されている (非特許文献 4 : 概説 ; Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 及び非特許文献 5 : Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126)。ヒトにおいても、B1R の増加した発現はそれ自体、たとえば炎症性腸疾患を患う患者の罹患組織中の腸細胞及びマクロファージに現れるか (非特許文献 6 : Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) 又は多発性硬化症を患う患者の T リンパ球に現れるか (非特許文献 7 : Prat et al., Neurology. 1999;53, 2087-2092) あるいはプラジキニン-B2R-B1R システムの活性化は黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) による感染の過程でそれ自体現れる (非特許文献 8 : Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063)。黄色ブドウ球菌による感染は、敗血症性ショックを導く皮膚の表面の感染のような臨床症候群の原因となる。 30 40

**【0 0 0 3】**

記載された病態生理学的関係に基づけば、急性及び特に慢性的炎症性疾患での B1R アンタゴニストの使用に多大な治療可能性がある。これに、気道疾患 (気管支ぜんそく、アレルギー、COPD/慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症等)、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、CD/クローアン病等)、神経系疾患 (多発性硬化症、神経変性等)、皮膚炎症 (アトピー性皮膚炎、乾癬、細菌感染等) 及び 粘膜 (ベーチェット病、腎孟炎、前立腺炎等)、リウマチ性疾 50

患（関節リウマチ、変形性関節症等）、敗血症性ショック及び再かん流症候群（心筋梗塞後、卒中）が含まれる。

#### 【0004】

さらに、プラジキニン（受容体）-システムは血管形成の調節にも関与し（癌及び眼の黄斑変性の場合血管形成阻害剤としの可能性）、そしてB1R-ノックアウトマウスは特に高い脂肪食による肥満の誘発から守られる（非特許文献9：Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126）。したがって、B1R-アンタゴニストは肥満の治療にも適する。

#### 【0005】

B1R-アンタゴニストは特に痛み、特に炎症性痛及び神経障害性痛の治療（非特許文献10：Calixto et al., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16）、この際特に糖尿病性神経障害の治療（非特許文献11：Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143）に適する。さらに片頭痛の治療に適する。

#### 【0006】

しかし、B1R-モジュレータの開発に際して、ヒト-B1R-受容体とラット-B1R-受容体は、ヒト受容体に良好なB1R-モジュレータである多くの化合物が、ラット-受容体に対して親和性をほんの僅かしか示さないか又はまったく示さないほどに著しく異なるということが問題となる。これは動物薬理研究をさらに困難にする。というのは多くの研究が通常ラットで実施されるからである。しかし有効性がラット-受容体に全くないならば、作用も副作用もラットで調べられないはずである。これはすでに、ヒトB1-受容体を持ったトランスジェニック動物が動物薬理研究のために生み出されていることに結びつく（非特許文献12：Hess et al., Biol. Chem. 2006; 387(2):195-201）。しかしトランスジェニック動物を用いる実験は、未処理動物（unveränderten Tieren）用いる実験に比べて高価である。しかし医薬の開発において、ラットでの長期毒性検査はまさに標準的試験に含まれてけれども、受容体で活性がない場合意味がないので、このような化合物の開発は安全性検査のための重要な確立された機器がない。したがって新規のB1R-モジュレータが必要である。この際、ラット-受容体及びヒト受容体に結合するB1R-モジュレータが特に望まれる。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0007】

【非特許文献1】Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847

【非特許文献2】Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458

【非特許文献3】Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145

【非特許文献4】概説；Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77

【非特許文献5】Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126

【非特許文献6】Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366

【非特許文献7】Pratet al., Neurology. 1999;53,2087-2092

【非特許文献8】Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063

【非特許文献9】Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126

【非特許文献10】Calixto et al., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16

【非特許文献11】Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143

【非特許文献12】Hess et al., Biol. Chem. 2006; 387(2):195-201

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

したがって、本発明の課題は、特に医薬中の、好ましくは少なくとも部分的にB1R-受容体によって媒介される障害又は疾患の治療用医薬中の薬理学的有効物質として適する、新規化合物を提供することにある。

#### 【0009】

10

20

30

40

50

この課題は、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体によって解決される。

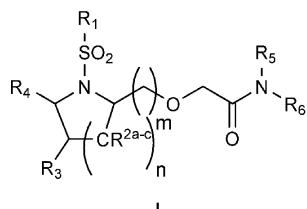
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の対象は、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、一般式I

【0011】

【化1】



10

{式中、

n は0、1、2 又は 3を示し、

m は 1 又は 2を示し、

R<sup>1</sup> は アリール 又は ヘテロアリールを示し、

R<sup>2a-c</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は H を示すか又は隣接の基 R<sup>2a-c</sup>、R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> と共に5 - 又は 6員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であり、そしてモノ又はポリ置換されていくよく、そして基N 又は 0から選ばれたヘテロ原子を有することができる；

20

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒に4-8員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができず、この際この4-8員環は芳香族、飽和又は不飽和4-10員環と縮合していくよく、そして4-8員環 及び / 又は 縮合された4-10員環は塩基性基によって置換されているか又はこれと縮合しており、そして別の塩基性基 又は C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、=O、アラルキル 又は アリールより成る群から選ばれた基によって置換されていてよい、

又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒に4-8員環を形成し、この環はN 又は 0より成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして塩基性又は非塩基性基によって置換されていてよく、更に塩基性又は非塩基性基置換基が別のヘテロ原子N を介せずに4-8-員環と結合する場合、この別のヘテロ原子Nは 付加的にC<sub>1-6</sub>- アルキル基、アリール- 又は アラルキル-基によって置換されていてよい、

30

又は

R<sup>5</sup> はH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール又はアラルキルを示し、そして

R<sup>6</sup> はアリール 又は C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル；又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したアリール基 又は C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルを示し、この際アリール基及び C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル環は5-10-員の、場合により1種以上のヘテロ原子を含む、飽和又は不飽和の環と縮合していくよく、そしてアリール- 又は C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル環は それぞれ塩基性基によって置換されているか 又は 場合により 塩基性基との置換は架橋する C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖で行われるか、

40

又は R<sup>5</sup> はH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール又はアラルキルを示し、そして R<sup>6</sup> はC<sub>4-8</sub>-ヘテロシクリル；又はC<sub>1-4</sub>-アルキル鎖を介して結合したC<sub>4-8</sub>-ヘテロシクリル基を示し、この際このヘテロシクリル環は1又は2個の環成員が塩基性又は非塩基性基によって置換されていてよい、

又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は相互に無関係に H、アラルキル 又は 分枝状又は非分枝状、場合によりモノ又はポリ置換された C<sub>1-10</sub>-アルキル基を示し、この基は1 ~ 3個の窒素原子を有し、この場合 R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒にHを示さない、

又は

R<sup>5</sup> はH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アラルキル又はアリールを示し、そして

50

$R^6$  は場合により  $C_{1\sim 4}$ -アルキル基を介して結合した塩基性ヘテロアリール基（この基はモノ又はポリ置換されていてよい。）を示し、この際 $C_{1\sim 4}$ -アルキル鎖は塩基性基によつて置換されていてよい；

但しその他に明記しない限り、上記基の  $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ、アラルキル、アリール 及びヘテロアリールは置換されていないか、モノ又はポリ置換されていてよく、そして基  $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルは置換されていないか又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよい。}

で表わされる置換されたスルホンアミド誘導体である。

#### 【0012】

用語 “ $C_{1\sim 3}$ -アルキル”、“ $C_{1\sim 6}$ -アルキル”及び“ $C_{1\sim 10}$ -アルキル”は本発明の範囲において 1 ~ 3 個の C - 原子 又は 1 ~ 6 個の C - 原子又は 1 ~ 10 個の C - 原子を有する非環状の飽和又は 不飽和炭化水素基を含み、これらは分枝状- 又は 直鎖状であり、そして 置換されていないか 又は モノ又はポリ置換されていてよい。すなわち $C_{1\sim 3}$ -アルカニル、 $C_{2\sim 3}$ -アルケニル及び $C_{2\sim 3}$ -アルキニル又は $C_{1\sim 6}$ -アルカニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル及び $C_{2\sim 6}$ -アルキニル又は $C_{1\sim 10}$ -アルカニル、 $C_{2\sim 10}$ -アルケニル及び $C_{2\sim 10}$ -アルキニルである。その際、アルケニルは少なくとも 1 個の C - C - 二重結合及び アルキニルは少なくとも 1 個の C - C - 三重結合を有する。メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、ヘプタニル、オクタニル、ノナニル、デシル、エチレニル（ビニル）、エチニル、プロペニル (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、プロピニル (-CH-C CH、-C C-CH<sub>3</sub>)、ブテニル、ブチニル、ベンテニル、ベンチニル、ヘキセニル及びヘキシニルを含む群から選ばれるのが好ましい。メチル、エチル、n-プロピル 及びイソ-プロピルが特に好ましい。

#### 【0013】

用語 “シクロアルキル” 又は “ $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル” は、本発明の目的に対して 3、4、5、6、7 又は 8 個の炭素原子を有する環状炭化水素を示し、この際炭化水素は飽和又は不飽和（しかし芳香族でない）であり、置換されていないか 又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよい。 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルより成る群から選ばれるのが好ましい。

#### 【0014】

用語 “ヘテロシクリル” は本願発明の範囲において単環状- 又は多環状有機基を意味し、この基中に N、O 及び S より成る群から選ばれた、少なくとも 1 個の 環 ヘテロ原子又は 2、3、4 又は 5 個の同一又は 異なるヘテロ原子を有する。各ヘテロシクリル基は、置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されて存在する。飽和及び不飽和ヘテロシクリルとは、特に、N、O 及び S より成る群から選ばれた、少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する単環状 5- 又は 6-員化合物を意味し、この際 これらの化合物と同様に少なくとも 1 個の ヘテロ原子を有することができる、別の 5- 又は 6-員、飽和、不飽和 又は芳香族の環は縮合していてよい。たとえば上記単環状 5- 又は 6-員化合物のベンゾ- 又は ピリジノ-縮合同族体である。好ましくは飽和又は不飽和ヘテロシクリル基は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニル、ジオキソラニル、インドリニル、イソインドリニル、又は

#### 【0015】

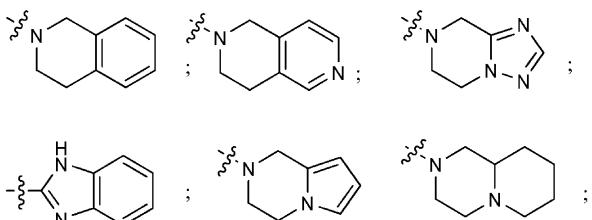
10

20

30

40

## 【化2】



より成る群から選ばれる。

## 【0016】

その他に明記しない限り、ヘテロシクリル基による置換は、ヘテロシクリル基のそれぞれの任意の位置を介して行うことができる。

## 【0017】

用語“アリール”は 本発明の範囲内において 芳香族 炭化水素、特に フェニル類及びナフチル類を示す。アリール基は別の飽和、(一部) 不飽和 又は 芳香族環系と縮合していくてもよい。各アリール基は置換されていないか、又は モノ又はポリ置換されて存在し、この際アリール置換は同一か又は異なっていてよく、そしてそれ各自由の、そして可能な、アリールの位置にあることができる。アリールはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル(これらの基はそれ各自由置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されていてよい。)を含む群から選ばれるのが好ましい。

## 【0018】

用語“ヘテロアリール”は “芳香族ヘテロシクリル”と同一であり、そして少なくとも1個、場合によりまた2、3、4又は5個のヘテロ原子を有する5-、6-又は7-員の環状芳香族基を示し、この場合そのヘテロ原子は 同一か又は異なり、そしてこのヘテロ環は置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されていてよい。ヘテロ環が置換されている場合、置換基は同一か又は異なり、ヘテロアリールのそれ各自由の及び可能な位置にあることができる。このヘテロ環は二- 又は 多環状系の一部であってもよく、この場合全体で7-員よりも大きくてよく、好ましくは 14-員までであることができる。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素及びイオウである。ヘテロアリール基は、ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、ブリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル 又は オキサジアゾリルを含む選ばれるのが好ましい。この際、一般式Iで表わされる化合物との結合は、ヘテロアリール基の各々の任意の、及び可能な環成員で行うことができる。特に好ましくはピリジルである。

## 【0019】

用語“C<sub>1-3</sub>-アルキルを介して結合したアリール 又は ヘテロアリール”は、本願発明の目的に対して、C<sub>1-3</sub>-アルキル 及びアリール 又はヘテロアリールが上記に定義された通りの意味を有し、そしてアリール- 又はヘテロアリール-基 がC<sub>1-3</sub>-アルキル-基を介して一般式Iで表わされる化合物と結合することを意味する。本発明の範囲内において、フェニル、ベンジル及びフェネチルが特に好ましい。

## 【0020】

用語“アラルキル”は、アリール基によって置換されたアルキル基を示す。好ましくはアラルキル基はベンジル、フェニルエチル及び フェニルプロピルより成る群から選ばれる。

## 【0021】

“アルキル”及び“シクロアルキル”に関連して、概念“置換された”とは、本発明

10

20

30

40

50

の範囲内において、水素基がF、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、=O、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル 又は ベンジルによって置換されていることを意味し、この際ポリ置換された基とは、異なる又は同一の原子で、たとえばジ又はトリ置換されている基を意味し、たとえばCF<sub>3</sub> 又は -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>の場合のように、同一C-原子でトリ置換された基を、又はたとえば -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>の場合のように、異なる位置でトリ置換されている基を示す。ポリ置換は、同一又は異なる置換基で行われてよい。

## 【0022】

10

“飽和又は不飽和ヘテロシクリル”に関連して、概念“置換された”とは、本発明の範囲内において、1個以上の環成員の水素基がF、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、=O、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル 又は ベンジルによって置換されていることを示す。特にN-ヘテロ原子と結合する水素をC<sub>1-6</sub>-アルキル-基によって置換することができる。

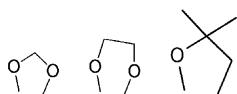
## 【0023】

“アリール”及び“ヘテロアリール”又は“芳香族ヘテロシクリル”に関して、本発明の範囲において“モノ又はポリ置換された”とは、環系の1個以上の水素原子がF、Cl、Br、I、CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NHアリール；N(アリール)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)アリール、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-アルキル、NHCOC<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-フェニル、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、

20

## 【0024】

## 【化3】



30

C<sub>1-6</sub>-アルキル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ベンジルオキシ、フェノキシ、フェニル、ピリジル、アルキルアリール、特にベンジル、チエニル 又は フリルによって、1種類の又は場合により種々の原子でモノ又はポリ、たとえばジ-、トリ- 又はテトラ- 置換されていることを意味する（この場合、置換基は場合によりそれ自体が置換されていてよい）。その際ポリ置換は、同一の置換基又は異なる置換基によって行われる。その際“アリール”及び“ヘテロアリール”に関して、好ましい置換基は-F、-Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub> 又は OCH<sub>3</sub>である。

## 【0025】

本発明の範囲内で、式中、使用される記号

## 【0026】

40

## 【化4】



は、対応する基がそれぞれ、上位の一般構造と結合することを表わす。この記号は、特定の位置での具体的な結合を示すことなく、環状又は多環状、たとえば芳香族又は融合された芳香族基に配置される。したがってこれは、環状又は多環状基のすべての位置での結合を包含しなければならないことを意味する。

## 【0027】

生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩なる概念は本発明の範囲において、それぞれの有効物質と無機酸又は有機酸との塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及

50

び／又は哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得ることを意味する。その塩酸塩が特に好ましい。生理学的に許容し得る酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、グルタミン酸、1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ1<sup>1</sup><sup>6</sup>-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オン（サッカリン酸）、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサン-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-、3- 又は 4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル-安息香酸、-リポン酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸及び／又は又はアスパラギン酸である。クエン酸及び塩酸が特に好ましい。

#### 【0028】

本発明の範囲内において、塩基性基とはプロトンの吸収下に反応することができる基を意味する。特にそれは、少なくとも1個の、プロトン化しうる窒素を有する基を意味する。

10

#### 【0029】

塩基性基は、特に少なくとも1個の窒素原子をヘテロ原子として有する、場合により融合されたヘテロ環を示すことができる。この場合、このヘテロ環は場合により1個以上の環成員がC<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、ヘテロシクリル-、OH、F、Cl、Br、J、-CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(アリール)、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)(アリール)[式中、このアミノ基に結合するアリール基はF、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、OH又はOMeによってモノ又はポリ置換されていてよい。]によってモノ置換されていてよい。このような塩基性基として挙げられるヘテロ環の例は、ピペリジン、ピロリジン、アゼパン、アゼチジン、アゾカン、ピラジン、ピリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、1,2,4-トリアゾール、ジアゼパン、ピリミジン、イミダゾリン、ピペラジン、モルホリン、キナゾリン又はキノキサリンである。本発明の範囲のその他の塩基性基は、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NHC<sub>1-6</sub>-アルキル；N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>によって置換されたアリール基、特にフェニル又はナフチル、5-7-員の、少なくとも1個のN-ヘテロ原子を有するヘテロシクリル、特にピロリンジル、ピペリンジニル、4-メチルピペリジニル又はモルホリニル、置換されたアリール-又はヘテロアリール基、特にフェニル、ナフチル、ピリジニルである。すべての上記塩基性基は、架橋する-O-、-NH-、-NH[(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]-基、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)[-(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]-基、-O-[(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-]-基、-O-[ -(-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-]-基(式中、それぞれp=1、2又は3)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル基を介して一般式Iで表わされる構造と結合することができる。架橋する鎖は末端のO-又はN-原子を有し、したがってこれが塩基性基と又は塩基性基が結合しうる構造と結合することができる。架橋する-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖は、場合により、=O、F、Cl、Br、J、-CN、フェニル又はピリジニルによって置換されていてよい。本発明の範囲内の塩基性基のその他の例は、C<sub>1-6</sub>-アルキルN(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>又はC<sub>1-6</sub>-アルキルNH(C<sub>1-6</sub>-アルキル)である。塩基性基がR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>から形成されたヘテロ環と縮合する場合、これは6-員の、飽和、不飽和又は芳香族、少なくとも1個のN-ヘテロ原子を有するヘテロ環を示し、好ましくはピリジン又はチアゾールを示す。

20

#### 【0030】

特に、塩基性基とは、ピリジル-、ピロリル-、イミダゾリル-、ピリミジニル-又はピペラジニル基も意味し、これらはそれぞれC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合することができる。

30

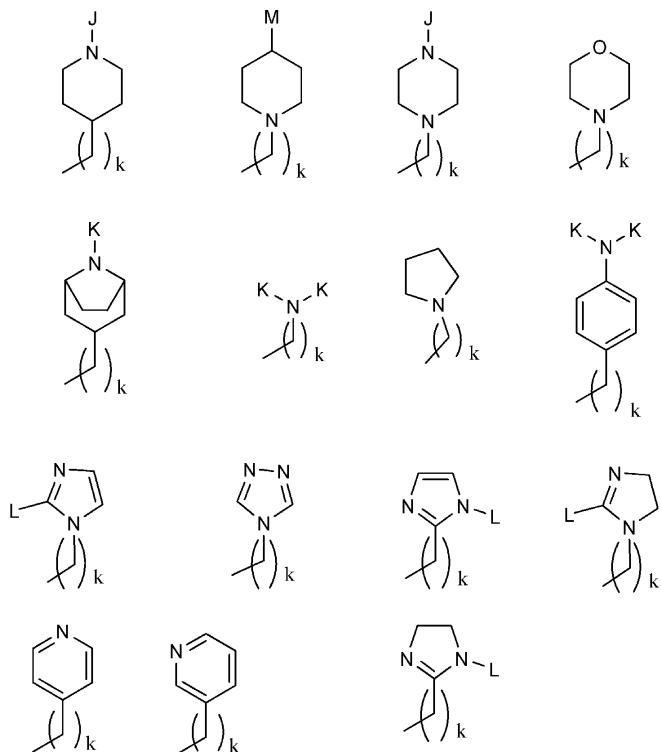
#### 【0031】

塩基性基のその他の例は下記の構造を有する基である：

#### 【0032】

40

## 【化5】



{式中、

k は 0、1 又は 2 を示し、

L は H 又は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、K は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、M は C<sub>1-6</sub>-アルキル 又は N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示し、J は 2-、3- 又は 4-ピリジル、フェニル、ピペリジル 又は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示す。}

## 【0033】

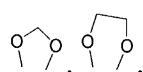
塩基性基のその他の例及び / 又は 好ましい実施態様は、好ましい本発明の物質の下記記載から明らかである。

## 【0034】

非塩基性基とは、塩基性性質を有しない基を意味する。特にこれらはプロトン化しうる窒素を有しない基を意味する。このような非塩基性基の例は、-CN、C<sub>1-6</sub>-アルキル(これらは、場合によりメトキシ又はC<sub>1-3</sub>-アルキルオキシによって置換されている。);又はアリール、ヘテロアリール、3-7-員の、少なくとも1個の酸素-又はイオウ原子を有するヘテロ環、特にテトラヒドロピラン又はチオフェン(これらは、それぞれ置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されている)である。その他の例は、置換されていないか又は1個以上の環成員がモノ置換されたC<sub>3-8</sub>-シクロアルキルである:上記非塩基性基は、-O-、-O-[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>]- 又は -[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>]-O-基、-O-[ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-]-基又は架橋するC<sub>1-3</sub>-アルキル基を介して一般式Iで表わされる構造と結合することができ、この場合 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-鎖又はアルキル鎖はそれぞれ=Oによって置換されていてよく、そしてq = 1, 2 又は 3 である。非塩基性基 アリール、ヘテロアリール、3-7-員のヘテロ環及びC<sub>3-8</sub>-シクロアルキルの置換基は、好ましくは、F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, アラルキル, SH, S-C<sub>1-6</sub>-アルキル, OH, O-C<sub>1-6</sub>-アルキル, O-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH, C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-フェニル, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,

## 【0035】

## 【化6】

C<sub>1-6</sub>-アルキルから選ばれる。

10

20

30

40

50

## 【0036】

アリール、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル（これらは、それぞれ 置換されていないか、又は 上述したように置換されている。）より成る群から選ばれた基が好ましい。これらは  $C_{1\sim 3}$ -アルキル鎖を介して一般式Iで表わされる構造と結合することができ、この際その アルキル鎖は =Oによって置換されていてよい。更に、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル（これは、場合によりメトキシによって置換されている。）； $C_{1\sim 3}$ -アルキルオキシが好ましい。

## 【0037】

本発明の好ましい実施態様において、 $R^6$  に関連する $C_{4\sim 8}$ -ヘテロシクリル は、飽和又は不飽和、4-8-員の環状基（この基は1, 2, 3, 4 又は 5個の同一又は異なるヘテロ原子を環系中にを有することができる。）を示し、この際ヘテロ原子は好ましくは基N、O及びSから選ばれ、そしてこの際 式Iで表わされる一般基本構造とヘテロシクリル基の結合及びそれぞれ任意の環成員での塩基性又は非塩基性基の、場合により存在する置換が存在することができる。この場合 $C_{4\sim 8}$ -ヘテロシクリル基は、ピペリジニル、2,6-ジメチルピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロフラニルより成る群から選ばれるのが好ましい。

10

## 【0038】

本発明のその他の好ましい実施態様において、 $R^6$  に関連する塩基性ヘテロアリール基は、5-10員の、縮合された又は縮合されていないヘテロ原子含有基を示し、この基はヘテロ原子として少なくとも 1 個の窒素原子を有し、そしてこの場合式Iで表わされる一般基本構造とヘテロアリール基の結合又は架橋する $C_{1\sim 4}$ -アルキル基とヘテロアリール基の結合 及びヘテロアリールのそれぞれ任意の環成員で、場合により存在する置換が存在することができる。塩基性ヘテロアリールがピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル 及びキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニルであるのが好ましい。

20

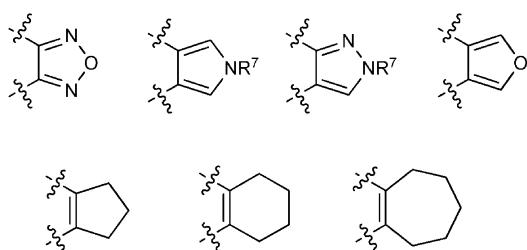
## 【0039】

本発明のその他の好ましい実施態様において、 $R^6$  に関連して、アリール基と縮合した5-10員の、芳香族又は不飽和、場合により 1種以上のヘテロ原子を有する環は、次の群から選ばれる環を示す：

## 【0040】

30

## 【化7】



（式中、 $R^7$  はH 又は  $C_{1\sim 6}$ -アルキルを示す。）

本発明のその他の好ましい実施態様において、 $R^6$  に関連して、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル環と縮合した 5-10員の、飽和又は不飽和、場合により 1種以上のヘテロ原子を有する環は次の群：

40

フェニル、ピリジニル、シクロペンタン、シクロヘキサン 又はシクロヘプタン，から選ばれる。

## 【0041】

本発明のその他の好ましい実施態様において、 $R^5$  及び $R^6$  によって形成された4-8員の環と縮合する、芳香族、不飽和又は飽和の 4-10員環は、 $C_{4\sim 10}$ -シクロアルカン、 $C_{4\sim 10}$ -シクロアルケン 又は  $C_{6\sim 10}$ -芳香族化合物及び 6-員のヘテロ芳香族化合物より成る群から選ばれる。

## 【0042】

50

本発明の範囲内において、置換されたスルホンアミド誘導体は、一般式I { 式中、R<sup>1</sup> がフェニル又はベンゾチオフェニル、特にフェニルを示し、これらは置換されていないか、又はC<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、Cl、F、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、SH、アリール又はヘテロアリール(これらは、それぞれ置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されている。)によってモノ又はポリ置換されている。} であるのが好ましい。

#### 【0043】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体中、R<sup>1</sup> がフェニル、ナフチル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾチアゾリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル及びジベンゾチオフェニル、好ましくはフェニル、ナフチル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、チオフェニル、ピリジニル、イミダゾチアゾリル、及びジベンゾフラニル、特に好ましくはフェニル、ナフチル、及びベンゾチオフェニルを示し、この際これらの基のすべては置換されていないか、又は好ましくはC<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、Br、Cl、F、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、SH、アリール又はヘテロアリール(これらは、それ respective て置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されている。)によってモノ又はポリ置換されていてよい。

#### 【0044】

本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の別の好ましい実施態様において、R<sup>1</sup> はフェニル又はナフチル、特にフェニルを示し、これらの基は、場合によりメチル、メトキシ、CF<sub>3</sub>-、Cl、Br、及び/又はFによってモノ又はポリ置換されている。

#### 【0045】

更に、置換されたスルホンアミド誘導体(式中、R<sup>1</sup> はフェニルを示し、この基は4-位がアリール又はヘテロアリールによって、そして2、3、5及び/又は6-位がメチル、メトキシ、Cl又はFによって、好ましくは2-及び6-位が置換されている。)が特に好ましい。

#### 【0046】

置換されたスルホンアミド誘導体(式中、R<sup>1</sup> は、2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル、2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2,6-ジメチル-4-プロモフェニル、2,6-ジクロロ-4-プロモフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2,4,-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニルを示す。)がまさに特に好ましい。

#### 【0047】

一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミド誘導体(式中、n は2を示し、R<sup>4</sup> 及びR<sup>2b</sup> はHを示し、そしてR<sup>3</sup> 及びR<sup>2a</sup> は一緒になって6員の芳香族環を形成するか、又は

n は1を示し、R<sup>2a</sup> はHを示し、そしてR<sup>4</sup> 及びR<sup>3</sup> は一緒になって6員の芳香族環を形成する。)も好ましい。

#### 【0048】

本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の別の好ましい実施態様において、R<sup>2a-c</sup>、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> はHを示すか、又は隣接の基R<sup>2a-c</sup>、R<sup>3</sup> 又はR<sup>4</sup> と共に芳香族環、好ましくはベンゼン基-----この基は、好ましくはメチル、メトキシ、CF<sub>3</sub>-、Cl、Br 及び/又はFによって、場合によりモノ又はポリ置換されている-----を形成する。特に好ましくは置換されたスルホンアミド誘導体(式中、R<sup>2a-c</sup>、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> はHを示す。)である。

#### 【0049】

置換されたスルホンアミド誘導体の別の本発明の実施態様において、(CR<sup>2a-c</sup>)<sub>n</sub>-基中、n は1又は2、好ましくは2を示す。

#### 【0050】

置換されたスルホンアミド誘導体の別の好ましい実施態様において、一般式I中にm = 1である。

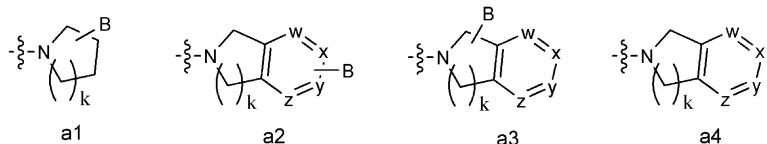
## 【0051】

本発明の別の好ましい実施態様において：

- 一般式I 中の基  $NR^5R^6$  は式a1、a2、a3、又はa4,

## 【0052】

## 【化8】



{ 式中、

10

$k = 0, 1, 2$ 、又は  $3$ 、好ましくは  $1$  又は  $2$  であり、そして

基  $w$ 、 $x$ 、 $y$  及び  $z$  のうちのせいぜい  $2$  個が同時に  $N$  であり、そして式a4で表わされる環状基中で  $w$ 、 $x$ 、 $y$  及び  $z$  からなる基の少なくとも  $1$  個の基が  $N$  である条件下で、 $w$ 、 $x$ 、 $y$  及び  $z$  は相互に無関係に  $CH$  又は  $N$  である。 }

で表わされる環状基を形成する。式a1、a2、及びa3 中、 $w$ 、 $x$ 、 $y$ 、及び  $z$  がすべて  $CH$  であるか 又は  $w$ 、 $x$ 、 $y$ 、及び  $z$  うちの  $1$  個が  $N$ 、 そしてすべてが  $CH$  であるのが好ましい。

## 【0053】

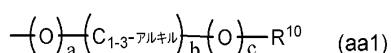
式 a1、a2 及び a3 中、Bは 塩基性基 であり、好ましくは 次の群：

- $NR^8R^9$  (式中、 $R^8$  及び  $R^9$  は相互に無関係に  $H$  又は  $C_{1-6}$ -アルキルであることができる。)、及び

一般式 aa1

## 【0054】

## 【化9】



で表わされる基より成る群から選ばれる。

## 【0055】

上記基 aa1 中、 $b$  が  $0$  である場合、 $a$  及び  $c$  は同時に  $1$  でない という条件下で、 $a$ 、 $b$  及び  $c$  は相互に無関係に  $0$  又は  $1$  であることができる； そして

30

架橋する  $C_{1-3}$ -アルキルは  $=0$  によってモノ置換されていてよい。

## 【0056】

$R^{10}$  は4-10-員の、芳香族、不飽和 又は 飽和の、単環状-又は多環状ヘテロシクリル基であり、この基は  $1$ 、 $2$ 、 $3$  又は  $4$  個の  $N$ -ヘテロ原子を有し、そして 場合により  $O$  及び  $S$  を更なるヘテロ原子として有することができ、 そしてその際ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は  $1$  個以上の環成員が モノ置換されている。更に、 $R^{10}$  は少なくとも  $1$  個の  $-NR^{11}R^{12}$ -基 又は  $5$ - 又は  $6$ -員の、単環状  $N$ -含有芳香族、飽和 又は不飽和、 $1$  又は  $2$  個の  $N$ -ヘテロ原子含有ヘテロ環によって置換されたアリール基であり、この際  $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は相互に無関係に  $H$  又は  $C_{1-6}$ -アルキル であり、そして上記アリール基は場合により 更に別の置換基を有することができる。

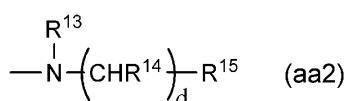
40

## 【0057】

更に、 $R^{10}$  は一般式 aa2

## 【0058】

## 【化10】



{ 式中、

$d$  は  $1$ 、 $2$ 、又は  $3$  であり、

$R^{13}$  は  $H$  又は  $C_{1-3}$ -アルキルであることができ、それぞれ鎖成員  $d$  に関係なく  $R^{14}$  は  $H$ 、

50

又は場合により 置換された アリール- 又は N-ヘテロアリール基、好ましくは フェニル、ナフチル 又は ピリジニルであってよく、この場合d によって定義されたアルキル鎖の範囲内で、R<sup>14</sup>はたった一度だけHでないことができ、そして R<sup>15</sup>は5-7-員の、飽和 又は 不飽和、場合により 1 個以上の環成員がモノ置換されたヘテロシクリル基であり、このヘテロシクリル基は 1 又は 2 個の N-ヘテロ原子を有し、そして更なるヘテロ原子として O 又は Sを有していてよく、好ましくは モルホリニル、ピペリジニル 又は 4-メチルピペラジニルである。】

で表わされる基である。

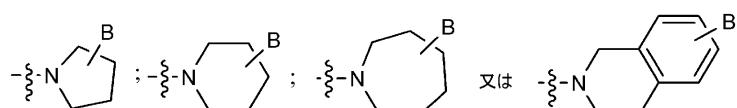
【0059】

本発明の好ましい実施態様において、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-基によって形成された環状基は次の群：

10

【0060】

【化11】



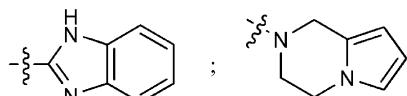
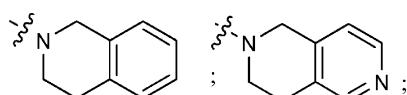
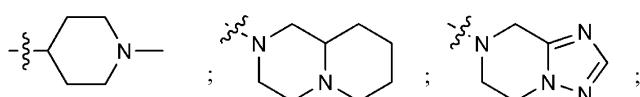
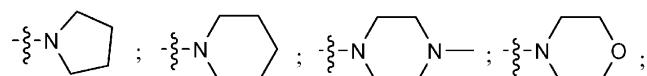
より成る群から選ばれ、特に好ましくは 4-位が塩基性基Bによって置換されたピペリジンであり、

そして塩基性基が 次の群：-N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、好ましくは -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；一般式 (aa1) で表わされる基[式中、 R<sup>10</sup>は次の群：

20

【0061】

【化12】



(これらのは 置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよく、好ましくはC<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル 又は エチル、F、Cl、又は Brによってモノ置換されていてよい。)

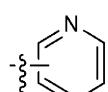
より成る群から選ばれるか、

30

又は R<sup>10</sup>は、

【0062】

【化13】



であり、この基は置換されていないか、又は好ましくは C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル 又は エチル、F、Cl、Br、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、又は フェニルによってモノ又はポリ置換されていてよい；

又は

40

50

$R^{10}$  は $-N(C_{1-3}\text{-アルキル})_2$ 、好ましくはジメチルアミノ又はジエチルアミノによって置換されているフェニルを示すか、又は

ピロリジニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイミダゾリルによって置換されたフェニルを示し、この際結合はフェニル及び置換基の環成員それぞれと行われうる；

又は

$R^{10}$  は一般式(aa2)で表わされる基(式中、 $d = 1$  又は  $2$  であり、 $R^{13}$  はH又はメチルを示し、 $R^{14}$ はフェニル又はピリジニルを示し、そして $R^{15}$ はモルホリニル又は4-メチルピペラジニルを示す。)を示す。]

から選ばれる。

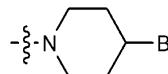
【0063】

10

別の本発明の実施態様において、 $NR^5R^6$ -基によって形成された環状基は

【0064】

【化14】



であり、塩基性基  $B$  が一般式(aa1)で表わされる基(式中、i)  $a = b = c = 0$ 、ii)  $a = c = 0$ 、そして  $b = 1$ 、iii)  $a = b = 0$ 、そして  $c = 1$  又は iv)  $a = b = 1$ 、そして  $c = 0$  である。)であるか、又は塩基性基  $B$  が一般式(aa2)で表わされる基(式中、 $d = 1$  又は  $2$ 、好ましくは  $2$  であり、そして  $R^{14}$  はピリジニル、好ましくは3-ピリジニルであり、そして  $R^{15}$  はモルホリニルである。)である

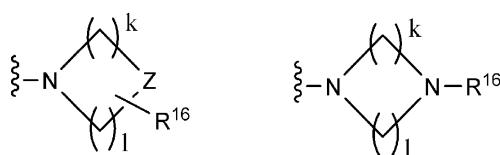
20

本発明の別の好ましい実施態様において、

b) 一般式I中の基  $NR^5R^6$  は、一般式b1 又は b2:

【0065】

【化15】



(b1)

(b2)

30

{式中、

$k = 1$  又は  $2$ 、好ましくは  $2$  であり、

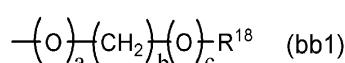
$l = 1, 2$ 、又は  $3$ 、好ましくは  $2$  であり、

$Z$  は  $NR^{17}$  又は  $0$  であってよく、そして  $R^{17}$  はH又は  $C_{1-6}\text{-アルキル}$  であり、

そして  $R^{16}$  はH又は一般式bb1:

【0066】

【化16】



[式中、

40

$a$  及び  $c$  は相互に無関係に  $0$  又は  $1$  であり、

$b = 0, 1, 2$ 、又は  $3$ 、但し  $b = 0$  である場合、 $a$  及び  $c$  は同時に  $1$  でなく、そしてこの際  $b$  によって定義されたアルキル鎖において  $CH_2$ -鎖成員は  $C(=O)$  によって置き換えられてよくな。

$R^{18}$  は置換されていない、モノ又はポリ置換されているアリール又はヘテロアリールより成る群から選ばれ、この際上記ヘテロアリールは少なくとも  $1$  個のN-ヘテロ原子、好ましくは  $1, 2$  又は  $3$  個のN-ヘテロ原子を有し、そしてO及びSを更なるヘテロ原子として有することができる；飽和又は不飽和5-7-員のヘテロ環を示し、この際ヘテロ環は、N, O 及び Sより成る群から選ばれた、少なくとも  $1$  個のヘテロ原子、好ましくは  $1$  又は  $2$  個のN-ヘテロ原子を有し、そして場合によりモノ置換されていてよい又は複数の環

50

成員がモノ置換されていてよい;

$C_{1-6}$ -アルキル(この基は、場合によりモノ又はポリ置換されている。);  $C_{3-8}$ -シクロアルキル(この基は、場合によりモノ置換されているか又は複数の環成員がモノ置換されている。);

そして i)  $c = 1$  又は ii)  $b = c = 0$  及び  $a = 1$  である場合を除いて、 $R^{18}$  は -CN、 $NR^{19}R^{20}$  より成る群から選ばれてもよく、式中、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は相互に無関係に H 又は  $C_{1-6}$ -アルキルであってよいが、同時に H を示さない。] である。}

のうちの 1 つで表わされる環状基である。

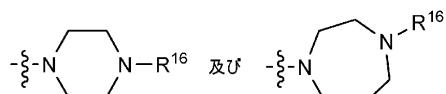
【0067】

10

本発明の好ましい実施態様において、 $NR^5R^6$ -基によって形成された環状基が次の群:

【0068】

【化17】

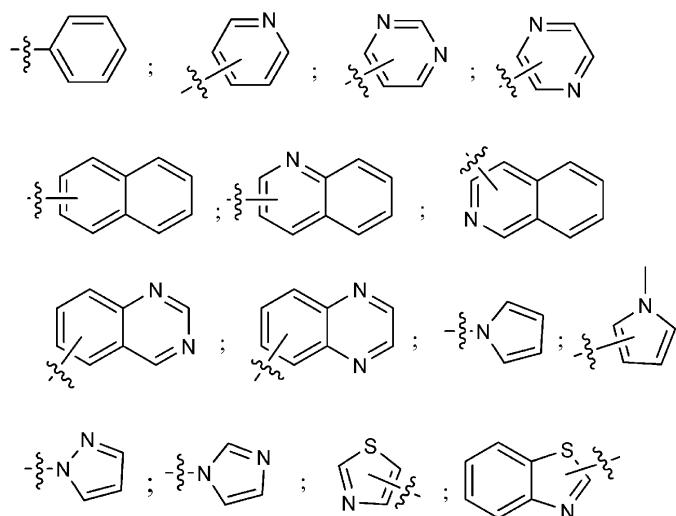


{式中、 $R^{16}$  は一般式 bb1 で表わされる基であり、そして式 bb1 (i) 中、 $a = 0$ 、 $b = 1$ 、2 又は 3、そして  $c = 0$  又は (ii)  $a = 0$ 、 $b = 1$ 、2、又は 3、そして  $c = 0$  である; そして  $R^{18}$  は次の群

【0069】

20

【化18】

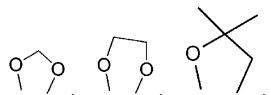


[これらの基は置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されていてよく、好ましくは  $C_{1-3}$ -アルキル、特にメチル及び / 又はエチル;  $C_{1-3}$ -アルコキシ、特にメトキシ; F、Cl、Br、I; -CN;  $CF_3$ ;  $N(C_{1-3}$ -アルキル)<sub>2</sub>、 $NH(C_{1-3}$ -アルキル)、 $N(C_{1-3}$ -アルキル)(アリール)、特に  $N(C_{1-3}$ -アルキル)(フェニル又はフェネチル) ----- このフェニル又はフェネチルはモノ又はポリ置換されていてよい-----; ベンジル又は

【0070】

40

【化19】



によってモノ又はポリ置換されていてよく、そしてこれらの置換基のすべては同様にモノ又はポリ置換されていてよく、好ましくは F、Cl、Br、-CN、-CF3、 $C_{1-3}$ -アルキル; ピロリジニル、ピペリジニル、4-メチルピペリジニル又はモルホリニルによってモノ又はポリ置換されていてよい。]

より成る群から選ばれる。

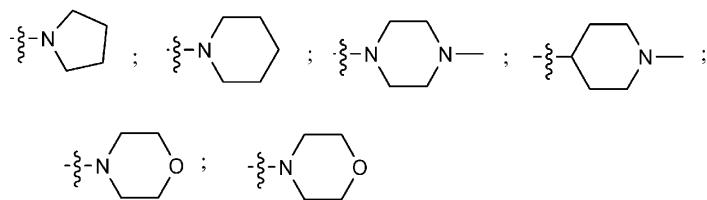
50

## 【0071】

更に、 $R^{18}$  はヘテロシクリルであることができ、これは次の群：

## 【0072】

## 【化20】



10

(これらのヘテロシクリル基は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよい。)

より成る群から選ばれる。

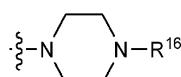
## 【0073】

あるいは、 $R^{18}$  はシクロペンチル、シクロヘキシリ（これらの基は、場合により 1 個以上の環成員がモノ置換されている。）、又は  $C_{1-3}$ -アルキル（これらの基は、場合によりモノ又はポリ置換されている。）であることができる。

## 【0074】

本発明の別の好ましい実施態様において、 $NR^5R^6$ -基によって形成された環状基

## 【化21】

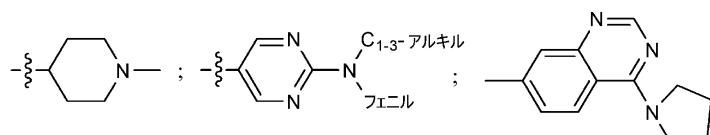


20

であり、そして  $R^{16}$  が一般式 bb1 で表わされる基（式中、 $a = c = 0$ 、そして  $b = 0, 1$  又は 2 である。）であり、そして  $R^{18}$  が、

## 【0075】

## 【化22】



30

（式中、フェニル基は置換されていてよく、好ましくは F、Cl、又は Br、特に F によって、好ましくは 4-位がモノ置換されていてよい。）

から選ばれる。

## 【0076】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において：

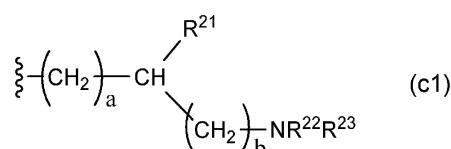
c) 一般式 I からの基  $NR^5R^6$  中で、

$R^5$  は H 及び  $C_{1-6}$ -アルキル（この基は、場合によりモノ又はポリ置換されている。）より成る群から選ばれ、そして

$R^6$  は、一般式 c1 及び c2

## 【0077】

## 【化23】



40

{ 式中、

$a = 0, 1$ 、又は 2；

$b = 0, 1, 2$ 、又は 3；

$R^{21}$  は 置換されていないか又は 置換された アリール基、好ましくは フェニル、又は ナフチルであり、この 2 つの基は置換されているか 又は置換されていない；

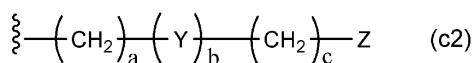
50

$R^{22}$  及び  $R^{23}$  は相互に無関係に -H 又は  $C_{1-6}$ -アルキル であるか又は  
少なくとも 1 個のN-ヘテロ原子と一緒にになった- $NR^{22}R^{23}$ -基を有する5-、6-、又は 7-員の  
飽和 又は 不飽和 ヘテロ環であり、この環は場合によりモノ置換されていてよいか 又  
は 複数の環成員がモノ置換されていてよい。 }

及び一般式 c2

【0078】

【化24】



{ 式中、

10

$a = 0, 1, 2$  又は  $3$ ;

$b = 0$  又は  $1$ 、但し  $b = 0$  の場合、  $c = 0$  である;

$c = 0, 1, 2$ 、又は  $3$

Y はアリール 又は ヘテロアリール、好ましくは場合により置換された、 N-ヘテロ原子含有5- 又は 6-員のヘテロアリール;  $C_{3-8}$ -シクロアルキル、好ましくは  $C_{5-6}$ -シクロアルキルを示し、そして

Z は飽和、不飽和又は芳香族、場合により置換されたヘテロシクリル基であり、 この基は少なくとも 1 個のN-ヘテロ原子を有し、そして更なるヘテロ原子としてO 及び / 又は S を有することができる; 又は

Z は  $NR^{24}R^{25}$ -基[式中、  $R^{24}$  及び  $R^{25}$  は相互に無関係に H、  $C_{1-6}$ -アルキル 又は  $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{26}R^{27}$  ( 式中、  $d = 1$  又は  $2$ 、  $R^{26}$  及び  $R^{27}$  は相互に無関係に H 又は  $C_{1-6}$ -アルキル、又は  $-NR^{26}R^{27}$  は 5-、6- 又は 7-員の、好ましくは 飽和、ヘテロ環を形成する。 ) である。 ]を示す。 }

で表わされる基から選ばれる。

【0079】

本発明の物質の別の好ましい実施態様において、 一般式 I からの基  $NR^5R^6$  において、

$R^5$  は H 及びメチル、エチル、プロピル及びイソプロピル(これらの基は場合により モノ又はポリ置換されている。)より成る群から選ばれ。

$R^6$  は一般式 c1 で表わされる基であり、 その式中、

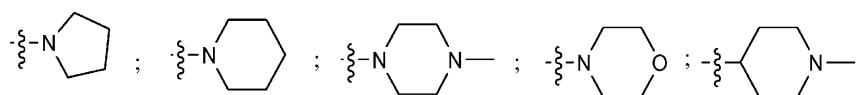
30

$R^{21}$  はフェニル- 又は ナフチル基であり、これらの基はモノ又はポリ置換されていてよく、そして好ましくは 置換されていないか、又は F、Cl、Br、I、CN、 $C_{1-3}$ -アルキル(好ましくは メチル 又は エチルである。)によって置換されていてよく、

$R^{22}$  及び  $R^{23}$  は相互に無関係に メチル、エチル 又は プロピル 又は イソプロピル を示すか、又は  $NR^{22}R^{23}$ -基は一緒にになって下記の群:

【0080】

【化25】



40

より成る群から選ばれたN-ヘテロ環を示し、上記式中、上記N-ヘテロ環は置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよいか、あるいは

R<sup>6</sup> が一般式 c2 で表わされる基であり、その式中、

Y はフェニル、ナフチル、ベンゾオキサジアゾール、シクロペンチル、シクロヘキシリル、又は シクロペンチル であり、これらのすべては場合により 1 個以上の環成員が モノ置換され、 そして

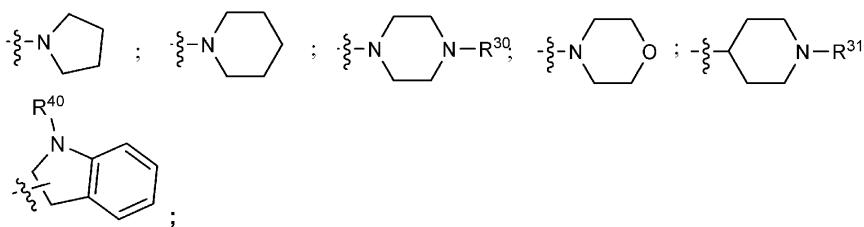
Z が次の群:

$N(C_{1-3}-\text{アルキル})_2$ ;

【0081】

50

## 【化26】



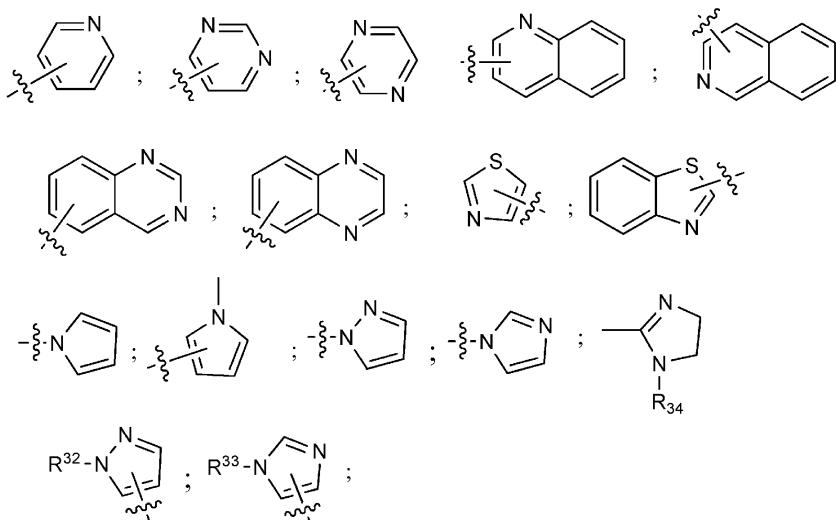
[式中、上記基は1個以上の環成員がモノ置換されていてよく、そしてR<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>及びR<sub>40</sub>はH、メチル、エチル、プロピル、又はイソプロピル（これらは場合によりモノ又はポリ置換されている。）であることができる。]

から選ばれるか

又はZが次の群：

## 【0082】

## 【化27】



[式中、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>はH、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル（これらは場合によりモノ又はポリ置換されている。）及びN-ヘテロ環（これは場合により1個以上の環成員がモノ置換されていてよい。）から選ばれる。]

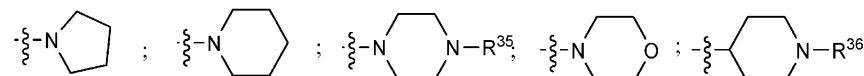
より成る群から選ばれるか、

又はZがNR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>-基（式中、R<sup>24</sup>及びR<sup>25</sup>は相互に無関係にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。）であるか

又はZが-C(=O)-(CH<sub>d</sub>)<sub>d</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-基[式中、dは1又は2であり、そしてNR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>は一緒になって、

## 【0083】

## 【化28】



[式中、上記基の環成員は1個以上の環成員がモノ置換されていてよく、そしてR<sup>35</sup>及びR<sup>36</sup>はメチル、エチル、プロピル、又はイソプロピル（これは場合によりモノ又はポリ置換されている。）であることができる。]

から選ばれるヘテロ環である。

## 【0084】

本発明の別の好ましい実施態様において、一般式Iからの基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>中、R<sup>5</sup>はH、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル、好ましくはメチルより成る群から選ばれ、そしてR<sup>6</sup>は一般式c2（式中、a=1又は2、b=1、そしてc=0である。）で表わさ

10

20

30

40

50

れる基であり、Yはフェニル又はシクロヘキシリであり、そしてZはピロリジニル又はジヒドロイミダゾリルである。

【0085】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

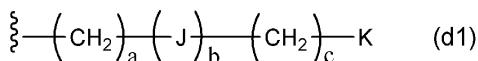
d) 一般式Iからの基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>中、

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル(これは場合によりモノ又はポリ置換されている。)及びC<sub>3-8</sub>-シクロアルキル(場合により1個以上の環成員がモノ置換されている。)より成る群から選ばれる。

R<sup>6</sup>は、一般式d1

【0086】

【化29】



{式中、

a = 0、1、2、3又は4;

b = 0又は1、但し b = 0の場合、c = 0である;

c = 0、1、2又は3;

Jは少なくとも1個のN-ヘテロ原子を有する、好ましくは飽和又は不飽和4-7-員のヘテロ環であり、この環は場合により1個以上の環成員がモノ置換されていてよく、そして

KはH又は場合により置換されたアリール-又はヘテロアリール基である。}

で表わされる基から選ばれる

【0087】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

一般式Iからの基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>中、

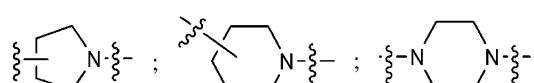
R<sup>5</sup>がH及びメチル、エチル、プロピル及びイソプロピル(これらの基は場合によりモノ又はポリ置換されている。)より成る群から選ばれ、そして

R<sup>6</sup>が一般式d1

[式中、Jは次の群:

【0088】

【化30】



から選ばれ、そして

KはH、フェニル、ナフチル、ピリジニル(これらの基すべては場合によりモノ又はポリ置換されている。)より成る群から選ばれる。]

で表わされる基である。

【0089】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

e) 一般式Iからの基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>中、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は相互に無関係にH; C<sub>1-6</sub>-アルキル; アラルキル; 及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>(式中、r = 1-6、そしてR<sup>28</sup>及びR<sup>29</sup>は相互に無関係にH及びC<sub>1-3</sub>-アルキルより成る群から選ばれる。)より成る群から選ばれる。

【0090】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

一般式Iからの基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>中、

R<sup>5</sup>が、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>(式中、r = 1-3、そしてR<sup>28</sup>及びR<sup>29</sup>はC<sub>1-3</sub>-アルキルであることができる。)、そして

R<sup>6</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>(式中、r = 1-3、そしてR<sup>28</sup>及びR<sup>29</sup>はC<sub>1-3</sub>-アルキルであ

10

20

30

40

50

ることができる。)であるか、又は

$R^6$  は  $N(C_{1-3}-\text{アルキル})(\text{アリール})-\text{基}$  (式中、アリール基は置換されていてよく、そしてアリールは好ましくはフェニル又はナフチルを示す。) によって置換された  $C_{1-3}-\text{アルキル基}$  である。

#### 【0091】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

f) 一般式Iからの基  $NR^5R^6$  中、

$R^5$  は  $H$ 、 $C_{1-6}-\text{アルキル}$ 、アリール及びアラルキルより成る群から選ばれ、そして

$R^6$  はタイプ  $-(C_{1-4}-\text{アルキル})_s-X$  (式中、 $s = 0$  又は  $1$ 、そして  $X$  は少なくとも  $1$  個の  $N$ -ヘテロ原子を有するヘテロアリール基 (これは場合によりモノ又はポリ置換されている。) で表わされる基であり、そして  $C_{1-4}-\text{アルキル基}$  において  $H$ -原子は  $5$ -又は  $6$ -員の、飽和、少なくとも  $1$  個の  $N$ -ヘテロ原子を有するヘテロシクリル基 (これは  $N$ と共に更に  $O$  及び  $N$  又は  $S$  をヘテロ原子として有することができる。) によって置換されていてよい。

10

#### 【0092】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

一般式Iからの基  $NR^5R^6$  中、

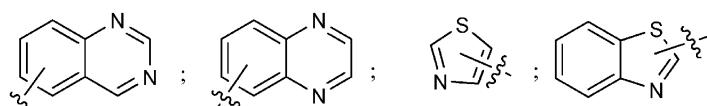
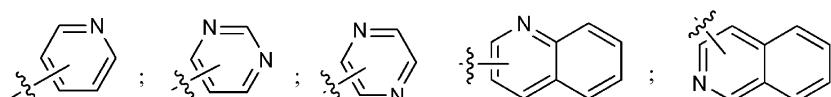
$R^5$  は  $H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル又はベンジルであり、そして

$R^6$  はタイプ  $(C_{1-3}-\text{アルキル})_s-X$  で表わされる基であって、この式中、 $s = 0$  又は  $1$ 、 $C_{1-3}-\text{アルキル基}$  はピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル基によって置換されていてよく、そして  $X$  は次の群:

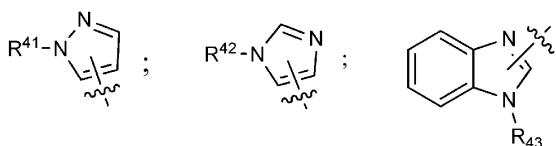
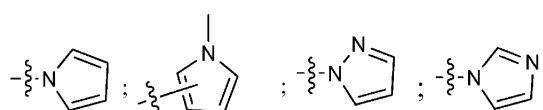
20

#### 【0093】

#### 【化31】



30



[式中、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$  及び  $R^{43}$  は  $H$ 、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル (これらは場合によりモノ又はポリ置換されている。) 及び  $N$ -ヘテロアリール (これは場合によりモノ又はポリ置換されている。) から選ばれることができる。] より成る群から選ばれる。

40

#### 【0094】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、一般式Iで表わされる化合物 {式中、

$n$  が  $0$ 、 $1$ 、 $2$  又は  $3$  を示し、

$m$  が  $1$  又は  $2$  を示し、

50

$R^1$  がアリール 又は ヘテロアリール (これらは置換されていないか、又は モノ又はポリ置換されている。) を示し、

$R^{2a-c}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が H を示すか、又は 隣接の基  $R^{2a-c}$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  と共に 5 - 又は 6 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であり、そしてモノ又はポリ置換されていくよく、そして基N 又は 0から選ばれたヘテロ原子を有することができ、  
 $R^5$  及び  $R^6$  が一緒に4-8員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができない塩基性基によって置換されているか又は縮合しており、そして 別の塩基性基 又は  $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル 又は 場合により 置換されたフェニルより成る群から選ばれた基によって置換されていくよいか、

10

又は

$R^5$  及び  $R^6$  が一緒に4-8員環を形成し、この環はN 又は 0より成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして塩基性又は非塩基性基によって置換されていくよいか、

又は

$R^5$  がH 又は  $C_{1-5}$ -アルキル を示し、そして  $R^6$  がアリール 又は  $C_{3-8}$ -シクロアルキル；又は  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したアリール基 を示し、この際 アリール- 又は  $C_{3-8}$ -シクロアルキル環は それぞれ塩基性基によって置換されているか、又は場合により 塩基性置換が架橋する  $C_{1-3}$ -アルキル鎖で行われるか、

又は

20

$R^5$  がH 又は  $C_{1-5}$ -アルキル を示し、そして  $R^6$  が  $C_{4-8}$ -ヘテロシクリル；又は  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合した  $C_{4-8}$ -ヘテロシクリル基を示し、この場合ヘテロシクリル-環は 塩基性基又は非塩基性基によって置換されているか、

又は

$R^5$  及び  $R^6$  が相互に無関係にH 又は 分枝状又は非分枝状  $C_{1-10}$ -アルキル基を示し、このアルキル基は 1 ~ 3 個の窒素原子を有し、その場合  $R^5$  及び  $R^6$  は一緒にHを示さない。

}

である。

### 【 0 0 9 5 】

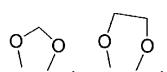
但し、好ましくは：

30

置換されたアリール-又はヘテロアリール基が F、Cl、Br、I、CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>Alkイル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-フェニル、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、

### 【 0 0 9 6 】

### 【 化 3 2 】



$C_{1-6}$ -アルキル、フェノキシ、フェニル、ピリジル、チエニル又はフリルによってモノ又はポリ置換されていくよく、

40

置換されたシクロアルキル基又はアルキル基が F、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、=O、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル又はベンジルによって置換され、

塩基性基が、好ましくはビペリジン、ピロリジン、アゼパン、アゼチジン、アゾカン、ピリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、1，2，4-トリアゾール、ジアゼパン、ピリミジン、イミダゾリン、ピペラジン、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル；N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub> によって置換されたアリール基を示し、この際これら

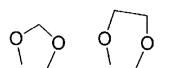
50

の基すべてが  $C_{1-3}$ -アルキル基を介して一般式 I で表わされる構造と結合することができ、上記  $C_{1-3}$ -アルキル鎖が場合により =O によって置換され、そして残りの基それ自体が  $C_{1-6}$ -アルキルによって置換されていてよく、 $C_{1-6}$ -アルキルN ( $C_{1-6}$ -アルキル) <sub>2</sub> 又は  $C_{1-6}$ -アルキルNH ( $C_{1-6}$ -アルキル) を示し、そして非塩基性基が、好ましくはアリール、ヘテロアリール (これらの基は、それぞれ置換されていないか、又は F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub> アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-フェニル、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、

【0097】

10

【化33】



$C_{1-6}$ -アルキル-----これらの基は  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して一般式 I で表わされる構造と結合することができ、その際に記述したアルキル鎖は =O によって置換されていてよい---によってモノ又はポリ置換されている。);  $C_{1-6}$ -アルキル (この基は、場合によりメトキシ 又は  $C_{1-3}$ -アルキルオキシによって置換されている。); 又は  $C_{3-8}$ -シクロアルキルを示す。

【0098】

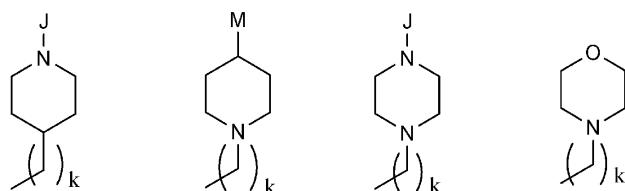
更に好ましくは、本発明の範囲内において、一般式 I で表わされる 置換されたスルホニアミド誘導体

20

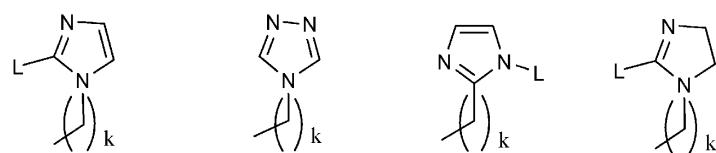
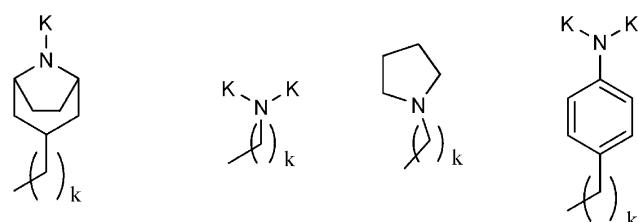
{式中、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒に4-8員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができない、そして次の群:

【0099】

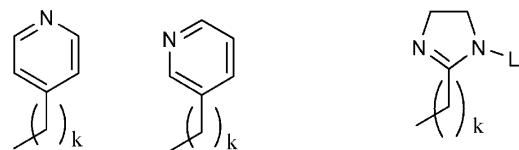
【化34】



30



40



(式中、

k は 0、1 又は 2 を示し、

L は H 又は  $C_{1-6}$ -アルキルを示し、

50

K は  $C_{1-6}$ -アルキルを示し、  
 M は  $C_{1-6}$ -アルキル 又は  $N(CH_3)_2$ を示し、  
 Jは 2-、3- 又は 4-ピリジル、フェニル、ピペリジル 又は  $C_{1-6}$ -アルキルを示す。 )  
 より成る群から選ばれた塩基性基によって置換されている。 }  
 である。

## 【0100】

特に好ましくは、置換されたスルホンアミド誘導体  
 { 式中、次の基

## 【0101】

## 【化35】

10



がピペリジン、ピロリジン 又は アゼパン(これらの基は場合により  $C_{1-3}$ -アルキルを介して結合したピペリジン、ピロリジン、アゼパン、ピペラジン 又は ジアゼパンによって置換されているか、又は置換されていないか、又は メチル又はエチルによってモノ置換されている。)を示し、ただし その結合は、2 個のN-原子の間でなく、2 個のC-原子又は 1 個の C-原子と 1 個のN-原子の間で行われ、

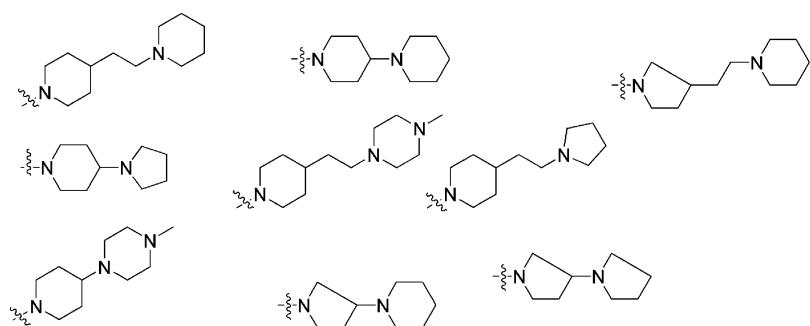
特に

次の群

20

## 【0102】

## 【化36】



30

から選ばれる基を示す。 }

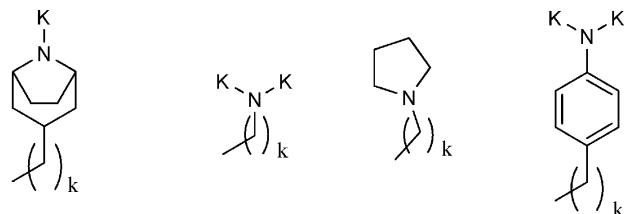
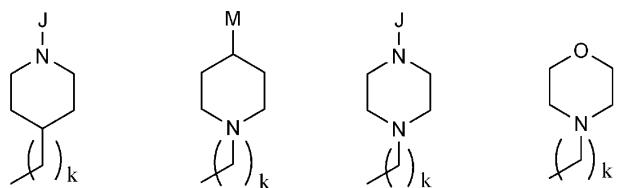
である。

## 【0103】

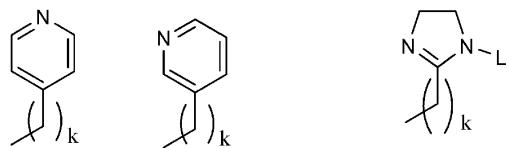
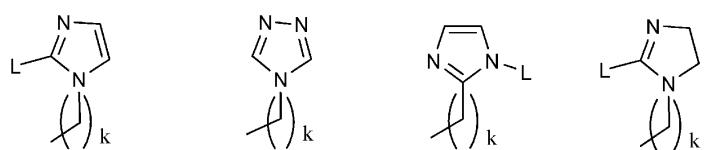
一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミド誘導体  
 { 式中、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒になって4-8員環を形成し、この環はN 又は Oより成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして次の群：

## 【0104】

## 【化37】



10



20

(式中、

k は 0、1 又は 2 を示し、

L は H 又は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、K は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、M は C<sub>1-6</sub>-アルキル 又は N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示し、J は 2-、3- 又は 4-ピリジル、フェニル、ピペリジル 又は C<sub>1-6</sub>-アルキルを示す。)

から選ばれる塩基性基、

又はアリール、ヘテロアリール(これらの基は それぞれ、置換されていないか、又は F 30  
、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-----これらの基は  
F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキル 置換されていないか、又は モノ置換されてい  
る-----モノ又はポリ置換され、C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して一般式 I で表わされる構  
造と結合することができ、この際上記アルキル鎖は =O によって置換されていてよい。)  
；C<sub>1-6</sub>-アルキル 又は C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシから選ばれる非塩基性基 によって置換され  
ていてよい。}

もの好ましい。

## 【0105】

特に好ましくは、置換されたスルホンアミド誘導体

{式中、下記基

40

## 【0106】

## 【化38】

がピペラジン 又は ジアゼパン-----これらの基は場合により C<sub>1-3</sub>-アルキルを介し  
て結合したフェニル(この基は置換されていないか、又は

## 【0107】

## 【化39】

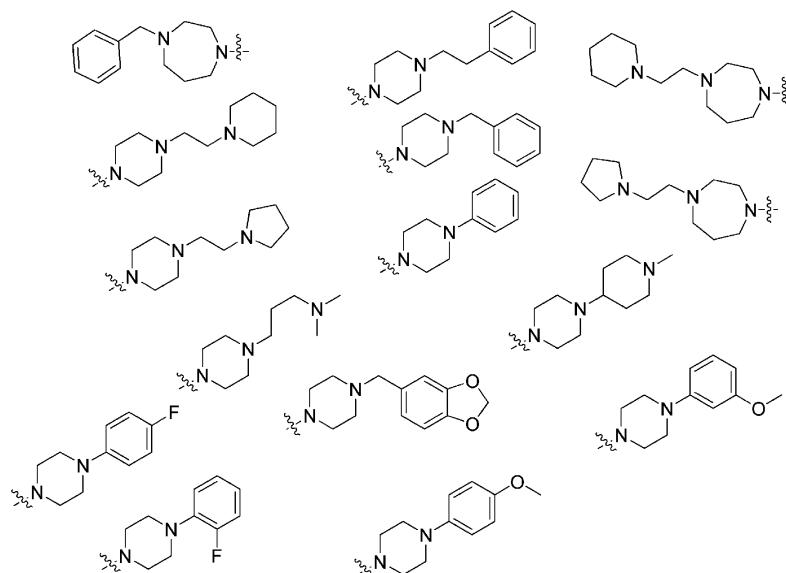


メチル、メトキシ、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$  又は  $\text{CN}$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$  によってモノ又はポリ置換されている。) によって置換されている; 場合により  $\text{C}_{1\sim 3}$ -アルキルを介して結合したシクロヘキシリル 又はシクロペンチル; ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン(これらの基は、置換されていないか、又はメチル 又はエチルによってモノ置換され、それぞれ  $\text{C}_{1\sim 3}$ -アルキル基を介して結合した。) によって置換されている-----; 又は ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン(これらの基は置換されていないか、又はメチル 又はエチルによって モノ置換され、ただしその結合は、2個のN-原子の間でなく、2個のC-原子又は 1個のC-原子と1個のN-原子の間で行われる; 又は  $(\text{CH}_2)_a\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (式中、 $a = 2$ 、3) によって置換されている。) を示し、

特に 次の群

## 【0108】

## 【化40】



10

20

30

から選ばれる基を示す。}

である。

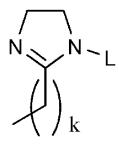
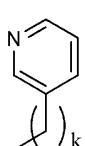
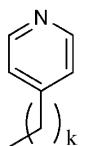
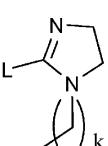
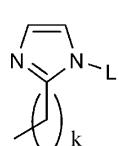
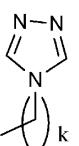
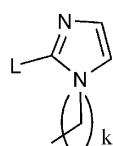
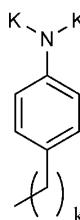
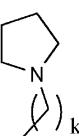
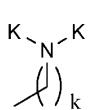
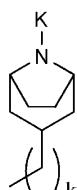
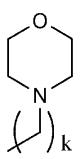
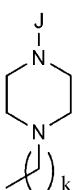
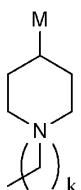
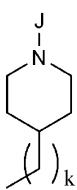
## 【0109】

更に好ましくは、一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミド誘導体

{ 式中、 $R^5$  はHを示し、そして  $R^6$  はアリール 又は  $\text{C}_{3\sim 8}$ -シクロアルキル; 又は  $\text{C}_{1\sim 3}$ -アルキル鎖を介して結合したアリール基を示し、この際上記 アリール- 又は  $\text{C}_{3\sim 8}$ -シクロアルキル環は それぞれ、次の群:

## 【0110】

## 【化41】



{式中、

kは0、1又は2を示し、

LはH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、KはC<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、MはC<sub>1-6</sub>-アルキル又はN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示し、Jは2-、3-又は4-ピリジル、フェニル、ピペリジル又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを示す。)

から選ばれる、少なくとも1個の塩基性基によって置換されている。} 30

である。

## 【0111】

特に好ましくは、一般式Iで表わされる置換されたスルホンアミド誘導体

{式中、R<sup>5</sup>はH又はCH<sub>3</sub>を示し、そしてR<sup>6</sup>はベンジル又はフェネチル（これらの基はピロリジン、ピペラジン、モルホリン又はピペリジンによって置換され、これらの基それ自体が置換されていないか、又はメチル又はエチルモノ置換され、そして場合によりC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合し、また上記ベンジル-又はフェネチル-基は場合により別の塩基性基によって置換されている。）を示し、特にR<sup>6</sup>は

## 【0112】

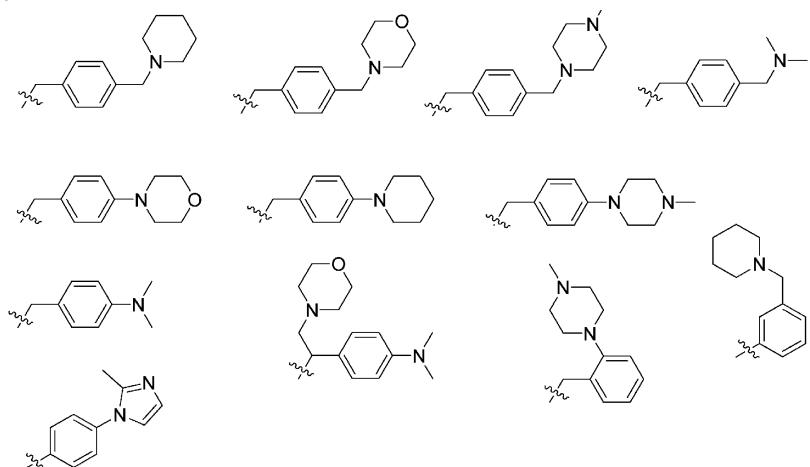
10

20

30

40

## 【化42】



10

を示す。}

である。

## 【0113】

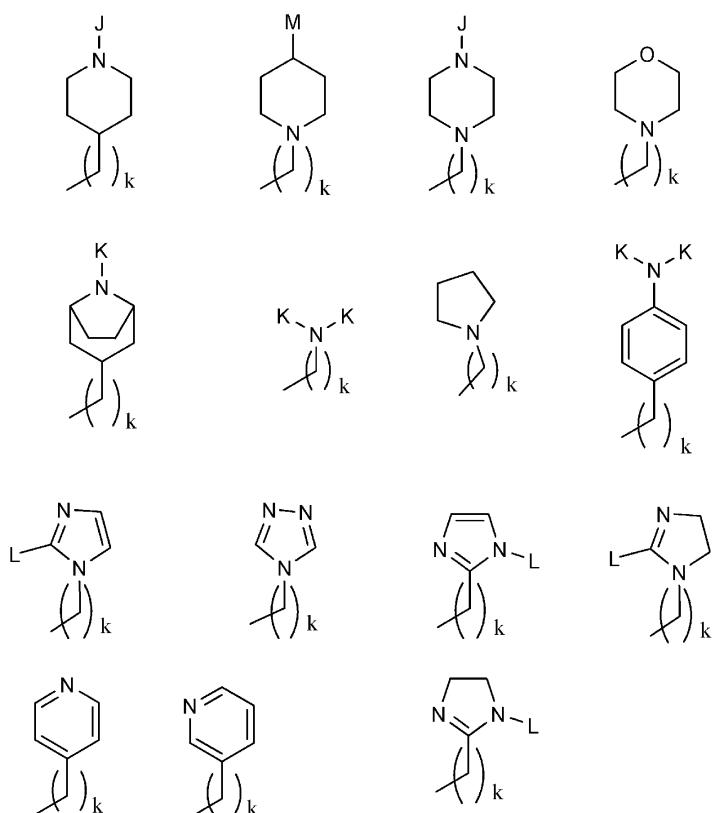
## 置換されたスルホンアミド誘導体

{式中、R<sup>5</sup>はH又はC<sub>1-5</sub>-アルキルを示し、そしてR<sup>6</sup>はC<sub>4-8</sub>-ヘテロシクリル(この場合上記ヘテロシクリル-基はC-原子を介して一般式Iで表わされる構造と結合する。)；又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したC<sub>4-8</sub>-ヘテロシクリル基を示し、この際ヘテロシクリル-環は、次の群：

20

## 【0114】

## 【化43】



30

(式中、

kは0、1又は2を示し、

LはH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、KはC<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、

40

50

M は  $C_{1-6}$ -アルキル 又は  $N(CH_3)_2$  を示し、  
J は 2-、3- 又は 4-ピリジル、フェニル、ピペリジル 又は  $C_{1-6}$ -アルキルを示す。 )  
から選ばれる塩基性基、

又は 基 アリール、ヘテロアリール-----これらの基は、それぞれ 置換されていないか、又は F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル(これらの基は置換されていないか、又はF、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $C_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)によってモノ又はポリ置換され、これらの基は  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して一般式 I で表わされる構造と結合することができ、上記アルキル鎖は =O によって置換されていてよい-----;  $C_{1-6}$ -アルキル 又は  $C_{1-3}$ -アルキルオキシから選ばれる非塩基性基 によって置換されている。} 10

も好ましい。

**【0115】**

特に好ましくは、置換されたスルホンアミド誘導体 { 式中、 $R^5$  は H、メチル 又は エチル を示し、そして  $R^6$  はピペリジン、ピロリジン、アゼパン； $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したピペリジン、ピロリジン、アゼパン、ジアゼパン 又は ピペラジン(これらの基は、それぞれ  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン 又は ピペリジン-----これらの基は 置換されていないか、又はメチル 又は エチルによってモノ置換されている-----によって置換されている。)を示す。} である。

**【0116】**

まさに 特に好ましくは、置換されたスルホンアミド誘導体 { 式中、基

**【0117】**

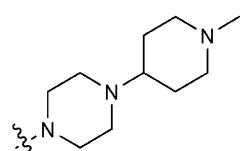
**【化44】**



が

**【0118】**

**【化45】**



を示す。}

である。

**【0119】**

まさに 特に好ましくは、次の群：

**【0120】**

10

20

30

【表1】

1	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-ビペリジン-1-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド	
2	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-ビペリジン-1-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド	
3	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-アセトアミド	
4	N-(4-ビペリジン-1-イルメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
5	1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン	10
6	1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼバン-1-イル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
7	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-アセトアミド	
8	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
9	1-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イル)メトキシ)-エタノン	
10	N-(4-ビペリジン-1-イルメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
11	N-(4-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	20
12	N-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルメチル)-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
13	N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
14	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-ビペリジン-1-イル-ベンジル)-アセトアミド	
15	N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
16	N-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
17	2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-エタノン	30
18	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-アセトアミド	

19	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピロリジン-1-イル)ペペリジン-1-イル)エタノン	
20	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ペペリジン-1-イル)エチル)ペペリジン-1-イル)エタノン	
21	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-モルホリン-4-イル-ベンジル)-アセトアミド	
22	1-[4-(1-メチル-ペペリジン-4-イル)-ペペラジン-1-イル]-2-[1-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	10
23	2-((1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピロリジン-1-イル)ペペリジン-1-イル)エタノン	
24	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド	
25	1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ペペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン	
26	2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-1-(4-ピロリジン-1-イル-ペペリジン-1-イル)-エタノン	
27	1-(2-ペペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
28	2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-メチル-ペペラジン-1-イル)-ペペリジン-1-イル]-エタノン	
29	N-[4-(4-メチル-ペペラジン-1-イル)-ベンジル]-2-[1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
30	N-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	20
31	1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-[1-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
32	2-[1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ペペリジン-4-イル)-ペペラジン-1-イル]-エタノン	
33	N-[3-(4-メチル-ペペラジン-1-イル)-ベンジル]-2-[2-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド	
34	N-(1-ベンジル-ペペリジン-3-イルメチル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ペペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
35	N-(4-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
36	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ペペリジン-1-イル)エチル)ペペリジン-1-イル)エタノン	30

37	N-(4-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
38	2-((2-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
39	1-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
40	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-アセトアミド	
41	N-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルメチル)-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド	10
42	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
43	2-[2-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-アセトアミド	
44	1-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
45	N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
46	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
47	N-メチル-N-(2-モルホリン-4-イル-1-フェニル-エチル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
48	N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド	20
49	N-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
50	N-(3-モルホリン-4-イル-ベンジル)-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド	
51	2-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン	
52	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
53	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
54	1-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	30
55	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド	

56	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エタノン	
57	1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
58	1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
59	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
60	2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-N-(4-ピペリジン-1-イル-ベンジル)-アセトアミド	
61	N-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	10
62	2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	
63	1-[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-アゼパン-1-イル]-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
64	2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン	
65	2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-エタノン	
66	1-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-2-[1-(ナフチル-1-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
67	1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン	20
68	1-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	
69	2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-エタノン	
70	N-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
71	N-(4-ピペリジン-1-イル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	
72	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-エタノン	
73	N-(4-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	30
74	N-(4-ピペリジン-1-イル-ベンジル)-2-[1-(2,4,6-トリクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド	

- ル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド
- 75 N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド
- 76 N-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド
- 77 1-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン
- 78 N-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-2-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-N-メチル-アセトアミド
- 79 1-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼバン-1-イル)-2-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-エタノン
- 80 N-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンジル]-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド
- 81 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イルメトキシ]-N-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド
- 82 2-[2-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-1-(2-ピペリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン
- 83 N-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジル)-2-[2-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメトキシ]-アセトアミド
- 84 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン
- 85 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン
- 86 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン
- 87 N-[4-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-2-[1-(2,4,6-トリメチル-フェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-アセトアミド
- 88 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン
- 89 2-[1-(3,4-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エタノン
- 90 2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン
- 91 2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-フエニルピペラジン-1-イル)エタノン
- 92 3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩

93	3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩	
94	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
95	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
96	1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 塩酸塩	
97	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
98	1-(4-(ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
99	1-(4-(ジヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
100	1-(4-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
101	tert-ブチル 4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシラート	
102	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
103	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	20
104	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
105	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルシクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
106	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
107	2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
108	2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
109	2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-	

	(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
110	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
111	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
112	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
113	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
114	2-((1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	10
115	2-((1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
116	1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペリジン-4-オン	
117	1-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
118	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
119	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((2,4,6-トリイソブロピルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
120	2-((1-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
121	2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
122	2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
123	2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
124	2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
125	2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
126	2-((1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
127	(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-	

	1-イル)エタノン	
128	2-((1-(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
129	2-((1-(6-クロロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
130	1-(4-フルオロ-1,4-ビペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
131	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(3-o-トリルオキシ)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
133	(S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	10
134	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
135	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
136	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-モルホリン-2-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン	
137	2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
138	2-((1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
139	2-((1-(2-クロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
140	(R)-2-((1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
141	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
142	(S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
143	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)アセトアミド	30
144	1-(4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ	

	シ)エタノン	
145	1-(4-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
146	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
147	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
148	2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
149	2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
150	2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
151	2-((1-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
152	(R)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
153	2-((1-(2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
154	2-((1-(7-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
155	2-((1-(4-メチルナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
156	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,5-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
157	2-((1-(2-メチルナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
158	2-((1-(5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
159	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(o-トリルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
160	2-((1-(4-プロモ-2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	30
161	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキ	

	シ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
162	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
	(S)-2-((1-(2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
163	2-(2-(1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
164	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン	
165	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(キノキサリン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	10
166	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
167	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-(ビロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
168	2-((1-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
169	2-((1-(2,5-ジクロロオフエン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
170	2-((1-(2,5-ジクロロオフエン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
171	2-((1-(ベンゾ[b]オフエン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
172	2-((1-(2,5-ジメチルオフエン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
173	2-((1-(2,3-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
174	2-((1-(4-メトキシナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
175	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(キノリン-8-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩	
176	2-((1-(イソキノリン-5-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
177	(R)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
178	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	30

	二塩酸塩	
179	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン二塩酸塩	
180	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
181	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
182	(S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
183	(S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
184	(S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
185	(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
186	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
187	(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	20
188	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
189	(S)-2-((2-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	
190	(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩	
191	2-((1-(2-クロロナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩	
192	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
193	N-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-	

	ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセト アミド塩酸塩	
194	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-メチル-N-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ)エチル)アセトア ミド	
195	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミド	
196	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-(4-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミド	
197	1-(4-((5-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1- 4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エ タノン	10
198	1-(4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1- 4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エ タノン	
199	1-(4-((2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2- ((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキ シ)エタノン	
200	1-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)- 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)エタノン	
201	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
202	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキ ノリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)エタノン	20
203	1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(ナフタレン-2-イ ルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)エタノン	
204	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル) メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
205	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミド	
206	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(1H-ピロール[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)エタノン	
207	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(2-(ピリジン-3-イル)モルホリン)エタノン	
208	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(3-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	30
209	N-(2-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシリ)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメ チルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

	チルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	
210	2-((1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
211	1-(4-(3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
212	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-4-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
213	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)エチル)-N-メチルアセトアミド	10
214	1-(4-((2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
215	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン	
216	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)エチル)アセトアミド	
217	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
218	N-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N-メチル-2-((1-(2-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
219	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
220	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フェネチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
221	2-(2-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
222	2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
223	1-(2-((4,6-ジメチルピロリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-((2-(メシチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	
224	1-(2-(5-プロモピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
225	1-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)	

	メトキシ)エタノン	
226	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イ ルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
227	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(6-メトキシピ リジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
228	1-(2-((5-エチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(メチルス ルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
229	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((3-メチルピリ ジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
230	1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(ナフテン-1-イル スルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
231	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
232	2-((1-(メチルスルホニル)ペペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペ リジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
233	2-((2-(2,4-ジクロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン- 3-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノ ン	
234	1-(4-(4-ベンジルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(メチルスル ホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
235	1-(1,4'-ビビペリジン-1'-イル)-2-((1-(ナフテン-1-イルスルホニル)ピペリジン- 2-イル)メトキシ)エタノン	
236	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(3-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	20
237	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
238	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
239	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アセトアミド	
240	1-(2-((4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(ナフテ ン-1-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
241	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-N-メチル-N-(1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
242	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト キシ)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノン	30
243	N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル スルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	

244	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-メチルキノリン-4-イル)アセトアミド	
245	1-(4-(2-エトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(メチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	
246	2-((2-(メチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
247	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
248	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
249	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-モルホリン-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アセトアミド	10
250	N-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
251	N-(2-(2-クロロフェニル)-2-モルホリノエチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
252	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メトキシフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
253	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
254	1-(4-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
255	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
256	N-(2-モルホリノ-2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
257	N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
258	N-(イソキノリン-5-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
259	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
260	N-(3-(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)プロピル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
261	N-(2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	30
262	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メト	

	キシ)-N-(1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
263	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アセトアミド	
264	N-(3-モルホリノフェニル)-2-((2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)アセトアミド	
265	2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)アセトアミド	
266	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ビペリジン-1-イルメチル)モルホリノ)エタノン	
267	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
268	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
269	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
270	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
271	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
272	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
273	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	20
274	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
275	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
276	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
277	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
278	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	30
279	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-	

	(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
280	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2- 2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
281	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2- (ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
282	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピ リジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
283	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピ リジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
284	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2- ((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
285	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
286	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2- (ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
287	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2- (2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
288	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エタノン 1-(4-(フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチル フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
289	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
290	1-(4-Isopropyl ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルス ルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
291	2-((2-(メシチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキ シ)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
292	2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3- (ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	
293	N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピ ロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
294	1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピ ロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
295	1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニ ルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
296	1-(4-(モルホリノピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニ ル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
297	1-(4-(モルホリノピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニ ル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

298	1-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
299	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アセトアミド	
300	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
301	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アセトアミド	
302	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
303	N-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	10
304	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アセトアミド	
305	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
306	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
307	1-(4-(フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
308	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
309	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
310	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン	
311	1-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
312	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル	
313	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アセトアミド	
314	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
315	N-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	30
316	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	

317	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
318	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
319	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
320	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フエネチルピペラジン-1-イル)エタノン	
321	1-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
322	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)アセトアミド	10
323	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
324	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
325	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
326	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フエネチルピペラジン-1-イル)エタノン	
327	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
328	1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
329	1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
330	1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
331	1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
332	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
333	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
334	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	30
335	1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

336	1-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
337	1-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
338	N-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
339	N-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
340	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
341	1-(4-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	10
342	N-(1-ベンジルビペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
343	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
344	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-モルホリノプロピル)アセトアミド	
345	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ビリジン-3-イルメチル)アセトアミド	
346	1-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
347	1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
348	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
349	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
350	1-(4-(4-プロモベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
351	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2,4,6-トリメチルベンジル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
352	1-(4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
353	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ビペラジン-1-イル)エタノン	30
354	1-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	

355	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
356	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
357	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
358	1-(4-(4-ブロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
359	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
360	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	10
361	N-ベンジル-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
362	1-(4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
363	1-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
364	N-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	
365	N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
366	N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
367	N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-N-イソプロピル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
368	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アセトアミド	
369	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
370	N-(イソキノリン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
371	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセトアミド	
372	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)アセトアミド	30
373	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン	

374	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-((S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
375	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
376	1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
377	N-ベンジル-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
378	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
379	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	10
380	N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-N-エチル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
381	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
382	1-(4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
383	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2,4,6-トリメチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
384	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
385	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	20
386	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
387	1-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
388	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
389	1-(3-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
390	1-(3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
391	N-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	30
392	N-メチル-N-(1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロ	

	ロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
393	1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
394	N-(ピリジン-4-イルメチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
395	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-モルホリノピリジン-3-イル)アセトアミド	
396	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル)アセトアミド	
397	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ビペリジン-1-イル)エタノン	10
398	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
399	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
400	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
401	N-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
402	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
403	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン	20
404	1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
405	1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
406	1-(4-(4-プロモベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
407	1-(4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
408	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルベンジル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
409	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アセトアミド	
410	3-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ビペラジン-1-イル)プロパンニトリル	30

411	N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロビル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
412	N-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロビル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
413	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ビペリジン-1-イル)プロビル)アセトアミド	
414	N-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
415	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
416	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アセトアミド	10
417	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
418	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ビペリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	
419	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ビペリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	
420	N-(4-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
421	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-((4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	
422	N-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
423	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ビペリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	
424	N-(3-(エチル(フェニル)アミノ)プロビル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
425	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ピラジン-2-イル)エチル)アセトアミド	
426	N-(1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
427	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(2-(メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アセトアミド	
428	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ビペリジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	30
429	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メト	

	キシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)アセトアミド	
430	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
431	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アセトアミド	
432	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
433	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
434	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
435	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-モルホリノベンジル)アセトアミド	10
436	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)アセトアミド	
437	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-モルホリノベンジル)アセトアミド	
438	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-モルホリノフェニル)アセトアミド	
439	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-モルホリノベンジル)アセトアミド	
440	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
441	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アセトアミド	20
442	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
443	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ビロリジン-1-イル)ビペリジン-1-イル)エタノン	
444	1-(4-(2-フルオロベンジル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
445	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
446	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニルエチル)アセトアミド	30
447	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ビロリジン-1-イル)エタノン	

448	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
449	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
450	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
451	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
452	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
453	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
454	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
455	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
456	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
457	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
458	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
459	N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
460	1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
461	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
462	1-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
463	N-ベンジル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	
464	N-ベンジル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(6-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	
465	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	30
466	N-エチル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-	

		イル)メトキシ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド	
467		2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
468		2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
469		1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
470	10	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
471		2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	
472		N-(4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)フェニル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
473		2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)アセトアミド	
474		2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
475	20	1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アゼパン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
476		1-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
477		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
478		1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
479		2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン	
480		1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
481		2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
482	30	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-エチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド	

483	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン	
484	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
485	1-(4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
486	N-ベンジル-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	
487	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
488	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
489	N-ベンジル-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アセトアミド	
490	1-(2-((5-エチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
491	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
492	1-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
493	N-(3-クロロ-4-モルホリノフェニル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	20
494	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アセトアミド	
495	N-(2-(ジメチルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
496	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アセトアミド	
497	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
498	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
499	1-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
500	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アセトアミド	

	キシ)-N-(2-モルホリノ-1-フェニルエチル)アセトアミド	
501	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アセトアミド	
502	N-(2-(2-クロロフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
503	1-(4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
504	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセトアミド	10
505	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
506	3-(4-(2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル	
507	N-ベンジル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	
508	N-ベンジル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(6-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	
509	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
510	N-エチル-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド	
511	1-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
512	1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	20
513	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル	
514	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
515	N-ベンジル-2-((1-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(6-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	
516	1-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
517	1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
518	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	

519	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)エタノン	
520	1-(1,4'-ビビペリジン-1'-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
521	N-(3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)プロピル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
522	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アセトアミド	
523	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アセトアミド	
524	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルビペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
525	N-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
526	1-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
527	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アセトアミド	
528	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
529	1-(4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
530	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ジメチルアミノ)ベンジル)N-イソプロピルアセトアミド	20
531	2-(4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチノニトリル	
532	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アセトアミド	
533	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
534	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
535	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド	
536	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド	30
537	N-(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	

538	N-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
539	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド	
540	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド	
541	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド	
542	N-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
543	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド	10
544	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド	
545	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド	
546	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(キノリン-2-イル)アセトアミド	
547	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)ビペリジン-1-イル)エタノン	
548	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)インドリン-2-イル)メトキシ)エタノン	
549	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)アセトアミド	20
550	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
551	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
552	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
553	1-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
554	1-(4-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
555	N-(4-(4-エチルビペラジン-1-イル)フェニル)-2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	30
556	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(7-モルホリノベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アセトアミド	

557	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-メチル-4-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド)フェニル)アセトアミド	
558	2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-フェノキシエチル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
559	1-(4-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
560	1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ビペラジン-1-イル)-2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン	10
561	N,N-bis(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
562	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルビペリジン-4-イル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
563	2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルビペリジン-4-イル)メチル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
564	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
565	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルビペリジン-4-イル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
566	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ビペラジン-1-イル)エタノン	20
567	2-((1-(2,6-ジクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルビペリジン-4-イル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
568	1-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-2-((1-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
569	2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
570	2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルビペリジン-4-イル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
571	1-(4-(1-メチルビペリジン-4-イル)ビペラジン-1-イル)-2-((1-(2-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	30
572	2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(4-メチルビペラジン-1-イル)ビペリジン-1-イル)エタノン	
573	2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルビペリジン-4-イル)メチル)ビペラジン-1-イル)エタノン	
574	N-((S)-1-ベンジルビロリジン-3-イル)-2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド	
575	N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
576	N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
577	N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	40
578	N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
579	2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-モルホリノベンジル)アセトアミド	
580	N-(4-モルホリノベンジル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
581	N-(4-モルホリノベンジル)-2-((1-(2,4,6-トリクロロフェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	

から選ばれる、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩

基及び(又は)生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、置換されたスルホンアミド誘導体である。

**【0121】**

本発明の物質の個々の実施形態の上記使用番号は下記の本発明の詳細な説明で、特に実施例の開示において用いられる。

**【0122】**

本発明の化合物は、ヒトB1R-受容体又はラットのB1R-受容体へのアンタゴニスト作用を示す。本発明の好ましい実施態様で、本発明の物質はヒトB1R-受容体及びラットのB1R-受容体でアンタゴニスト作用を示す。

**【0123】**

FLIPR-アッセイにおいて、ヒトB1R-受容体の及び/又はラットのB1R-受容体の $10\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で、少なくとも15%、25%、50%、70%、80%又は90%の阻害を示す化合物が特に好ましい。ヒトB1R-受容体及びラットのB1R-受容体の少なくとも70%、特に80%及び特に好ましくは90%の阻害を示す化合物がまさに特に好ましい。

10

**【0124】**

更に、ヒトVR1-遺伝子がトランスフェクトされたCHO K1細胞を用いるFLIPRアッセイにおいて、2000nMより低い、好ましくは1000nMより低い、特に好ましくは300nMより低い、まさに特に好ましくは100nMより低い、更により好ましくは75nMより低い、更に好ましくは50nMより低い、最も好ましくは10nMより低い濃度で、100nMの濃度で存在するカプサイシンの50%置換を生じさせる、一般式A及びIで表わされる本発明の化合物が好ましい。

20

**【0125】**

物質のアゴニスト又はアンタゴニスト作用は、種ヒト及びラットのプラジキニン受容体1(B1R)で異所性発現細胞系(CHO K1細胞)を用いて及びCa<sup>2+</sup>-感受性染料(Fluo-4)を用いて蛍光イメージングプレートリーダー(Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR))中で定量化することができる。「%活性化」の記載はLys-Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン(0.5nM)、又はDes-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン(100nM)の添加後のCa<sup>2+</sup>-シグナルに対するものである。アンタゴニストはアゴニスト添加後のCa<sup>2+</sup>-流入抑制を生じさせる。最大で達成されうる阻害に比較して「%阻害」を記載する。

**【0126】**

30

本発明の物質は、たとえば種々の疾患に関連して適切なB1Rに作用するので、この物質は医薬中の医薬有効物質として適する。したがって本発明の対象は、置換されたスルホンアミド誘導体の少なくとも1種、並びに場合により適する添加物及び/又は助剤及び/又は場合によりその他の有効物質を含有する医薬である。

**【0127】**

本発明の医薬は、少なくとも1種の本発明の置換されたスルホンアミド誘導体と共に、場合により適當な添加剤及び/又は助剤、たとえば担体材料、增量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び/又は結合剤を含み、そして注射溶液、滴剤又は液剤の形にある液状医薬形として、顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、硬膏剤/スプレー又はエアゾールの形にある半固体医薬形として投与することができる。助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、ペローオーラル(peroral)、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、バッカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかに依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、ペレット、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が最適である。

40

**【0128】**

デポ剤中に、溶解された形で又は硬膏剤中に、場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下で、存在する本発明の置換されたスルホンアミド誘導体は、適當な経皮投与剤として存在することができる。経口又は経皮に使用可能な製剤は、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体を徐放することもできる。本発明の置換されたスルホンアミド誘導体を非経

50

□長期デポ形、たとえばインプラント又はインプラントされたポンプ中に使用することもできる。原則的に、本発明の医薬に当業者に周知のその他の、更なる有効物質を添加することができる。

【0129】

患者に投与すべき有効物質量は、患者の体重、投与の種類、適応症及び疾患の重さの度合いに従う。通常、このような本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の少なくとも1種を0.00005～50mg/kg、好ましくは0.01～5mg/kg投与する。

【0130】

医薬の好ましい形で、含まれる本発明の置換されたスルホンアミド誘導体は、純粋なジアステレオマー及び(又は)対掌体として、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)対掌体の非等モル又は等モル混合物として存在する。

10

【0131】

B1Rは特に痛みの発症で確認される。したがって、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体を、痛み、特に急性痛、内臓痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用することができる。

【0132】

したがって、本発明の別の対象は、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の痛み、特に急性痛、内臓痛、神経障害性痛、又は慢性痛の治療用医薬の製造への使用である。

【0133】

本発明の更なる対象は、置換されたスルホンアミド誘導体の偏頭痛、糖尿病、呼吸器系疾患、炎症性腸疾患、神経系疾患、皮膚炎症、リウマチ性疾患、敗血性ショック、再かん流症候群、肥満の治療用医薬又は血管形成阻害薬の製造への使用である。

20

【0134】

その際上記の使用のうちの1つにおいて、使用される置換されたスルホンアミド誘導体が純粋なジアステレオマー及び(又は)対掌体として、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)対掌体の非等モル又は等モル混合物として存在する場合その使用は有利になりうる。

【0135】

本発明の更なる対象は、特に痛み、特に慢性通の治療を必要とする、ヒトでない哺乳類又はヒトの上記適応症で、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体又は本発明の医薬の治療上有効な投薬量の投与によって治療する方法である。

30

【0136】

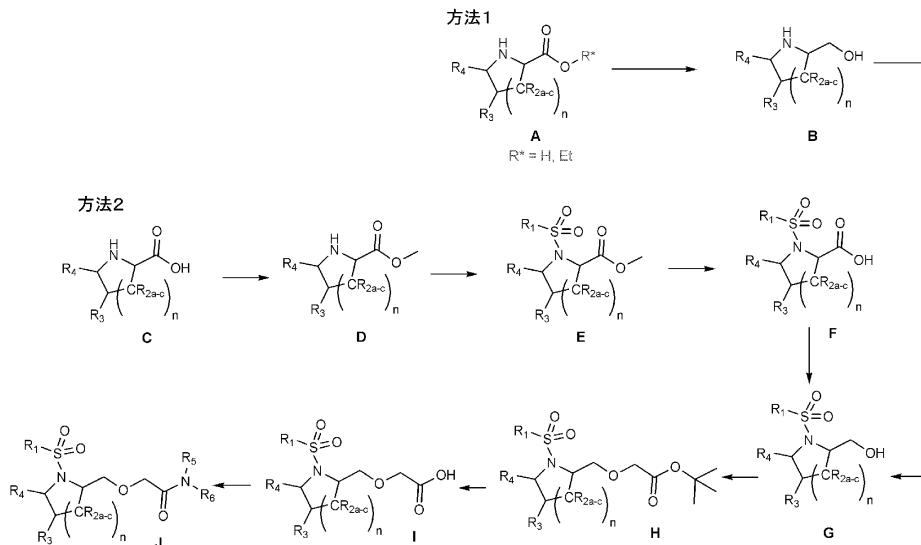
本発明の更なる対象は、下記の説明、実施例及び請求の範囲に記載されているような、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の製造方法である。

【0137】

本発明の化合物は下記の反応式にしたがって得ることができる。

【0138】

## 【化46】



この場合、方法 1 にしたがって、ラセミ性 (R- 及び S-コンフィグレーション) 又は対掌体純粋な (R- 又は S-コンフィグレーション) アミノ酸/-酸エステル A を還元剤、たとえば  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$ 、 $\text{BH}_3 \times \text{THF}$  又は  $\text{NaBH}_4$  として金属水素化物の使用下で、有機溶剤、たとえば THF 又はジエチルエーテル中で、-20 - +100 の温度、好ましくは 0 - +70 で、アミノアルコール Bへの還元によって変換する。アミノアルコール B を、スルホニルクロライド、-プロマイド 又は -ペントラフルオロフェノラート  $\text{R}_1\text{SO}_2\text{X}$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$  又は OPFP) を用いて、有機 又は 無機 塩基、たとえば 炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン 及び / 又はジメチルアミノピリジンの存在下、又はテトラ-n-ブチルアンモニウムクロライドの存在下、及び有機溶剤、たとえば アセトニトリル、ジクロロメタン 又は N,N-ジメチルホルムアミド 中で 0 - 120 の温度で、スルホニル化してスルホニル化されたアミノアルコール Gに変換する。

## 【0139】

方法 2において、ラセミ性 (R- 及び S-コンフィグレーション) 又は対掌体純粋な (R- 又は S-コンフィグレーション) アミノ酸 Cを、脱水剤、たとえば無機酸、たとえば  $\text{H}_2\text{SO}_4$  又は酸化リン 又は有機剤、たとえば塩化チオニルの使用下で、有機溶剤、たとえば THF、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール 又はジクロロメタン 0 ~ それぞれの溶剤の沸騰温度の温度範囲で、好ましくは40度でエステル化してアミノエステル D とし、ついでスルホニルクロライド 又は -プロマイド  $\text{RSO}_2\text{X}$  ( $\text{X} = \text{Br}$  又は  $\text{Cl}$ ) を用いて有機 又は 無機 塩基、たとえば 炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン 又はトリエチルアミンの存在下に、及び有機溶剤、たとえば アセトニトリル 又は デクロロメタン中で、0 - +25 の温度でスルホニル化して、スルホニル化されたアミノエステル Eに変換し、これを有機酸、たとえばトリフルオロ酢酸 又は水性無機酸、たとえば塩酸の使用下に又は水性無機塩基、たとえば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムの使用下に、有機溶剤、たとえばメタノール、ジオキサン、ジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル 又は混合物としてこれらの溶剤中で、-20 - +25 の温度範囲で、好ましくは室温でエステル分解させて、スルホニル化されたアミノ酸 Fを生じさせる。

## 【0140】

ついで、スルホニル化されたアミノアルコール Gを、ハロゲン化されたエステル誘導体を用いて、テトラブチルアンモニウムクロライド又は-プロマイド 又は硫酸水素テトラブチルアンモニウムの使用下、アルキル化反応させ、有機溶剤、たとえばトルエン、ベンゼン 又は キシレン及び無機塩基、たとえば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸

20

30

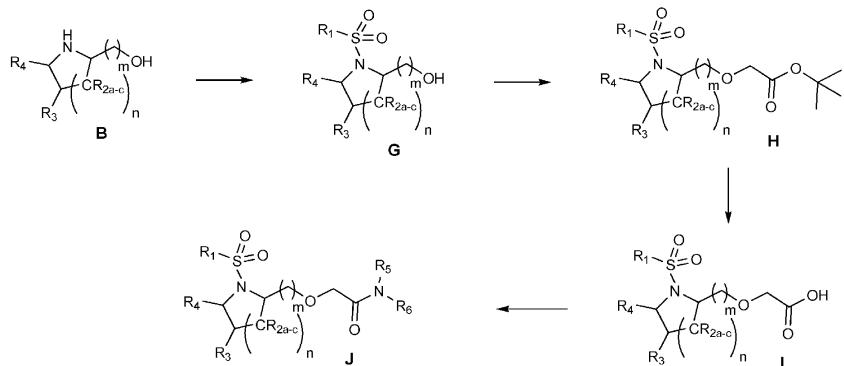
40

50

ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムの使用下、又は有機又は無機塩基[通常の無機塩基は金属アルコーラート、たとえばナトリウムメタノラート、ナトリウムエタノラート、カリウム-tert-ブチラート、リチウム-又はナトリウム塩基、たとえばリチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ナトリウムメチラート又は金属水素化物、たとえば水素化カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウムである；通常の有機塩基はジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンである。]の存在下、有機溶剤、たとえばジクロロメタン、THF又はジエチルエーテル中で、-20 ~ +25 の温度範囲で、好ましくは0 ~ +25 で、相間移動反応させて、一般構造Hで表わされる生成物に変換させ、この生成物を有機酸、たとえばトリフルオロ酢酸又は水性無機酸、たとえば塩酸の使用下、又は水性無機塩基、たとえば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムの使用下、有機溶剤、たとえばメタノール、ジオキサン、ジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル又は混合物としてこれらの溶剤中で、0 ~ +25 の温度でエステル分解させて、一般式Iで表わされる酸段階を生じさせる。カルボン酸Iを、第一又は第二アミンの使用下、脱水剤、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム、酸化リン又は試薬、たとえばCDI、DCC、TBTU、EDCI又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)の存在下、またHOAt又はHOtの存在下でも、及び有機塩基、たとえばDIPEA、ピリジン又は4-メチルモルフィンの存在下、有機溶剤、たとえばTHF、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン、DMF又はアセトニトリル中で、0 ~ +40 で、好ましくは室温でアミド形成させて、一般式Jで表わされる最終生成物に変換させる。  
10  
式Jで表わされる最終生成物に変換させる。

## 【0141】

## 【化47】



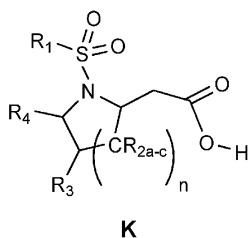
市場で得られるアミノアルコールを、基体Bとして合成法で使用し、そして方法1及び2に記載したように、反応させて、一般式Jで表わされる最終生成物となす。

## 【0142】

一般式Iで表わされる化合物(式中、mは2を示す。)を、同一の方法にしたがって一般式K

## 【0143】

## 【化48】



で表わされる出発化合物から製造することができる。好ましくはこの合成は出発化合物G<sub>a</sub>

## 【0144】

10

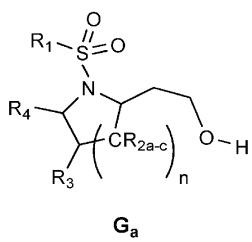
20

30

40

50

## 【化49】



の段階で開始する。

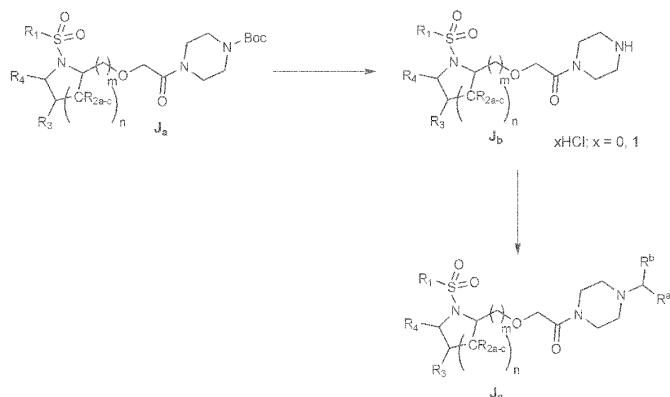
## 【0145】

一般式 J<sub>c</sub>で表わされる化合物の製造方法

10

## 【0146】

## 【化50】



一般式 J<sub>a</sub>で表わされる化合物を、方法 1及び 2に記載したように、市場で得られるアミノアルコール -----これを 基体 Bとして使用し、最後にアミド形成での最後の段階で tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラートと反応させる-----から製造することができ、そして酸性条件下で、たとえば トリフルオロ酢酸、塩化水素 又は クロロトリメチルシリラン/水 の存在下、有機溶剤、たとえば酢酸エチル、メタノール、ジエチルエーテル、メチルエチルケトン、1,4-ジオキサン 又は混合物としてのこれらの溶剤中で、0 ~ +100 の温度範囲で、好ましくは +25 ~ +80 で、一般構造 J<sub>b</sub> で表わされる生成物に変換させることができる。一般式 J<sub>b</sub>で表わされるアミン 又は対応する塩酸塩を、アルデヒド 又はケトンを用いて、場合により、有機塩基、たとえば トリエチルアミン 又は デイソプロピルエチルアミンの存在下、及び適当な還元剤、たとえば アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 又は ジアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 又はポリマー結合するヴァリアント ( Varianten ) としてのこの又は類似の還元剤の存在下、場合により 酢酸の存在下、有機溶剤、たとえば テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン 又は混合物としてのこれらの溶剤中で、-0 ~ +25 の温度範囲で、還元アミノ化して、一般式 J<sub>c</sub> で表わされる化合物に変換させることができる。

30

## 【0147】

一般式 J<sub>e</sub>で表わされる化合物の製造方法

40

## 【0148】

## 【化51】



一般式 J<sub>d</sub> で表わされる化合物を、方法 1 及び 2に記載したように、市場で得られるアミノアルコール-----これを 基体 Bとして使用し、最後にアミド形成での最後の

50

段階でピペリジン-4-オンと反応させる-----から製造することができる。一般式  $J_d$  で表わされるケトンを、アミンを用いて、場合により有機塩基、たとえばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下、及び適当な還元剤、たとえばアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又はジアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はポリマー結合するヴァリアント (Varianten) としてこの又は類似の還元剤の存在下、場合により酢酸の存在下、有機溶剤たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又は混合物としてこれらの溶剤中で、 $-0 \sim +25$  の温度範囲で還元アミノ化して、一般式  $J_e$  で表わされる化合物に変換することができる。

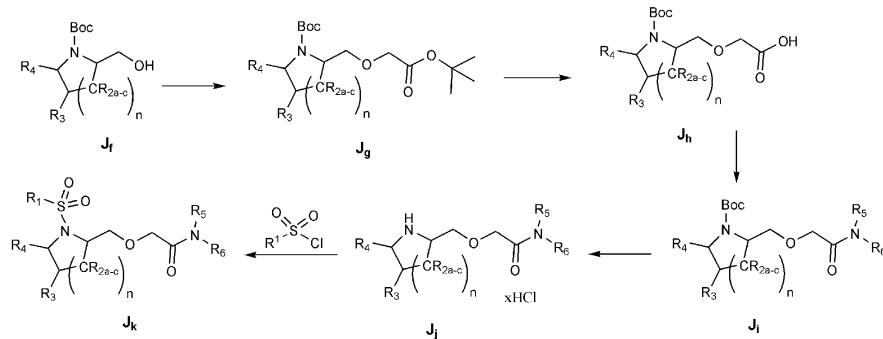
【0149】

10

一般式  $J_k$  で表わされる化合物の製造方法

【0150】

【化52】



一般式  $J_f$  で表わされる、市場で得られる、保護されたアミノアルコールを、ハロゲン化されたエステル誘導体を用いて、テトラブチルアンモニウムクロライド又は-プロマイド又は硫酸水素テトラブチルアンモニウムの使用下、アルキル化反応し、有機溶剤、たとえばトルエン、ベンゼン又はキシレン及び無機塩基、たとえば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムの使用下、又は有機又は無機塩基[通常の無機塩基は金属アルコーラート、たとえばナトリウムメタノラート、ナトリウムエタノラート、カリウム-tert-ブチラート、リチウム-又はナトリウム塩基、たとえばリチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ナトリウムメチラート又は金属水素化物、たとえば水素化カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウムである；通常の有機塩基はジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンである。 $J$  の存在下、有機溶剤、たとえばジクロロメタン、THF 又はジエチルエーテル中で、 $-20 \sim +25$  の温度、好ましくは  $0 \sim +25$  で相間移動反応させて、一般構造  $J_g$  で表わされる生成物に変換させることができる。この生成物を有機酸、たとえばトリフルオロ酢酸又は水性無機酸、たとえば塩酸の使用下、又は水性無機塩基、たとえば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムの使用下、有機溶剤、たとえばメタノール、ジオキサン、ジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル又は混合物としてこれらの溶剤中で、 $0 \sim +110$  の温度範囲で、好ましくは  $+25 \sim +90$  でエステル分解させて、一般式  $J_h$  で表わされる酸段階を生じさせる。カルボン酸  $J_h$  を、第一又は第二アミンの使用下、脱水剤、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム、酸化リン又は試薬、たとえば CDI、DCC、TBTU、EDCI 又はベンゾトリニアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)の存在下に、また HOAt 又は HOBt 及び有機塩基 たとえば DIPEA、ピリジン又は 4-メチルモルホリンの存在下、有機溶剤、たとえば THF、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン、DMF 又はアセトニトリル中で、 $0 \sim +40$ 、好ましくは室温でアミド形成して、一般式  $J_i$  で表わされる生成物に変換させることができる。化合物  $J_i$  を、無機又は有機酸、たとえば HCl、トリフルオロ酢酸又はギ酸の存在下、有機溶剤、たとえば THF、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン、MeOH 又はクロロホルム中で、 $0 \sim +40^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $+25 \sim +40$  で脱保

30

40

50

護して、一般式  $J_j$  で表わされる生成物に変換させることができる。アミン  $J_j$  を、スルホニルクロライド、-プロマイド 又は -ペントフルオロフェノラート  $R_1SO_2X$  ( $X = Br, Cl$  又は OPFP)を用いて有機 又は 無機 塩基、たとえば 炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデセ-7-エン (DBU) 及び / 又はジメチルアミノピリジンの存在下、又はテトラ-n-ブチルアンモニウムクロライドの存在下及び有機溶剤、たとえば アセトニトリル、ジクロロメタン、THF 又は N,N-ジメチルホルムアミド中で0 ~ 120 の温度範囲で、好ましくは+25 ~ +70 で スルホニル化して、スルホニアミド  $J_k$  に変換させる。

## 【0151】

10

ジアステレオマー及び / 又は 対掌体の分離は、当業者に周知の方法、たとえば再結晶、クロマトグラフィー又は 特に HPLC-クロマトグラフィーもしくは場合によりキラル酸又は 塩基を用いる結晶化によって及び塩の分離又は キラルHPLC-クロマトグラフィー (Fogassy et al., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030) によって行われる。

## 【0152】

## 実施例

製造された化合物の収量は最適化されていない。

## 【0153】

20

すべての温度は未修正である。

## 【0154】

用語 “エーテル” はジエチルエーテルを、“EE” は 酢酸エチルを、“DCM” はジクロロメタンを、“DMF” はジメチルホルムアミドを、“DME” はジメトキシエタンを、“DMSO” を ジメチルスルホキシドを、及び “THF” は テトラヒドロフランを示す。用語 “当量” は 物質量当量 (Stoff-mengen-aquivalente)、“Smp.” は融点又は融解範囲、“Zers.” は「分解」を、“RT” は「室温」を、“abs.” は「無水 (水不含)」を、“rac.” は「ラセミ性」を、“konz.” は「濃縮された」を、“Vol.%” は「容量パーセント」を、“m%” は質量パーセントを、及び “M” は濃度記載 (mol/l) を示す。

## 【0155】

30

使用される化学物質 及び 溶剤は、通常の製造業者 (ABCR、Acros、Acocado、Aldrich、ApolloScientific、Bachem、Bionet、Chempur、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI TygerScientific 等々) から市場で入手される。

## 【0156】

カラムクロマトグラフィーの固定相として、シリカゲル (シリカゲル 60) (0.040 ~ 0.063 mm) (E. メルク社、ダルムシュタット) を使用した。

## 【0157】

薄層クロマトグラフィー試験は、HPTLC - 既製プレート (HPTLC - 既成プレート、シリカゲル 60 F 254、E. メルク社、ダルムシュタット) を用いて実施した。

40

## 【0158】

クロマトグラフィー試験のための溶剤又は展開剤の混合比は常に容量 / 容量で表示した。

## 【0159】

分析はHPLC-MSによって行われ、前段階をNMRによって確認する。

## 【0160】

## 略号 :

TBTU = O-(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 テトラフルオロボラート

CDI = 1,1' -カルボニルジイミダゾール

50

DCC = ジシクロヘキシリカルボジイミド

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

HOAt = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

DIPEA = N,N-ジイソプロピルアミン

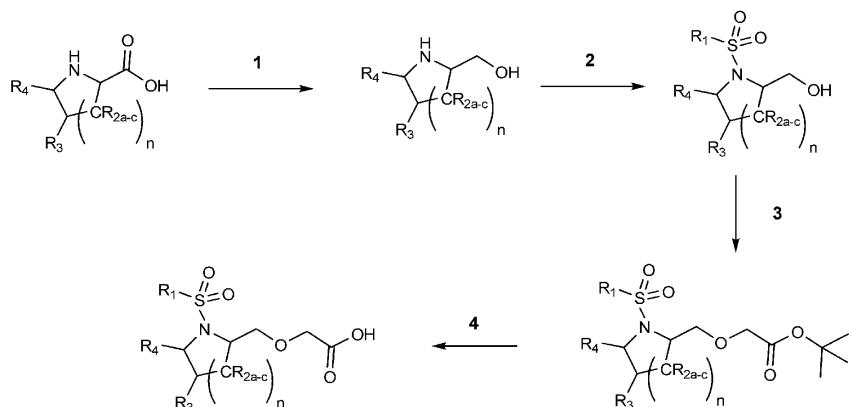
HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

PFP - ペンタフルオロフェニル

酸基体の製造 :

【0161】

【化53】



10

20

方法 1

1. THF (150 ml) 中に環状アミノ酸 (100 mmol) を有する懸濁液に、攪拌下に 連続的に、そして -10 ~ RT の温度で LiAlH<sub>4</sub> (100 ml, 1.0 M in ジエチルエーテル) を不活性ガス雰囲気下で添加する。反応混合物を 16 時間攪拌し、このとき RT まで加温する。ついで再度 0 に冷却し、攪拌下に 酢酸エチル (20 ml)、水 (8 ml)、15%-NaOH 水溶液 (8 ml) 及び水 (20 ml) を添加する。濾過後、残留物をジエチルエーテルで洗浄する。一緒にされた有機相の溶剤を減圧下で除去し、生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。

2. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) 中にアミノアルコール (100 mmol) を有する溶液に、Et<sub>3</sub>N (125 mmol) を添加し、氷浴の使用下で 0 に冷却する。ついでそのつどのスルホニルクロライド (50 mmol) を希釈せずに又は CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 中の溶液として添加し、3 時間、RT で攪拌する。0.5 M 塩酸 (100 ml) の添加後、有機相を分離し、水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用するか又はカラムクロマトグラフィーによって精製する。

3. トルエン (200 ml) 中に工程 2からの生成物 (31 mmol) を有する溶液に、n-Bu<sub>4</sub>NCl (10 mmol) を添加し、0 に冷却し、先ず、35%NaOH 水溶液 (200 ml) を、ついでプロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (46 mmol) を滴加する。反応混合物を 3 時間、攪拌し、ついで水で中性になるまで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、有機溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用するか又はカラムクロマトグラフィーによって精製する。

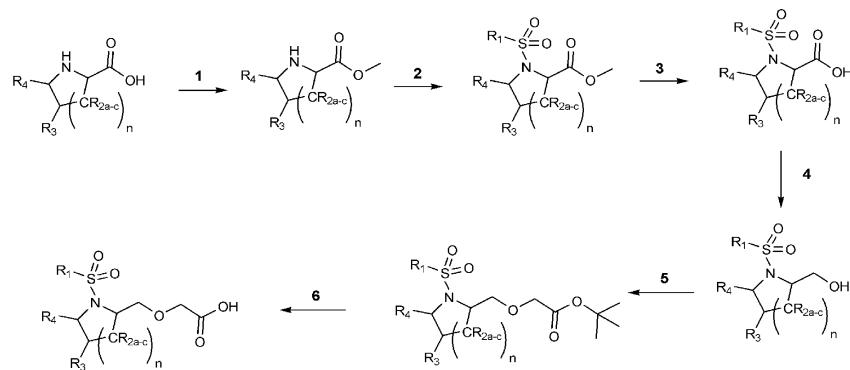
4. 工程 3からの生成物 (30 mmol) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) に溶解させ、TFA (30 ml) を添加し、2 時間、RT で攪拌する。溶剤をほとんど減圧下で除去し、粗生成物を再結晶又はクロマトグラフィーによって精製する。

【0162】

30

40

## 【化 5 4】



10

## 方法 2

・ メタノール (500 ml) 中にアミノ酸 (153 mmol) を有する溶液を 0 に冷却し、塩化チオニル (168 mmol、12 ml) を滴加する。RT に加温後、反応溶液を 40 度で一晩加熱する。溶剤の蒸留後、粗生成物が得られ、これを更に後処理することなく、次の工程で使用する。

・ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) 中に工程 1 からのメチルエステル (152 mmol) を有する溶液に、ビリジン (459 mmol) 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 中にスルホニルクロライド (153 mmol) を有する溶液を添加する。反応溶液を一晩 RT で攪拌する。この溶液を少量の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、その後 0.5 M KHSO<sub>4</sub>、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及び飽和 NaCl 水溶液で洗浄する。分離された有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、溶剤を減圧で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーを用いて精製する。

20

・ 割合 15/4/1 (1020 ml、203 mmol NaOH、1.5 当量) のメタノール/ジオキサン/4 M NaOH-混合物中に工程 2 からの生成物 (136 mmol) を有する溶液に、攪拌下に 4 M NaOH (153 ml、610 mmol、4.5 当量) を添加し、ついで一晩 RT で攪拌する。溶剤を減圧で除去する。残留物を酢酸エチルで溶解させ、ついで 0.5 M KHSO<sub>4</sub> で洗浄する。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、分離された有機相を濾過後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。減圧で溶剤の除去及びジエチルエーテルでの洗浄後、精製された生成物が工程 3 から得られる。

・ THF (250 ml) 中に工程 3 からの生成物 (31 mmol) を有する溶液に、0 で攪拌下に B H<sub>3</sub> × DMS (THF 中に 2.0 M、31.2 ml、63 mmol) を徐々に滴加する。RT で 30 分間攪拌後、溶液を一晩徐々に RT まで加温する。ついで徐々にメタノールガスがもはや遊離しなくなるまで滴加し、溶剤を減圧下で減少させる。粗生成物をシリカを介して濾過し、割合 9/1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノールで洗浄する。

30

5. トルエン (175 ml) 中に工程 4 からの生成物 (31 mmol) を有する溶液に、n-Bu<sub>4</sub>NCl (10 mmol、2.9 g) を添加し、0 に冷却し、先ず、35% NaOH 水溶液 (200 ml) 添加し、ついでプロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (48 mmol、7 ml) を滴加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、ついで水で中性になるまで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、有機溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用する。

6. 工程 5 からの生成物 (30 mmol) を、割合 15/4/1 (236 ml、47 mmol NaOH) の MeOH/ジオキサン/4 M NaOH からなる混合物に溶解させ、さらに NaOH (4 M、35 ml、141 mmol) を添加し、一晩 RT で攪拌し、溶剤を減圧で減少させ、残留物を酢酸エチルで希釈し、0.5 M KHSO<sub>4</sub> で洗浄する。有機相を分離し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧で除去する。粗生成物をジエチルエーテル及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いる共蒸発によって精製する。

40

## 【0163】

## 方法 3

1. アセトン (350 ml) 中にアミノアルコール (74 mmol) を有する溶液又は懸濁液に、RT で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (148 mmol) 及びスルホニルクロライド (82 mmol) を添加し、40 - 50 で一晩攪拌する。反応混合物を RT に冷却し、濾過する。ろ液の溶剤をついで減圧下で除去する。粗生成物を更に後処理することなく、次の工程で使用する。

50

2. トルエン (200 ml) 中に工程 1からの生成物 (31 mmol) を有する溶液に、*n*-Bu<sub>4</sub>NCl (10 mmol) を添加し、0℃に冷却し、ついで先ず、35%NaOH水溶液 (200 ml)、ついでブロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (46 mmol) を滴加する。反応混合物を3時間攪拌し、ついで水で中性になるまで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、有機溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用するか又はカラムクロマトグラフィーによって精製する。

## 【0164】

## エステル分解法

a. THF (200 ml) 及びメタノール (200 ml) 中にtert-ブチルエステル (63 mmol) を有する溶液に、6 M NaOH (200 ml, 1200 mmol) を添加する。反応混合物をRTで攪拌する。

10

15分～1時間後、有機溶剤を除去し、残留物を0℃に冷却し、6 M HCl (210 ml) を添加する。水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) で抽出する。一緒にされた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去し、残留物を*i*-プロピルエーテルを用いて2回共蒸発させる。

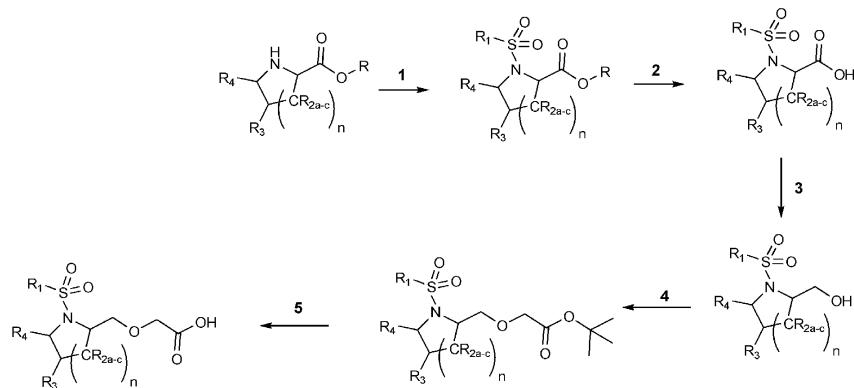
b. 6 M NaOH (64 ml, 384 mmol) 及びメタノール (64 ml) 中にtert-ブチルエステル (38 mmol) を有する懸濁液に、溶液が得られるまでジオキサン (30 ml) を添加する。反応溶液をRTで攪拌する。15分～3時間後、有機溶剤を除去し、残留物を0℃に冷却し、6 M HCl (200 ml) を添加する。水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) で抽出する。一緒にされた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去し、残留物を*i*-プロピルエーテルを用いて2回共蒸発させる。

20

c. Tert-ブチルエステル (7 mmol) を一晩 RTで4 M HCl in ジオキサン (7 ml, 27 mol) 中で攪拌する。溶剤の除去後、残留物を2回*i*-プロピルエーテルを用いて共蒸発させる。

## 【0165】

## 【化55】



2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ビペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 S24の製造

1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) 中にDL-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル (38 mmol) を有する懸濁液に、Et<sub>3</sub>N (95 mmol) を添加する。溶液を0℃に冷却し、スルホニルクロライド (42 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) の溶液に徐々に滴加し、2時間、RTで攪拌する。有機相を1 M HCl (250 ml) 及びH<sub>2</sub>O (250 ml) で抽出する。分離された有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、溶剤を減圧下で除去する。残留物を*i*-プロピルエーテルを用いて共蒸発させ、生成物を更に後処理することなく、次の工程で使用する。

40

2. メタノール/ジオキサン/4 M NaOH (15/4/1) (57 mmol NaOH) からなる溶剤混合物中にエステル (38 mmol) を有する溶液に、攪拌下にRTで4 M NaOH (113 mmol) を添加し、2時間攪拌する。有機溶剤を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、1 M KHSO<sub>4</sub> (300 ml) で抽出する。有機相を飽和NaCl-溶液 (200 ml) で洗浄する。分離された有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。

50

3. THF (135 ml) 中にカルボン酸 (27 mmol) を有する溶液に、攪拌下に徐々に 0 で THF (82 mmol) 中の 2 M BH<sub>3</sub> × DMS を添加する。30 分間の更なる冷却後、RT で一晩攪拌する。溶剤の除去後、粗生成物が得られ、これを更に後処理することなく次の工程で使用する。

4. トルエン (100 ml) 中にプロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (40 mmol) を有する溶液に、n-Bu<sub>4</sub>NCl (8.8 mmol) を添加する。反応混合物を 0 に冷却し、35% NaOH (150 ml) を、ついでトルエン (50 ml) 中に溶解されたアルコール (27 mmol) 滴加する。RT で 1 . 5 時間攪拌後、有機相を水 (4 × 150 ml) で分離し、飽和 NaCl-溶液 (150 ml) で抽出する。分離された有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、ついで溶剤を減圧下で除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。10

5. Tert-ブチルエステル (16 mmol) を一晩 RT でジオキサン (70 ml, 27 mmol) 中の 4 M HCl 中で室温で攪拌する。溶剤の除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。

#### 【0166】

2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 S23 の製造

1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 ml) 中に DL-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 塩酸塩 (36 mmol) を有する懸濁液に、Et<sub>3</sub>N (181 mmol) を添加する。溶液を 0 に冷却し、スルホニルクロライド (40 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) の溶液に徐々に滴加し、2 時間、RT で攪拌する。有機相を 1 M HCl (250 ml)、H<sub>2</sub>O (250 ml) で抽出する。分離された有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、溶剤を減圧下で除去する。残留物を i-プロピルエーテルを用いて共蒸発させ、生成物を更に後処理することなく、次の工程で使用する。20

2. メタノール/ジオキサン/4 M NaOH (15/4/1) (54 mmol NaOH) からなる溶剤混合物中にエステル (36 mmol) を有する溶液に、攪拌下に RT で 4 M NaOH (108 mmol) を添加し、2 時間攪拌する。有機溶剤を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、1 M KHSO<sub>4</sub> (300 ml) で抽出する。有機相を飽和 NaCl-溶液 (200 ml) で洗浄する。分離された有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。

3. THF (140 ml) 中にカルボン酸 (28 mmol) を有する溶液に、攪拌下に徐々に 0 で THF (8 6 mmol) 中の 2 M BH<sub>3</sub> × DMS を添加する。30 分間の更なる冷却後、RT で一晩攪拌する。溶剤の除去後、粗生成物が得られ、これを更に後処理することなく次の工程で使用する。30

4. トルエン (100 ml) 中にプロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (42 mmol) を有する溶液に、n-Bu<sub>4</sub>NCl (9 mmol) を添加する。反応混合物を 0 に冷却し、35% NaOH (150 ml) を、ついでアルコール (28 mmol) 中に溶解させたトルエン (50 ml) を滴加する。RT で 1 . 5 時間攪拌後、有機相を分離し、水 (4 × 150 ml) 及び飽和 NaCl-溶液 (150 ml) で抽出する。分離された有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、ついで溶剤を減圧下で除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。

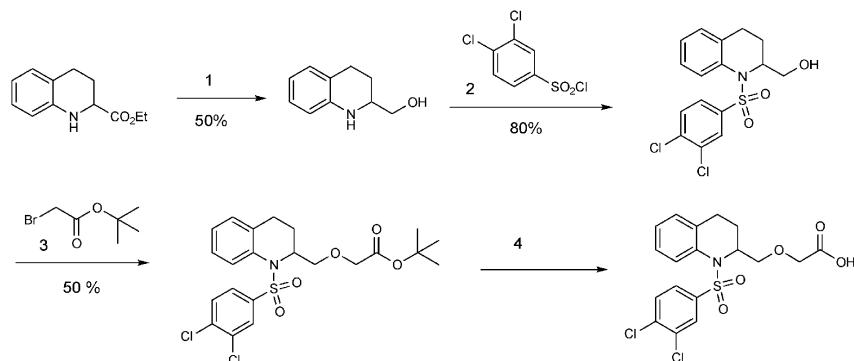
5. Tert-ブチルエステル (16 mmol) を一晩 RT でジオキサン (70 ml, 27 mmol) 中の 4 M HCl 中で室温で攪拌する。溶剤の除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。40

#### 【0167】

2-((1-(3,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)酢酸 S35 の製造

#### 【0168】

## 【化 5 6】



10

1. THF (5 ml/mol) 中の 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸エチルエステル (25 mmol) を 0 度で THF (50 ml) 中に LAH (2当量) を有する懸濁液に滴加する。反応混合物を 1 時間、RT で攪拌し、ついで 4 時間 還流加熱する。飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  水溶液の添加後、濾過し、有機溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して 精製する (3:7 酢酸エチル/ヘキサン)。収率: 50 %

2.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml/mmol) 中にアルコール (16 mmol) を有する 0 度に冷却された懸濁液に、ピリジン (5当量)、DMAP (0.5 当量)、及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中に溶解された 3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド (1.2当量) を添加する。0 度で 5 時間攪拌後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を添加し、ついで 硫酸銅水溶液、水 及び 鮑和  $\text{NaCl}$ -溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムを介する乾燥及び濾過後、溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して 精製する (5:95 酢酸エチル/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。収率: 80 %

20

3. THF (300 ml) 中に  $\text{NaH}$  (2当量) を有する、0 度に冷却された懸濁液に、攪拌下に THF (100 ml) 中に溶解されたスルホンアミド (16 mmol) の溶液を滴加する。この温度で 45 分間攪拌後、THF (50 ml) 中にプロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (1.5 当量) を有する溶液を添加する。反応混合物を 20 時間、50 度に加熱する。ついで 0 度に冷却し、氷を添加し、酢酸エチルで抽出する。有機相を 鮑和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して 精製する (1:9 酢酸エチル/ヘキサン)。収率: 50 %

4.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml/mmol) 中に tert-ブチルエステル (1当量) を有する溶液に、攪拌下に TFA (13当量) を 0 度の温度で添加する。3 時間 0 度で攪拌後、溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を更に後処理することなく、使用する。

30

## 【0169】

4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライドの製造

## 【0170】

## 【化 5 7】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L) 中に 3,5-ジメチルアニソール (102.5 g, 753 mmol) を有する溶液に、0 度に冷却して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml) 中のクロロスルホン酸 (251 ml, 3763 mmol) を滴加する。10 min 後、反応混合物を氷上に添加し (1 l)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 250 ml) で抽出する。有機相を水 (1 l) 及び 鮑和  $\text{NaCl}$ -水溶液 (1 l) で洗浄する。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介する乾燥及び濾過後、溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して 精製する (シリカ、ヘプタン/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5:1)。収率: 63.5g, 36%

40

この方法にしたがって下記の基体を製造する:

## 【0171】

【表 2】

基体	構造	合成法
S1		1
S2		1
S3		1
S4		1
S5		1
S6		1
S7		1
S8		1

10

20

30

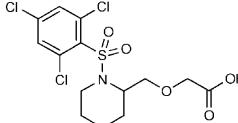
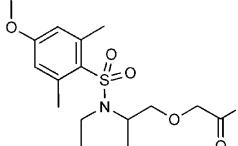
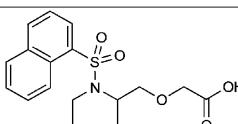
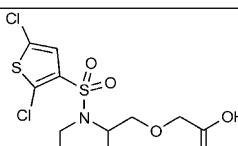
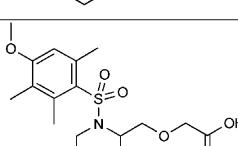
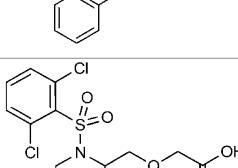
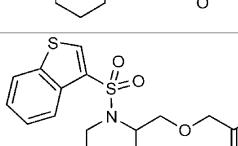
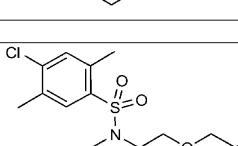
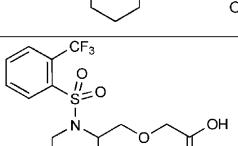
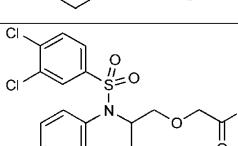
S9		1
S10		1
S11		1
S12		1
S13		1
S14		1
S15		1
S16		2
S17		1

S18		1
S19		1b
S20		1c
S21		1c
S22		2
S23		-
S24		-
S25		1b

10

20

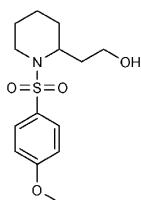
30

S26		1c	
S27		3a	
S28		1	10
S29		3a	
S30		1	20
S31		3b	
S32		3a	30
S33		3a	
S34		3a	
S35		-	40

S18を基体

【 0 1 7 2 】

## 【化58】



から方法1したがって製造する。

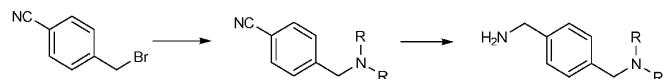
使用されるアミンは市場で入手できるか又は当業者に周知の方法又はたとえば下記に説明する方法にしたがって製造することができる。次のアミン基体を合成のために使用する:

アミン基体 A1 - A4の製造

方法 1

## 【0173】

## 【化59】



1. 4-ブロモメチルベンゾニトリル (500 mg、2.55 mmol)、 $K_2CO_3$  (388 mg、2.8 mmol)、アミン (2.8 mmol) 及び DMF (6 ml) を RTで 0.5 - 3 時間攪拌し、ついで 2 - 6 時間、80 - 90 に加温する。反応混合物を RT に冷却し、水 (18 ml) を添加し、0.5 時間 0 - 5 で攪拌する。沈殿を濾過し、冷水 (2 x 10 ml) で洗浄し、減圧下で乾燥させる。ろ液を酢酸エチル (3 x 15 ml) で抽出し、 $Na_2SO_4$  を介して乾燥させる。有機溶剤を除去する。

2. THF (5 ml) 中に LAH (4 mmol) を有する攪拌された懸濁液に、THF (5 ml) 中に溶解された、工程 1 の溶液 (1 mmol) を窒素雰囲気下に滴加する。反応混合物を 25 で攪拌し、16 - 20 h 後、氷冷却下に冷却し、ついで飽和  $Na_2SO_4$  水溶液を滴加する。濾過及び残留物の酢酸エチル (3 x 10 ml) での洗浄後、溶剤をほとんど除去し、0 - 5 で HCl - ガスを導入する。沈殿を濾過し、エーテルで洗浄する。アミン 塩酸塩が生成物として得られ、これを更に後処理することなく、使用する。

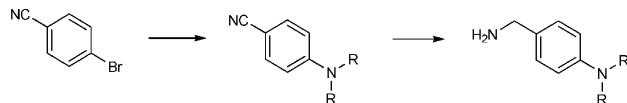
## 【0174】

アミン基体 A6、A8の製造

方法 2

## 【0175】

## 【化60】



1. DMSO (4 ml) 中に 4-ベンゾニトリル (2 mmol)、アミン (3 mmol)、 $K_2CO_3$  (4 mmol)、CuI (0.2 mmol) 及び L-プロリン (0.4 mmol) を有する反応混合物を、80 - 90 で 40 時間攪拌下に加熱する。水の添加後、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$  を介して乾燥させる。濾過及び溶剤の除去後、残留物をカラムクロマトグラフィーを介して (30% 酢酸エチル/ $CH_2Cl_2$ ) 精製する。

2. THF (5 ml) 中に LAH (4 mmol) を有する攪拌された懸濁液に、THF (5 ml) 中に溶解された、工程 1 の溶液 (1 mmol) を窒素雰囲気下に滴加する。反応混合物を還流下に 6 時間加熱し、氷冷却下に冷却し、飽和  $Na_2SO_4$  水溶液を滴加する。濾過後、残留物を溶剤混合物 (酢酸エチル及び 10% メタノール、3 x 10 ml) で洗浄する。溶剤の除去後、そのアミンが得られ、これを更に後処理することなく、使用する。

## 【0176】

4-(アミノメチル)-N,N-ジメチルアニリン A5の製造

10

20

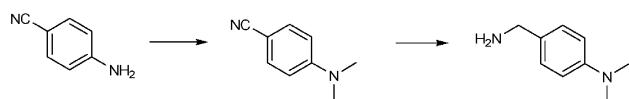
30

40

50

## 【0177】

## 【化61】



1. 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -水溶液 (18 ml) 中に 4-アミノベンゾニトリル (0.5 g、4.23 mmol) を有する、攪拌された懸濁液に、 $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (1.01 ml、10.57 mmol) を 0 度で滴加する。反応混合物を 1 時間、25 度で攪拌する。ついで新たに  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (1.01 ml、10.57 mmol) 及び 10 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (18 ml) を添加する。水の添加後、酢酸エチルで抽出する。分離された有機相を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過後、及び溶剤の除去後、残留物をカラムクロマトグラフィーを介して (5% 酢酸エチル/ヘキサン) 精製する。

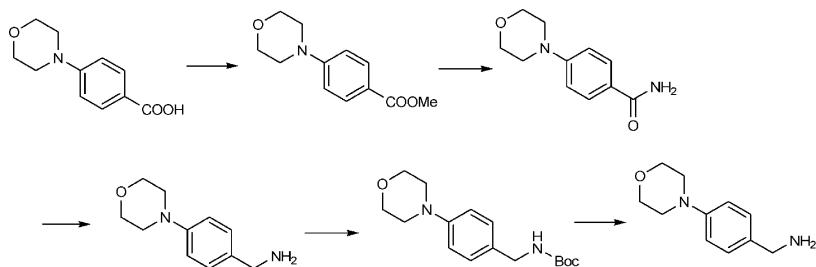
2. THF (5 ml) に LAH (4 mmol) を有する、攪拌された懸濁液に、THF (5 ml) 中に溶解された、工程 1 の溶液 (1 mmol) を窒素雰囲気下に滴加する。反応混合物を還流下に 6 時間 加熱し、氷冷却下に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -水溶液を滴加する。濾過後、残留物を溶剤混合物 (酢酸エチル及び 10% メタノール、3 × 10 ml) で洗浄し、溶剤をほとんど減圧下で除去し、そのアミンを HCl-ガスの導入によって塩酸塩として得られる。

## 【0178】

## (4-モルホリノフェニル)メタンアミン A7 の製造

## 【0179】

## 【化62】



1. 4-モルホリン安息香酸 (0.5 g) 及びメタノール性 HCl-溶液 (6 ml、4%) の反応混合物を、攪拌下に 6 時間 還流加熱する。溶剤の除去後、減圧下で残留物に水 (10 ml) を添加し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で中和する。溶液を酢酸エチルで抽出する (3 × 20 ml)。分離された有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過及び溶剤の除去後 生成物が得られ、これを更に後処理することなく、次の工程で 使用する。

2. 工程 1 の生成物 (4 g)、 $\text{NH}_3$  (25 ml) 及びメタノール (20 ml) の反応混合物をオートクレーブ (圧力 50 kg/cm<sup>2</sup>) 中で 4 日、120 度に加熱する。溶剤の除去後、減圧下で 生成物をカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) を介して精製する。

3. THF (15 ml) 中に工程 2からのアミド (1 g、4.84 mmol) を有する溶液に、攪拌下に  $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$  (1.86 ml、19.4 mmol) を 0 度で窒素雰囲気下に添加する。反応混合物を 18 時間、還流下に加熱し、冷却し、ついでメタノールを添加する。溶剤を減圧下で 除去し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、ついで飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄する。濾過及び  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介する乾燥後、溶剤を減圧下で除去し、生成物を更に後処理することなく、次の工程で 使用する。

4. THF (12 ml) 中に溶解された工程 3 のアミン (0.67 g) を有する溶液に  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.82 ml、3.83 mmol) を添加し、18 h 攪拌する。ついで溶剤を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) を介して精製する。

5. 工程 4からの  $\text{Boc}$ -保護された生成物 (280 mg) に、酢酸エチル (4%) 中に HCl-ガスを有する溶液を添加し、RT で 2 h 攪拌する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル中に少量取る。濾過及び減圧下で乾燥後、生成物をアミン 塩酸塩として得る。

## 【0180】

10

20

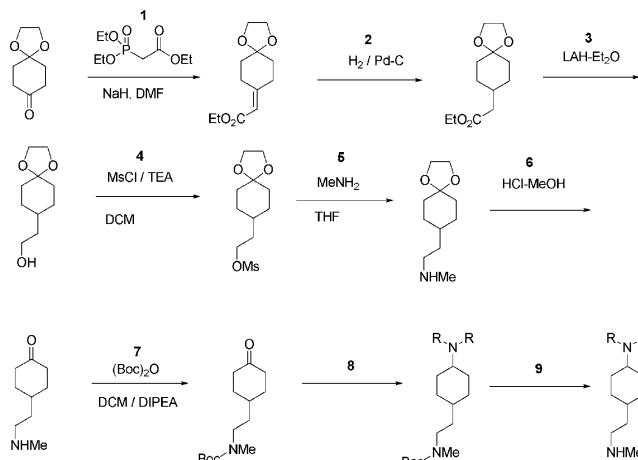
40

50

N,N-ジメチル-4-(2-(メチルアミノ)エチル)シクロヘキサンアミンの A9 及び N-メチル-2-(4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ)エタンアミン A10の製造

【0181】

【化63】



10

1. THF (50 ml) 中に NaH (10 mmol) を有する、0 に冷却された懸濁液に、徐々に THF (50 ml) 中にトリエチルホスホノアセタート (11 mmol) 溶液を添加し、ついで反応混合物を30 分間攪拌する。ついて0 で THF (50 ml) 中の 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン (10 mmol) を滴加し、16 時間攪拌する。氷及び飽和NaCl水溶液の添加後、水性相を酢酸エチルで、有機相を水 及び飽和NaCl水溶液で洗浄する。一緒にされた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、溶剤を濾過後、減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する (20% 酢酸エチル/ヘキサン)。収率: 90%

20

2. MeOH (30 ml) 中にエステル(10 mmol)を有する溶液を、アルゴン下 10% Pd/C (50%) を用いて水素で16 時間、水素添加する。セライトを介して濾過後、残留物を MeOHで洗浄し、一緒にされた有機相の溶剤を減圧下で除去する。生成物を更に後処理することなく、次の工程で 使用する。

3. THF (30 ml) 中に LaH (10 mmol) を有する、0 に冷却された懸濁液に、徐々に、THF (50 ml) 中に(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)酢酸エチルエステル (10 mmol) を有する溶液を 30 分かけて添加する。エステルの反応の終了後、溶液を 0 に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -水溶液を添加し、ついでセライトを介して濾過する。溶剤を減圧下で除去し、生成物を更に後処理することなく、次の工程で 使用する。

30

4.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中にアルコール(10 mmol)を有する溶液に、メタンスルホニルクロライト (11 mmol)を0 で窒素下に滴加する。反応混合物を2 h再び攪拌し、ついで  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈する。飽和NaCl水溶液で抽出後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過及び溶剤の除去後、粗生成物を収率80%で得る。

5. THF (5 ml) 中にMs-保護されたアルコール(5 mmol)を有する溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中のメチルアミンの2 M 溶液を添加し、加熱する。反応溶液を 16 時間、100度で加熱する。減圧下で溶剤の除去後、粗生成物を更に後処理することなく、次の工程で 使用する。粗生成物の収率: 90%

40

6. [2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-エチル]-メチルアミン (10 mmol) に、0 で 6 N HCl (20 ml)を添加し、ついで16 時間、25 度で攪拌する。水溶液を酢酸エチルで抽出し、ついで 6 N NaOHを用いて pH 14に調整する。水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機相を水 及び飽和NaCl水溶液で洗浄する。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、溶剤を濾過後、除去する。粗生成物を更に後処理することなく、次の工程で 使用する。粗生成物の収率: 80%

7.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) 中に4-(2-メチルアミノ-エチル)-シクロヘキサン (15 mmol)を有する溶液に、ジイソプロピルアミン (37.5 mmol)及びジ-tert.-アリールブチルジカルボナート (22.5 mmol) を0 で添加する。反応混合物を25 度で16 時間攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の添

50

加後、水及び飽和NaCl水溶液で抽出する。分離された有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する(5%メタノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。収率: 70%

8. メタノール(10 ml/mmol)中にケトン(1当量)を有する溶液に、対応するアミン(1.5当量)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2当量)及び酢酸(2当量)を添加する。反応混合物を16時間25度で攪拌する。ついで氷を添加し、溶剤を減圧下で除去する。酢酸エチルの添加後、先ず飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で、ついで飽和NaCl水溶液で抽出する。分離された有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する(3%メタノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

9. Boc-保護された前駆体に、0度CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml/mmol)中の20%TFAを添加し、反応混合物を3時間攪拌し、溶剤を減圧下で除去し、アミンをTFA塩として次の合成で使用する。  
。

### 【0182】

アミン基体:

### 【0183】

### 【表3】

基体	構造	合成法
A1		1
A2		1
A3		1
A4		1
A5		-
A6		2
A7		-
A8		2
A9		-
A10		-

10

20

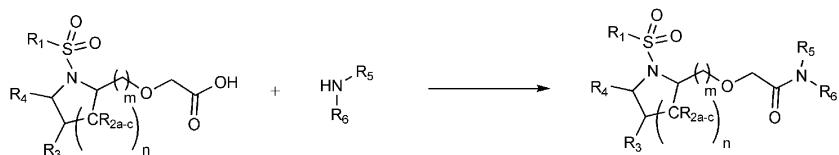
30

40

パラレル合成でのアミド形成による例化合物の製造:

### 【0184】

## 【化64】



## パラレル合成法 1

105  $\mu\text{mol}$  の CDI-溶液 (0,105 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 ml) に、酸溶液 (0,05 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、2 ml) を添加し、1 時間 RTで振とうする。ついで RTで 100  $\mu\text{mol}$  の アミン-溶液 (0,1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) を添加し、更に 12 時間 RTで振とうする。ついで反応混合物に 3 ml の水を添加し、15分間振とうして、有機相を分離する。溶剤の蒸留後、粗生成物を LC-MSによって分析し、ついで HPLC を介して精製する

## パラレル合成法 2

RTで 100  $\mu\text{mol}$  の 酸溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、2 ml 中に 0,05 M) を予め存在させ、105  $\mu\text{mol}$  の CDI-溶液 (0,105 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 ml) を添加する。RTで 1 h の攪拌後、反応溶液に 100  $\mu\text{mol}$  の対応するアミン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に 0,1 M) をピペット添加する。反応溶液を 16 時間 RTで攪拌する。ついで 3 ml の水を添加し、30分渦流させ、ついで十分に混合する。攪拌ビーズ (Ruhrfisch) をろ過し、容器を 1,5 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄する。

## 【0185】

水性相を分離して、除去する。有機相に 3 ml の  $\text{H}_2\text{O}$  及び 0,5 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を添加し、渦流させ、ついで 15 分激しく混合する。遠心分離後、水性相を分離し、除去する。有機相を同様に 2 回 3 ml の飽和  $\text{NaCl}$ -溶液で抽出する。ついで有機相を分離し。反応グラス中に添加し、 $\text{MgSO}_4$ -カートリッジを介して乾燥させる。溶剤の蒸留後、粗生成物を LC-MS によって分析し、HPLC を介して精製する。

## 【0186】

## パラレル合成法 3

酸 (50 mg、1当量) を アミン (50-70 mg、1.2当量) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml / mmol) 中で カップリング試薬 EDCI (1.5当量)、HOt (1当量) 及び DIPEA (2当量) の使用下に 反応させる。溶剤の除去後、生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。

## 【0187】

## パラレル合成法 4

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml / mmol) 中の酸 (50 mg、1当量) を、EDCI (1.5当量)、HOt (1当量) 及び DIPEA (1.5当量) と共に 15 分間 25 度攪拌する。

## 【0188】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml / mmol) 中に アミン-TFA 塩 (1.2当量) を有する溶液に 0 度 DIPEA (4当量) を添加して、酸の溶液に添加する。

## 【0189】

反応混合物を 16 時間、25 度攪拌し、ついで  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈する。分離された有機相を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液、 $\text{NaCl}$  溶液で抽出し、ついで  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過及び溶剤の除去後、生成物をカラムクロマトグラフィーを介して精製する。

## 【0190】

次の化合物をパラレル合成 に対するこれらの方法の 1 つにしたがって製造する。

## 【0191】

【表4】

例		方法	質量	例		方法	質量
1		1	543,28	353		2	529,3
2		1	557,29	354		2	545,1
3		1	558,29	355		2	539,1
4		1	601,13	356		2	579
5		2	568,31	357		2	593,1
6		1	535,25	358		2	603
7		1	572,30	359		2	559,1
9		2	579,17	360		2	539,1
10		1	587,12	361		2	531,3
11		1	517,26	362		2	543,3
12		1	541,30	363		2	467,3
13		1	602,13	364		2	543,3
14		1	543,28	365		2	529,3
15		1	616,14	366		2	478,2
16		2	601,16	367		2	545,3
17		1	565,16	368		2	573,3
18		1	544,27	369		2	516,2
19		1	491,28	370		2	497,2
20		1	559,20	371		2	500,2
21		1	545,26	372		2	448,2
22		2	546,25	373		2	543,3
23		2	499,25	374		2	507,3
24		1	559,27	375		2	467,3
25		2	556,31	376		2	618,2
26		1	517,16	377		2	531,3
27		2	505,30	378		2	583,2
28		1	546,18	379		2	455,3
29		1	588,11	380		2	497,3
30		1	603,11	381		2	597,2
31		2	527,28	382		2	607,2

10

20

30

32		1	546,18	383		2	571,3
33		2	590,29	384		2	563,2
34		1	549,27	385		2	543,3
35		1	503,25	386		2	559,3
36		1	545,19	387		2	547,3
37		1	561,10	388		2	529,3
38		1	565,16	389		2	545,1
39		1	583,13	390		2	545,1
40		1	558,29	391		2	533,1
41		2	589,30	392		2	601,1
42		1	560,20	393		2	497,1
43		1	626,25	394		2	505
44		1	569,12	395		2	532,2
45		1	602,13	396		2	532,2
46		1	507,14	397		2	568,3
47		1	565,26	398		2	543,3
48		2	600,37	399		2	521,3
49		1	589,10	400		2	571,3
50		2	577,26	401		2	572,3
51		1	579,17	402		2	598,2
52		1	521,29	403		2	553,2
53		1	555,14	404		2	593,1
54		1	531,17	405		2	607,1
55		1	545,26	406		2	617,1
56		1	525,13	407		2	573,1
57		1	538,15	408		2	553,2
58		2	534,25	409		2	515,3
59		1	543,12	410		2	492,2
60		1	529,26	411		2	586,3
61		1	551,25	412		2	524,3
62		1	532,17	413		2	495,3
63		1	563,28	414		2	543,3

10

20

30

64		1	513,27	415		2	557,3
65		2	581,15	416		2	478,2
66		1	459,22	417		2	604,3
67		2	575,28	418		2	543,3
68		1	545,19	419		2	543,3
69		1	569,29	420		2	526,2
70		1	567,17	421		2	557,3
71		1	573,10	422		2	563,3
72		1	546,18	423		2	549,2
73		1	547,09	424		2	531,3
74		1	587,12	425		2	476,2
75		2	590,29	426		2	478,2
76		1	527,28	427		2	526,2
77		2	529,26	428		2	543,3
78		1	601,16	429		2	529,3
79		1	601,16	430		2	543,3
80		1	542,29	431		2	544,3
81		2	587,14	432		2	558,3
82		1	579,17	433		2	558,3
83		2	575,28	434		2	558,3
84		1	555,14	435		2	545,3
85		1	534,18	436		2	531,2
86		1	543,12	437		2	545,3
87		1	510,23	438		2	531,2
88		1	520,17	439		2	545,3
89		1	511,11	440		2	591,1
90		2	535,30	441		2	593,3
91		2	529,26	442		2	543,1
194		4	563,3	443		2	517,2
209		4	537,3	444		2	533,2
213		4	595,2	445		2	515,3
216		4	621,2	446		2	572,3

10

20

30

218		2	553,2	447		2	501,2
219		1	515,3	448		2	515,3
220		1	598,2	449		2	515,3
221		1	536,3	450		2	543,3
222		2	552,3	451		2	555,1
223		2	589,3	452		2	506,2
224		2	603,1	453		2	525,1
225		2	505,3	454		2	557,1
226		2	499,3	455		2	539,1
227		2	529,3	456		2	525,1
228		2	541,3	457		2	553,2
229		2	527,3	458		2	539,1
230		2	528,3	459		2	511,1
231		2	520,3	460		2	515,3
232		2	534,3	461		2	501,2
233		2	594,2	462		2	559,2
234		2	596,3	463		2	537,2
235		2	513,3	464		2	537,2
236		2	501,2	465		2	569,2
237		2	501,2	466		2	475,2
238		2	501,2	467		2	453,2
239		2	489,2	468		2	570,2
240		2	535,3	469		2	604,2
241		2	557,3	470		2	589,3
242		2	453,2	471		2	528,3
243		2	513,2	472		2	574,2
244		2	511,2	473		2	543,3
245		2	543,3	474		2	553,3
246		2	529,3	475		2	557,3
247		2	501,2	476		2	453,2
248		2	496,3	477		2	528,3
249		2	627,3	478		2	531,1

10

20

30

250		2	483,3	479		2	577,3
251		2	593,2	480		2	539,1
252		2	573,3	481		2	593,1
253		2	619,1	482		2	499,1
254		2	610,2	483		2	477,1
255		2	627,2	484		2	594,1
256		2	604,1	485		2	528,1
257		2	463,2	486		2	547,1
258		2	496,2	487		2	577,1
259		2	440,2	488		2	552,2
260		2	522,3	489		2	541,2
261		2	516,3	490		2	529,3
262		2	542,3	491		2	531,2
263		2	571,3	492		2	521,3
264		2	521,2	493		2	550,2
265		2	589,1	494		2	485,2
266		1	547,2	495		2	570,2
267		2	522,3	496		2	596,2
268		2	535,3	497		2	511,1
269		2	546,3	498		2	555,1
270		2	552,3	499		2	545,2
271		2	487,2	500		2	544,3
272		2	487,2	501		2	485,2
273		2	487,2	502		2	562,2
274		2	502,2	503		2	561,3
275		2	598,3	504		2	486,2
276		2	611,3	505		2	529,3
277		2	605,3	506		2	502,1
278		2	546,2	507		2	551,3
279		2	559,2	508		2	551,3
280		2	570,2	509		2	583,2
281		2	576,2	510		2	489,2

10

20

30

282		2	511,1	511		2	549,2
283		2	526,1	512		2	543,3
284		2	553,2	513		2	541,2
285		2	532,2	514		2	584,2
286		2	545,2	515		2	567,1
287		2	556,2	516		2	519,2
288		2	545,3	517		2	453,2
289		2	533,2	518		2	493,3
290		2	545,3	519		2	509,3
291		2	481,3	520		2	507,3
292		2	568,3	521		2	572,3
293		1	539,1	522		2	481,3
294		2	613,3	523		2	481,3
295		2	497,1	524		2	536,3
296		2	537,1	525		2	526,2
297		2	553,1	526		2	572,2
298		2	551,1	527		2	536,1
299		2	529,3	528		2	553,2
300		2	543,3	529		2	553,2
301		2	530,3	530		2	555,2
302		2	544,3	531		2	541,2
303		2	529,3	532		2	495,3
304		2	559,3	533		2	549,3
305		2	502,2	534		2	551,3
306		2	531,2	535		2	450,2
307		2	519,2	536		2	512,2
308		2	531,2	537		2	546,2
309		2	503,2	538		2	572,2
310		2	529,3	539		2	518,2
311		2	549,2	540		2	542,2
312		2	527,2	541		2	542,2
313		2	553,2	542		2	530,2

10

20

30

314		2	567,2	543		2	542,2
315		2	553,2	544		2	526,2
316		2	526,1	545		2	512,2
317		2	555,1	546		2	497,2
318		2	543,1	547		2	555,3
319		2	555,1	548		2	566,3
320		2	553,2	549		2	569,2
321		2	573,1	550		2	593,1
322		2	539,1	551		2	594
323		2	553,2	552		2	493,1
324		2	541,1	553		2	582,1
325		2	541,1	554		2	616,1
326		2	539,1	555		1	530,3
327		2	587,1	556		1	545,2
328		2	575,1	557		1	572,3
329		2	573,1	558		1	531,2
330		2	566,1	559		2	560,3
331		2	579,2	560		2	586,3
332		2	590,1	561		2	540,3
333		2	596,2	562		2	598,3
334		2	613,1	563		2	612,3
335		2	546,1	564		2	534,2
336		2	531,2	565		2	546,2
337		2	517,2	566		2	520,2
338		2	511,1	567		2	532,2
339		2	497,1	568		2	533,2
340		2	575,3	569		2	588,2
341		2	566,4	570		2	600,2
342		2	583,3	571		2	546,3
343		2	467,3	572		2	534,3
344		2	497,3	573		2	548,3
345		2	461,2	574		2	621,1

10

20

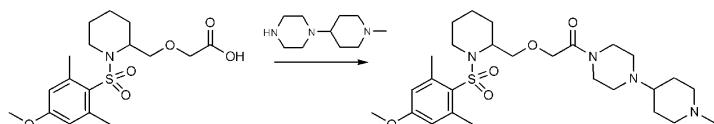
30

346		2	535,2	575		3	533,1
347		2	529,3	576		3	489,2
348		2	569,2	577		3	503,3
349		2	583,2	578		3	547,1
350		2	593,2	579		3	531,2
351		2	557,3	580		3	575,1
352		2	549,2	581		3	589,1

例 8: 2-[1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン

【0192】

【化65】



ジクロロメタン(15 ml)中に2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸(250 mg、0.673 mmol)を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール(114 mg、0.706 mmol)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついでジ

40

50

クロロメタン (5 ml) 中に 1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン (123 mg、0.673 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を 15 時間 室温で攪拌する。その後反応混合物を水 (20 ml) 及び 飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、ジクロロメタン / メタノール (97:3 90:1 0) を用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

収率: 296 mg (82 %)、褐色樹脂

<sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27 (1H); 1.42 (1H); 1.55 (4H); 1.69 (2H); 1.79 (1H); 1.89 (2H); 2.18 (3H); 2.40 (4H); 2.53 (6H); 2.83 (2H); 2.95 (1H); 3.26 (4H); 3.38 (3H); 3.50 (1H); 3.66 (1H); 3.80 (4H); 4.05 (2H); 6.79 (2H)。

### 【0193】

10

#### 塩酸塩の製造:

例 97 :

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩

ジクロロメタン (15 ml) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (600 mg、1.615 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (272 mg、1.696 mmol) を添加し、1 時間 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (5 ml) 中に 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン (293 mg、1.615 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を 15 時間 室温で攪拌する。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 × 20 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物をジクロロメタン / メタノール (5:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン (590 mg、1.105 mmol) をメチルエチルケトン / エタノール (1:1) (20 ml) [プラス 2 ~ 3 滴のアセトン] に溶解させ、徐々にクロロトリメチルシラン (168 μL、1.326 mmol) を添加する。ついでジエチルエーテル (20 ml) を添加し、ついで混合物を 1 時間、0 で攪拌する。生じる沈殿をろ過し、空気の遮断下に乾燥させ、ジエチルエーテルで洗浄する。

20

収率: 430 mg (44 %)、白色固体

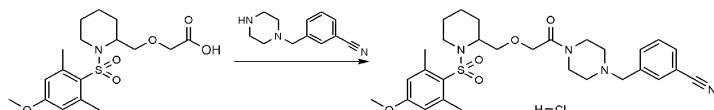
30

HPLC-MS、m/z 537.2 (MH<sup>+</sup>)

例92: 3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル 塩酸塩

### 【0194】

#### 【化66】



ジクロロメタン (4 ml) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (150 mg、0.404 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (68 mg、0.424 mmol) を添加し、1 時間 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (1 ml) 中に 3-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (81 mg、0.404 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を 15 時間 室温で攪拌する。その後反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 × 10 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / ヘキサン (20:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル (100 mg、0.180 mmol) をメチルエチルケトン (3 ml) に溶解させ、徐々にクロロトリメチルシラン (27 μL、0.216 mmol) を添加する。ついで

40

50

ジエチルエーテル (10 ml) を添加し、ついで混合物を1 時間 0 で攪拌する。生じる沈殿をろ過し、空気の遮断下に乾燥させ、ジエチルエーテルで洗浄する。

収率: 100 mg (42 %)、白色固体

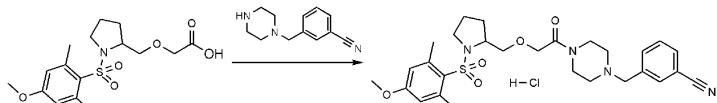
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.24 (1H); 1.54 (4H); 1.79 (1H); 2.53 (6H); 2.79 (3H); 2.94 (2H); 3.10 (1H); 3.28 (3H); 3.36 (5H); 3.55 (1H); 3.69 (1H); 3.85 (1H); 4.12 (2H); 4.39 (2H); 6.79 (2H); 7.69 (1H); 7.95 (2H); 8.10 (1H); 11.65 (1H)。

### 【0195】

例 93 3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル塩酸塩

### 【0196】

### 【化67】



ジクロロメタン (7 ml) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (150 mg, 0.420 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (71 mg, 0.441 mmol) を添加し、1 時間 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (3 ml) 中に 3-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (84 mg, 0.420 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を15 時間 室温で攪拌する。その後、反応混合物に飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml) を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 × 10 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / ヘキサン / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (100:10:1) を用いるフラッショクロマトグラフィーによって精製する。3-((4-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル (190 mg, 0.351 mmol) をアセトン / ジエチルエーテル (1:1; 8 ml) に溶解させ、徐々にクロロトリメチルシラン (89 μL, 0.702 mmol) を添加する。ついでジエチルエーテル (10 ml) を添加し、ついで混合物を1 時間 0 で攪拌する。生じる沈殿をろ過し、空気の遮断下に乾燥させ、ジエチルエーテルで洗浄する。

収率: 200 mg (83 %), 白色固体

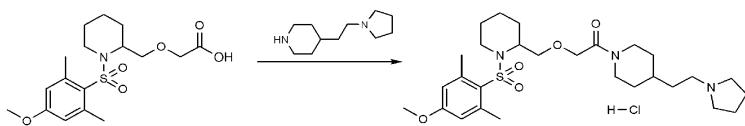
HPLC-MS, m/z 541.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 【0197】

例94: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩

### 【0198】

### 【化68】



ジクロロメタン (4 ml) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (150 mg, 0.404 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (68 mg, 0.424 mmol) を添加し、1 時間 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (1 ml) 中に 4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン (73 mg, 0.404 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を15 時間 室温で攪拌する。その後反応混合物に飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 × 10 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (400:100:5) 用いるフラッショクロマトグラフィーによって精製する。2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メ

10

20

30

40

50

トキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン (160 mg, 0.299 mmol)をメチルエチルケトン (3 ml)に溶解させ、徐々にトリメチルクロロシラン (75  $\mu$ L, 0.358 mmol)を添加する。ついでジエチルエーテル (10 ml)を添加し、ついで混合物を1時間0度攪拌する。生じる沈殿をろ過し、空気の遮断下に乾燥させ、ジエチルエーテルで洗浄する。

収率: 100 mg (43 %), 白色固体

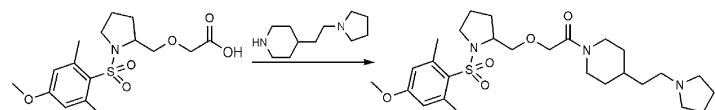
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25 (1H); 1.60 (10H); 1.84 (4H); 1.97 (2H); 2.53 (6H); 2.92 (5H); 3.11 (2H); 3.30 (2H); 3.50 (1H); 3.66 (3H); 3.80 (5H); 4.03 (2H); 4.29 (1H); 6.80 (2H); 10.69 (1H).

【0199】

例 95: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【0200】

【化69】



ジクロロメタン (7 ml)中に2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (150 mg, 0.420 mmol)を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (71 mg, 0.441 mmol)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (3 ml)中に4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン (76 mg, 0.420 mmol)を有する溶液を添加し、反応混合物を15時間室温で攪拌する。その後反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml)を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 x 10 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (400:100:5)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

収率: 190 mg (87 %), 無色油状物

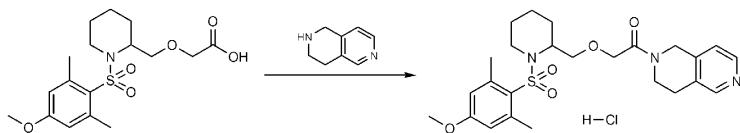
HPLC-MS, m/z 522.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0201】

例 96: 1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 塩酸塩

【0202】

【化70】



ジクロロメタン (4 ml)中に2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (150 mg, 0.404 mmol)を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (68 mg, 0.424 mmol)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (1 ml)中に1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン (54 mg, 0.404 mmol)を有する溶液を添加し、反応混合物を15時間室温で攪拌する。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml)を添加し、ついで水性相をジクロロメタンで抽出する (2 x 10 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / メタノール (20:1)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン (197 mg, 0.404 mmol)をメチルエチルケトン (5 ml)に溶解させ、徐々にクロロトリメチルシラン (61  $\mu$ L, 0.516 mmol)を添加する。ついでジ

10

20

30

40

50

エチルエーテル (10 ml)を添加し、ついで混合物を1 時間 0 °C で攪拌する。生じる沈殿をろ過し、空気の遮断下に乾燥させ、ジエチルエーテルで洗浄する。

収率: 135 mg (64 %), 白色固体

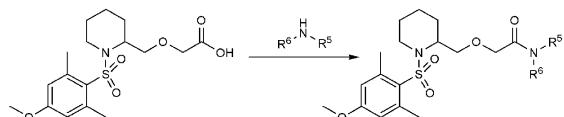
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25 (1H); 1.55 (4H); 1.80 (1H); 2.52 (6H); 2.96 (3H); 3.27 (2H); 3.58 (2H); 3.72 (2H); 3.77 (3H); 3.84 (1H); 4.20 (2H); 4.85 (2H), 6.77 (2H); 7.85 (1H); 8.69 (1H), 8.79 (1H); (OH 覆われる)。

### 【0203】

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピベリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (酸基体 S27) とアミン (R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH) の反応:

### 【0204】

### 【化71】



下記表に記載されていた例化合物を酸基体 S27から、例 8及び 92 - 96に対して記載した方法にしたがって、対応するアミン類(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH)との反応によって製造する。 使用されるアミンを、市場で入手できるか、当業者に周知の方法で製造することができるか又は記載する方法にしたがって合成する。溶剤ジクロロメタンの代わりに、次の例化合物の合成で溶剤N,N-ジメチルホルムアミドを使用する: 例 113, 143 及び146。遊離塩基として存在するのでなく、対応する塩酸塩 (xHCl)として存在するアミンを使用する、例化合物の製造方法に関して、反応に対応する量のトリエチルアミン を添加する(当量 Et<sub>3</sub>N = xHCl)。 例 99に対して、塩酸塩の形成は、例 97に記載した方法と同様に行われる。 例106 及び112 は、下記の一般的方法にしたがって対応する塩酸塩 (xHCl)に移行させる。 遊離塩基をそれぞれ少量のメチルエチルケトンに溶解させ、ジエチルエーテル中の2 M 塩化水素溶液 (4 - 5 当量) を添加する。場合により混合物を0 °C に冷却するか及び / 又は塩酸塩 (xHCl)をろ過する前に、ジエチルエーテルを添加する。

### 【0205】

10

20

【表5】

例番号	アミン( $R^5R^6NH$ )	収率(%)	MS, ( $MH^+$ )	m/z
98	2-(ピペリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン 三塩酸塩	94	577,3	
99	2-(ピペリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン 三塩酸塩	30	577,3	
100	2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン 三塩酸塩	82	571,3	
101 <sup>1</sup>	tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート	89	540,3	
103	5-(ピペリジン-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール	89	584,3	
106	1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン	87	551,3	
112	1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン	69	537,3	
113	4-(ピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン	78	574,2	
143	2-(1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エタンアミン 二塩酸塩 <sup>2</sup>	55	559,2	
146	(4-メチルピペラジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン 塩酸塩(xHCl)	66	565,2	
147	1-(ピリジン-4-イル)ピペラジン	62	517,2	
165	3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン 塩酸塩	23	532,2	
168	7-(ピペラジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン 二塩酸塩(C)	63	637,3	
188	4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリジン 二塩酸塩	82	546,3	

<sup>1</sup> この化合物を付加的に、80 % のより少ない収率でも EDCI / HOBr の存在下、ジクロロメタン中の変換によって得られる。

<sup>2</sup> アミンを、国際公開(WO)第2006/071775号公報に記載された合成と同様に製造することができる。

## 【0206】

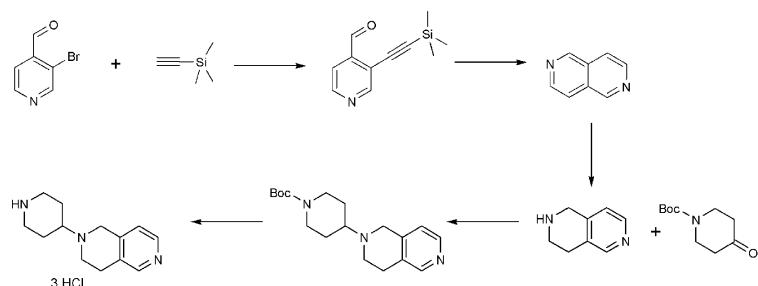
30

アミンの製造:

2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン 三塩酸塩  
(例化合物100の合成で使用する)。

## 【0207】

## 【化72】



(i) 溶液窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフラン(140 ml)中に3-プロモ-4-ピリジンカルボアルデヒド(14, 16 g, 76,1 mmol)を有する溶液に、順次に  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,07 g, 1,52 mmol), トリメチルシリルアセチレン(18,9 ml, 133 mmol), 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)(17,1 g, 152 mmol)及びヨウ化銅(I)(145 mg, 0,76 mmol)を添加する。反応混合物を1時間攪拌し、セライトを介して濾過し、テトラヒドロフランで洗浄し、ついで濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(ヘプタン / 酢酸エチル, 9:1 (R) 9:2)。

50

収率: 14,62 g (94 %)。

(ii) 窒素雰囲気下でエタノール (300 ml) 中に 3-((トリメチルシリル)エチニル)イソニコチンアルデヒド (13,22 g, 65,0 mmol) を有する溶液を、同時に連続的なアンモニア添加と共に 7,5 時間 還流する。ついで 混合物を濃縮し、ついで残留物を酢酸エチルに取り、シリカゲルを介してろ過する。粗生成物を熱いヘキサンに溶解させ、ついで 2 回デカンテーションする。ろ液を濃縮し、ついでヘキサン / ジイソプロピルエーテルから結晶化する。

収率: 3,29 g (39 %)。

(iii) 窒素雰囲気下で 2-メトキシエタノール (15 ml) 中に 酸化カルシウム (758 mg, 13,5 mmol) 及び 2,6-ナフチリジン (1,60 g, 12,3 mmol) を有する懸濁液に、酸化白金 (IV) (223 mg, 0,984 mmol) を添加する。反応混合物を一晩 水素雰囲気下で攪拌し、ついでセライトを介してろ過し、エタノールで洗浄し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタンを用いて共蒸発させる。残留物を酢酸エチルに取り、マイクロフィルターを介してろ過し、酢酸エチルで洗浄し、再度濃縮する。残留物を (1,66 g (12,8 mmol) の 2,6-ナフチリジンから) 同様に製造された第二バッチと一緒にし、ついでトルエン (2 x) 及びジクロロメタン (2 x) を用いて共蒸発させる。ついで粗生成物を一晩 減圧下で乾燥させる。精製を、カラムクロマトグラフィー (メタノール中にヘプタン / ジクロロメタン / 7 M アンモニア溶液, 10:30:2) によって行う。ついでジクロロメタンを用いて共蒸発させる。

収率: 2,83 g (84 %)。

(iv) 1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン (1,16 g, 8,65 mmol) 及び tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (1,72 g, 8,65 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (20,5 ml) に溶解させる。この溶液に、室温で アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2,56 g, 12,10 mmol) 及び 酢酸 (0,49 ml, 8,65 mmol) を添加する。反応混合物を 15 時間 室温で攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を添加し、30 分攪拌する。

#### 【0208】

水性相をジエチルエーテル (2 x 30 ml) で抽出し、有機相を再度飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、ついで減圧下で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / ヘキサン / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (100:10:10:1) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

収率: 2,26 g (82 %)。

(v) メタノール (10 ml) 中に tert-ブチル 4-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2,26 g, 7,12 mmol) を有する溶液に、室温で 塩化水素 (28,48 ml, 35,60 mmol, メタノール中に 1,25 M 溶液) を添加する。反応混合物を 30 分 還流する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を少量のエタノールに取り、ジエチルエーテルを添加する。ついで 30 min 氷浴中で冷却し、生じた固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 2,09 g (90 %)。

#### 【0209】

2-(ピペリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン 三塩酸塩  
(例 98 及び 99 の合成で使用する)

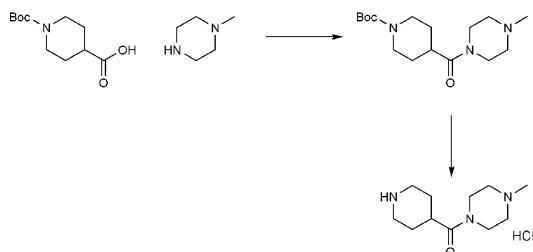
アミンを、2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン 三塩酸塩と同様にオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン及び tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートから製造する (工程 iv 及び v)。

#### 【0210】

(4-メチルピペラジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン 塩酸塩  
(例化合物 146 の合成で使用する)

#### 【0211】

【化 7 3】



(i) N,N-ジメチルホルムアミド (76,3 ml) 中に 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (5,0 g, 21,82 mmol) を有する溶液に、1-メチルピペラジン (2,20 ml, 19,84 mmol) 及び 4-メチルモルフィン (4,37 ml, 39,68 mmol) を添加する。ついで混合物に ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (11,44 g, 25,79 mmol) を添加し、15 時間 室温で攪拌する。ついでこれを減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチル (100 ml) 及び飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) に取り、水性相を酢酸エチル (2 x 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (30 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ついで減圧下で濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって 酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (40:10:0,5) を用いて精製する。

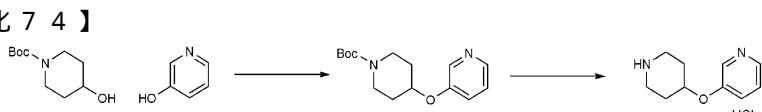
收率: 5.61 g (83 %)。

(ii) tert-ブチル 4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (4,81 g, 15,46 mmol)に、室温で塩化水素 (49,46 ml, 61,83 mmol, メタノールに1,25 M 溶液)を添加し、反応混合物を1 時間 還流する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を少量の エタノールに取り、メチルエチルケトン及びジエチルエーテルを添加し、40 分還流する。ついで徐々に室温に冷却し、ついで 30 min氷浴で冷却する。生じる固体を濾過し、乾燥させる。

收率: 3,83 g (88 %)

### 3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ビ(例化合物 165の合成で使用する)

【 0 2 1 2 】



(i) テトラヒドロフラン (10 ml) 中に 3-ピロリジノール (700 mg, 7,36 mmol) を有する溶液に、室温で tert-ブチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (1,85 g, 9,20 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2,41 g, 9,20 mmol) を添加する。ついでジイソプロピル-アゾジカルボキシラート (1,79 ml, 125,1 mmol) を滴下し、混合物をついで 15 時間、55 度攪拌する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を 1 M 塩酸 (20 ml) に取り、ジクロロメタン (2 x 10 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を 1 M 塩酸 (20 ml) 及び水 (20 ml) で抽出する。水性相を一緒にし、1 M 水酸化ナトリウム溶液で pH 12 に調整し、ついでジクロロメタン (4 x 20 ml) で抽出する。ついで有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。ついで粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって 酢酸エチル / ヘキサン (10:1) を用いて精製する。

收率：410 mg (20 %)。

[同様な方法： J. Chao等, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 791参照]

(ii) メタノール (2 - 5 ml) 中に tert-ブチル 4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート (410 mg, 1,473 mmol) を有する溶液に、室温で塩化水素 (4,71 ml, 5,89 mmol, メタノール中に 1,25 M 溶液) を添加し、反応混合物を 30 分 還流する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を少量の エタノールに取り、ジエチルエーテルを添加する

ついで 30 min 氷浴中で冷却し、生じた固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 270 mg (85 %)。

### 【0213】

4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

(例化合物 188の合成で使用する)

アミンを、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン 塩酸塩と同様に、tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート及び 3-ピロリジノールから製造する。

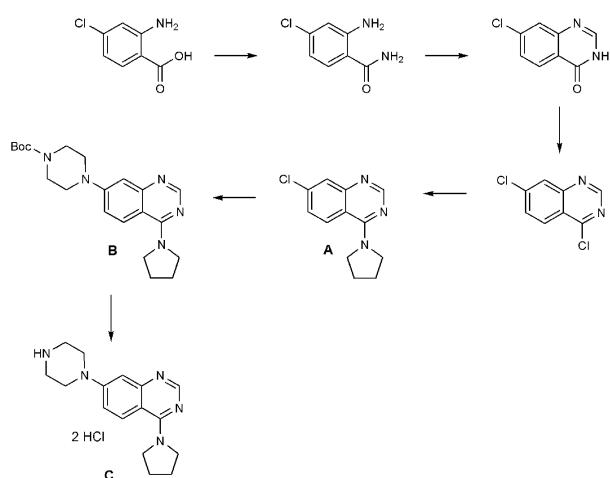
### 【0214】

7-(ピペラジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン二塩酸塩(C)

(例化合物 168の合成で使用する)

### 【0215】

### 【化75】



7-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン(A)を2-アミノ-4-クロロ安息香酸からアミノキナゾリンの製造に関する、下記の文献公知の処理方法と同様に製造する: H. Hayashi 等, Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 383. [Review zur Synthese von Chinazolinen: P. J. Guiry et al., Tetrahedron, 2005, 61, 10153.]。

### 【0216】

tert-ブチル4-(4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(B)

トルエン(49 ml)中に7-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン(A)(840 mg, 3,59 mmol)及びtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート(1,0 g, 5,39 mmol)を有する混合物に、窒素雰囲気下にカリウムtert-ブチラート(998 mg, 8,99 mmol), 2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2,4,6-トリイソプロビルビフェニル(X-Phos)(79 mg, 0,18 mmol)及びトリス-(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>](36 mg, 0,036 mmol)を添加する。ついで反応混合物を15時間、100℃に加温する。反応混合物を室温に冷却し、ついで水(25 ml)及び酢酸エチル(25 ml)を添加する。水性相を酢酸エチル(2 x 25 ml)で抽出し、一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(20 ml)で洗浄する。ついで有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル/ジクロロメタン/アンモニア溶液(25%水溶液)(50:10:0,5)及び酢酸エチル/ジクロロメタン/メチル-tert-ブチルエーテル/アンモニア溶液(25%水溶液)(50:10:10:0,7)を用いるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製する。

収率: 700 mg (51 %)。

### 【0217】

7-(ピペラジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン二塩酸塩(C)

tert-ブチル4-(4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(B)(130 mg, 0,339 mmol)を室温でメタノール(2 ml)に溶解させ、ついで塩化

10

20

30

40

50

水素(2,71 ml, 3,39 mmol, メタノール中に1,25 M 溶液)を添加する。反応混合物を1時間還流し、ついで15時間室温で攪拌する。減圧下で濃縮し、残留物を少量のエタノールに取り、加温する。ついでジエチルエーテルを添加し、氷浴中で冷却し、最後に生じた固体を濾過する。

収率: 103 mg (85 %)。

**【0218】**

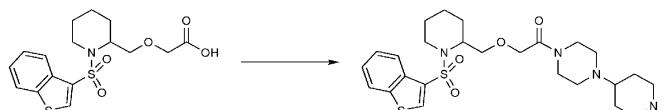
2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸(酸基体S32)と1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンの反応:

例 137:

2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 10

**【0219】**

**【化76】**



例化合物137を酸基体S32から、例8及び92-96に対して記載した方法に密接に関連して1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンとの反応によって収率79%で製造する。

MS, m/z535,2 (MH<sup>+</sup>)。

20

**【0220】**

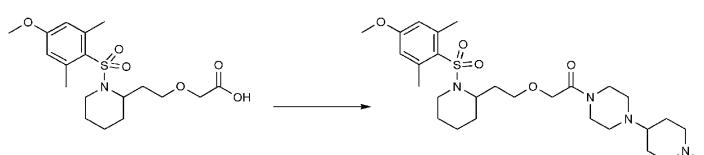
2-(2-(1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)酢酸と1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンの反応:

例164:

2-(2-(1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

**【0221】**

**【化77】**



30

例化合物164を対応する酸基体から、例8及び92-96に記載した方法に密接に関連して1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンとの反応によって収率80%で製造する。酸基体を、パラレル合成に対する酸基体の製造に関して方法1に記載した方法と同様に製造する。

MS, m/z551,2 (MH<sup>+</sup>)。

**【0222】**

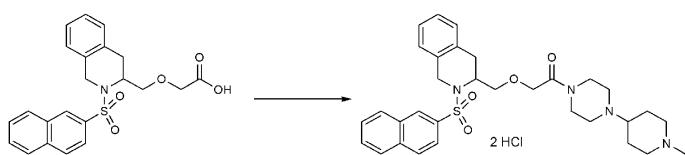
2-((2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)酢酸と1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンとの反応: 40

例178:

1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エタノン二塩酸塩

**【0223】**

**【化78】**



50

例化合物 178を対応する酸基体から、例8 及び92 - 96に記載した方法に密接に関連して1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンから収率29 %で製造する。酸基体を、パラレル合成 に対する酸基体の製造に関して方法 1 に記載した方法と同様に製造する。例17 8に対する遊離塩基の塩酸塩沈殿は、塩基の、メチルエチルケトン / ジエチルエーテル溶液からジエチルエーテル中の 2 M 塩化水素溶液の添加下に行われる。

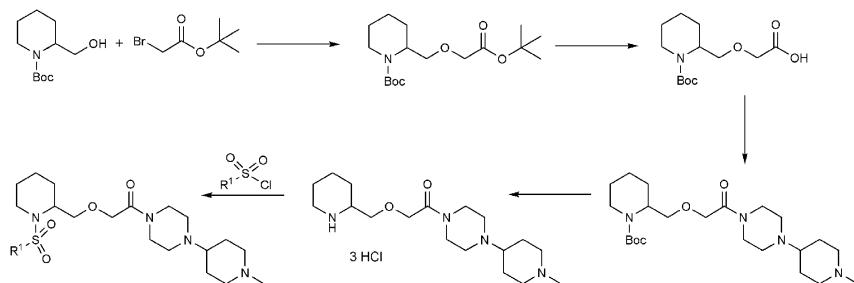
MS, m/z577,2 ( $MH^+$ )。

**【0224】**

**1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-2-イルメトキシ)エタノン 三塩酸塩とスルホニルクロライドとの反応:**

**【0225】**

**【化79】**



**1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-2-イルメトキシ)エタノン 三塩酸塩**

工程(i): テトラ-n-ブチル硫酸水素アンモニウム (625 mg, 1,859 mmol), 水酸化ナトリウム水溶液 (18,58 g, 水 (20 ml) 中に464,69 mmol) 及びトルエン (15 ml) からなる混合物に、室温で tert-ブチル-2-プロモアセタート (4,1 ml, 27,88 mmol) を添加し、ついで 0 °C に冷却する。ついでトルエン (10 ml) 中に tert-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (4,0 g, 18,587 mmol) を有する溶液を徐々に添加する。反応混合物を室温に加温し、1 時間 この温度で攪拌する。相を分離し、水性相をジエチルエーテルで抽出する (2 x 25 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、ついで減圧下で濃縮する。粗生成物をヘキサン / ジエチルエーテル (3:1) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

收率: 3,53 g (58 %)。

工程(ii): tert-ブチル2-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (3,53 g, 10,717 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液 (1,71g, 水 (2 ml) 中に42,87 mmol) を添加する。反応混合物を 3 時間、90 °C に加温し、ついで再度室温に冷却する。混合物のpH-値を2 M 塩酸で pH 2 に調整し、ついでこれを酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を、更に後処理することなく次の合成工程に使用する。

收率: 3,28 g (>99 %)。

工程(iii): ジクロロメタン (15 ml) 中に2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (3,27 g, 11,965 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (2,02 g, 12,563 mmol) を添加し、1,5 時間 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (15 ml) 中に1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン (2,19 g, 11,965 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を3 日 室温で攪拌する。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 ml) を添加し、ついで水性相をジクロロメタン (2 x 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (30 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル / メタノール / ジクロロメタン / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (400:100:100:5) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

10

20

30

40

50

収率: 4,57 g (87 %)

工程(iv): 酢酸エチル (15 ml) 及びジエチルエーテル (50 ml) から成る混合物中に tert-ブチル 2-((2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (4,57 g, 10,42 mmol) を有する溶液に、室温で塩化水素 (26,0 ml, 52,10 mmol, ジエチルエーテル中の2 M 溶液) を添加する。反応混合物を2時間、45℃で攪拌する。ついで生じる白色固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 3,59 g (77 %)。

### 【0226】

例107:

2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 10

工程(v): テトラヒドロフラン (10 ml) 中に (4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-2-イルメトキシ)エタノン三塩酸塩 (180 mg, 0,402 mmol) を有する溶液に 0℃ でトリエチルアミン (0,221 ml, 1,608 mmol) を、ついで 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロライド (105 mg, 0,482 mmol) を添加する。反応混合物を徐々に室温に加温し、15時間この温度で攪拌し、その後1時間還流する。ついで混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を添加し、水性相を酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮し、粗生成物をついで酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25% 水溶液) (300:100:5) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。 20

収率: 90 mg (43 %), 黄色油状物。

MS, m/z 520,3 ( $\text{MH}^+$ )。

### 【0227】

例108:

2-((1-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程(v): 1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-2-イルメトキシ)エタノン 三塩酸塩 (150 mg, 0,335 mmol) を室温でジクロロメタン (5 ml) 及びトリエチルアミン (0,208 ml, 1,507 mmol) からなる混合物に溶解させ、ついでジクロロメタン (5 ml) 中に 2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド (156 mg, 0,503 mmol) を添加する。反応混合物を3日この温度で攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を添加する。水性相をジクロロメタン (2 x 20 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をついで酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25% 水溶液) (200:100:3) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。 30

収率: 120 mg (58 %), 黄色油状物。

MS, m/z 614,2 ( $\text{MH}^+$ )。

### 【0228】

下記表に記載された例化合物を、1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-2-イルメトキシ)エタノン 三塩酸塩から、例 108 に対して記載した方法(工程(v))に密接に関連して、対応するスルホニルクロライド ( $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$ )との反応によって製造する。反応経過を薄層クロマトグラフィーで追跡する；反応時間は、たいていの場合 15 時間 ~ 3 d の間である。試薬の使用量は次のように変動する：スルホニルクロライド (0,9 ~ 1,5 当量), トリエチルアミン (3,5 - 4,5 当量)。反応を 2 ~ 3 の場合、ジクロロメタンに対する代替物としてテトラヒドロフラン中で実施する。使用されるスルホニルクロライドは市場で入手されるか、当業者に周知の方法で製造することができるか又は記載の方法にしたがって合成する。更に例 141, 155, 156, 158, 159, 169 及び 70 に関して、塩基を下記の一般的方法にしたがって対応する二塩酸塩 (2 x HCl) に変える：遊離塩基を、それぞれ僅かな量のジクロロメタン 又は メチルエチルケトンに溶解させ、ジエチルエーテル (4 - 5 当量) 中の 2 M 塩化水素溶液を添加する。2 - 3 の場 50

合、その二塩酸塩をろ過する前に、混合物を0℃に冷却するか及び/又は混合物にジエチルエーテルを添加する。

## 【0229】

【表6】

例番号		スルホニルクロライド ( $R^1SO_2Cl$ )	収率 (%)	MS, (MH <sup>+</sup> )	m/z
109		2-クロロ-6-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド	85	527,2	
110		ナフタレン-1-スルホニルクロライド	79	529,3	
111		ナフタレン-2-スルホニルクロライド	79	529,3	
114		4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド	24	541,2	
115		4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロライド	51	581,2	
118		2,4,6-トリクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	46	583,1	
119		2,4,6-トロイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロライド	54	605,4	
120		2,4-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	60	547,2	
128		5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロライド	39	531,3	
129		6-クロロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-スルホニルクロライド	37	559,2	
131		3-(o-トリルオキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロライド	71	585,3	
138		2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロライド	48	581,2	
139		2-クロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	38	513,1	
141		2,6-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	43	547,1	
151		5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロライド	41	583,1	
153		2,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロライド	58	615,1	
154		7-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニルクロライド	27	555,1	
155		4-メチルナフタレン-1-スルホニルクロライド	44	543,2	
156		2,4,5-トリクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	21	581,0	
158		5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホニルクロライド	56	572,2	
159		2-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド	55	493,2	
169		4-フルオロ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド	47	525,2	
170		2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホニルクロライド	54	553,1	
171		ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロライド	59	535,2	
172		2,5-ジメチルチオフェン-3-スルホニルクロライド	57	513,2	

スルホニルクロライドの製造:

4-フルオロ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド  
(例化合物 169の合成で使用する)

## 【0230】

## 【化 8 0】



ジクロロメタン(250 ml)中に1-フルオロ-3,5-ジメチルベンゼン(25 g)を有する溶液に、クロロスルホン酸(54.3 ml, 4当量)を45 minかけて0°で滴下する。ついで反応混合物を1時間室温で攪拌し、反応経過を薄層クロマトグラフィーによって追跡する。

## 【0231】

反応混合物を氷上に添加し、水性相をジクロロメタン(3 x 150 ml)で抽出する。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。ついで粗生成物をカラムクロマトグラフイーによって精製する。  
10

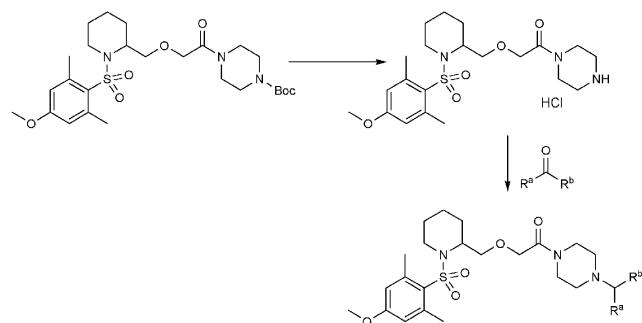
収率: 19.5 g (44%), 白色固体。

## 【0232】

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩(例102)とケトン及びアルデヒド(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>C=O)の反応:

## 【0233】

## 【化 8 1】



## 例 102:

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩  
30

工程(i): ジエチルエーテル(2 - 5 ml)中にtert-ブチル4-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(例101)(310 mg, 0.574 mmol)を有する溶液に、室温で塩化水素(1,15 ml, 2,30 mmol, ジエチルエーテル中に2 M溶液)を添加する。反応混合物を2時間室温で攪拌し、ついで10分還流する。生じる固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 210 mg (77%), 白色固体。

## 【0234】

## ケトン類との反応:

## 例104:

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
40

工程(ii): 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩(例102)(90 mg, 0.189 mmol)及びジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オノン(0.017 ml, 0.189 mmol)を1,2-ジクロロエタン(4 ml)及びトリエチルアミン(0.026 ml, 0.189 mmol)からなる混合物に溶解させる。この溶液に、室温でアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(56 mg, 0.265 mmol)及び酢酸(0.011 ml, 0.189 mmol)を添加する。反応混合物を1時間室温で攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5 ml)を添加する。水性相をジエチルエーテル(2 x 20 ml)で抽出し、有機相を再度飽和塩化ナトリウム溶液(10 ml)で洗浄する。有機相を乾燥させ(MgS  
50

$\text{O}_4$ ), 減圧下で濃縮し、ついで粗生成物を酢酸エチル / メタノール (10:1)を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル)によって精製する。

収率: 90 mg (91 %), 黄色油状物。

MS, m/z 524,3 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0235】

下記表に記載された例化合物を、2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩 (例 102) から例 104に対して記載した方法(工程 (ii))に関連して対応するケトン ( $\text{R}^a\text{R}^b\text{C=O}$ )との反応によって製造する。反応を薄層クロマトグラフィーによって追跡し、1 - 15 hの反応時間有する。使用されるケトン類は市場で入手できる。

10

#### 【0236】

##### 【表7】

例番号	ケトン ( $\text{R}^a\text{R}^b\text{C=O}$ )	収率 (%)	MS, ( $\text{MH}^+$ )	m/z
105	4-メチルシクロヘキサノン	20	536,3	
134	4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノン	19	590,3	

アルデヒド類との反応:

例 117:

1-((4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン

20

工程(ii): 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩 (例 102) (150 mg, 0,315 mmol) を、テトラヒドロフラン (3 ml) 及びトリエチルアミン (0,052 ml, 0,378 mmol) からなる混合物に懸濁させる。この懸濁液に、室温で1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボアルデヒド (55 mg, 0,378 mmol) を添加し、生じる混合物を10 分 室温で攪拌する。ついでアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (267 mg, 1,26 mmol) を添加し、更に3 日 室温で攪拌する。反応混合物を飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) を添加し、酢酸エチル (4 x 10 ml) で抽出する。有機相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下で濃縮し、粗生成物を酢酸エチル / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (100:1:1)を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

30

収率: 60 mg (33 %), 黄色固体。

MS, m/z 570,3 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0237】

下記表に記載された例化合物を、2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩 (例 102) から例 117に対して記載した方法(工程 (ii))に関連して対応するアルデヒド ( $\text{R}^a\text{R}^b\text{C=O}$ )との反応によって製造する。使用されるアルデヒド類は市場で入手できる。

#### 【0238】

##### 【表8】

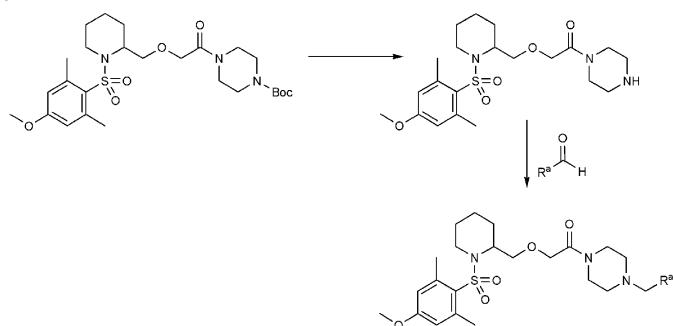
例番号	アルデヒド ( $\text{R}^a\text{R}^b\text{C=O}$ )	収率 (%)	MS, ( $\text{MH}^+$ )	m/z
166	キノキサリン-6-カルボアルデヒド	90	582,2	

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノンとアルデヒド ( $\text{R}^a\text{HC=O}$ )の反応:

#### 【0239】

40

## 【化 8 2】



10

## 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン

工程(i): ジクロロメタン (10 mL / mmol) 中に tert-ブチル4-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (例 101) (1 当量) を有する溶液に、0 度でトリフルオロ酢酸 (13 当量) を添加する。反応混合物を 2 時間 室温で攪拌し、ついで減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

## 【0240】

例 197:

## 1-((4-((5-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン

20

工程(ii): ジクロロメタン (25 mL / mmol) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン (1 当量) を有する溶液に、4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒド (1,5 当量) 及び酢酸 (触媒量) を添加する。反応混合物を 30 分 25 度で攪拌し、ついでアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 当量) を添加し、更に 16 時間 25 度で攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和二炭酸塩溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を酢酸エチル中に 3 % メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製する。

30

収率: 50 %

MS, m/z 630,2 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0241】

下記表に記載された例化合物を、2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノンから、例 197 に対して記載した方法(工程(ii))に関連して対応するアルデヒド ( $\text{R}^a\text{HC=O}$ )との反応によって製造する。使用されるアルデヒドは市場で入手されるか、当業者に周知の方法で製造することができるか又は記載の方法にしたがって合成する。

## 【0242】

## 【表 9】

40

例番号	アルデヒド ( $\text{R}^a\text{HC=O}$ )	収率 (%)	MS, ( $\text{MH}^+$ )	m/z
198	1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド	40	548,2	
199	2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド	30	575,2	
212	2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアルデヒド	40	565,3	
214	2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド	10	655,3	

アルデヒドの製造:

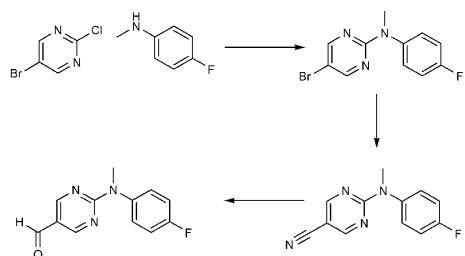
2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド

50

(例 化合物 214の合成で使用する)

【 0 2 4 3 】

【化 8 3】



10

工程 (i): ジメチルスルホキシド (6,5 ml) 中に 5-プロモ-2-クロロピリミジン (2,5 mol) を有する溶液に、4-フルオロ-N-メチルアニリン、ついで 炭酸カリウム (5 mmol) を添加する。生じた溶液を 2 時間 120 °C に加温し、反応経過を薄層クロマトグラフィーによって追跡する。反応の終了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を カラムクロマトグラフィー によって精製する (ヘキサン中の5 % 酢酸エチル)。

收率：35%。

工程(ii): ジメチルホルムアミド (3 mL/mmol) 中に 5-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (1 mmol) を有する溶液に、シアノ化銅 (2 当量) を添加する。生じた溶液を 18 時間 100 °C で加温し、反応経過を薄層クロマトグラフィーによって追跡する。反応の終了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー によって精製する (ヘキサン中の20 % 酢酸エチル)。

30

收率：25%。

工程(iii): ベンゼン (8 ml) 中に 2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (0,5 mmol) を有する冷たい溶液に、ジイソブチル水素化アルミニウム (1 M 溶液, 0,75 mmol) を添加する。生じた溶液を 4 時間 25 度攪拌する。ついで反応混合物を再度 0 度に冷却し、10 % 塩酸 (5 ml) を滴下する。ついで徐々に 25 度に加温し、2 時間攪拌する。反応混合物を飽和二炭酸塩溶液で中和し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を直ちに次の合成工程に使用する。

30

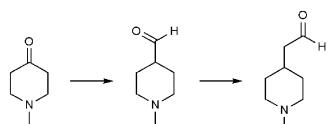
【 0 2 4 4 】

#### 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアルデヒド

(例化合物 212の合成で使用する)

【 0 2 4 5 】

【化 8 4】



40

工程 (i): 乾燥テトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中にメトキシ-メチル-トリフェニルホスフィン (8,84 mmol) を有する溶液に、攪拌下にテトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中にカリウムtert-ブチラート(13,27 mmol) を有する溶液を0 でアルゴン下に滴下する。生じた溶液を 30 分 25 で攪拌し、ついで反応混合物を0 に冷却し、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中に1-メチルピペリジン-4-オン (4,42 mmol) を有する溶液を滴下する。この混合物を16 時間、25 で反応が終了するまで攪拌する。ついで 0 に冷却し、6 N 塩酸 (22 ml) を滴下し、ついで1 時間攪拌する。水性相をジエチルエーテル (10 ml)洗浄し、ついで5 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性とし、ジクロロメタン (4 x 75

ml) で抽出する。有機相を 飽和 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を直ちに次の合成工程に使用する。

収率: 95 %。

工程 (ii): 乾燥テトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中にメトキシ-メチル-トリフェニルホスフィン (7,8 mmol) を有する溶液に、攪拌下にテトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中にカリウムtert-ブチラート (11,7 mmol) を有する溶液を 0 でアルゴン下 滴下する。生じた溶液を 30 分 25 で攪拌する。ついで反応混合物を 0 に冷却し、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml/mmol) 中に1-メチルピペリジン-4-カルボアルデヒド (3.9 mmol) を有する溶液を滴下する。この混合物を 16 時間 25 で反応が終了するまで攪拌する。ついで 0 に冷却し、6 N 塩酸 (22 ml) を滴下し、ついで 1 時間攪拌する。水性相をジエチルエーテル (10 ml) 洗浄し、ついで 5 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性とし、ジクロロメタン (4 x 75 ml) で抽出する。有機相を 飽和 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を直ちに次の合成工程に使用する。

。

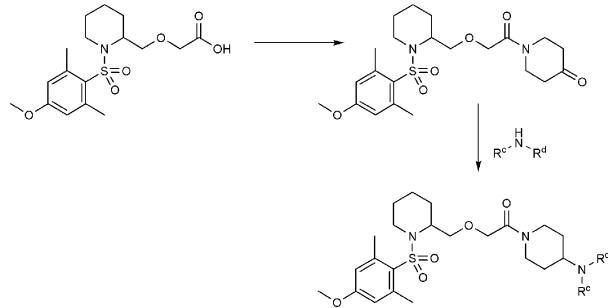
収率: 95 %。

#### 【0246】

1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペリジン-4-オン (例 116) とアミン ( $\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$ ) の反応:

#### 【0247】

#### 【化85】



#### 例 116:

1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペリジン-4-オン

工程 (i):  $\text{N},\text{N}$ -ジメチルホルムアミド (20 ml) 中に 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (酸基体 S27) (1,0 g, 2,692 mmol) を有する溶液に、4-ピペリドン-モノヒドラート-塩酸塩 (260 mg, 2,692 mmol), トリエチルアミン (0,560 ml, 4,038 mmol) を、ついで 4-メチルモルフィン (1,62 ml, 14,805 mmol) を添加する。ついでこの混合物に ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1,42 g, 3,230 mmol) を添加し、3 日 室温で攪拌する。ついで 減圧下で濃縮し、残留物を 酢酸エチル (30 ml) 及び 飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) に取り、水性相を酢酸エチルで抽出する (4 x 10 ml)。一緒にされた有機相を 飽和 炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) 及び 飽和 塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をジエチルエーテル / ジクロロメタン / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (100:100:2) を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

収率: 430 mg (35 %)。

MS, m/z 540, 3 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0248】

#### 例 130:

1-(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン

工程(ii): 1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)

10

20

40

50

メトキシ)アセチル)ピペリジン-4-オン(例 116)(100 mg, 0,221 mmol)及び4-フルオロピペリジン塩酸塩(30 mg, 0,221 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(4 ml)及びトリエチルアミン(0,036 ml, 0,265 mmol)からなる混合物に溶解させる。この混合物に、室温でアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(66 mg, 0,309 mmol)及び酢酸(0,013 ml, 0,221 mol)を添加する。反応混合物を15時間室温で攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5 ml)を添加する。水性相をジエチルエーテル(2 × 20 ml)で抽出し、有機相を再度飽和塩化ナトリウム溶液(10 ml)で洗浄する。有機相を乾燥させ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮し、ついで粗生成物を、酢酸エチル/メタノール(20:1)を用いるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製する。

収率: 70 mg (59 %)。

MS, m/z 540,3 ( $MH^+$ )。

#### 【0249】

下記表に記載された例化合物を、1-(2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチル)ピペリジン-4-オン(例 116)から、例 130に対して記載した方法(工程(iii))に関連して対応するアミン類( $R^cR^dNH$ )との反応によって製造する。反応を薄層クロマトグラフィーによって追跡し、反応時間約15 hを有する。

#### 【0250】

2~3の場合、付加的なアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを配量添加する。アミンが塩酸塩( $xHCl$ )として存在しない場合、トリエチルアミンの添加をやめる。使用されるアミン類は市場で入手されるか、当業者に周知の方法で製造することができるか又は記載の方法にしたがって合成する。

#### 【0251】

##### 【表10】

例番号	アミン類( $R^cR^dNH$ )	収率(%)	MS, m/z ( $MH^+$ )
136	2-モルホリノ-2-(ピリジン-3-イル)エタンアミン	79	644,4
144	5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン	70	560,2
145	5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン	75	561,2

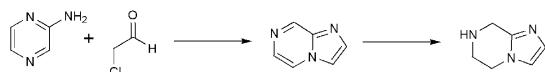
#### アミン類の製造:

5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

(例化合物144の合成で使用する)

#### 【0252】

#### 【化86】



工程(i): 2-アミノピラジン(25 g, 262,9 mmol)及びクロロアセタルデヒド(50%溶液 in 水, 50 ml, 394 mmol)からなる混合物を、炭酸水素ナトリウム(33,1 g, 394 mmol)の存在下に2日100℃に加熱する。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム溶液(100 ml)を添加する。ついでジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、濃縮する。精製をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 95:5 + 5%  $NH_4OH$  [35%])によって行う。

収率: 7,6 g (24 %)。

工程(ii): イミダゾ[1,2-a]ピラジン(7,2 g, 60,44 mmol)を2-メトキシエタノール(100 ml)に溶解させる。酸化白金(IV)(1,2 g, 5,13 mmol)を添加し、混合物を一晩室温で4バールの水素雰囲気下でオートクレーブ中で攪拌する。反応混合物に窒素を注入し、セライトを介してろ過し、濃縮し、トルエンを用いて共蒸発させる。精製はカラムクロマトグラフィーによって行われる(メタノール中で95:5のジクロロメタン/7Nアンモニア)。

収率: 5,7 g (76 %)。

10

20

30

40

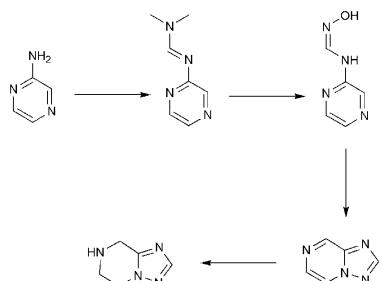
50

## 【0253】

5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン  
(例化合物145の合成で使用する)

## 【0254】

## 【化87】



10

工程 (i): トルエン (110 ml) 中にピラジン-2-アミン (18,98 g, 200 mmol) を有する溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (29,5 ml, 220 mmol) を添加し、混合物を2,25 時間 還流する。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンを用いて共蒸発させる。

収率: 32,89 g (100%)。

工程 (ii): メタノール (150 ml) 中にヒドロキシルアミン塩酸塩 (17,0 g, 245 mmol) を有する溶液を、メタノール (450 ml) 中に(E)-N,N-ジメチル-N'-(ピラジン-2-イル)ホルミイミド (38,27 g, 233 mmol) 及び酢酸ナトリウム (20,1 g, 245 mmol) を有する懸濁液に氷冷下に滴下する。反応混合物を4時間0で攪拌し、ついで室温に加温し、ついで濃縮する。残留物をメタノール中でジクロロメタン / 7 M アンモニア溶液 (~9:1) を用いて粉碎し、所望の固体を分離し、メタノール中でジクロロメタン / 7 M アンモニア溶液 (~9:1) を用いて洗浄する。ろ液を濃縮し、エタノールを用いて共蒸発させ、ついでエタノールから結晶化する。エタノールから得られた固体を更に再結晶することによって、最後に精製された生成物が得られる。

20

収率: 24,55 g (76 %)。

工程 (iii): ポリリン酸 (250 g) を(Z)-N'-ヒドロキシ-N-(ピラジン-2-イル)ホルミイミドアミド (25,07 g, 181 mmol) に添加し、反応混合物をついで直ちに90に加温する。混合物を4時間、攪拌し、熱い反応混合物を氷上に添加し、炭酸水素ナトリウムで塩基性に調整する。水性相をジクロロメタンで抽出し (1 L, 3 x 0,5 L)、一緒にされた有機相を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮する。粗生成物をエタノールから数段階で結晶化する。

30

収率: 18,10 g (83 %)

工程 (iv): 酸化白金(IV) (2,75 g, 12.1 mmol) を、窒素雰囲気下で2-メトキシエタノール (150 ml) 中に酸化カルシウム (9,30 g, 166 mmol) 及び [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (18,10 g, 151 mmol) を有する懸濁液に添加する。反応混合物を21,5時間水素雰囲気下で攪拌し、セライトを介してろ過し、ジクロロメタン / エタノール (9:1) で洗浄する。ろ液を濃縮し、トルエン及びジイソプロピルエーテルを用いて共蒸発させ、ついで酢酸エチルに溶解させ、セライトを介してろ過し、酢酸エチルで洗浄し、再度濃縮する。残留物を熱いジイソプロピルエーテルから溶解させ、濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、7時間減圧下で濃縮する。

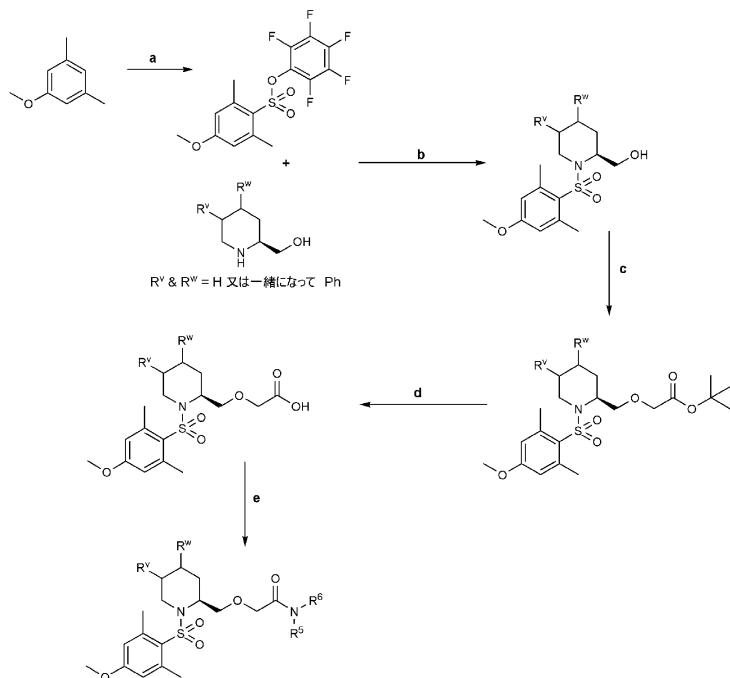
40

収率: 17,12 g (92 %)

(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド-誘導体の製造:

## 【0255】

## 【化 8 8】



例 127:

20

(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程 (a): ジクロロメタン (50 ml) 中に 3,5-ジメチルアニソール (3,1 g, 22,03 mmol) を有する 0 ℃ に冷却された溶液に、ジクロロメタン (60 ml) 中のクロロスルホン酸 (7,3 ml, 110,13 mmol) を徐々に 10 minかけて滴下する。反応混合物を更に 10 分攪拌し、ついで徐々に氷水 (300 ml) 中に滴下し、氷が融解するまで攪拌する。相を分離し、水性相をジクロロメタン (50 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。ジクロロメタン (50 ml) 中にペンタフルオロフェノール (4,1 g, 22,03 mmol) 及び トリエチルアミン (6,1 ml, 44,05 mmol) を有する溶液を 30 分 室温で攪拌する。ついでジクロロメタン (50 ml) 中に製造されたスルホニルクロライドを有する溶液を徐々に滴下する。反応混合物を 1 時間 室温で攪拌する。この混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) を添加し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を、ヘキサン / ジエチルエーテル / ジクロロメタン (20:1:2) を用いてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

収率: 6,1 g (72 %)

[所望されない レジオ異性体を収率 14 % で単離する。]

工程 (b): N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 中に アミノアルコール (S)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール (960 mg, 5,89 mmol) を有する溶液に、パーフルオロフェニル 4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼンスルホナー (1,5 g, 3,92 mmol) 及び テトラ-n-ブチルアンモニウムクロライド (2,18 g, 7,85 mmol) を添加する。反応混合物を 1 時間 120 ℃ に加温し、ついで減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (50 ml) に取り、10 % 塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を、ヘキサン / ジエチルエーテル / ジクロロメタン (3:2:2) を用いてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

収率: 1,2 g (85 %)。

工程 (c): テトラ-n-ブチル硫酸水素アンモニウム (113 mg, 0,332 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (6,64 g, 水 (7 ml) 中に 165,98 mmol) 及びトルエン (5 ml) からなる混合物に、室温で tert-ブチル-2-プロモアセタート (1,02 ml, 6,07 mmol) を添加し、つい

30

40

50

で0℃に冷却する。ついでトルエン(5ml)中に(S)-(2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール(1.2g, 3.32mmol)を有する溶液を徐々に添加する。反応混合物を室温に加温し、ついで1時間この温度で攪拌する。相を分離し、水性相をジエチルエーテルで抽出する(2×20ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(20ml)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の工程に使用する。

収率: 1.79g (>99%)

工程(d): (S)-tert-ブチル2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)アセタート(1.58g, 3.32mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液(531mg, 水(0.5ml)中に13.28mmol)を添加する。反応混合物を2時間還流し、ついで再び室温に冷却し、水(20ml)を添加する。水性相のpH値を2M塩酸でpH2に調整し、酢酸エチル(3×20ml)で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の工程に使用する。

収率: 580mg (42%)

工程(e): N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中に(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)酢酸(150mg, 0.358mmol)を有する溶液に、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(65mg, 0.358mmol)及び4-メチルモルフィン(0.117ml, 1.073mmol)を添加する。混合物にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(188mg, 0.429mmol)を添加し、15時間室温で攪拌する。ついで減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル(20ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10ml)に取り、水性相を酢酸エチルで抽出する(20ml)。一緒にされた有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を、ジエチルエーテル/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア溶液(25%水溶液)(20:10:10:0.4)を用いてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製する。

収率: 90mg (43%), 橙色油状物。

MS, m/z 595,2 (MH<sup>+</sup>)。

### 【0256】

例185:

(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程(e): ジクロロメタン(5ml)中に(S)-2-((2-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)酢酸(工程d, 例127(325mg, 0.775mmol))を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール(131mg, 0.813mmol)を添加し、2時間、30℃で攪拌する。ついで室温でジクロロメタン(5ml)中に1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン(152mg, 0.775mmol)を有する溶液を添加し、反応混合物を15時間この温度で攪拌する。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10ml)を添加し、水性相をジクロロメタン(20ml)で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を、酢酸エチル/メタノール/アンモニア溶液(25%水溶液)(40:10:0.5)を用いてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製する。

収率: 263mg (57%)。

MS, m/z 599,3 (MH<sup>+</sup>)。

### 【0257】

下記表に記載した例化合物を、例185に関して記載された方法に関連する対応する出発化合物から製造する。そのつどの反応経過を薄層クロマトグラフィーで追跡し、基本的に同様な反応での反応時間を対応してこれに適合させる。反応温度及び試剤の量当量は同様な反応でわずかに異なってよい。使用される出発化合物は市場で入手できるか又は

10

20

30

40

50

記載されているように製造する。

【0258】

【表11】

例番号		アミノアルコール	アミン ( $R^5R^6NH$ )	收率 (%) (5時間にわたる)	MS, ( $MH^+$ )	m/z
186 <sup>3</sup>		(S)-ピペリジン-2-イルメタノール <sup>4</sup>	4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピペリジン二塩酸塩 <sup>5</sup>	14	532,2	
187		(S)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール	4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン	18	584,3	

<sup>3</sup> 塩酸塩沈殿を、遊離塩基のメチルエチルケトン溶液からジエチルエーテル(5当量)中の2M塩化水素溶液の添加下に行う。

<sup>4</sup> 使用される(S)-アミノアルコールを、次のように製造する：テトラヒドロフラン(4mI/mmol)中にカルボン酸(1当量)を有する、0に冷却された懸濁液に、臭化水素-テトラヒドロフラン-錯体(3当量、テトラヒドロフラン中に1M溶液)を滴下し、混合物をついで1時間室温で攪拌する。ついで反応混合物を4h還流し、更に15時間室温で攪拌する。0に冷却された混合物に3M水酸化ナトリウム溶液を添加し、ついで6時間還流する。混合物に、ジクロロメタンで抽出し(4x)、一緒にされた有機相を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を精製することなく次の合成工程で使用する。

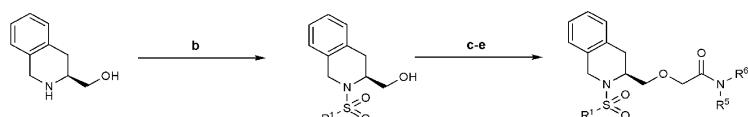
<sup>5</sup> アミン  $R^5R^6NH$ を3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピペリジン塩酸塩(例化合物165の合成に使用)と同様に製造する。[同様な方法は次の文献も参照: J. Chao 等, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 791]。

【0259】

置換された(S)-2-((2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)酢酸-誘導体とアミン( $R^5R^6NH$ )の反応:

【0260】

【化89】



例133:

(S)-2-((2-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

この化合物の合成を主として例185に関して記載した合成と同様に製造する。ただし、合成工程(a)をやめ、合成工程(b)を次のように実施する：

工程(b): ジクロロメタン(10mI)中に(S)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール(1,0g, 6,13mmol)を有する溶液に、トリエチルアミン(1,27mI, 9,19mmol)を添加し、混合物を5分室温で攪拌する。ついで0でジクロロメタン(10mI)中の2,4-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド(1,35g, 5,51mmol)を滴下する。反応混合物を室温に加温し、1時間この温度で攪拌する。ついで混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mI)を添加し、水性相をジクロロメタン(30mI)で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮し、粗生成物を、ついでカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によってヘキサン/ジエチルエーテル/ジクロロメタン(1:1:1)を用いて精製する。

収率: 1,59g(70%)。

【0261】

合成工程(c)～(e)を、例185に対して記載した方法と同様に実施する。Das例1

10

20

30

40

50

33 (澄明な油状物) が、この方法で 3 つの工程にわたって収率 85 %で得られる。

MS, m/z 585,3 ( $\text{MH}^+$ )。

### 【0262】

下記表に記載された例化合物を、例 133と同様に (S)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール、対応するスルホニルクロライド ( $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$ ) 及び対応する アミン ( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ ) から製造する。

### 【0263】

#### 【表 12】

例番号		スルホニルクロライド ( $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$ )	アミン ( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ )	収率 (%) (4 時間にわたる)	MS, m/z ( $\text{MH}^+$ )
142	4-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロライド	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	62	557,2	
182	4-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロライド	4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン	56	556,2	
183	2,4-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン	20	594,1	
184	2,4-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド	1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン	28	609,2	
189 <sup>6</sup>	4-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロライド	1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン	14	571,3	

10

20

<sup>6</sup> 対応する 塩基を、次のように対応する二塩酸塩 (2 × HCl) に変える：遊離塩基を 少量のジクロロメタン / ジエチルエーテル (1:5) に溶解させ、ジエチルエーテル (3 当量) 中の 2 M 塩化水素 溶液を添加し、生じた二塩酸塩をろ過する。

### 【0264】

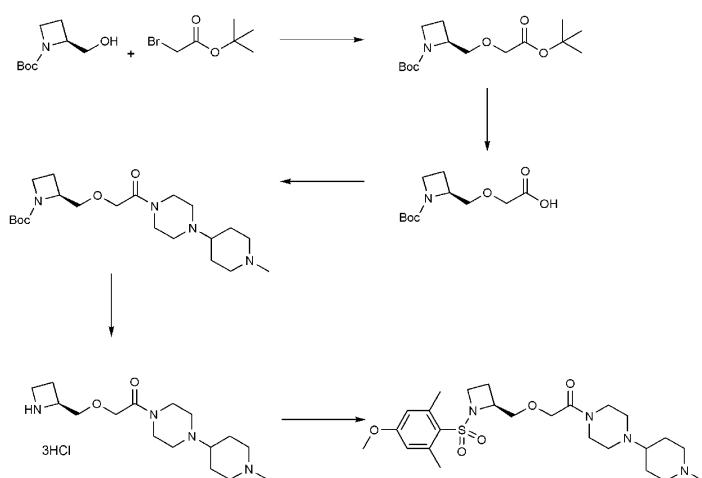
例135：

(S)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

30

### 【0265】

#### 【化90】



40

工程 (i)：テトラ-n-ブチル硫酸水素アンモニウム (122 mg, 0,363 mmol)，水酸化ナトリウム水溶液 (7,27 g, 水 (7 ml) 中に 181,7 mmol) 及びトルエン (5 ml) からなる混合物に、室温で tert-ブチル-2-プロモアセタート (0,799 ml, 5,45 mmol) を添加し、ついで 0 に冷却する。ついでトルエン (5 ml) 中に (S)-tert-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)アゼ

50

チジン-1-カルボキシラート (680 mg, 3,63 mmol) を有する溶液を徐々に添加し、反応混合物を室温に加温し、1時間この温度で攪拌する。相を分離し、水性相をジエチルエーテルで抽出する (2 x 20 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(20 ml)で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によってヘキサン / ジエチルエーテル / ジクロロメタン(2:1:1)を用いて精製する。

収率: 910 mg (83 %)。

工程 (ii): (S)-tert-ブチル2-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (890 mg, 2,95 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、水酸化ナトリウム (708 mg, 水 (1 ml) 中に 17,72 mmol) を添加する。反応混合物を 2 時間還流し、ついで再び室温に冷却し、水 (20 ml) を添加する。水性相のpH-値を2 M 塩酸を用いてpH 2 に調整し、酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

収率: 700 mg (97 %)。

工程 (iii): N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中に (S)-2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (650 mg, 2,65 mmol) を有する溶液に、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン (433 mg, 2,39 mmol) 及び 4-メチルモルフィン (0,798 ml, 7,95 mmol) を添加する。混合物にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1,39 mg, 3,18 mmol) を添加し、15時間室温で攪拌する。ついで減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml) に取り、水性相を酢酸エチル (2 x 20 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によってジエチルエーテル / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (20:10:10:0,4) を用いて精製する。

収率: 580 mg (53 %)。

工程(iv): 酢酸エチル / ジエチルエーテル (2 ml; 2:5) 中に (S)-tert-ブチル 2-((2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (570 mg, 1,39 mmol) を有する溶液に、室温で塩化水素 (3,47 ml, 6,94 mmol, ジエチルエーテル中に 2 M 溶液) を添加する。反応混合物を 2 時間、40 で攪拌し、生じた固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 520 mg (89 %)。

工程(v): テトラヒドロフラン (10 ml) 中に (S)-2-(アゼチジン-2-イルメトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 三塩酸塩 (100 mg, 0,238 mmol) を有する溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデセ-7-エン (DBU) (0,15 ml, 0,993 mmol) 及びパーカルオロフェニル 4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼンスルホナート (123 mg, 0,298 mmol) [合成、例 127 参照] を添加する。反応混合物を 1 h 還流し、3 日室温で攪拌する。ついで混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) 及び酢酸エチル (30 ml) を添加する。水性相を酢酸エチル (2 x 15 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄する。ついで有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮し、粗生成物をついでカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によってジエチルエーテル / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (20:10:10:0,4) を用いて精製する。

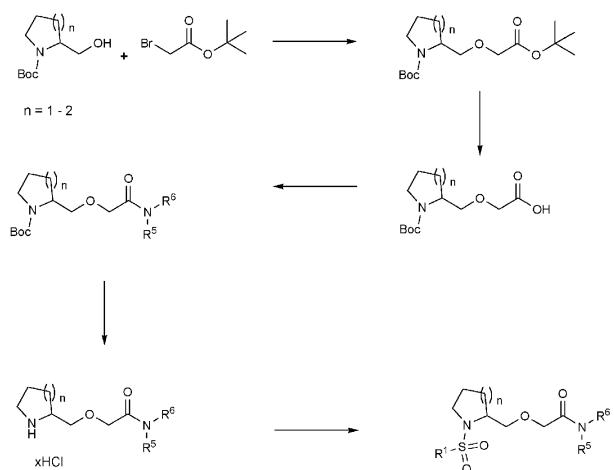
収率: 40 mg (33 %), 黄色樹脂。

MS, m/z 509,3 ( $\text{M}^+$ )

ピロリジン-2-イルメタノールの置換された2-((1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミドへの変換:

【0266】

## 【化91】



例140:

(R)-2-((1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩

工程(i): テトラ-n-ブチル硫酸水素アンモニウム (334 mg, 0,994 mmol), 水酸化ナトリウム水溶液 (9,93 g, 水 (10 ml) 中に 248,43 mmol) 及び トルエン (7,5 ml) からなる混合物に、室温で tert-ブチル-2-プロモアセタート (2,19 ml, 14,91 mmol) を添加し、ついで 0 度に冷却する。ついでトルエン (7,55 ml) 中にアミノアルコール (R)-tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (2,0 g, 9,94 mmol) を有する溶液を徐々に添加する。反応混合物を室温に加温し、ついで 2 時間 この温度で攪拌する。相を分離し、水性相をジエチルエーテルで抽出する (2 x 30 ml)。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (30 ml) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を酢酸エチルと共にシリカゲルを介して濾過し、次の工程に使用する。

収率: 3,2 g (>99 %)。

工程(ii): (R)-tert-ブチル2-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (3,2 g, 10,15 mmol) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液 (2,44 g, 水 (2,5 ml) 中に 60,88 mmol) を添加する。反応混合物を 2 時間 還流し、ついで 再び室温に冷却し、水 (20 ml) を添加する。水性相の pH 値を 2 M 塩酸を用いて pH 2 に調整し、酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で 使用する。

収率: 2,0 g (76 %)。

工程(iii): ジクロロメタン (5 ml) 中に (R)-2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (500 mg, 1,93 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (328 mg, 1,93 mmol) を添加し、30 分 室温で攪拌する。ついで 室温でジクロロメタン (5 ml) 中に 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン (353 mg, 1,93 mmol) を有する溶液を添加し、反応混合物を 15 時間 この温度で攪拌する。その後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml) を添加し、ついで 水性相をジクロロメタン (20 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によってジエチルエーテル / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (20:10:10:0,4) を用いて精製する。

収率: 540 mg (66 %)。

工程(iv): 酢酸エチル / ジエチルエーテル (30 ml; 1:2) 中に (R)-tert-ブチル 2-((2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (530 mg, 1,25 mmol) を有する溶液に、室温で 塩化水素 (6,24 ml, 12,48 mmol, ジエチルエーテル中に 2 M 溶液) を添加する。反応混合物を 2 時間、4

10

20

30

40

50

0 度攪拌し、生じた固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 440 mg (81 %)。

工程(v): ジクロロメタン (5 ml) を有する (R)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)エタノン 三塩酸塩 (120 mg, 0,277 mmol) を有する溶液に、トリエチルアミン (0,172 ml, 1,25 mmol)を添加する。ついで 0 度ジクロロメタン (5 ml)中に 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド<sup>10</sup> (58 mg, 0,249 mmol)を有する溶液を滴下する。反応混合物を室温に加温し、3 日 この温度で攪拌する。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml)を添加し、水性相をジクロロメタン(20 ml)で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，減圧下で濃縮し、粗生成物をついでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル)によってジエチルエーテル / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液 (25 % 水溶液) (20:10:10:0,4)を用いて精製する。粗生成物を少量のジクロロメタン / ジエチルエーテルで溶解させ、徐々にクロロトリメチルシラン (2,5 当量)を添加する。生じる沈澱をろ過し、乾燥させる。  
10

収率: 80 mg (47 %)，白色固体。

MS, m/z 537,2 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 【0267】

下記表に記載された例化合物を、例 140 に対して記載した方法に関連して対応する出発化合物から 製造する。そのつどの 反応経過を薄層クロマトグラフィーで追跡し、基本的に同様な反応での反応時間を対応してこれに適合させる。反応温度及び試剤の量当量は同様な反応でわずかに異なってよい。工程 (v)でそれぞれ使用される量のトリエチルアミンを使用されるアミン 塩酸塩(x HCl)の化学量論に応じて適合させる。使用される出発化合物は市場で入手できるか又は 記載されているように製造する。  
20

#### 【0268】

【表 1 3】

例番号		アミノアルコール	アミン (R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> NH)	スルホニルクロライド (R <sup>1</sup> SO <sub>2</sub> Cl)	収率(%) (5時間にわたる)	MS, m/z (MH <sup>+</sup> )
152 <sup>7</sup>		(R)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	2-クロロ-6-メチルベンズ-1-スルホニルクロライド	34	513, 1
161 <sup>8</sup>		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン	2-クロロ-6-メチルベンズ-1-スルホニルクロライド	27	512, 1
162 <sup>8</sup>		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	2-クロロ-6-メチルベンズ-1-スルホニルクロライド	20	513, 1
163 <sup>8</sup>		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン	2-クロロ-6-メチルベンズ-1-スルホニルクロライド	11	527, 1
167		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート <sup>9</sup>	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド <sup>10</sup>	53	537, 3
177 <sup>8</sup>		(R)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート <sup>9</sup>	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド <sup>10</sup>	16	537, 3
180		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン	4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド <sup>10</sup>	10	523, 2
181		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン	4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド <sup>10</sup>	8	537, 3
190 <sup>8</sup>		ラート				
		(S)-tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート	1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン	4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド <sup>10</sup>	20	522, 3

<sup>7</sup> 塩酸塩沈殿を、遊離塩基のジクロロメタン溶液からジエチルエーテル(10 当量)中の2 M 塩化水素溶液の添加下に行う。

<sup>8</sup> 塩酸塩沈殿を、遊離塩基のメチルエチルケトン / (場合により) ジエチルエーテル 溶液からジエチルエーテル (3 - 5 当量) 中の2 M 塩化水素溶液の添加下に行う。

<sup>9</sup> 使用される Boc 保護された (R)- bzw. (S)-アミノアルコール を次のように製造する : テトラヒドロフラン(50 mL/mmol) 中にBoc 保護されたカルボン酸 (1 当量) を有する、0 に冷却された溶液に、臭化水素-テトラヒドロフラン-錯体(1,5 当量, テトラヒドロフラン中に1 M 溶液) を滴下し、混合物をついで 3 時間 室温で攪拌する。0 に冷却された混合物に、水及び炭酸カリウム添加し、30 分 攪拌する。ついで水性相をジエチルエーテルで抽出する (3 x) 及び 一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(1 x) で洗浄し、ついで 乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製する。

[Timothy J. Wilkinson et al.; Org. Lett.; 2000; 155 - 158も参照]。

<sup>10</sup> 4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライドを次のように製造する :

10

20

30

40

50

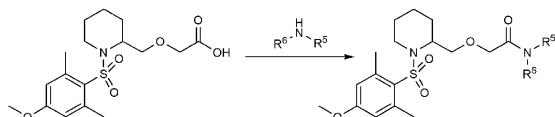
ジクロロメタン(25 ml/mmol)中に3,5-ジメチルアニソール(1当量)を有する、0に冷却された溶液に、ジクロロメタン(25 ml/mmol)中のクロロスルホン酸(5当量)を徐々に10 minかけて滴下する。反応混合物を更に10分攪拌し、ついで徐々に氷水中に滴下し、氷が融解するまで攪拌する。相を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出する。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

## 【0269】

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸(酸基体S27)とアミン( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ )の反応:

## 【0270】

## 【化92】



## 例 201:

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピペリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

ジクロロメタン(5 ml/mmol)中に酸基体S27(1当量)を有する溶液に、0でジイソプロピルエチルアミン(2,5当量)を、ついでN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(1当量)及びN-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)(1,5当量)を添加する。生じる反応混合物を15分25で攪拌する。ついで0に冷却し、4-(ピペリジン-4-イル)ピリジン(1,2当量)を添加する。混合物を反応が終了するまで16時間、25で攪拌する。ジクロロメタン(30 ml)で希釈し、ついで飽和塩化アンモニウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び再度、飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(ジクロロメタン中に2%メタノール)。

収率: 40%

MS, m/z 516,2 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0271】

下記表に記載された例化合物を、例201に対して記載した方法に関連して対応する出発化合物から製造する。2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸(酸基体S27)を、例202及び210に関して記載した、対応するカルボン酸の製造方法に関連して対応するアミノアルコールから合成する。この際4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライトを、例167に対して記載した方法と同様に製造する(ただし2当量のクロロスルホン酸を使用する。)。

## 【0272】

## 【表14】

例番号	アミン( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ )	収率(%)	MS, m/z ( $\text{MH}^+$ )
200	6-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	50	588,2
211*	2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン	11	559,3
217	3-(ピペリジン-4-イル)ピリジン	50	516,2

\* 反応を、ジクロロメタンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド中で実施する。

## 【0273】

アミンの製造:

10

20

30

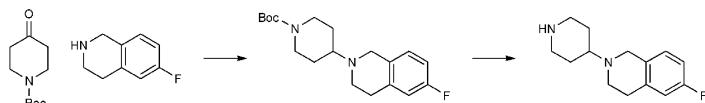
40

50

6-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン  
(例化合物 200の合成で使用する。)

## 【0274】

## 【化93】



工程(i): メタノール(15 ml)中にtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(3,12 mmol)及び6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2,6 mmol)を有する溶液に、窒素雰囲気下25で触媒量の酢酸を、シアノホウ化水素ナトリウム(2,5当量)を添加する。生じた溶液を反応が終了するまで(DC-コントロール)16時間この温度で攪拌する。反応混合物に氷を添加し、ついで減圧下で濃縮する。残留物をジクロロメタン(100 ml)に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。この様にして得られた粗生成物を直ちに次の合成工程で使用する。

収率: 50 %

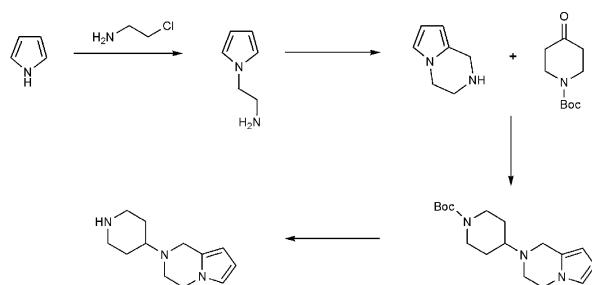
工程(ii): ジクロロメタン(10 ml/mmol)中にtert-ブチル 4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1当量)を有する溶液に、0でトリフルオロ酢酸(13当量)を添加し、反応混合物をついで2時間、25で攪拌する。溶剤を除去し、粗生成物を減圧下で乾燥させる。この様にして得られたアミンを精製することなく更に反応させる。

## 【0275】

2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン  
(例化合物211の合成で使用する。)

## 【0276】

## 【化94】



工程(i): アセトニトリル(33 ml)中に1H-ピロール(4 g, 0,06 mol)を有する溶液に、水酸化ナトリウム(9,4 g, 0,23 mol; 粉末)及びテトラブチル硫酸水素アンモニウム(0,8 g, 2,36 mmol)を添加する。混合物を30分25で攪拌し、ついで2-クロロエチルアミン塩酸塩(8,2 g, 0,07 mol)を添加する。反応混合物を24時間還流し、固体を濾過し、ろ液を減圧下で濃縮する。粗生成物を蒸留によって減圧下で精製する。

収率: 30 %

工程(ii): エタノール(20 ml)中に1-(2-アミノエチル)ピロール(9 mmol)及び37%ホルムアルデヒド水溶液(9 mmol)を有する溶液に、トリフルオロ酢酸(0,5 ml)を添加し、生じた反応混合物15分50で攪拌する。ついで25に冷却し、更に4時間この温度で攪拌する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに取り、炭酸ナトリウム水溶液を用いて塩基性にする。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )及び濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

収率: 40 %

工程(iii): メタノール(15 ml)中に4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4,68 mmol)及び1,2,3,4-テトラヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン(3,9 mmol)を有する溶液に、窒素雰囲気下25で触媒量の酢酸を、ついでシアノホウ化水素ナトリ

10

20

30

40

50

ウム(2,5当量)を添加する。生じた溶液を反応が終了するまで(DC-コントロール)16時間この温度で攪拌する。反応混合物に氷を添加し、ついで減圧下で濃縮する。残留物をジクロロメタン(100ml)に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液で、ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。この様にして得られた粗生成物を直ちに次の合成工程で使用する。

収率: 40%。

工程(iv): 酢酸エチル(30ml、飽和溶液)中にtert-ブチル4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1,8mmol)及び塩化水素を有する溶液を、反応が終了するまで(DC-コントロール)2時間室温で攪拌する。溶剤を除去し、粗生成物を減圧下で乾燥させる。この様にして得られたアミンを、更に後処理することなく次の合成工程で使用する。  
10

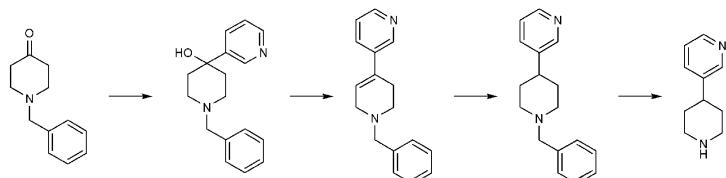
#### 【0277】

##### 3-(ピペリジン-4-イル)ピリジン

(例化合物217の合成で使用する。)

#### 【0278】

#### 【化95】



10

20

工程(i): 乾燥テトラヒドロフラン(250ml)中に3-ブロモピリジン(1当量)を有する溶液に、n-ブチルリチウム(2当量)を-78で2hかけて滴下する。反応混合物をついで1時間、-78で攪拌する。N-ベンジル-ピペリドン(3g, 50ml)のテトラヒドロフラン中に)をこの溶液に-78で30minかけて徐々に滴下する。反応混合物を1時間、-78で攪拌し、反応経過を薄層クロマトグラフィーによって追跡する。反応の終了後、水を添加し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(ジクロロメタン中に4%メタノール)。

収率: 20%。

30

工程(ii): 溶液メタノール(10ml)中に1-ベンジル-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール(1g)を有する溶液に、80%硫酸を0で滴下する。反応混合物を4日90で維持し、反応経過を薄層クロマトグラフィーによって追跡する。反応の終了後、過剰のメタノール除去し、ついで混合物を水酸化ナトリウム溶液の添加によってpH14に調整し、ジクロロメタン(4×100ml)で抽出する。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。この様にして得られた粗生成物を直ちに次の合成工程で使用する。

収率: 定量。

工程(iii): 溶液メタノール(10ml)中に3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン(950mg)を有する溶液に、アルゴン下10%Pd/C(600mg)を添加し、生じた混合物を16時間、23で水素雰囲気下で攪拌する。反応経過をLC-MS分析によって追跡し、混合物を反応の終了後セライトを介して濾過し、メタノールで洗浄する。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を直ちに次の合成工程で使用する。  
40

収率: 定量。

工程(iv): メタノール(10ml)中に3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピリジン(650mg)を有する溶液に、アルゴン下 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (600mg)を、ついで触媒量の酢酸を添加する。生じた混合物を16時間、23水素雰囲気下で攪拌する。反応経過をLC-MS分析によって追跡し、混合物反応の終了後セライトを介して濾過し、メタノールで洗浄する。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を直ちに次の合成工程で使用する。

収率: 定量。

#### 【0279】

40

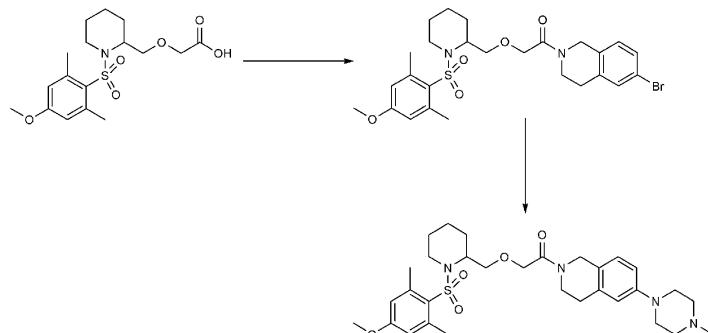
50

例 215:

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン

【0280】

【化96】



10

工程 (i): ジクロロメタン (5 ml/mmol) 中に酸基体 S27 (1.5 g) を有する溶液に、0 度でジイソプロピルエチルアミン (2.5 当量) を、ついで N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (1 当量) 及び N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (EDCI) (1.5 当量) を添加する。生じた反応混合物を 15 分 23 度で攪拌する。ついで 0 度に冷却し、6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン (1.2 当量、ジクロロメタン中に溶解) を滴下する。反応混合物を反応が終了するまで 16 時間、25 度で攪拌する。ジクロロメタン (100 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び再度飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する (ジクロロメタン中に 5 % 酢酸エチル)。

収率: 80 %。

工程 (ii): ジオキサン (20 ml) 中に N-メチルピペラジン (3.6 mmol) 及び 1-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン (3 mmol) を有する溶液に、炭酸セシウム (2.5 当量) を添加し、生じた溶液を 30 分 アルゴンを用いて脱ガスする。ついでキサントホス (2 mmol)、ついでパラジウムトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0, 15 mmol) をアルゴン下に添加し、混合物を 16 時間 120 度に加温する。反応経過を薄層クロマトグラフィーで追跡する。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮する。粗生成物をジクロロメタンに取り、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する (ジクロロメタン中に 4 % メタノール)。

収率: 10 %。

MS, m/z 585,3 ( $\text{MH}^+$ )。

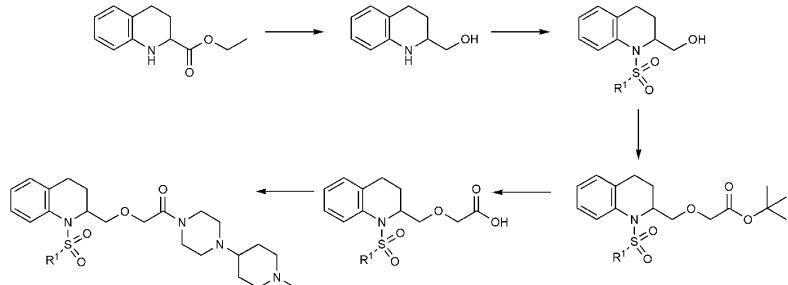
【0281】

置換された 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)酢酸-誘導体の製造:

40

【0282】

【化97】



50

例 202:

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程(i): テトラヒドロフラン (5 ml/mol) 中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸 エチルエステル(25 mmol)を、0 度で、テトラヒドロフラン (50 ml) 中に水素化リチウムアルミニウム (2 当量)を有する懸濁液に滴下する。反応混合物を 1 時間、25 度で攪拌し、ついで 4 時間 還流する。反応経過を薄層クロマトグラフィーで追跡する。反応混合物に、飽和硫酸ナトリウム溶液を添加し、混合物をついで セライトを介して濾過し、酢酸エチルで洗浄する。ろ液を減圧で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって 精製する (3:7 酢酸エチル / ヘキサン)。

10

収率: 50 %。

工程(ii): ジクロロメタン (5 ml) 中に(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-2-イル)-メタノール (0,67 mmol) を有する溶液に、0 度でピリジン (5 当量)を、ついで触媒量のジメチルアミノピリジン (0,01 当量)を添加する。ついでジクロロメタン (2 ml) 中の4-メトキシ-2,6-ジメチル-ベンゼンスルホニルクロライド (1,2 当量)を滴下する。反応混合物を 反応が終了するまで(DC-コントロール) 1 時間、25 度で攪拌し、ついでジクロロメタン (50 ml) で希釈し、飽和硫酸銅溶液(4 x 15 ml)及び 鮑和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって 精製する (ジクロロメタン中に5 % 酢酸エチル)。

[4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライドを、例 167に対する記載した方法と同様に製造する (ただし、2 当量のクロロスルホン酸を使用する。)]

20

収率: 75 %。

工程(iii): トルエン (3 ml) 中に (1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メタノール (0,47 mmol) を有する冷溶液にテトラブチルアンモニウムクロライド (0,33 当量)及び 35 % 水酸化ナトリウム溶液 (3 ml) を 0 度で添加する。この冷たい反応混合物に、tert-ブチルプロモアセタート(1,5 当量) 0 度で滴下する。ついで 混合物を反応が終了するまで (DC-コントロール) 90 分 25 度で攪拌する。混合物に 酢酸エチル(50 ml)で抽出し、有機相を、pH-値が中性になるまで、水で洗浄する。ついで 鮑和塩化ナトリウム溶液で抽出し、有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって 精製する (ヘキサン中に20 % 酢酸エチル)。

30

収率: 66 %。

工程(iv): ジクロロメタン (10 ml/mmol) 中にtert-ブチル 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)アセタート (1 当量)を有する溶液に、0 度でトリフルオロ酢酸 (13 当量)を添加し、混合物を 2 時間、25 度で攪拌する。反応混合物を ついで 減圧下で濃縮し、粗生成物を更に後処理することなく 次の合成工程で 使用する。

工程(v): ジクロロメタン (5 ml/mmol) 中に2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メトキシ)酢酸 (1 当量)を有する溶液に、0 度でジイソプロピルエチルアミン (2,5 当量)を、ついで N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (1 当量)及び N-エチル-N -(3-ジメチルアミノ プロピル) カルボジイミド 塩酸塩(EDCI) (1,5 当量)を添加する。生じる反応混合物を15 分 25 度で攪拌する。ついで 0 度に冷却し、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン (1,2 当量)を添加する。反応混合物を 反応が終了するまで 16 時間、25 度で攪拌する。ジクロロメタン (30 ml) で希釈し、鮑和塩化アンモニウム溶液、鮑和塩化ナトリウム溶液、鮑和炭酸水素ナトリウム溶液 及び再度 鮑和 塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を カラムクロマトグラフィーによって 精製する (ジクロロメタン中に2 % メタノール)。

40

収率: 60 %。

MS, m/z 585,3 ( $\text{MH}^+$ )。

50

## 【0283】

下記表に記載された例化合物を、対応するスルホニルクロライドから例 202に対して記載した方法(工程 (v))に密接に関連して製造する。

## 【0284】

## 【表 15】

例番号	スルホニルクロライド (R <sup>1</sup> SO <sub>2</sub> Cl)	収率(%) (5時間にわたる)	MS, m/z (MH <sup>+</sup> )
203	ナフタレン-2-スルホニルクロライド	18	577,2
204	4-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロライド	10	557,2

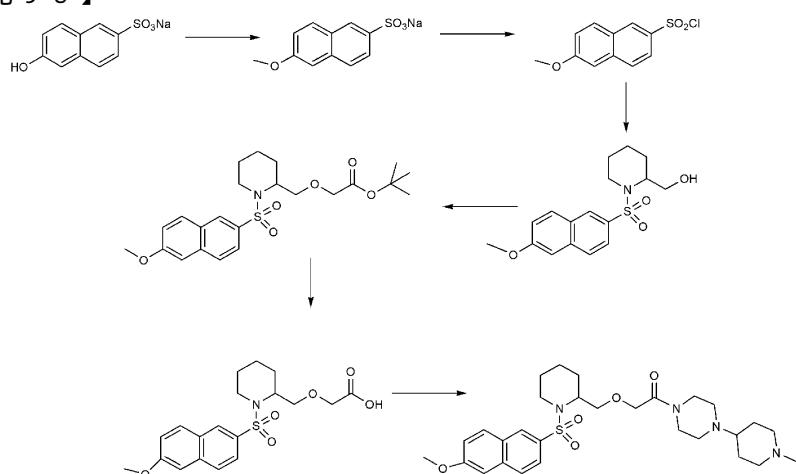
10

例210:

2-((1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

## 【0285】

## 【化98】



20

工程 (i): 水 (20 ml) 中にナトリウム 6-ヒドロキシナフタレン-2-スルホナート (9 mmol) を有する溶液に、水酸化ナトリウム (0,7 g) を添加する。この溶液に、ジメチルスルフェート (1,1 当量) を 1 hかけて、50-55 °C で、ついで 塩化ナトリウム (3,3 g) を添加する。固体を濾過し、飽和塩化ナトリウム溶液及びトルエンで洗浄する。粗生成物をついで 乾燥させる。

30

収率: 75 %。

工程 (ii): 乾燥N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 中に ナトリウム 6-メトキシナフタレン-2-スルホネート (2 mmol) を有する溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で 塩化チオニル (0,25 ml) を添加する。反応混合物を 3 時間、0 °C で攪拌し、ついで 氷水 (20 ml) を添加する。固体を濾過し、冷水洗浄する。ついで 固体をジクロロメタン (25 ml) に取り、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 及び 減圧下で濃縮する。

40

収率: 75 %

工程 (iii): ジクロロメタン (10 ml) 中にピペリジン-2-イルメタノール (1,5 mmol) を有する冷溶液に、トリエチルアミン (2,5 当量) を添加する。ついでジクロロメタン (5 ml) 中に6-メトキシナフタレン-2-スルホニルクロライド (1,5 mmol) を有する溶液を滴下し、混合物を反応が終了するまで (DC-コントロール) 90 分 25 °C で攪拌する。反応混合物にジクロロメタン (100 ml) を添加し、水で抽出する。有機相を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって 精製する (ジクロロメタン中に5 % メタノール)。

収率: 50 %。

工程 (iv): トルエン (4,5 ml) 中に(1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペ

50

リジン-2-イル)メタノール(0,75 mmol)を有する冷溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド(0,33 当量)及び 35 %ige 水酸化ナトリウム溶液(4,5 ml)を 0 度で添加する。この冷たい反応混合物に、tert-ブチル ブロモアセタート(1,5 当量)を 0 度で滴下する。ついで混合物を反応が終了するまで(DC-コントロール)90 分、25 度で攪拌する。混合物に酢酸エチル(100 ml)で抽出し、有機相を pH 値が中性になるまで、水で洗浄する。ついで飽和 塩化ナトリウム溶液で抽出し、有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(ヘキサン中に50 % 酢酸エチル)。

収率: 90 %。

工程(v): ジクロロメタン(10 ml/mmol)中に tert-ブチル2-((1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタート(1 当量)を有する溶液に、0 度でトリフルオロ酢酸(13 当量)を添加し、混合物を 2 時間、25 度で攪拌する。反応混合物をついで減圧下で濃縮し、粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

工程(vi): ジクロロメタン(5 ml/mmol)中に 2-((1-(6-メトキシナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸(1 当量)を有する溶液に、0 度でジイソブロピルエチルアミン(2,5 当量)を添加し、ついで N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(1 当量)及び N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)(1,5 当量)。生じる反応混合物を 15 分 bei 25 度で攪拌する。ついで 0 度に冷却し、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(1,2 当量)を添加する。反応混合物を反応が終了するまで 16 時間、25 度で攪拌する。これをジクロロメタン(100 ml)で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び再度飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(ジクロロメタン中に2 % メタノール)。

収率: 50 %

MS, m/z 559,3 ( $\text{MH}^+$ )。

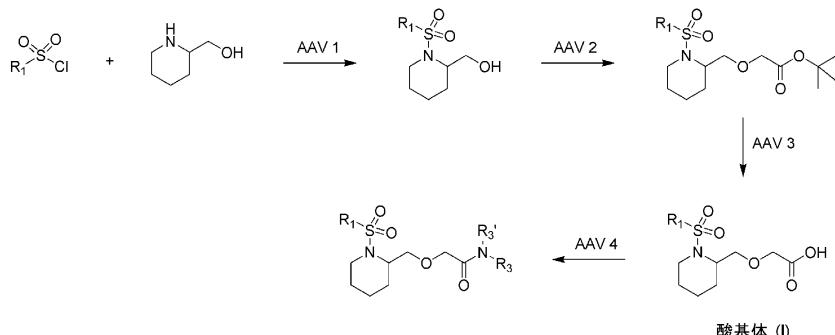
#### 【0286】

##### 例 121 - 126 及び 148 - 150:

反応式:

#### 【0287】

#### 【化99】



#### AAV 1: スルホニル化

5 当量の対応するアミノアルコールをジクロロメタン(約1,5 ml/mmol)に溶解させ、対応する、ジクロロメタン(約1,5 ml/mmol)に溶解したスルホニルクロライド(1 当量)を室温で添加する。スルホニルクロライド(DC-コントロール)の反応が終了した後、反応混合物を 3x 5 % HCl で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、減圧下で乾燥するまで濃縮する。

#### 【0288】

#### AAV 2: エーテル化

対応するアルコール(1 当量)を THF(約5,5 ml/mmol)に溶解させ、0 度に冷却し、少

10

20

30

40

50

しづつ水素化ナトリウム(1,2当量)を添加する。反応混合物を、tert.-ブチルプロモアセタート(2,5当量)を添加する前に15分間0で攪拌する。反応混合物を16時間室温で攪拌する。後処理のために、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液と共に急冷し、水性相2x酢酸エチルで抽出し、一緒にされた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、減圧下で乾燥するまで濃縮し、ついで残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

## 【0289】

AAV 3: Tert-ブチルエステル離脱

対応するTert-ブチルエステルをジクロロメタン(約15ml/mmol)に溶解させ、室温でトリフルオロ酢酸(約3,25ml/mmol)を添加する。反応混合物を室温で、Tert-ブチルエステルの反応が終了するまで(DC-コントロール)、攪拌し、ついで減圧下で乾燥するまで濃縮する。ついで残留物を3xトルエンを添加し、濃縮して乾燥させる。

10

## 【0290】

AAV 4: アミン-カップリング

対応するカルボン酸(1当量)をジクロロメタン(約8ml/mmol)に溶解させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(約1,05当量)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついでジクロロメタン(約8ml/mmol)に溶解した対応するアミン(1当量)を添加し、反応混合物を16時間室温で攪拌する。後処理のために、反応混合物を3x飽和塩化アンモニウム溶液で、ついで3x飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ついで減圧下で乾燥するまで濃縮する。

20

## 【0291】

酸基体(I)(AAV 1 - AAV 3):(Ia) 2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸

AAV 1にしたがって、4-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロライド(58,7mmol)と2-(ヒドロキシメチル)-ピペリジンを反応させて、77%の収率で(1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノールを生じさせる。これをAAV2にしたがってさらに反応させる。ただし、この場合tert-ブチル2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタートが収率38%(17,3mmol)で得られる。AAV 3による最終のTert-ブチルエステル-離脱は、損失なく2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸を生じさせる。

30

## 【0292】

(Ib) 2-((1-(3-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸

AAV 1にしたがって、3-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロライド(58,7mmol)と2-(ヒドロキシメチル)-ピペリジンを反応させて、80%の収率で、(1-(3-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノールを生じさせる。これをAAV2にしたがってさらに反応させる。ただし、この場合tert-ブチル2-((1-(3-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタートが収率の31%(14,9mmol)で得られる。AAV 3による最終のTert-ブチルエステル-離脱は、損失なく2-((1-(3-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸を生じさせる。

40

## 【0293】

(Ic) (1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノール

4-ブロモ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライド: 200mlの48%HBr及び50gの3,5-ジメチルアニリンからなる-5に冷却された混合物に、150ml水中に42gの亜硝酸ナトリウムを有する溶液を添加する。この反応混合物を1時間、-5~0で攪拌する。最後にこの反応混合物を、88,3gの臭化銅(I)及び150mlの48%HBrからなる、80加熱された混合物に徐々に添加する。反応混合物を2時間80で攪拌し、DCコントロールによって観察する(シリカ;ヘキサン)。反応の終了後、生成物が水蒸気蒸留によって得られ、ついでカラムクロマトグラフィー(シリカ;ヘキサン)によって精製する。1-ブロモ-3,5-ジメチルベンゼンが収率60%(30g)で得られる。

## 【0294】

50

今得られた、150 mlのジクロロメタンに溶解したプロマイドを、20分以内に、0で90 mlのクロロスルホン酸に滴加する。添加の終了後、1時間室温で攪拌する。反応の進行をDCによって調節する(ヘキサン)。反応の終了後、反応混合物を氷上に注ぎ、3xジクロロメタン(各200 ml)で抽出する。一緒にされた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製する(シリカ；ヘキサン)。所望の4-プロモ-2,6-ジメチルベンゼン-1-スルホニルクロライドが収率65%(29.8 g)で得られる。

## 【0295】

(1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノール:

ジクロロメタン(290 ml)中に(1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノール(22.5 g)を有する溶液に、炭酸カリウム添加し、混合物を0に冷却する。ジクロロメタン(300 ml)中にピペリジン-2-イルメタノールの塩酸塩(39 g, 市場で入手できる, CAS No.: 3433372)を有する懸濁液を45分以内に0でスルホニルクロライド懸濁液に添加する。添加の終了後、反応混合物を12時間室温で攪拌する。反応の進行を薄層クロマトグラフィーによって監視する(シリカ；10% EtOAc/ヘプタン)。反応の終了後、濾過し、水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、溶剤を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(シリカ；10% EtOAc/ヘキサン)。

## 【0296】

(1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノールが収率61.2%(30 g)で得られる。

## 【0297】

tert-ブチル 2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタート:

180 mlのトルエン中に18 gの(1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メタノールを有する溶液に、180 mlの50%ナトリウムヒドロキシ溶液及び180 mlのtert-ブチルプロモアセタート添加し、10分間攪拌する。ついで1,815 gのテトラ-n-ブチル硫酸水素アンモニウムを添加し、45分間室温でさらに攪拌する。反応の進行を薄層クロマトグラフィーによって監視する(20% EtOAc/ヘキサン)。反応の終了後、400 ml酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する(シリカ；5% EtOAc/ヘキサン)。tert-ブチル 2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタートが収率78.2%(18 g)で得られる。

## 【0298】

AAV3による40gの2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセタートのtert-ブチルエステル-離脱は、収率76%で2-((1-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸を生じさせる。

## 【0299】

例番号 121:

2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ib)(6.4 mmol)をAAV4にしたがって1-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率57%で得られる。HPLC-MS, m/z 557,2 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0300】

例番号 122:

2-((1-(3-プロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ib)(4 mmol)をAAV4にしたがって1-(4-ピリジル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率97%で得られる。HPLC-MS, m/z 537,1 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0301】

10

20

30

40

50

例番号 123:

2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ia) (7,6 mmol) をAAV4にしたがって 1-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率73%で得られる。HPLC-MS, m/z 557,2 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0302】

例番号 124:

2-((1-(3-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ib) (5 mmol) をAAV4にしたがって4-(2-ピロリジノエチル)ピペリジンと反応させる。所望の生成物が収率69%で得られる。HPLC-MS, m/z 556,2 ( $\text{MH}^+$ )。 10

## 【0303】

例番号 125:

2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ia) (7,6 mmol) をAAV4にしたがって 4-(2-ピロリジノエチル)ピペリジンと反応させる。所望の生成物が収率71%で得られる。HPLC-MS, m/z 556,2 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0304】

例番号 126:

2-((1-(4-ブロモフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ia) (5 mmol) をAAV4にしたがって 1-(4-ピリジル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率70%で得られる。HPLC-MS, m/z 537,1 ( $\text{MH}^+$ )。 20

## 【0305】

例番号 148:

2-((1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ic) (7,1 mmol) をAAV4にしたがって 1-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率70%で得られる。HPLC-MS, m/z 585,1 ( $\text{MH}^+$ )。 30

## 【0306】

例番号 149:

2-((1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ic) (7,1 mmol) をAAV4にしたがって 4-(2-ピロリジノエチル)ピペリジンと反応させる。所望の生成物が収率70%で得られる。HPLC-MS, m/z 584,0 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0307】

例番号 150:

2-((1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

酸基体(Ic) (7,1 mmol) をAAV4にしたがって 1-(4-ピリジル)ピペラジンと反応させる。所望の生成物が収率79%で得られる。HPLC-MS, m/z 565,0 ( $\text{MH}^+$ )。 40

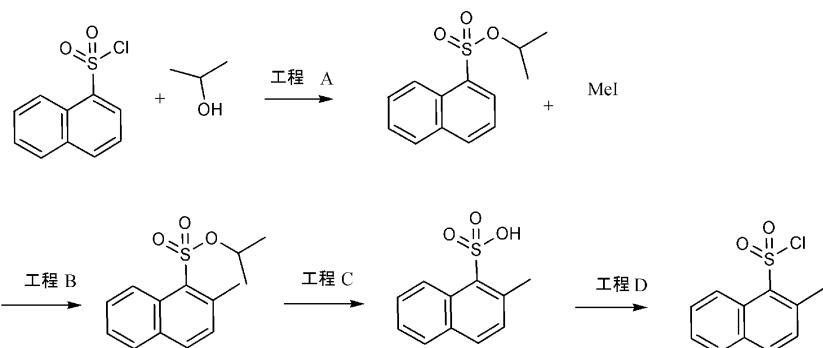
## 【0308】

スルホニルクロライドの製造:

2-メチルナフタリン-1-スルホニルクロライドの製造:

## 【0309】

## 【化100】



10

## 工程 A:

2-プロパノール (7.3 ml) 及び ピリジン (25 ml) の混合物に、-5°で、市場で得られる 1-ナフチルスルホニルクロライド (21.5 g) を少しづつ添加する。反応混合物を 0°で 15 時間攪拌する。後処理のために、この温度で DCM (75 ml) 及び 1 M HCl (75 ml) を添加し、有機相を分離する。水性相を DCM (3x75 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を 1 M HCl (2 x 50 ml) 及び 飽和NaCl溶液 (50 ml) で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> を介して乾燥させた後、完全に濃縮し、所望の生成物が必要な純度で得られる。22.8 g、96%。

## 【0310】

## 工程 B:

20

工程 A (18.6 g) の目的化合物を、THF (190 ml) に溶解させ、混合物を保護ガス雰囲気下で -78° に冷却する。ついで n-ヘキサン (51 ml) 中の 1.6 M n-BuLi を温度が -70° を超えないように、徐々に添加する。反応混合物を -70° で 2 時間攪拌し、ついで MeI (9.7 ml) を添加する。反応混合物を 0° に加温し、3 時間この温度で攪拌する。後処理のために、この温度で飽和NH<sub>4</sub>Cl (80 ml) を添加し、ついで EtOAc (500 ml) で希釈する。有機相を分離し、水性相を EtOAc (2 x 120 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を水 (50 ml) 及び 飽和NaCl溶液 (50 ml) で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> を介して乾燥させた後、完全に濃縮し、残留物をシリカゲル (ヘキサン/EtOAc) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製する。所望の生成物が得られる。12.4 g, 63%。

## 【0311】

30

## 工程 C:

工程 B (0.8 g) の目的化合物を 4M HCl (31 ml) に懸濁し、混合物を 1-2 時間 110° に加熱する。ついで 15 時間かけて室温に冷却し、完全に濃縮し、残留物を DCM (2 x 30 ml) と共に 2 回共蒸発させた後、高減圧で乾燥させる。このようにして得られた生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。0.47 g, 70%。

## 【0312】

## 工程 D:

40

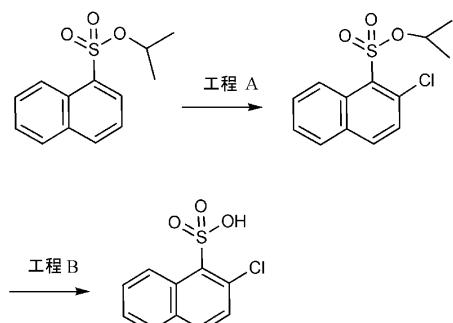
工程 C (0.46 g) の目的化合物をトルエン (2.2 ml) に懸濁させ、生じた混合物に SOCl<sub>2</sub> (0.75 ml) 及び DMF (0.010 ml) を添加する。ついで 1 時間 90° に、溶液が存在するまで加熱する。溶液を完全に濃縮し、残留物を高減圧で乾燥させる。このようにして得られた生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。

## 【0313】

## 2-クロロナフタリン-1-スルホン酸の製造:

## 【0314】

## 【化101】



## 工程 A:

2-メチルナフタリン-1-スルホニルクロライドの製造、工程 A の目的化合物(20 g)を T HF (213 ml)に溶解させ、混合物を保護ガス雰囲気下で -78 に冷却する。ついでn-ヘキサン (55 ml) 中の1.6 M n-BuLiを、温度が -70 を超えないように、徐々に添加する。反応混合物を-70 で2 時間攪拌し、ついでヘキサクロロエタン (21 g)を添加する。反応混合物を0 に加温し、15 時間 この温度で攪拌する。後処理のために、この温度で飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 ml)を添加し、ついでEtOAc (350 ml)で希釈し、有機相を分離し、水性相をEtOAc (2 x 120 ml)で抽出し、一緒にされた有機相を水 (50 ml)及び飽和NaCl溶液 (50 ml)で洗浄する。MgSO<sub>4</sub>を介して乾燥させた後、完全に濃縮し、残留物を、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc)上でカラムクロマトグラフィーによって精製する。所望の生成物 20 。19.8 g, 87%。

## 【0315】

## 工程 B:

工程 A の目的化合物(3 g)をEtOH (15.4 ml)に溶解させ、TFA (0.04 ml)を添加する。生じた溶液を5 時間還流する。冷却後、濃縮し、残留物をDCM (20 ml)に溶解させ、水 (10 ml)で洗浄する。MgSO<sub>4</sub>を介して乾燥させた後、完全に濃縮する。得られた生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。2.2 g, 87%。

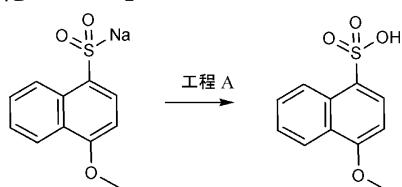
## 【0316】

## 4-メトキシナフタリン-1-スルホン酸の製造:

## 【0317】

30

## 【化102】



## 工程 A:

水 (5.2 ml)及び濃HCl (22 ml)の混合物に、RTで、市場で得られるナトリウム-4-メトキシナフチル-1-スルホネート (2.5 g)を添加する。混合物を多数回MeOH/EtOAc 1:15 (全体で 400 ml)で抽出し、一緒にされた有機相を飽和NaCl溶液 (50 ml)で洗浄する。Mg SO<sub>4</sub>を介して乾燥させた後、完全に濃縮する。得られた生成物を更に後処理することなく次の工程で使用する。1.2 g, 52%。

40

## 【0318】

2-メチルナフタリン-1-スルホニルクロライドに対して記載した方法に密接にに関連して、ただし下記表に挙げるスルホン酸を使用して、次の例の製造を実施する。

## 【0319】

【表 1 6】

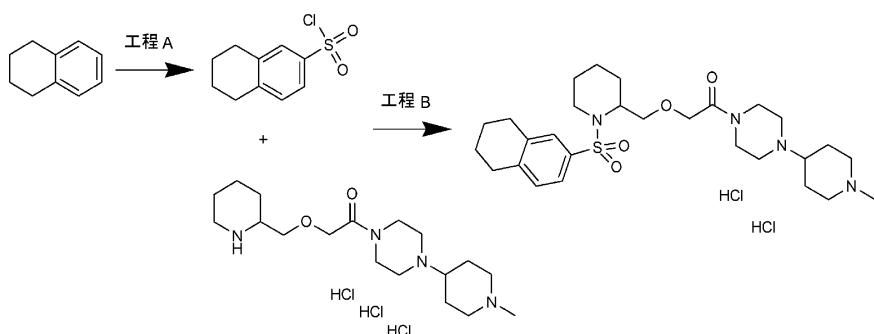
スルホン酸	スルホニルクロライド

10

例 179:

【0320】

【化103】



工程 A:

市場で得られる 1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン (50 ml) をクロロホルム (110 ml) 中に予め入れる。-5 ~ -10 度で、攪拌下に 30 min 以内に クロロスルホン酸 (73 ml) を滴下する。冷却器を除き、溶液を 1h 以内に RT に加温する。反応溶液を氷上に添加し、有機相を分離する。水性相を DCM/MeOH 9 : 1 (3 x 150 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を氷水 (2x 50 ml) で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> を介して乾燥させた後、完全に濃縮し、残留物をシリカゲル (ヘキサン/EtOAc) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製する。所望の生成物。8.4 g, 10%。

【0321】

工程 B:

例 107, 工程 4 の目的化合物 (1.0 g) を DCM (19 ml) 中に予め入れる、0 度に冷却あい、Et<sub>3</sub>N (1.8 ml) を添加する。ついでこの温度で工程 A の目的化合物 (0.5 g) を急速に添加する。DC-コントロール によって反応の終了が示されるまで、RT で攪拌する。後処理のために、NH<sub>4</sub>Cl-溶液 (10 ml) 及び 水 (10 ml) を添加し、有機相を分離する。水性相を DCM (3x15 ml) で抽出し、一緒にされた有機相を水 (10 ml) 及び 飽和NaCl溶液 (10 ml) で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> を介して乾燥させた後、完全に濃縮し、残留物をシリカゲル (DCM/ MeOH / NH<sub>3</sub>) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製する。638 mg の塩基が得られ、これをアセトン (10 ml) / エーテル (10 ml) から H<sub>2</sub>O (21 μL) 及び TMSCl (302 μL) の添加によって沈澱させる。598 mg, 46%, 533 (MH<sup>+</sup>)。

【0322】

例 179 に対して記載した方法に密接に関連して、ただし下記表に挙げたスルホニルクロライド及びアミンを使用して、例 157, 160, 173 - 176 及び 191 を行う。市場で得られないスルホニルクロライドの製造は、上述のように行われる。

【0323】

30

40

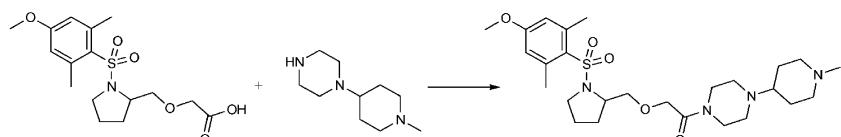
【表17】

Nr.	スルホニルクロライド	アミン	収率 (%)	MS (MH <sup>+</sup> )
157			8	543
191			27	563
174			30	559
176			57	530
175			3	530
173			61	547
160			69	627

例192: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンの製造

【0324】

【化104】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) 中に 酸 (500 mg, 1.4 mmol), アミン (256 mg, 1.4 mmol) 及び HOAt (19 mg, 0.14 mmol) を有する懸濁液を、0 に冷却する。EDCI (296 mg, 1.54 mmol) の添加

後、反応混合物を30分0で、ついで一晩RTで窒素雰囲気下に攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml)の添加後、有機相を飽和 $\text{NaHCO}_3$ -水溶液(30ml)で抽出し、ついで分離された水性相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15ml)で抽出する。一緒にされた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させる。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7M $\text{NH}_3$ )4/6-93/7)精製する。収量: 331mg, 45%。

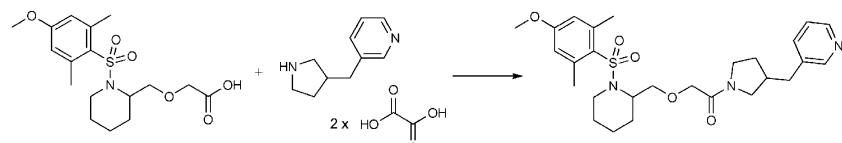
## 【0325】

例208: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-1-イル)エタノンの製造

## 【0326】

## 【化105】

10



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)中に酸(520mg, 1.4mmol)、3-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジンジオキサラート(527mg, 1.54mmol), HOAt(28.6mg, 0.21mmol)及びDIPEA(0.98ml, 5.6mmol)を有する溶液に、EDCI(402mg, 2.1mmol)を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7M $\text{NH}_3$ ), 99/1 - 96/4)精製する。収量: 378mg, 52%。

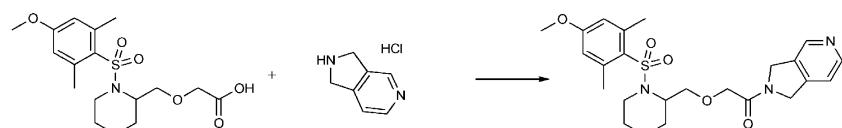
## 【0327】

20

例206: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)エタノンの製造

## 【0328】

## 【化106】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)中に酸(627mg, 1.69mmol), 2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン塩酸塩(291mg, 1.86mmol), HOAt(34.5mg, 0.25mmol)及びDIPEA(0.89ml, 5.07mmol)を有する溶液に、EDCI(486mg, 2.53mmol)を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7M $\text{NH}_3$ ), 99/1 - 97/3)精製する。収量: 481mg, 60%。

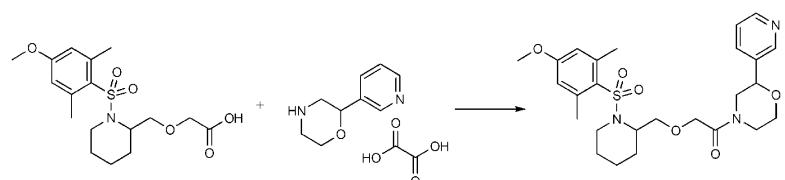
30

## 【0329】

例207: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピリジン-3-イル)モルホリノ)エタノンの製造

## 【0330】

## 【化107】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)中に酸(642mg, 1.73mmol), 2-(ピリジン-3-イル)モルホリノオキサラート(483mg, 1.90mmol), HOAt(35.3mg, 0.26mmol)及びDIPEA(0.91ml, 5.18mmol)を有する溶液に、EDCI(497mg, 2.59mmol)を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7M $\text{NH}_3$ ), 99/1 - 96/4)精製する。収量: 453mg, 51%。

40

## 【0331】

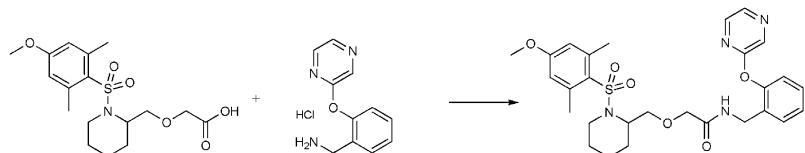
例205: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト

50

## キシ)-N-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミドの製造

【0332】

【化108】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 ml)中に酸(749 mg, 2.02 mmol), (2-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)メタンアミン 塩酸塩 (527 mg, 2.22 mmol), HOAt (41.2 mg, 0.30 mmol)及び DIPEA (1.06 ml, 6.05 mmol)を有する溶液に、EDCI (580 mg, 3.02 mmol)を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7 M  $\text{NH}_3$ ), 99/1 - 97/3)精製する。収量: 977 mg, 87%。

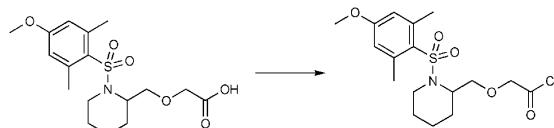
【0333】

例196: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミドの製造

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセチルクロライドの製造

【0334】

【化109】



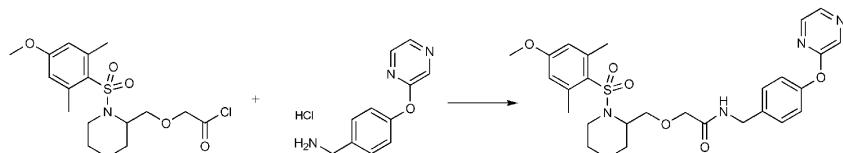
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 ml)中に酸(5.3 g, 14.3 mmol)を有する溶液に、オキザルクロライド(3.68 ml, 42.8 mmol)及び触媒量のDMFを添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x 50 ml)と共に共蒸発させる。収量: 5.38 g, 96%。

【0335】

2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(4-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミドの製造

【0336】

【化110】



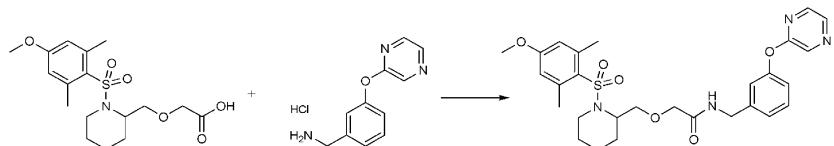
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 ml)中に酸クロライド(600 mg, 1.54 mmol)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (535  $\mu\text{L}$ , 3.85 mmol)を有する溶液に、4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ベンジルアミン塩酸塩(439 mg, 1.85 mmol)を添加する。反応混合物を4時間RTで攪拌する。ついで溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7 M  $\text{NH}_3$ ), 95/5)精製する。収量: 468 mg, 55%。

【0337】

例195: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル)アセトアミドの製造

【0338】

## 【化111】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中に 酸(500 mg, 1.35 mmol), (3-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)メタンアミン塩酸塩(320 mg, 1.35 mmol), HOAt (27.5 mg, 0.20 mmol) 及び DIPEA (705  $\mu\text{L}$ , 4.1 mmol) を有する溶液に、0  $^\circ\text{C}$  で EDCI (387 mg, 2.0 mmol) を添加し、ついで 0  $^\circ\text{C}$  で 30 分、ついで一晩 RT で攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して (シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に 7 M  $\text{NH}_3$ ), 99/1 - 95/5) 精製する。収量: 412 mg, 55%。

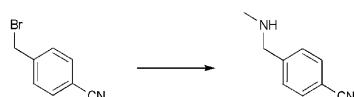
10

## 【0339】

例193: N-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル)-2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩の製造

## 【0340】

## 【化112】



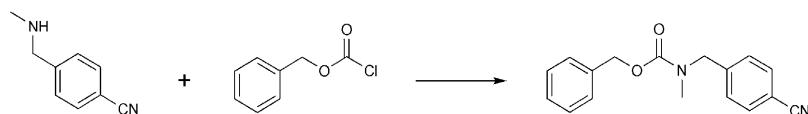
20

$\text{EtOH}$  (500 ml) 中に 4-(プロモメチル)ベンゾニトリル(51.3 g, 262 mmol) を有する溶液に、メチルアミン (350 ml の 40% 水溶液, 4.06 mol) を添加する。2 時間後、溶剤を減圧下で除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500 ml) 及び飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(400 ml) を添加する。分離された有機相を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液(250 ml) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して、溶剤を濾過後、減圧下で除去する。残留物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 ml) 中の 1 M HCl に取り、30 分攪拌し、濾過し、 $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄する。残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) に取り、6 M NaOH 水溶液で塩基性に調整し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) で抽出する。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧除去する。収量: 31.17 g, 81%。

## 【0341】

## 【化113】

30

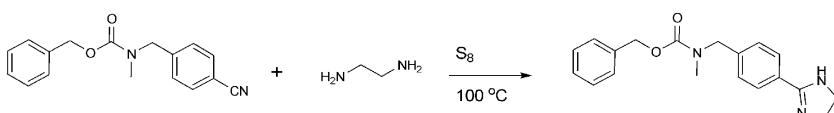


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) 中に アミン (31.17 g, 213 mmol) を有する溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (35.96 ml, 56 mmol) を添加する。0  $^\circ\text{C}$  の温度で、ついで  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中に ベンジルクロロホルマート (36.37 ml, 256 mmol) を滴加する。反応混合物を一晩 RT で攪拌し、0.1 M HCl 水溶液 (150 ml) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。

## 【0342】

## 【化114】

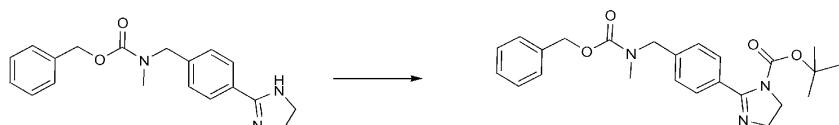
40



カルバメート (62.1 g, max. 213 mmol) 及びエチレンジアミン (192 ml, 2.87 mol) の反応混合物に、硫黄 (3.41 g, 107 mmol) を添加し、2 時間、100  $^\circ\text{C}$  で攪拌する。RT に冷却した後、 $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) を添加し、酢酸エチル (2 x 250 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶剤を濾過後、減圧下で除去する。収率 67.6 g, 98%。

## 【0343】

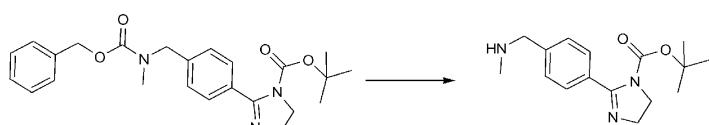
## 【化115】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml)中にイミダゾリン(67.6 g, 209 mmol)及び DMAP (28.1 g, 230 mmol)を有する溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml)中に  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (50.2 g, 230 mmol)を有する溶液を滴加し、RTで一晩攪拌する。ついで0.5 M HCl (300 ml)及び  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml)を添加する。分離された有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98:2)精製する。収量: 50.7 g, 57%。  
10

## 【0344】

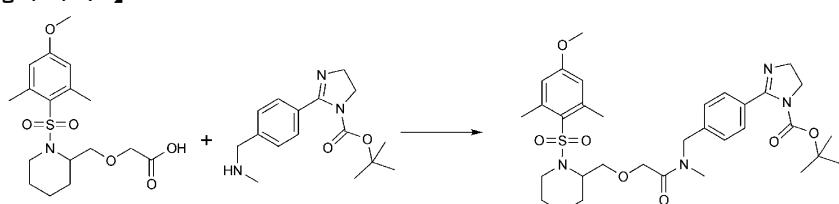
## 【化116】



Boc-保護されたイミダゾリン (3.03 g, 7.15 mmol)を無水EtOH (60 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下10分 Pd/C (10%, 381 mg, 0.36 mmol)及び水素で水素化する。RTで2h攪拌後、珪藻土を介して濾過し、EtOHで洗浄する。溶剤の除去後、減圧下で生成物を更に後処理することなく、次の工程で使用する。  
20

## 【0345】

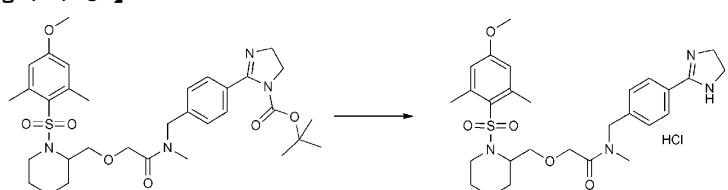
## 【化117】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml)中にカルボン酸 (683 mg, 1.84 mmol), アミン (2.10 g, 1.93 mmol), DIPEA ( $608 \mu\text{L}$ , 3.68 mmol)及びHOAt (38 mg, 0.28 mmol)を有する反応混合物を0に冷却する。ついでEDCI (388 mg, 2.02 mmol)を添加し、RTで一晩攪拌する。飽和NaCl水溶液 (25 ml)の添加後、分離された水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml)で抽出する。一緒にされた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、溶剤を濾過後、減圧下で除去する。精製をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5)行う。収量: 750 mg, 63%  
30

## 【0346】

## 【化118】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)中にBoc-保護され誘導体 (750 mg, 1.16 mmol)を有する溶液に、TFA (4.3 ml, 58 mmol)を添加し、4時間、RTで攪拌する。溶剤を減圧下で除去し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml)に溶解させ、飽和  $\text{NaHCO}_3$ -水溶液 (25 ml)で洗浄する。分離された有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して(シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ , 95:5:2)精製する。遊離アミンを1時間、 $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml)中の1M HCl中で攪拌し、溶剤を減圧下で除去する。生成物を塩酸塩として収量641 mg, 95%で得られる。  
40  
50

## 【0347】

## 薬理試験

## プラジキニン 受容体 1 (B1R)の機能試験

供試化合物のアゴニスト又はアンタゴニスト作用を、種ヒト及びラットのプラジキニン受容体 1 (B1R)で次のアッセイを用いて測定する。このアッセイによれば、チャネルを貫通するCa<sup>2+</sup>-流入をCa<sup>2+</sup>-感受性染料(Typ Fluo-4、Molecular Probes Europe BV、ライデン オランダ)を用いて蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、米国)で定量する。

## 方法:

ヒト B1R-遺伝子 (hB1R-細胞, Euroscreen s.a., Gosselies, ベルギー) 又はラットの B1R-遺伝子 (rB1R-Zellen, Axxam, Mailand, イタリー) によって安定にトランスフェクションされるチャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO K1 Zellen) を使用する。機能試験のために、これらの細胞をクリヤーベースを有するブラック 96-well-プレート (BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) 上に、20.000 - 25.000 細胞/well の濃度で播種する。一晩、細胞を37 及び 5 % CO<sub>2</sub> で10 容量% FBS (Fetal bovine serum, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) 含む培地 (hB1R-Zellen: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, ドイツ; rB1R-細胞: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, ドイツ) 中でインキュベートする。翌日、細胞に2,13 μM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, ライデン、オランダ) を、2,5 M プロベネシド (Probenecid) (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, ドイツ) 及び 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, ドイツ) を有するHBSS-緩衝液 (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, ドイツ) 中で60 分 37 で加える。ついでプレートを 2 x HBSS-緩衝液で洗浄し、HBSS-緩衝液を添加し、この緩衝液は付加的に0,1 % BSA (ウシ血清アルブミン; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, ドイツ), 5,6 mM グルコース及び0,05 % ゼラチン (Merck KGaA, Darmstadt, ドイツ) を含有する。室温で20分の更にインキュベートした後、プレートをCa<sup>2+</sup>-測定のためにFLIPRで使用する。その際、Ca<sup>2+</sup>-依存蛍を供試化合物の添加前及び添加後に測定する (ex = 488 nm, em = 540 nm)。定量化は、時間による最高蛍光強度(FC, Fluorescence Counts)を測定することによって行われる。

## 【0348】

30

## FLIPRアッセイ:

FLIPRプリトコルは、2種の物質の添加からなる。まず、供試化合物 (10 μM) を細胞にピペットで加え、Ca<sup>2+</sup>流入をコントロール ((hB1R: Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン 0,5 nM; rB1R: Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン 100 nM)) と比較する。これから、Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン (0,5 nM) 又は Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン (100 nM) の添加後、Ca<sup>2+</sup>-シグナルに対する%活性の測定値が分かる。

## 【0349】

10 分のインキュベーションの後、0,5 nM Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン (hB1R) 又は 100 nM Des-Arg<sup>9</sup>-プラジキニン (rB1R) を投与し、同様に Ca<sup>2+</sup> の流入を測定する。

## 【0350】

40

アンタゴニストは、Ca<sup>2+</sup>流入の抑制を導く。抑制率%を、最大で得られる抑制と対比して算出する。これらの化合物は、ヒト 及びラット-受容体で良好な効果を示す。

## 【0351】

【表 1 8】

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制		例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	
1	104,68	106,8		45	69,07	92,41	10
2	104,12	87,41		46	68,25	0	
3	103,84	108,97		47	68,07	48,84	
4	103,63	106,31		48	66,59	30,49	
5	102,96	102,66		49	65,88	92,34	
6	102,21	94,88		50	65,71	50,31	
7	101,85	99,28		51	65,06	87,91	
8	101,66	106,6		52	65,01	92,83	
9	101,53	85,33		53	64,83	0	
10	100	91,84		54	63,8	0	
11	99,62	105,97		55	63,23	88,78	
12	99,1	74,91		56	62,66	0	
13	97,67	112,52		57	62,39	0	
14	96,97	104,22		58	62,23	10,18	
15	96	92,47		59	61,48	0	
16	95,89	25,53		60	59,89	108,64	20
17	95,53	96,94		61	59,7	30,54	
18	95,33	109,83		62	59,58	33,97	
19	95,03	98,89		63	58,57	26,41	
20	94,86	86,42		64	57,92	25,48	
21	93,47	107,92		65	55,41	93,17	
22	92,64	21,4		66	55,38	38,64	
23	92,35	85,35		67	55,03	80,49	
24	92,25	106,89		68	54,11	0	
25	91,03	80,59		69	53,64	82,89	
26	86,78	4,56		70	53,27	42,16	
27	85,41	97,69		71	53,19	95,22	
28	84,73	0		72	52,58	13,25	
29	84,37	109,8		73	51,02	105,54	
30	83,97	108,46		74	50,42	102,6	
31	83,75	94,69		75	50,14	9,11	
32	83,26	63,28		76	48,94	40,3	
33	82,71	47,69		77	47,95	104,71	
34	79,9	39,48		78	45,73	35,22	
35	79,7	99		79	45,47	54,49	
36	79,43	45,71		80	45,26	22,47	
37	78,23	102,66		81	44,9	34,14	
38	74,95	65,36		82	44,86	4,42	
39	73,21	0		83	43,94	30,77	
40	72,7	88,65		84	43,73	0	
41	72,61	16,38		85	43,69	40,84	30
42	70,57	57,85		86	43,22	0	
43	69,88	24,16		87	42,69	44,38	
44	69,62	0		88	42,06	7,33	

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	
89	41,34	0	
90	49,96	99,55	
91	48,78		
92	103,49	101,34	
93	105,57	99,12	
94	105,3	103,1	
95	106,86	100,63	
96	104,91	91,35	
97	98,05	98,2	
98	104,09	101,37	
99	103,76	100,08	
100	103,71	101,69	
101	100,27	100,47	
102	103,94	99,95	
103	105,15	100,39	
104	105,3	100,57	
105	105,66	100,37	
106	102,6	102,64	
107	102,05	102,39	
108	102,41	102,31	
109	102,82	101,69	
110	102,5	101,77	
111	91,86	101,4	
112	102,43	101,88	
113	99,23	97,07	
114	102,24	102,56	
115	102,47	58,09	
116	74,25	100,94	
117	100,65	100,53	
118	103,54	102,07	
119	95,94	61,85	
120	103,28	102,56	
121	70,47	52,72	
122	12,11	13,04	
123	43,88	79,94	
124	76,28	63,16	
125	50,56	95,36	
126	46,36	81,06	
127	102,31	93,69	
128	90,8	94,47	
129	0,03	31,23	
130	103,2	96,3	
131	82,09	95,37	
132	103,01	98,08	
133	102,44	98,25	
134	102,68	98,31	
135			
136	103,97	98,94	10
137	102,25	98,75	
138	103,55	98,45	
139	99,91	98,83	
140	100,08	80,7	
141	100,51	100,7	
142	89,91	62,99	
143	99,91	99,3	
144	100,57	98,16	
145	99,4	98,64	
146	97,26	99,64	
147	99,95	99,96	
148	100,09	99,97	
149	99,41	100,05	
150	98,31	99,06	
151	106,94	103,01	
152	100,06	90,83	
153	81,64	40,58	
154	83,21	84,36	
155	107,43	89,64	
156	108,3	102,71	
157	98,2	99,97	
158	98,49	99,3	
159	99,17	100,6	
160	98,97	99,04	
161	98,53	99,25	
162	99,53	99,51	
163	95,05	100,8	
164	99,63	100,63	
165	97,13	96,78	
166	99,44	99,28	
167	101,53	100,86	
168	93,83	98,38	
169	100,44	101,1	
170	101,02	97,85	
171	101,89	82,78	
172	101,45	85,19	
173	100,61	100,68	
174	101,35	97,95	
175	103,24	86,31	
176	-24,81	36,52	
177	103,86	100,43	
178	101,6	99,82	
179	104,26	100,13	
180	104	98,6	
181	105,03	98,54	20

30

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制
182	91,1	99,72	228	88,56	99,82
183	100,16	96,92	229	101,09	100,53
184	104,83	99	230	95,42	62,33
185	105,43	97,93	231	102,03	83,34
186	105,87	97,13	232	102,37	90,03
187	100,41	101,8	233	101,96	86,74
188	101,92	102,25	234	51,96	103,02
189	70,72	86,37	235	102,3	83,46
190	101,56	101,94	236	95,86	99,58
191	-	-	237	99,72	99,45
192	105,69	100,29	238	99,93	99,35
193	103,95	98,28	239	94,7	99,7
194	103,08	100,27	240	78,48	97,3
195	85,11	98,81	241	103,76	99,26
196	100,47	98,8	242	102,04	87,99
197	103,6	100	243	24,76	80,63
198	105,4	99,75	244	70,16	97,28
199	104,01	100,83	245	69,86	80,5
200	102,44	98,73	246	56,38	72,1
201	103,19	98,19	247	70,78	96,75
202	103,84	99,79	248	95,6	89,86
203	103,19	98,78	249	59,22	92,36
204	104,58	98,98	250	96,85	90,55
205	49,98	99,71	251	45,81	98,51
206	53,94	99,49	252	101,72	97,94
207	101,93	100,16	253	59,31	101,11
208	104,84	100,76	254	105,08	97,8
209	103,97	99,93	255	104,91	100,81
210	106,17	96,03	256	50,23	91,02
211	106,08	100,06	257	34,31	99,94
212	106,74	100,18	258	75,25	99,75
213	59,72	94,53	259	66,06	99,3
214	101,16	101,91	260	101,6	60,62
215	99,94	100,96	261	78,92	98,87
216	-10,12	4,48	262	81,81	99,65
217	-	-	263	100,01	97,85
218	100,43	.	264	103,07	31,71
219	5,04	96,23	265	99,95	51,3
220	15,27	86,34	266	102,46	2,12
221	38,04	89,58	267	103,79	95,16
222	7,55	113,93	268	103,88	101,64
223	26,23	86,37	269	103,6	99
224	72,06	52,77	270	103,77	93,42
225	104,47	84,08	271	59,08	85,9
226	76,38	96,87	272	97,14	84,61
227	26,87	94,52	273	96,05	84,87

10

20

30

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制		例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	
274	103,75	98,08		320	105,66	101,93	10
275	101,73	93,06		321	41,19	100,13	
276	98,92	94,16		322	101,81	98,72	
277	85,55	81,59		323	104,72	88,06	
278	103,71	96,94		324	83,97	98,44	
279	103,74	95,39		325	101,91	100,88	
280	103,9	92,04		326	103,59	101,04	
281	103,69	92,37		327	104,27	100,52	
282	102,79	85,95		328	103,86	101,85	
283	103,46	92,9		329	104,89	98,16	
284	102,93	93,55		330	104,39	100,44	
285	103,77	90,97		331	105,94	100,52	
286	103,72	97,93		332	105,29	100,79	
287	101,02	89,25		333	107,07	100,76	
288	101,83	93,34		334	106,56	100,58	
289	102,52	95,5		335	106,11	99,82	
290	104,09	92,91		336	103,22	104,8	
291	104,28	92,99		337	103,65	104,4	
292	105,83	99,22		338	92,57	92,22	
293	90,51	-6,96		339	77,54	41,63	
294	105,91	100		340	104,92	100,73	
295	96,67	103,18		341	104,72	102,33	
296	105,85	99,28		342	104,5	100,29	
297	105,76	102,53		343	79,97	100,23	
298	105,09	103,58		344	48,77	88,4	
299	106,32	102,79		345	22,26	95,94	
300	105,73	103,1		346	95,54	100,91	20
301	106,36	100,99		347	56,56	102,91	
302	100,69	102,41		348	87,09	102,94	
303	106,27	100,4		349	100,78	102,8	
304	71,12	101,52		350	103,91	103,72	
305	76,41	95,47		351	44,01	103,99	
306	103,75	99,16		352	103,57	103,63	
307	105,47	98,38		353	102,72	102,17	
308	104,85	100,95		354	62,46	102,22	
309	52,02	101,11		355	83,39	101,52	
310	106,11	102,07		356	43,04	103,33	
311	94,88	103,15		357	79,38	104,35	
312	98,52	98,68		358	101,48	102,53	
313	103,46	102,58		359	98,56	102,84	
314	105,18	103,91		360	96,66	103,03	
315	105,13	100,59		361	93,42	100,74	
316	82,66	98,17		362	103,34	101,91	
317	92,19	100,22		363	90,7	101,09	
318	101,58	101,55		364	104,69	101,44	
319	104,47	100,08		365	55,61	99,85	30

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制
366	14,76	99,03	412	101,44	102,89
367	20,1	102,67	413	99,93	102,79
368	62,06	100,94	414	100,97	100,12
369	82,34	100,93	415	99,23	97,52
370	18,72	98,83	416	50,22	100,96
371	0,38	100,72	417	96,16	103,38
372	-2,76	83,81	418	101,28	103,53
373	104,41	98,85	419	99,98	101,17
374	80,78	101,66	420	100,33	92,05
375	98,74	99,85	421	97,3	93,36
376	67,07	99,02	422	48,04	98,61
377	87,21	99,56	423	58,71	80,13
378	63,42	98,75	424	35,11	97,61
379	67,92	101,75	425	-0,97	98,84
380	91,51	100,9	426	-4,95	94,38
381	77,88	100,15	427	101,54	98,83
382	103,44	101,03	428	23,84	101,75
383	40,17	101,54	429	14,33	99,48
384	104,56	98,56	430	38,56	100,57
385	101,05	99,45	431	28,42	96,18
386	100,74	97,86	432	94,03	100,3
387	90,98	100,56	433	103,47	99,97
388	22,88	100,66	434	103,69	101,47
389	100,51	100,49	435	6,23	99,56
390	102,87	99,78	436	39,2	101,6
391	97,78	101,54	437	36,08	101,67
392	100,93	99,09	438	22,12	99,98
393	103,77	101,49	439	48,25	100,94
394	31,48	99,08	440	98,07	95,62
395	12,63	100,41	441	103,96	98,36
396	24,69	80,61	442	101,8	98,56
397	97,25	101,46	443	103,85	99,33
398	59,84	98	444	92,79	98,58
399	93,05	102,16	445	102,23	98,61
400	62,01	102,17	446	95,03	99,75
401	90,84	95,62	447	66,5	94,21
402	47,09	101,25	448	85,75	99,78
403	100,68	100,41	449	90,75	99,72
404	55,06	98,55	450	87,36	99,66
405	98,59	100,41	451	80,68	99,23
406	102,96	100,21	452	104,82	95,19
407	102,44	99,02	453	40,51	74,44
408	102,22	99,79	454	101,91	100,32
409	28,09	81,39	455	102,81	99,34
410	102,43	102,85	456	100,44	100,76
411	101,07	100,19	457	102	99,65

10

20

30

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制
458	102,65	100,43	504	24,18	90,61
459	57,14	102,04	505	74,02	100,82
460	96,59	100,78	506	98,27	98,91
461	100,64	99,1	507	-10,08	102,4
462	101,3	98,25	508	31,93	102,55
463	97,39	100,72	509	92,72	102,13
464	56,56	101,94	510	51,42	101,9
465	101,95	98,82	511	86,96	102,91
466	92,52	99,72	512	93,03	102,26
467	101,34	100,88	513	73,53	101,16
468	84,49	101,4	514	85,25	99,02
469	92,34	101,61	515	30,9	100,15
470	92,67	98,07	516	101,34	99,39
471	102,93	98,79	517	98,85	101,92
472	92,06	101,17	518	102,58	99,69
473	94,59	99,49	519	81,88	102,71
474	96,7	96,3	520	102,91	102,07
475	90,42	101,75	521	85,17	99,34
476	90,06	100,14	522	54,17	98,7
477	94,46	98,77	523	66,38	101,41
478	36,16	90,24	524	101,62	100,66
479	32,3	99,07	525	15,41	102,31
480	100,76	102,62	526	73,35	101,65
481	72,64	103,71	527	97,16	97,33
482	97,92	102,46	528	88,22	101,57
483	102,72	104,43	529	105,85	101,47
484	75,57	100,57	530	93,08	101,41
485	65,25	103,41	531	92,59	96,17
486	70,44	101,22	532	96,4	107,74
487	100,93	99,13	533	105,76	107,71
488	100,99	101,64	534	104,14	107,17
489	99,28	99,96	535	48,36	107,33
490	93,52	103,22	536	63,12	107,33
491	96,35	97,94	537	12,53	98,72
492	102,54	103,95	538	-11,76	105,77
493	40,64	99,47	539	38,81	107,39
494	26,16	73,41	540	7,17	100,18
495	30,7	95,72	541	103,13	107,61
496	68,19	103,02	542	49,24	107,2
497	66,04	101,25	543	21,14	104,54
498	94,25	96,7	544	11,72	106,99
499	103,35	100,58	545	39,81	106,41
500	41,81	93,22	546	7,44	104,05
501	65,06	89,7	547	77,44	99,97
502	96,74	103,44	548	24,68	95,44
503	103,07	97,92	549	75,84	99,05

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制	例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 μM] % 抑制	B1R 拮抗作用, ラット [10 μM] % 抑制
550	57,78	101,12	568	38,49	81,34
551	52,7	101,87	569	90,04	92,89
552	46,78	101,41	570	97,65	98,06
553	54,09	100,52	571	103,97	100,34
554	25,2	101,97	572	-	98,98
555	62,48	102,09	573	-	101,21
556	12,13	85,58	574	89,99	-
557	29,73	87,56	575	23,44	96,83
558	-3,53	102,69	576	1,85	107,17
559	99,91	100,17	577	17,34	107,05
560	101,72	99,35	578	8,96	87,13
561	102,13	101,17	579	39,4	107,07
562	102,46	100,03	580	39,09	88,5
563	101,86	100,42	581	27,54	76,31
564	104,58	102,33			
565	104,82	102,52			
566	103,44	102,51			
567	104,25	102,19			

B1R-アンタゴニストとしての本発明の物質による、線維芽細胞でのIL-6のプラジキニン受容体1 (B1R)-媒介される結合の阻害

炎症性サイトカイン TNFα (又は IL-1) は、種々の細胞タイプ、たとえば 線維芽細胞で活性化され、これが特に B1R の増加された発現を引き起す。この細胞の、B1R-アゴ

10

20

30

40

50

ニストによる引き続きの刺激は別の炎症性サイトカイン、たとえば IL-6の形成をもたらす。これによって炎症の慢性化が促進される。B1R-アンタゴニストによる処理は、B1R-アゴニスト-誘発される IL-6 形成を阻害すると予想される。それ故、例として、FLIPR-アッセイで同定された B1R-アンタゴニストの 1つを調べる。

### 【0352】

方法：

ヒト線維芽細胞株 IMR-90 (ATCC, CCL-186)を、培地 (Nutrient mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe ドイツ -----これは10% FBS, 胎児ウシ血清, Gibco, Invitrogen GmbH, Karlsruhe ドイツ; 0,1mM 非必須アミノ酸, Gibco, 11140-035 , 1mMピルビン酸ナトリウム, Euro Clone, ECM0542D; 1,5g/l 重炭酸ナトリウム, Euro C lone, ECM0980Dを有する。)中で 80 cm<sup>2</sup> 容器 (Flaschen) (Nunc;178905)に 通し (passiert) (比率:1:2 ~ 1:6; 培地の更新、すべて3-4 日)、ついで実験のために96-well-プレート (Greiner bio-one; No.655180)でwellあたり1x10<sup>5</sup>細胞で播種する。一晩、細胞を37 及び5 % CO<sub>2</sub> でインキュベートする。

### 【0353】

TNFα (ヒト、組み換え体、大腸菌で発現される、SIGMA-ALDRICH T6674, 10 ng/ml) 単独 又は TNFα とヒトB1R-アゴニスト Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン (Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-BK) の組み合わせを用いて活性化するために、IMR-90 線維芽細胞を一晩37 及び 5% CO<sub>2</sub> で培地中でインキュベートする。Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-BK 最終濃度は1000nM 又は10nMである。多数の IMR-90 刺激混合物 (Stimulationsansatze) は更に B1R-アンタゴニスト 例 8 を最終濃度10 μMで含有する。活性化後 24時間で、すべての異なる刺激混合物から それぞれ 150 μL の 培地を採取し、ついで新しいプレート上に塗布し、凍結する。上澄みを融かした後IL-6の含有量を市場で得られる IL-6 Elisaを用いて測定する。

### 【0354】

Elisa-アッセイ (製造者の指示にしたがって変更して実施する):

Elisa-キット： 製造元： BIOSOURCE; CytoSets™, Art.-Nr.: CHC 1264

器具： 96 well マイクロプレート： NUNC Brand Systems, Art.-Nr.: 442404A

実施：

コーティング： 第一抗体溶液の塗布： 50 μL / well

インキュベーション： 塗覆されたプレート、一晩 RTで、ついでプレートを動かす (auskippen)。

プロッキング：プロッキング緩衝液の塗布： 300 μL /well; プレート 2 時間 RTで インキュベート

洗浄： 3 x 300 μL の洗浄溶液 / well

スタンダード；サンプル；第二抗体： 塗布スタンダード，サンプル、それぞれ50 μL / well第二抗体溶液の即座の添加： 塗布量： 25 μL / well

インキュベーション： 塗覆されたプレート 2時間 RTで、振とう下で

洗浄： 3 x 300 μL の洗浄-溶液 / well

ストレプトアビシン (Streptavidin)：ストレプトアビシン溶液の塗布： 100 μL / well

インキュベーション： 塗覆されたプレート 30 分、 RTで

洗浄： 3 x 300 μL の洗浄溶液 / well

基質： 基質溶液の塗布： 100 μL / well

インキュベーション： プレート、約20 分、RTで暗所で振とう下で(呈色反応に依存)

停止： 添加 1,8 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 50 μL / well

測定 (30 min以内に)：

ELISA-リーダー： Mikrotek者； MPP 4008

分析ソフトウェア (Auswertesoftware) : Mikrotek社； MikroWin 3.0

測定フィルター： 450 nm

対照フィルター： 620 nm

上記方法を例化合物 8を用いて実施する。

10

20

40

50

結果を下記表に示す：

【0355】

【表19】

<u>IMR-90 線維芽細胞による IL-6 (pg/ml)の産生</u>			
	TNF $\alpha$ 単独	TNF $\alpha$ + Lys-Des-Arg $^9$ -BK (1000nM)	TNF $\alpha$ + Lys-Des-Arg $^9$ -BK (10nM)
アンタゴニスト不含	149 pg/ml	2155 pg/ml	2462 pg/ml
例 8	136 pg/ml	483 pg/ml	119 pg/ml

10

TNF $\alpha$  又は Lys-Des-Arg $^9$ -BK アラニンで刺激されたIMR-90線維芽細胞は、ほんの僅かな量のIL-6 (149pg/ml 又は34pg/ml)を産生する。TNF $\alpha$  と Lys-Des-Arg $^9$ -BKの組み合わせによる刺激は 約10-~20-倍増加したIL-6 合成をもたらす。IL-6 形成のこの活性化は、B1R-アンタゴニスト 例 8によって添加量に依存して阻害される。比較的低い添加量のアゴニストLys-Des-Arg $^9$ -BK (10nM)の作用はほぼ完全に失われ、他方、比較的高い添加量のLys-Des-Arg $^9$ -BK (1000nM)はまだ部分的に抑制される。例 8の抑制作用は B1R-特異的である。というのはTNF $\alpha$  単独の活性化作用は 阻害されないからである。

【0356】

ホルマリンテスト マウス:

20

ホルマリンテスト (Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) は急性痛及び慢性痛に対するモデルである。後足の背側部位に1回ホルマリン注射して、自由に動き回る実験動物において二段階侵害受容反応を誘発させる。この反応は3つの明らかに相互に異なる挙動パターンの観察によって認識される。反応を二段階：段階1 = すぐに反応 (期間 ~ 10分；足を震わす、舐める)、段階2 = 遅れて反応 (静止段階の後、同様に足を震わす、舐める；期間 ~ 60分)。第一段階は、高い脊髄侵害受容インプット又はグルタマート放出 (急性痛段階)で末梢侵害受容センサーの直接刺激を反映する、第二段階は、脊髄及び末梢の感覚過敏増加(慢性痛段階)を反映する。ここの提示する試験で、慢性苦痛要素 (段階 2)を評価する。

【0357】

30

ホルマリンテスト マウス:

ホルマリンを 20  $\mu$  L の容量 及び 1 %濃度で、各動物の右後肢の背面部位に皮下注射する。特定の挙動変化、たとえば肢を上げる及び震わす(スコア3、Dubuisson & Dennis、1977)、ホルマリン注射後 21 ~ 24 分の観察期間中、観察し、記録する。供試化合物の投与の動物の挙動(n = 10 (供試化合物の投薬量あたり))を、賦形剤を与えたコントロールグループ(n = 10)と比較する。

痛み挙動の定量化に基づいて、ホルマリンテストでの供試化合物の作用をコントロールに対する変化 (パーセント)として測定する。

【0358】

40

ED<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub> = 平均有効量)の算出は、Litchfield 及びWilcoxonの方法 (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113)にしたがって回帰分析によって行われる。本発明の化合物の投与の種類に依存して、ホルマリン注射前の投与時間を選択する(静脈: 5 分)。

【0359】

2 ~ 3 の例のED<sub>50</sub>-値を下記表に記載する：

【0360】

【表20】

例	投与方法	ED <sub>50</sub> -値 [mg/kg]
8	i.v.	12,8
97	i.v.	13,3
98	i.v.	13,6
193	i.v.	2,59

本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の非経口溶液

38 g の本発明の置換されたスルホンアミド誘導体（この場合 例 1の化合物）を 1 L の注射用水に室温で溶解させ、ついで 注射用無水グルコースの添加によって等張条件に 10 調整する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 211/96 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 5
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 211/96
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 217/16 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 217/16
C 0 7 D 217/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 209/12 (2006.01)	C 0 7 D 217/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 209/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
	C 0 7 D 403/12
	A 6 1 K 31/416
	C 0 7 D 409/14

(72)発明者 ライヒ・メラニー

ドイツ連邦共和国、52072 アーヘン、ニッツアアレー、39

- (72)発明者 ヘース・ザビーネ  
  ドイツ連邦共和国、52076 アーヘン、キルヒベルク、6アーヘン
- (72)発明者 ヨストック・ルート  
  ドイツ連邦共和国、52223 シュトルベルク、ホステストラーセ、35
- (72)発明者 エンゲルス・ミヒヤエル  
  ベルギー国、2300 トゥルンホウト、ヨーカーストラート、9
- (72)発明者 クレス・アヒム  
  ドイツ連邦共和国、52074 アーヘン、ヴィルトバッハ・ミューレ、65
- (72)発明者 クリストフ・トーマス  
  ドイツ連邦共和国、52080 アーヘン、シルダーストラーセ、42
- (72)発明者 シーネ・クラウス  
  ドイツ連邦共和国、40227 デュッセルドルフ、ミンデナー・ストラーセ、13
- (72)発明者 ゲルマン・ティーノ  
  ドイツ連邦共和国、52080 アーヘン、リンデンストラーセ、115
- (72)発明者 ビスター・フェルト・エドヴァルト  
  オランダ国、6546 イックスエル・ニーメーゲン、ロイベンスブレーク、1824

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2005-522437(JP,A)  
  特開平10-130144(JP,A)  
  特表2002-537392(JP,A)  
  国際公開第2005/028440(WO,A1)  
  国際公開第2005/113542(WO,A1)  
  国際公開第2005/068448(WO,A1)  
  国際公開第2006/048209(WO,A1)  
  国際公開第2004/092164(WO,A1)  
  国際公開第2006/071775(WO,A1)  
  国際公開第2007/101007(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
  C07D 207/48  
  Caplus / REGISTRY (STN)