

(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 I

<b>C O 7 D 207/48</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 207/48
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00
<b>A 6 1 P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04
<b>A 6 1 P 25/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/06
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 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) 国際出願番号	PCT/EP2007/008417
(87) 国際公開番号	W02008/040492
(87) 国際公開日	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・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラッセ、6
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 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 、アウグスタストラッセ、9

最終頁に続く

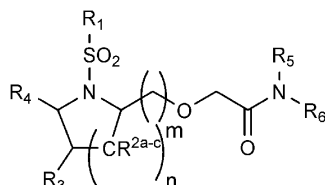
(54) 【発明の名称】 置換されたスルホンアミド誘導体

(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】



{ 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>2 a - 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>2 a - 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

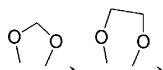
0員環と縮合していてもよく、そして4-8員環及び/又は縮合された4-10員環は塩基性基によって置換されているか又はこれと縮合しており、そして別の塩基性基又は $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $=O$ 、アラルキル又はアリアルより成る群から選ばれた基によって置換されていてよい、

又は $R^5$ 及び $R^6$ 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 $C_{1-6}$ -アルキル基、アリアル-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 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、アラルキル、アリアル及びヘテロアリア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 $C_{3-8}$ -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；

この際置換されたアリアル-又はヘテロアリアル基が、F、Cl、Br、I、CN、 $NH_2$ 、 $NH-C_{1-6}$ -アルキル、 $NH-C_{1-6}$ -アルキル-OH、 $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル-OH) $_2$ 、 $NH$ アリアル； $N(アリアル)_2$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル)アリアル、 $NO_2$ 、SH、 $S-C_{1-6}$ -アルキル、OH、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル-OH、 $C(=O)C_{1-6}$ -アルキル、 $CO_2H$ 、 $CH_2SO_2$ -フェニル、 $CO_2-C_{1-6}$ -アルキル、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、

【化2】



$C_{1-6}$ -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、ベンジロキシ、フェノキシ、フェニル、ピリジル、アルキルアリアル、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、 $NH_2$ 、 $NH-C_{1-6}$ -アルキル、 $NH-C_{1-6}$ -アルキル-OH、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル-OH) $_2$ 、 $NO_2$ 、SH、 $S-C_{1-6}$ -アルキル、 $S$ -ベンジル、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、OH、 $O-C_{1-6}$ -アルキル-OH、 $=O$ 、 $O$ -ベンジル、 $C(=O)C_{1-6}$ -アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2-C_{1-6}$ -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 $C_{1-6}$ -アルキル、F、Cl、Br、I、-CN、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ -アルキル)、 $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、-NH(アリアル)、-N( $C_{1-3}$ -アルキル)(アリアル) [式中、このアリアル基はF、Cl、Br、 $CF_3$ 、CN、OH又はOMeモノ又はポリ置換されていてよい。]、 $O-C_{1-6}$ -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；

$N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $NHC_{1-6}$ -アルキル； $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ によって置換されたアリアル基、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アル-又はヘテロアリアル基；

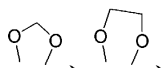
この際すべての上記塩基性基が、架橋する-O-、-NH-、-NH[( $-CH_2$ ) $_p$ -] -基、-N( $C_{1-3}$ -アルキル)[( $-CH_2$ ) $_p$ -] -基、-O-[( $-CH_2$ ) $_p$ -] -基、-O-[-( $-CH_2$ ) $_p$ -O-] -基(式中、それぞれ $p=1, 2$ 又は3)、又は $C_{1-3}$ -アルキル基を介して一般式Iで表わされる構造と結合することができ、そしてこの際架橋する-( $-CH_2$ ) $_p$ -基又は $C_{1-3}$ -アルキル鎖が場合により $=O$ 、F、Cl、Br、I、-CN、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 $C_{1-6}$ -アルキルによって置換されていてよい；

$C_{1-6}$ -アルキル $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 又は $C_{1-6}$ -アルキル $NH(C_{1-6}$ -アルキル)を示し、

そして塩基性基が  $R^5$  及び  $R^6$  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  $-CN$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル（これ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  $C_{3-8}$  - シクロアルキルを示し、この環成員は  $-O-$ 、 $-O-[(CH_2)_q-]$  - 基、 $-O-[-(CH_2)_q-O-]$  - 基又は架橋する  $C_{1-3}$  - 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、この場合  $-(CH_2)_q-$  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  $C_{3-8}$  - シクロアルキルの置換基は  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、アラルキル、 $SH$ 、 $S-C_{1-6}$  - アルキル、 $OH$ 、 $O-C_{1-6}$  - アルキル、 $O-C_{1-6}$  アルキル  $-OH$ 、 $C(=O)C_{1-6}$  - アルキル、 $CO_2H$ 、 $CH_2SO_2$  - フェニル、 $CO_2-C_{1-6}$  - アルキル、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、

10

## 【化3】



$C_{1-6}$  - 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。

20

## 【請求項2】

$R^1$  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  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $I$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、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、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】

$R^1$  がフェニル又はナフチルを示し、メチル、メトキシ、 $CF_3$  -、 $Cl$ 、 $Br$ 、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、請求項1記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

30

## 【請求項4】

$R^{2a-c}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が  $H$  を示すか又は隣接の基  $R^{2a-c}$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  と共に芳香族環を形成し、この環はメチル、メトキシ、 $CF_3$  -、 $Cl$ 、 $Br$  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、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】

$(CR^{2a-c})_n$  - 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】

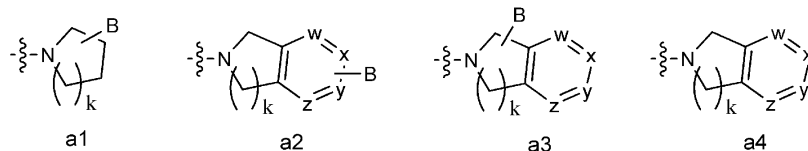
$m = 1$  である、請求項1記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

40

## 【請求項7】

・一般式 I 中の基  $NR^5R^6$  が、式 a1、a2 又は a3

## 【化4】



{ 式中、

$k = 0, 1, 2, \text{又は} 3,$

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 a4 で表わされる環状

50

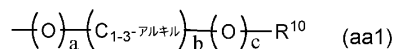
基中で w、x、y 及び z からなる基の少なくとも 1 個が N である条件下で、w、x、y 及び z は相互に無関係に C H 又は N であり、そして

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；

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；

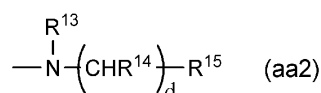
そして R<sup>10</sup> は 4 - 10 - 員の、芳香族、不飽和又は飽和の、単環状 - 又は多環状ヘテロシクリル基であり、この基は 1、2、3 又は 4 個の N - ヘテロ原子を有し、そして場合により O 及び / 又は S を更なるヘテロ原子として有することができ、そしてその際ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されているか、

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、

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。 ] ；

で表わされる基である。 ]

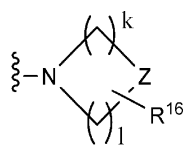
で表わされる基より成る群から選ばれる塩基性基である。 }

で表わされる環状基を形成するか、

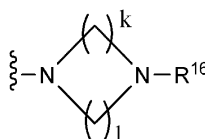
あるいは

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 ；

【化 7】



(b1)



(b2)

{ 式中、

k = 1 又は 2 であり、

l = 1、2、又は 3 であり、

10

20

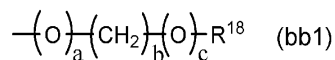
30

40

50

Z は  $\text{NR}^{17}$  又は O であってよく、そして  $\text{R}^{17}$  は H 又は  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルであり、  
 そして  $\text{R}^{16}$  は H 又は一般式 (bb1) :

【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  $\text{CH}_2$ -鎖成員は  $\text{C}(=\text{O})$  によって置き換えられてよく、

$\text{R}^{18}$  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；

$\text{C}_{1-6}$ -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。)； $\text{C}_{3-8}$ -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、 $\text{R}^{18}$  は -CN、 $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$  より成る群から選ばれてもよく、式中、 $\text{R}^{19}$  及び  $\text{R}^{20}$  は相互に無関係に H 又は  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルであってよいが、同時に H を示さない。]

である。}

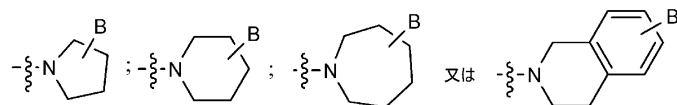
のうちの 1 つで表わされる環状基である、

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】

・  $\text{NR}^5\text{R}^6$ -基によって形成された環状基が、次の群：

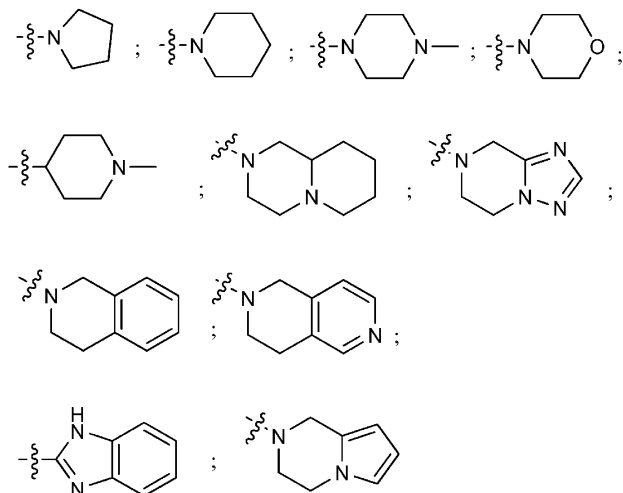
【化 9】



より成る群から選ばれ、

そして塩基性基が次の群： $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})$ ；一般式 (aa1) で表わされる基 [ 式中、 $\text{R}^{10}$  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、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、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、

又は  $R^{10}$  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、Cl、Br、 $C_{1-6}$ -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

$R^{10}$  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うる；

10

又は

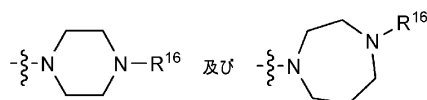
$R^{10}$  は一般式 (a a 2) で表わされる基 (式中、 $d = 1$  又は  $2$  であり、 $R^{13}$  は H 又はメチルを示し、 $R^{14}$  はフェニル又はピリジニルを示し、そして  $R^{15}$  はモルホリニル又は 4-メチルピペラジニルを示す。) を示す。]

から選ばれるか

あるいは

・  $NR^5 R^6$ -基によって形成された環状基が次の群：

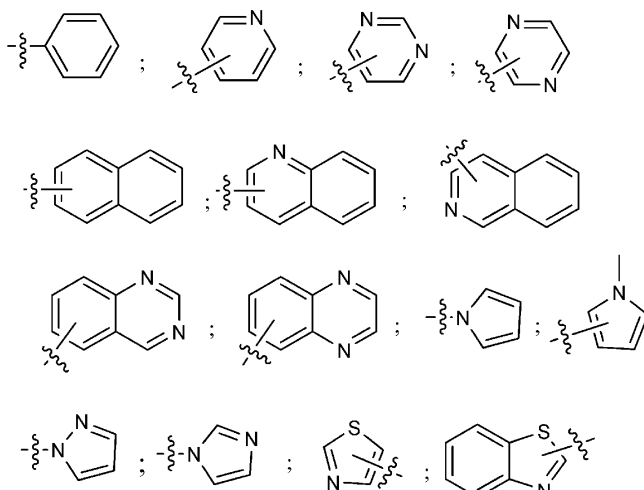
【化 1 2】



20

{ 式中、 $R^{16}$  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 (i i)  $a = 0$ 、 $b = 1, 2$ 、又は  $3$ 、そして  $c = 0$  である；そして  $R^{18}$  は次の群

【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、Cl、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、Cl、Br、-CN、- $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル；ピロリジニル、ピペリジニル、4-メ

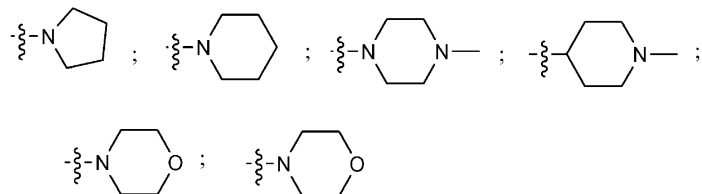
50

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 1 5】



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  $C_{1-3}$ -アルキルである。}

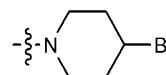
より成る群から選ばれる、

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】

・  $NR^5R^6$ -基によって形成された環状基が、

【化 1 6】



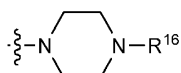
20

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

・  $NR^5R^6$ -基によって形成された環状基

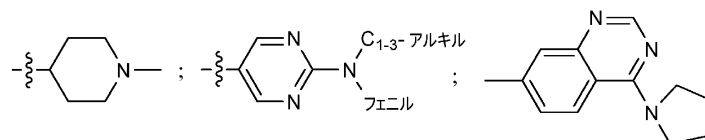
【化 1 7】



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 1 8】



(式中、フェニル基は、F、Cl、又は Br 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 1 0】

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<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> 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<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルオキシ、C<sub>3</sub> - 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、

又は

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> 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】

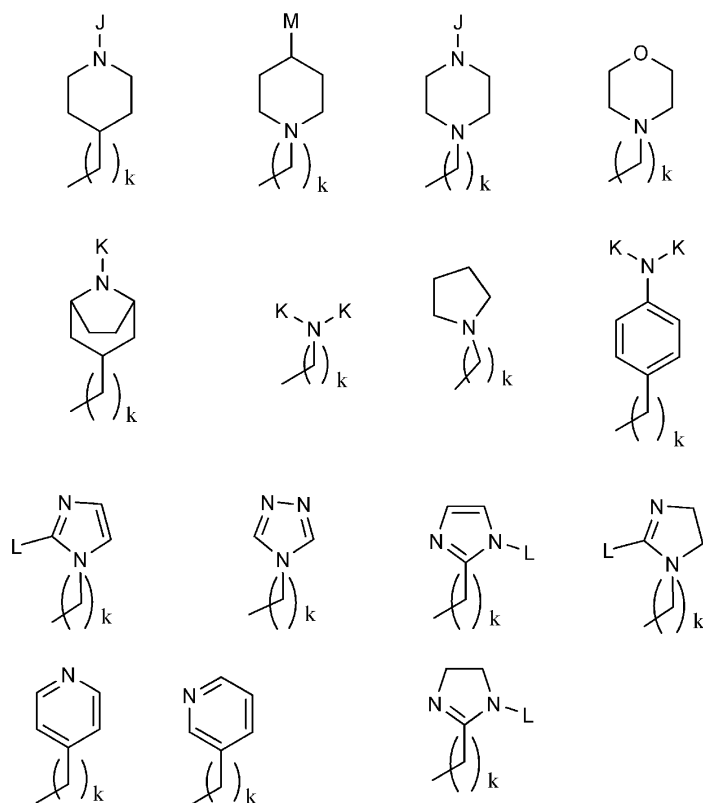
R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が一緒になって 4 - 8 員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であってよいが、芳香族であることができない、そして塩基性基によって置換されていてよい、

又は

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> 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、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>3</sub> - 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<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - 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、C<sub>1</sub> - 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</sub> - 6 - アルキル又は C<sub>1</sub> - 3 - 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> - 6 - アルキルを示し、  
 K が C<sub>1</sub> - 6 - アルキルを示し、  
 M が C<sub>1</sub> - 6 - アルキル又は N(CH<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> - 6 - アルキルを示す。  
 )

で表わされる基から選ばれる、  
 請求項 10 記載の置換されたスルホンアミド誘導体。

【請求項 12】

基

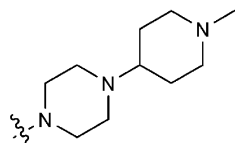
10

【化 20】



は、

【化 21】



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 13】

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-(メシチルスルホニル)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 ニルスルホニル)-ピペリジン-2-イルメトキシ]-エタノン	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-(2-(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]ジオキサール-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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- スルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 塩酸塩
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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-カルボキシレート
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- 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
- 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-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 20
- 122 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-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 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
- 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
- 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
- 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 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-2-イル)メトキシ)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-(3-( <i>o</i> -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-(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-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	
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
- 2-((1-(4-ブromo-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  
150 リジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン
- 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  
151 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
- (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-  
152 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
- 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)-  
153 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
- 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)  
154 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
- 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  
155 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
- 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  
156 ルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩
- 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  
157 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
- 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)-  
158 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
- 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  
159 ジン-2-イル)メトキシ)エタノン 二塩酸塩
- 2-((1-(4-ブromo-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-  
160 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-(2-(ピ  
161 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
- (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-  
162 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-  
163 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 30
- 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)-  
164 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
- 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)-  
165 1-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)ピペリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-  
166 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-(4-(ピロリジン-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-(ピロリジン-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-(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-(ピロリジン-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	
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-((ピロリジン-4-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
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	20
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	
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-(ピロリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	30
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	
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	
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
- 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
- 214 1-(4-((2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ビリミジン-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
- 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-ブロモピリジン-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

10

20

30

- 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-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン
- 229 2-((1-(メシチルスルホニル)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-(メシチルスルホニル)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
- 232 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-((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-(メシチルスルホニル)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
- 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
- 246 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-(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

10

20

30

- 254 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
- 266 2-((1-(3,4-ジクロロフェニル)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)モルホリン)エタノン
- 267 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)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
- 268 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)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
- 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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン 10
- 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)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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピロリジン-  
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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピロリジン-  
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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(3-(ピロリジン-  
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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(4-(ピロリジン-  
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)ピロリジン-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)ピロリジン-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)ピロリジン-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-メチルピロリジン-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)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)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)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)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
- 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 10
- 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
- 289 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
- 290 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 20
- 291 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
- 292 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
- 295 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
- 296 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
- 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 30
- 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
- 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-(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	
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	10
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	
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	20
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-フェネチルピペラジン-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	
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-フェネチルピペラジン-1-イル)エタノン	30
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	
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
- 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
- 337 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
- 340 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
- 341 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
- 346 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 20
- 347 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
- 348 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)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
- 350 1-(4-(4-ブromo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  
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  
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
- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- 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 20
- 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-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-(2-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
- 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
- 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-(2-(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-(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-(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

10

20

30

- 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]ジオキサール-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
- 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
- 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
- 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 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
- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

- 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-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
- 526 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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)プロピル)ピペラジン-1-イル)-2-((2-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチ

10

20

30

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

10

20

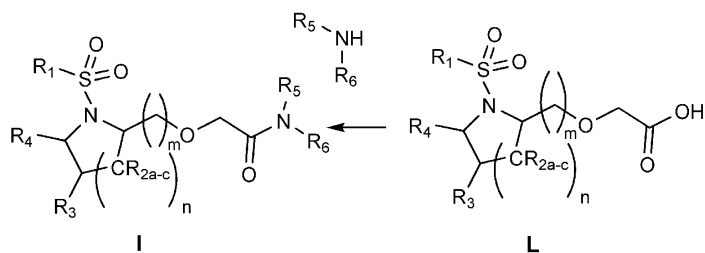
より成る群から選ばれる、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その  
対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物  
、その塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項1記載の置換さ  
れたスルホンアミド誘導体。

30

#### 【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  
、

#### 【化22】



40

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ンアミド誘導体  
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

50

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１６】

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ド誘導体の、痛みの治療用医薬の製造への使用。

【請求項１７】

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１８】

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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

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】

【０００２】

ブラジキニン２受容体（B2R）の構成的発現に反して、ブラジキニン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、しかしまた体皮細胞、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ってB2RからB1Rドミナンス（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、ブラジキニン-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って実証されている（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）あるいはブラジキニン-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。

【０００３】

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、嚢胞性線維症等）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、CD/クローン病等）、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（ペーチェット病、腎盂炎、前立腺炎等）、リウマチ性疾

10

20

30

40

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。

【 0 0 0 4 】

さらに、ブラジキニン(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ての可能性)、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。

【 0 0 0 5 】

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。

【 0 0 0 6 】

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(unverändert Tieren)を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 】

【 0 0 0 7 】

【 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 et 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 】

【 0 0 0 8 】

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。

【 0 0 0 9 】

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。

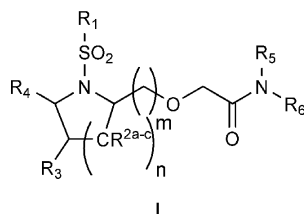
【課題を解決するための手段】

【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；

20

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4-10員環と縮合してよく、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が、

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が、

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が、

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を示さないか、

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<sup>6</sup> は場合により C<sub>1-4</sub>-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<sub>1-4</sub>-アルキル鎖は塩基性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、上記基の 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。}

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<sub>1-3</sub>-アルキル”、“C<sub>1-6</sub>-アルキル”及び“C<sub>1-10</sub>-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<sub>1-3</sub>-アルカニル、C<sub>2-3</sub>-アルケニル及び C<sub>2-3</sub>-アルキニル又はC<sub>1-6</sub>-アルカニル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル及びC<sub>2-6</sub>-アルキニル又はC<sub>1-10</sub>-アルカニル、C<sub>2-10</sub>-アルケニル及び C<sub>2-10</sub>-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 (20  
ピニル)、 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、 ペンテニル、 ペンチニル、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<sub>3-8</sub>-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<sub>3-8</sub>-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】

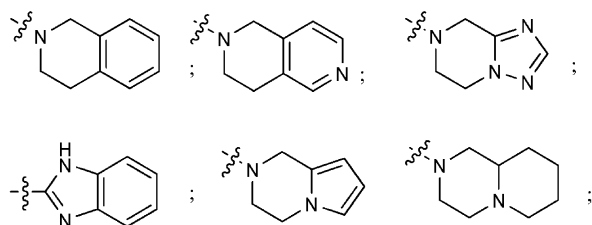
10

20

30

40

## 【化 2】



より成る群から選ばれる。

## 【0016】

10

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、そしてそれぞれ任意の、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(これらの基はそれぞれ置換されていないか、又はモノ又はポリ置換されてよい。)を含む群から選ばれるのが好ましい。

20

## 【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ぞれ任意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-員よりも大きくてもよく、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、ベンゾジオキサニル、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、プリニル、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。

30

## 【0019】

用語“ $C_{1-3}$ -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、 $C_{1-3}$ -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 $C_{1-3}$ -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。

40

## 【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

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。

## 【 0 0 2 2 】

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。

## 【 0 0 2 3 】

“ 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、本発明の範囲内において “ 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

## 【 0 0 2 4 】

## 【 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。

## 【 0 0 2 5 】

本発明の範囲内で、式中、使用される記号

## 【 0 0 2 6 】

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ぬことを意味する。

## 【 0 0 2 7 】

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内において、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

びノ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11<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、 - リボン酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸及びノ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

30

#### 【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。

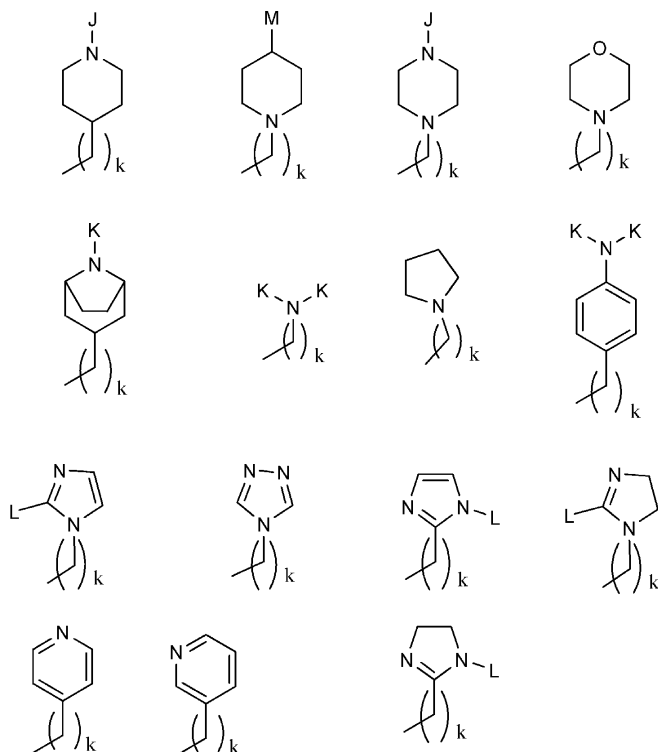
40

#### 【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】

## 【化 5】



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。 }

## 【 0 0 3 3 】

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。

30

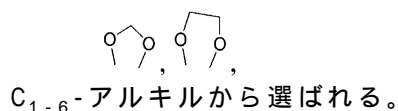
## 【 0 0 3 4 】

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>,

40

## 【 0 0 3 5 】

## 【化 6】



50

## 【 0 0 3 6 】

アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ -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  $C_{1-3}$ -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、 $C_{1-6}$ -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。）； $C_{1-3}$ -アルキルオキシが好ましい。

## 【 0 0 3 7 】

本発明の好ましい実施態様において、 $R^6$ に関連する $C_{4-8}$ -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 $C_{4-8}$ -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。

## 【 0 0 3 8 】

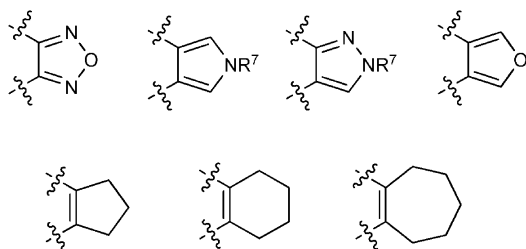
本発明のその他の好ましい実施態様において、 $R^6$ に関連する塩基性ヘテロアリール基は、5-10員の、縮合された又は縮合されていないヘテロ原子含有基を示し、この基はヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子を有し、そしてこの場合式Iで表わされる一般基本構造とヘテロアリール基の結合又は架橋する $C_{1-4}$ -アルキル基とヘテロアリール基の結合及びヘテロアリールのそれぞれ任意の環成員で、場合により存在する置換が存在することができる。塩基性ヘテロアリールがピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル及び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

## 【 0 0 3 9 】

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：

## 【 0 0 4 0 】

## 【 化 7 】



（式中、 $R^7$ はH又は $C_{1-6}$ -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、 $C_{3-8}$ -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：

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。

## 【 0 0 4 1 】

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、 $C_{4-10}$ -シクロアルカン、 $C_{4-10}$ -シクロアルケン又は $C_{6-10}$ -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。

## 【 0 0 4 2 】



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、 $R^1$  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  $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、Cl、F、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、SH、アリーール又はヘテロアリーール（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、 $R^1$  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  $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、Br、Cl、F、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、SH、アリーール又はヘテロアリーール（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、 $R^1$  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、 $CF_3$ -、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、 $R^1$  はフェニルを示し、この基は4-位がアリーール又はヘテロアリーールによって、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-位が置メチルによって置換されている。）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、 $R^1$  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、 $R^4$  及び  $R^{2b}$  はHを示し、そして  $R^3$  及び  $R^{2a}$  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、 $R^{2a}$  はHを示し、そして  $R^4$  及び  $R^3$  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、 $R^{2a-c}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はHを示すか、又は隣接の基  $R^{2a-c}$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  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、 $CF_3$ -、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、 $R^{2a-c}$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  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、 $(CR^{2a-c})_n$ -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。

10

20

30

40

50

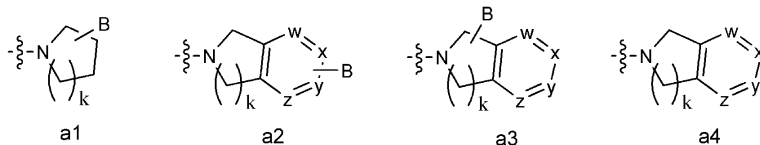
## 【 0 0 5 1 】

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  $\text{NR}^5\text{R}^6$  は式 a1、a2、a3、又は a4、

## 【 0 0 5 2 】

## 【 化 8 】



{ 式中、

$k = 0, 1, 2$ 、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。

## 【 0 0 5 3 】

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

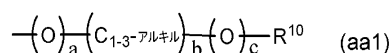
$-\text{NR}^8\text{R}^9$  (式中、 $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は相互に無関係に H 又は  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルであることができ

る。)、及び

一般式 aa1

## 【 0 0 5 4 】

## 【 化 9 】



で表わされる基より成る群から選ばれる。

## 【 0 0 5 5 】

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

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

## 【 0 0 5 6 】

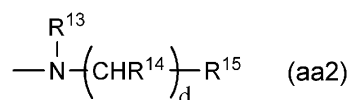
$\text{R}^{10}$  は 4-10-員の、芳香族、不飽和 又は 飽和の、単環状-又は多環状ヘテロシクリル基であり、この基は 1、2、3 又は 4 個の N-ヘテロ原子を有し、そして 場合により O 及び / 又は S を更なるヘテロ原子として有することができ、そしてその際ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個以上の環成員が モノ置換されている。更に、 $\text{R}^{10}$  は少なくとも 1 個の  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ -基 又は 5- 又は 6-員の、単環状 N-含有芳香族、飽和 又は 不飽和、1 又は 2 個の N-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  $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は相互に無関係に H 又は  $\text{C}_{1-6}$ -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。

## 【 0 0 5 7 】

更に、 $\text{R}^{10}$  は一般式 aa2

## 【 0 0 5 8 】

## 【 化 10 】



{ 式中、

d は 1、2、又は 3 であり、

$\text{R}^{13}$  は H 又は  $\text{C}_{1-3}$ -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  $\text{R}^{14}$  は H、

10

20

30

40

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、 $R^{14}$ はたった一度だけHでないことができ、そして  $R^{15}$ 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を有していてもよく、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。]

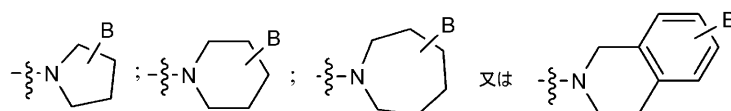
で表わされる基である。

【0059】

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

【0060】

【化11】

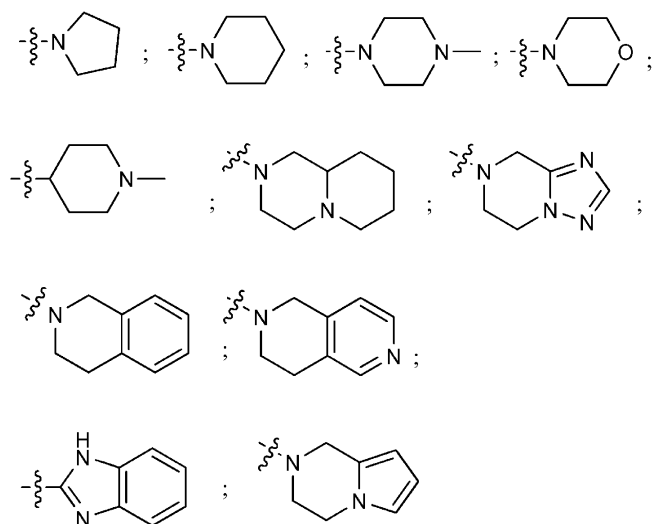


より成る群から選ばれ、特に好ましくは 4-位が塩基性基Bによって置換されたピペリジンであり、

そして塩基性基が 次の群： $-N(C_{1-6}\text{-アルキル})$ 、好ましくは  $-N(CH_3)_2$ ；一般式 (aa1) で表わされる基[式中、 $R^{10}$ は次の群：

【0061】

【化12】



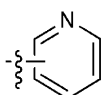
(これらの基は 置換されていないか、又は 1 個以上の環成員がモノ置換されていてよく、好ましくは $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル 又は エチル、F、Cl、又は Brによってモノ置換されていてよい。)

より成る群から選ばれるか、

又は  $R^{10}$ 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  $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル 又は エチル、F、Cl、Br、 $C_{1-6}$ -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

$R^{10}$  は  $-N(C_{1-3}\text{-アルキル})_2$ 、好ましくは ジメチルアミノ または 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。]

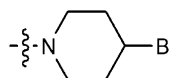
から選ばれる。

【0063】

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】



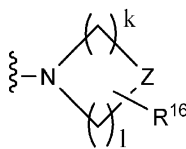
であり、塩基性基 Bが 一般式 (aa1)で表わされる基(式中、 i)  $a = b = c = 0$ 、ii)  $a = c = 0$ 、そして  $b = 1$ 、iii)  $a = b = 0$ 、そして  $c = 1$  又は iv)  $a = b = 1$ 、そして  $c = 0$ である。)であるか、又は塩基性基 Bが 一般式 (aa2)で表わされる基(式中、 $d = 1$  又は  $2$ 、好ましくは、 $2$ であり、そして $R^{14}$  はピリジニル、好ましくは 3-ピリジニルであり、そして $R^{15}$  はモルホリニル である。)である

本発明の別の好ましい実施態様において、

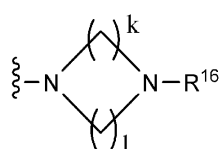
b) 一般式I中の基  $NR^5R^6$  は、一般式b1 又は b2:

【0065】

【化15】



(b1)



(b2)

{ 式中、

$k = 1$  又は  $2$ 、好ましくは  $2$ であり、

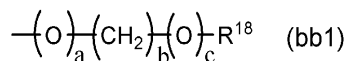
$l = 1, 2$ 、又は  $3$ 、好ましくは  $2$ であり、

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

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、

$R^{18}$  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

10

20

30

40

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、 $N R^{19} R^{20}$  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。}

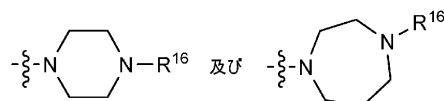
のうちの 1 つで表わされる環状基である。

【0067】

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

【0068】

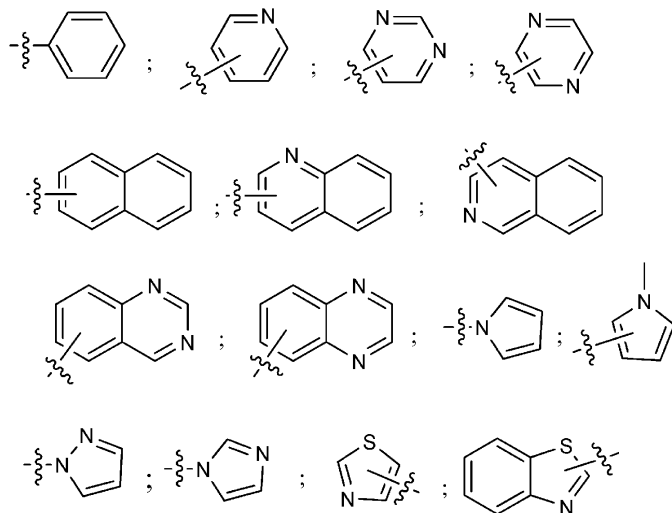
【化17】



{ 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】

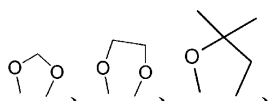
【化18】



[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、特にメチル及びノ又はエチル； $C_{1-3}$ -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) $_2$ 、 $NH(C_{1-3}$ -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】

【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、- $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ -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。

10

20

30

40

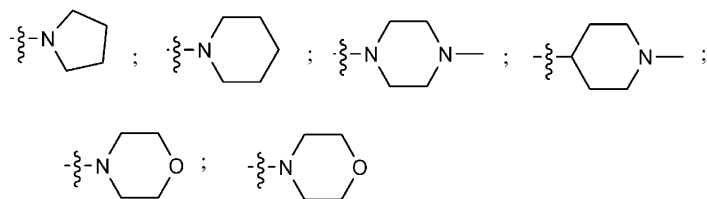
50

【 0 0 7 1 】

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：

【 0 0 7 2 】

【 化 2 0 】



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。

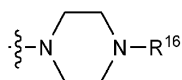
【 0 0 7 3 】

あるいは、 $R^{18}$  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  $C_{1-3}$ -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。

【 0 0 7 4 】

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 2 1 】

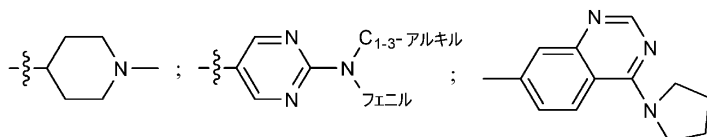


20

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、

【 0 0 7 5 】

【 化 2 2 】



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。

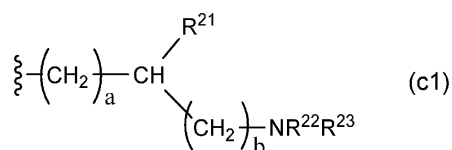
【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

【 化 2 3 】



{ 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 ;

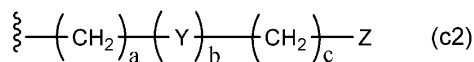
50

$R^{22}$  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あった  $-NR^{22}R^{23}$ -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。}

及び一般式 c2

【0078】

【化24】



{ 式中、

$a = 0, 1, 2$  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。

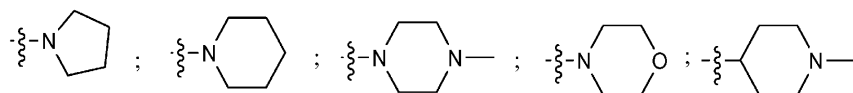
$R^6$  は一般式 c1 で表わされる基であり、その式中、

$R^{21}$  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  $NR^{22}R^{23}$ -基は一緒になって下記の群:

【0080】

【化25】



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、  
あるいは

$R^6$  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】

10

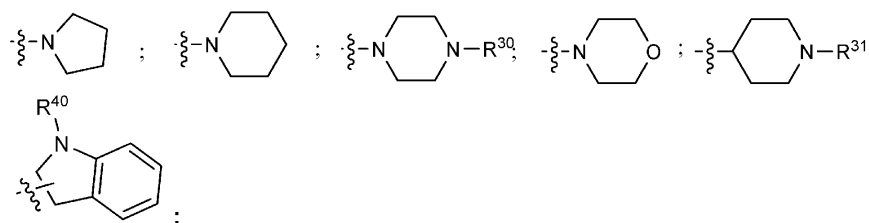
20

30

40

50

【化 2 6】



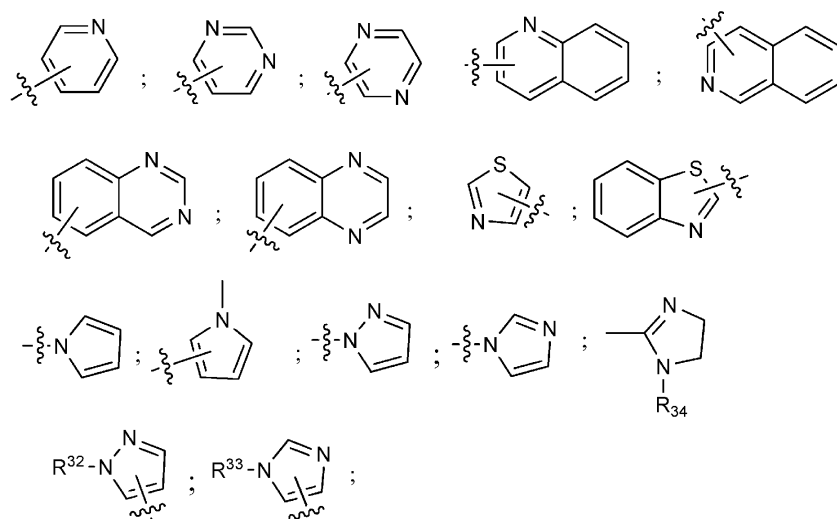
[式中、上記基は1個以上の環成員がモノ置換されていてよく、そして  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R_{40}$  はH、メチル、エチル、プロピル、又は イソプロピル（これらは場合により モノ又はポリ置換されている。）であることができる。]

から選ばれるか

又は  $Z$  が次の群:

【 0 0 8 2 】

## 【化 2 7】



[式中、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$  及び  $R^{34}$  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。]

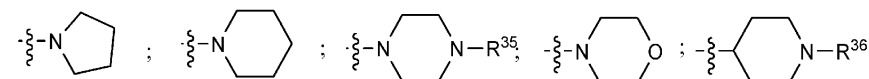
より成る群から選ばれるか、

又は Z が  $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ -基 (式中、 $\text{R}^{24}$  及び  $\text{R}^{25}$  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  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ -基 [ 式中、d は 1 又は 2 であり、そして  $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  は一緒になって、

【 0 0 8 3 】

【化 2 8】



[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。

【 0 0 8 4 】

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  $\text{NR}^5\text{R}^6$  中、 $\text{R}^5$  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  $\text{R}^6$  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



れる基であり、Y はフェニル 又は シクロヘキシル 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。

【 0 0 8 5 】

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、

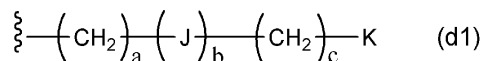
d) 一般式Iからの基 $\text{NR}^5\text{R}^6$  中、

$\text{R}^5$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$ -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  $\text{C}_{3-8}$ -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。

$\text{R}^6$  は、一般式 d1

【 0 0 8 6 】

【 化 2 9 】



{ 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

【 0 0 8 7 】

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 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 中、

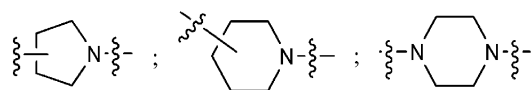
$\text{R}^5$  がH 及びメチル、エチル、プロピル及びイソプロピル（これらの基は場合により モノ又はポリ置換されている。）より成る群から選ばれ、そして

$\text{R}^6$  が一般式 d1

[ 式中、 J は次の群:

【 0 0 8 8 】

【 化 3 0 】



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。

【 0 0 8 9 】

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 $\text{NR}^5\text{R}^6$  中、

$\text{R}^5$  及び $\text{R}^6$  は相互に無関係にH;  $\text{C}_{1-6}$ -アルキル; アラルキル; 及び  $-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^{28}\text{R}^{29}$  ( 式中、 r = 1-6、そして  $\text{R}^{28}$  及び $\text{R}^{29}$  は相互に無関係にH 及び  $\text{C}_{1-3}$ -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。

【 0 0 9 0 】

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 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 中、

$\text{R}^5$  が、 H、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキル、  $-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^{28}\text{R}^{29}$  ( 式中、 r = 1-3、そして  $\text{R}^{28}$  及び $\text{R}^{29}$  は $\text{C}_{1-3}$ -アルキルであることができる。 )、そして

$\text{R}^6$  は $-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^{28}\text{R}^{29}$  ( 式中、 r = 1-3、そして  $\text{R}^{28}$  及び  $\text{R}^{29}$  は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル であ

10

20

30

40

50



R<sup>1</sup> 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<sup>2a-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>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、

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> 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<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 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が、

10

又は

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> 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が、

又は

R<sup>5</sup> がH 又は C<sub>1-5</sub>-アルキル を示し、そして R<sup>6</sup> がアリール 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 を示し、この際 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 塩基性置換が架橋する C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖で行われるか、

20

又は

R<sup>5</sup> がH 又は C<sub>1-5</sub>-アルキル を示し、そしてR<sup>6</sup> がC<sub>4-8</sub>-ヘテロシクリル; 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<sup>5</sup> 及びR<sup>6</sup> が相互に無関係にH 又は 分枝状又は非分枝状 C<sub>1-10</sub>-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<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒にHを示さない。

}

である。

【0095】

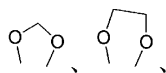
但し、好ましくは:

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>、

【0096】

【化32】



C<sub>1-6</sub>-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てよく、

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、

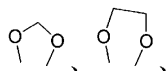
塩基性基が、好ましくはピペリジン、ピロリジン、アゼパン、アゼチジン、アゾカン、ピリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、1,2,4-トリアゾール、ジアゼパン、ピリミジン、イミダゾリン、ピペラジン、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NHC<sub>1-6</sub>-アルキル; N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub> によって置換されたアリール基を示し、この際これら

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ぞれ自体が  $C_{1-6}$ -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  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SH$ 、 $S-C_{1-6}$ -アルキル、 $OH$ 、 $O-C_{1-6}$ -アルキル、 $O-C_{1-6}$  アルキル- $OH$ 、 $C(=O)C_{1-6}$ -アルキル、 $CO_2H$ 、 $CH_2SO_2$ -フェニル、 $CO_2-C_{1-6}$ -アルキル、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、

【0097】

【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、その際上記アルキル鎖は  $=O$  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。

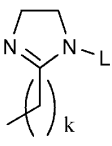
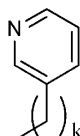
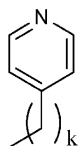
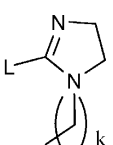
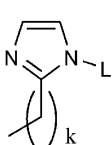
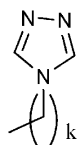
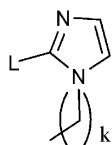
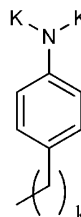
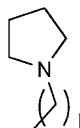
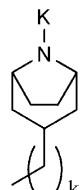
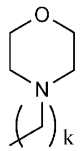
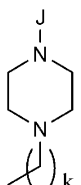
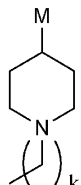
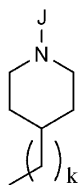
【0098】

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ンアミド誘導体

{ 式中、 $R^5$  及び  $R^6$  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ない、そして次の群：

【0099】

【化34】



( 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、

10

20

30

40

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。

【 0 1 0 0 】

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

【 0 1 0 1 】

【 化 3 5 】



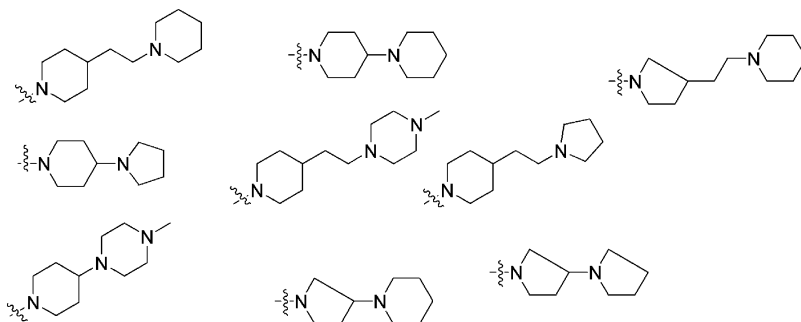
がピペリジン、ピロリジン 又は アゼパン (これらの基は場合により  $C_{1-3}$ -アルキル を介して結合したピペリジン、ピロリジン、アゼパン、ピペラジン 又は ジアゼパンによって置換されているか、又は置換されていないか、又は メチル又はエチルによってモノ置換されている。)を示し、ただし その結合は、2 個のN-原子の間でなく、2 個のC-原子又は 1 個の C-原子と 1 個のN-原子の間で行われ、

特に

次の群

【 0 1 0 2 】

【 化 3 6 】



から選ばれる基を示す。 }

である。

【 0 1 0 3 】

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、  $R^5$  及び  $R^6$  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 :

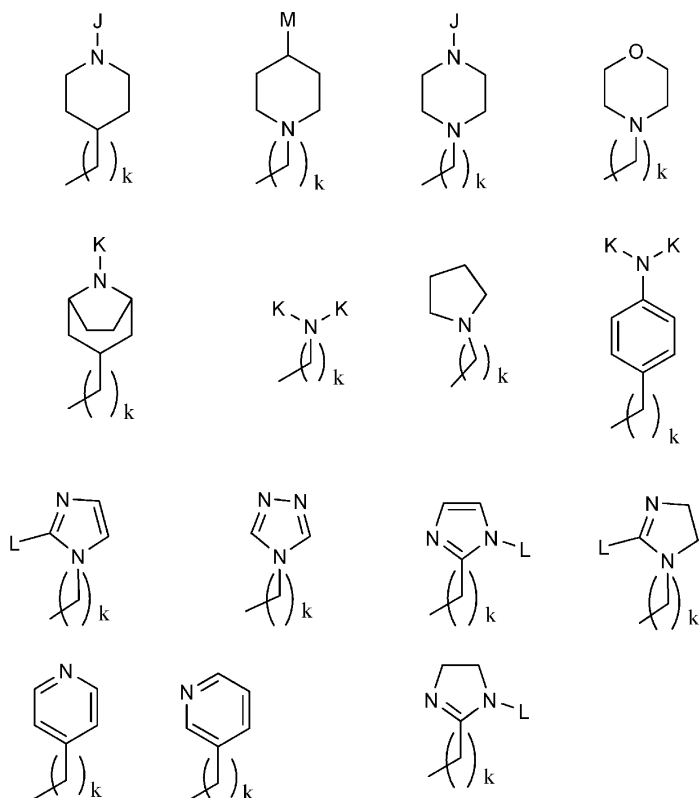
【 0 1 0 4 】

10

20

30

## 【化 3 7】



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、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 =0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

## 【0106】

## 【化 3 8】



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】

30

40

## 【化 3 9】

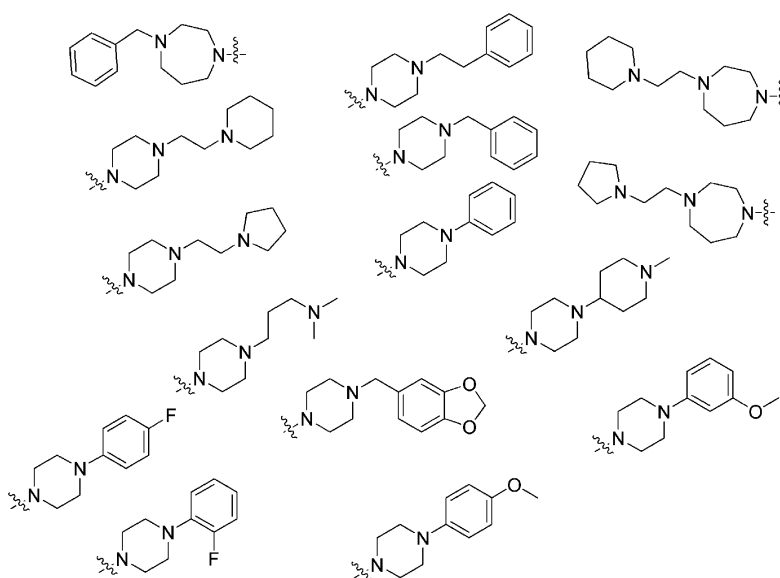


メチル、メトキシ、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub> 又は CN; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> によってモノ又はポリ置換されている。) によって置換されている; 場合により C<sub>1-3</sub>-アルキルを介して結合したシクロヘキシル 又はシクロペンチル; ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン (これらの基は、置換されていないか、又はメチル 又は エチルによってモノ置換され、それぞれ C<sub>1-3</sub>-アルキル基を介して結合した。) によって置換されている-----; 又は ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン (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 (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (式中、 a = 2、3) によって置換されている。) を示し、

特に 次の群

## 【 0 1 0 8】

## 【化 4 0】



から選ばれる基を示す。}

である。

## 【 0 1 0 9】

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<sup>5</sup> はH 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 を示し、この際上記 アリール- 又は C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル環は それぞれ、次の群:

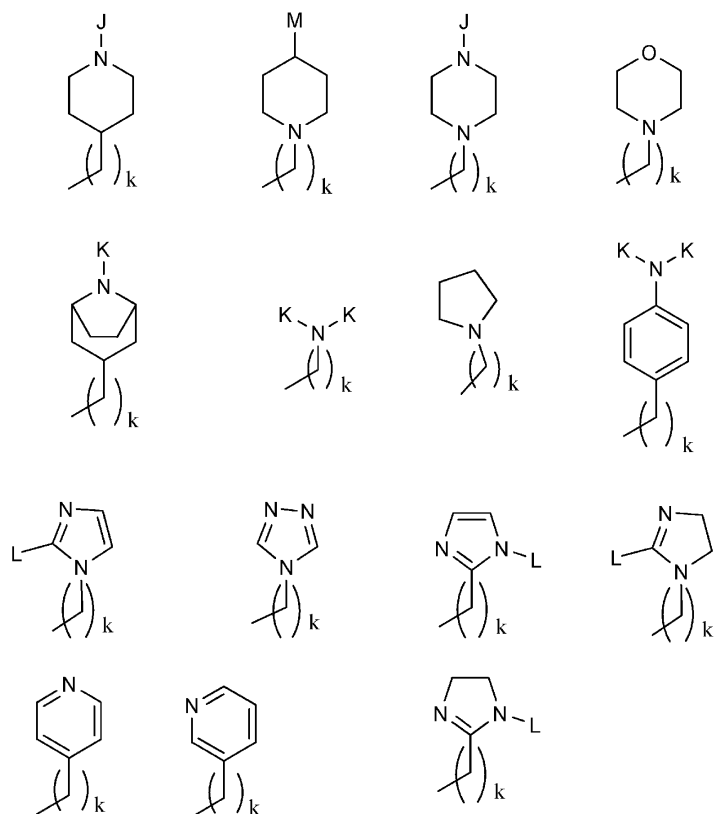
## 【 0 1 1 0】

10

20

30

## 【化 4 1】



10

20

{ 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、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。 ) 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。

## 【 0 1 1 1】

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、 $R^5$  は H 又は  $CH_3$ を示し、そして $R^6$  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  $C_{1-3}$ -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、

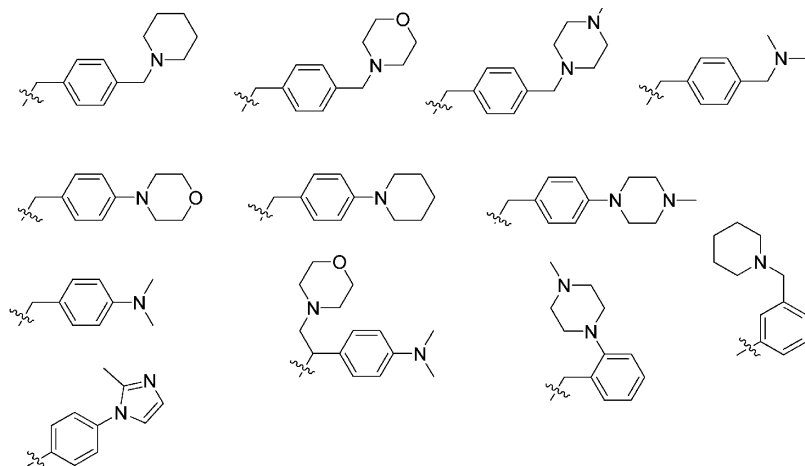
特に  $R^6$  は

## 【 0 1 1 2】

40



【化 4 2】



10

を示す。}

である。

【 0 1 1 3 】

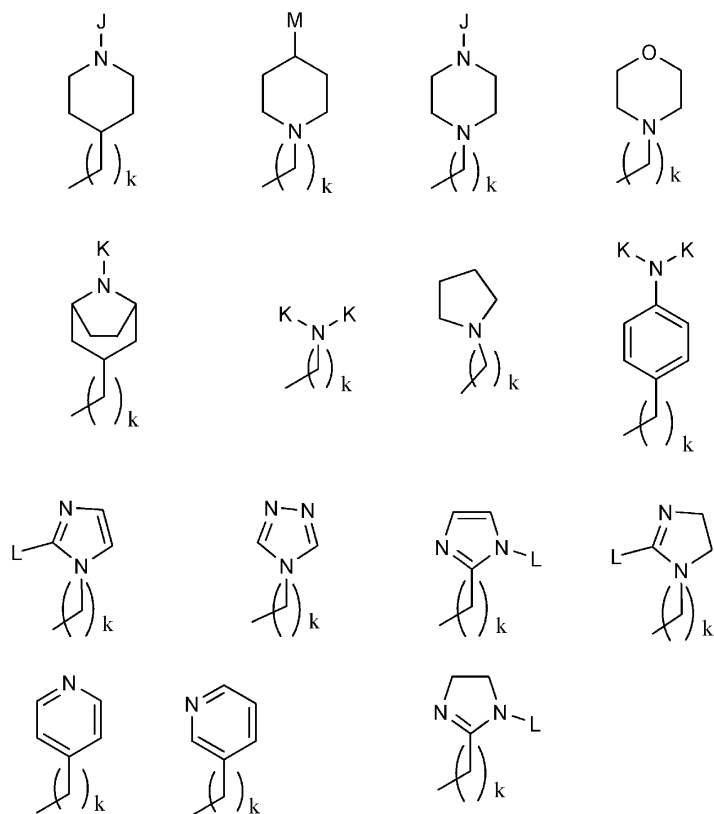
置換されたスルホンアミド誘導体

{ 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

【 0 1 1 4 】

## 【化 4 3】



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、

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】

20

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】

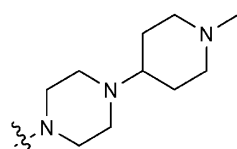


が

【0118】

【化45】

30



を示す。}

である。

【0119】

まさに特に好ましくは、次の群：

【0120】

【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-ピペリジン-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-ピペリジン-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-ピペリジン-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	
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	N-(4-ピペリジン-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-ピペリジン-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-(メシチルスルホニル)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
- 21 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-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-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
- 24 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-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-アセトアミド 10
- 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
- 29 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)-ピペリジン-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)-ピペリジン-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)-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
- 33 N-[3-(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
- 34 N-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルメチル)-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
- 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 30
- 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

- 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]ジオキサソール-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
- 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]ジオキサソール-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
- 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
- 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

10

20

30

- 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
- 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
- 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
- 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

10

20

30

	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
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	20
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 ェネチルピペラジン-1-イル)エタノン	30
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)ピペラジン-1-イル)エタノン 二塩酸塩	
107	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-(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	
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	10
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-((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	20
121	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-(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-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	
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	
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	
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	
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	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-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-ホルリン-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-(ペンゾ[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	
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)	30

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-ブromo-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-ブromo-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romo-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
- 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-ブromo-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-(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

20

30

	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	
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	10
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-(4-(ピロリジン-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	
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	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)シクロヘキシル)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)-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-(4-(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-(4-(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-ブロモピリジン-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-(メシチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン
- 229 2-((1-(メシチルスルホニル)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-(メシチルスルホニル)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
- 232 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-((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-(メシチルスルホニル)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
- 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
- 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

10

20

30



244	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-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	
246	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-(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	
248	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)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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-モルホリン-2-(4-(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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
254	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	
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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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-(2-(ピペリジン-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	
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-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	10
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-(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-(2,5-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-(ピロリジン-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-(ピロリジン-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	
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	10
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	
289	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	
290	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	
291	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
292	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	
293	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	
294	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	
295	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	
296	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	
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	30

298	1-(1,4'-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	
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-(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-フェネチルピペラジン-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-フェネチルピペラジン-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)ピペリジン-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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)エタノン	
338	N-(2-(ピペリジン-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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	
339	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)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-(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	10
342	N-(1-ベンジルピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-(ピロリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-ホルホリノプロピル)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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド	
346	1-(4-(3-クロロフェニル)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	
347	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
348	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)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	
350	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	
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	
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	30
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-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)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	
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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)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	20
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	
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	
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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(2-ホルホルノピリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(6-ホルホルノピリジン-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)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
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	
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)ピペリジン-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)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	20
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	
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	
409	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-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アセトアミド	30
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	

411	N-(3-(4-メチルピペラジン-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	
413	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-(ピペリジン-1-イル)プロピル)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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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	
419	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)ピペリジン-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)ピペリジン-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-(ピペリジン-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	
425	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)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)ピペリジン-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)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	
428	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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)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)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)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)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)ピペリジン-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)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	
435	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-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)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	
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	
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	
446	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-(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)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-1-(2-(ピロリジン-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	
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-(2-(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-(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	
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	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	10
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	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	20
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	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	30

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)ビリジン-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)ビリジン-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-(ビリジン-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	
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	10
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-エチルビリジン-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	
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	20
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-(ピロリジン-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-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	
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	10
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-ベンジルピペラジン-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-メチルピペラジン-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)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	
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-(4-(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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-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)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	
549	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-(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)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	
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	
555	N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-((1-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)-N-(3-メチル-4-(2-(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)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)プロピル)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	
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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)アセトアミド	10
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-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-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-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-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-(3-(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)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	
566	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-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-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)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	
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)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	
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)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	
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-(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
573	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)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン	
574	N-(S)-1-ベンジルピロリジン-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)ピペリジン-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)ピロリジン-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)ピロリジン-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)ピペリジン-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)ピペリジン-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)ピロリジン-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)ピロリジン-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)ピペリジン-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  $\mu$  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。

【0124】

更に、ヒト V R 1 - 遺伝子がトランスフェクトされた C H O K 1 細胞を用いる F L I P R アッセイにおいて、2000 nMより低い、好ましくは1000 nMより低い、特に好ましくは300 nMより低い、まさに特に好ましくは100 nMより低い、更により好ましくは75 nMより低い、更に好ましくは50 nMより低い、最も好ましくは10 nMより低い濃度で、100 nM 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。

【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ブラジキニン受容体 1 (B1R) で 異所性発現細胞系(CHO K1 細胞)を用いて及び C a <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>-ブラジキニン (0,5 nM)、又は Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン (100 nM)の添加後の C a <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 C a <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】

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 適当な添加剤及び / 又は助剤、たとえば担体材料、増量剤、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形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、パーオーラル (peroral)、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、バツカル、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よって依存する。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。

【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、適当な経皮投与剤として存在することができる。経口で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

10

20

30

40

50

口長期デポ形、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0.00005～50 mg/kg、好ましくは0.01～5 mg/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、特に慢性痛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】

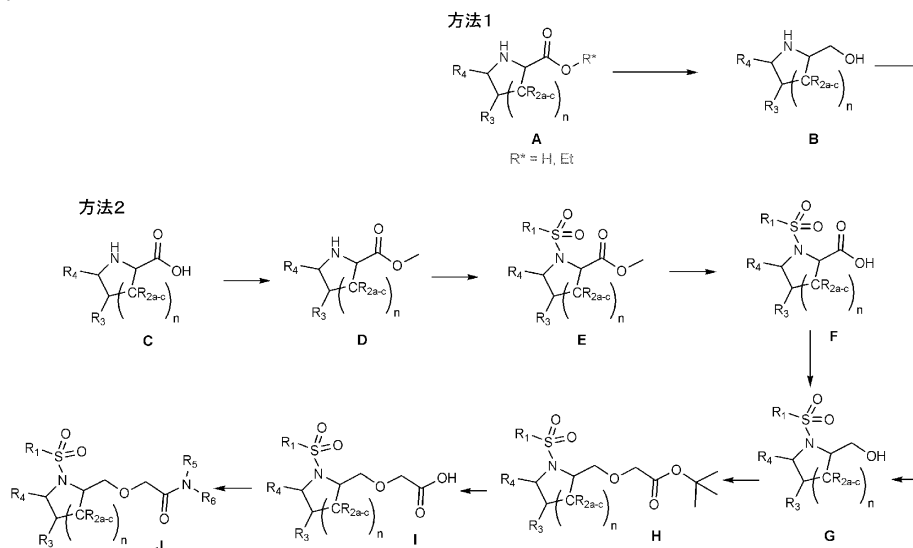
本発明の更なる対象は、下記の説明、実施例及び請求の範囲に記載されているような、本発明の置換されたスルホンアミド誘導体の製造方法である。

【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 4 6】



10

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  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  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、-ブロマイド 又は -ペンタ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  $\text{OPFP}$ ) 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。

20

## 【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 -ブロマイド  $\text{RSO}_2\text{X}$  ( $\text{X} = \text{Br}$  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 ジクロロメタン中で、 $0$  -  $+25$  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 混合物としてのこれらの溶剤中で、 $-20$   
 -  $+25$  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。

30

40

## 【0140】

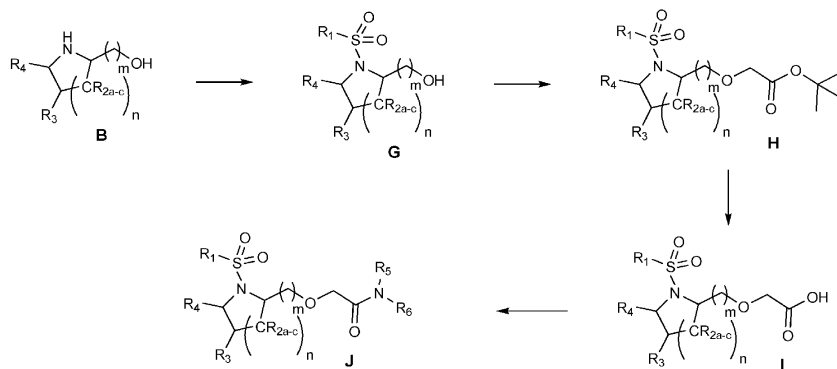
ついで、スルホニル化された アミノアルコール G を、ハロゲン化されたエステル誘導  
 体を用いて、テトラブチルアンモニウムクロライド又は-ブロマイド 又は硫酸水素テトラ  
 ブチルアンモニウムの使用下、アルキル化反応させ、有機溶剤、たとえばトルエン、ベン  
 ゼン 又は キシレン及び 無機塩基、たとえば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸

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のこれらの溶剤中で、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 HOBt 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。

【0141】

【化47】



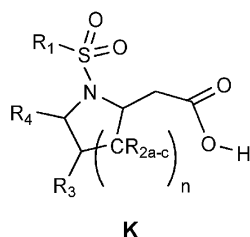
市場で得られるアミノアルコールを、基体 B として合成法で使用し、そして方法 1 及び 2 に記載したように、反応させて、一般式 J で表わされる最終生成物となす。

【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】

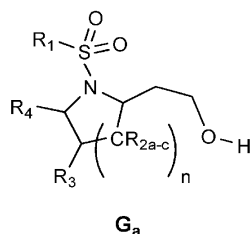
【化48】



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】

## 【化 4 9】



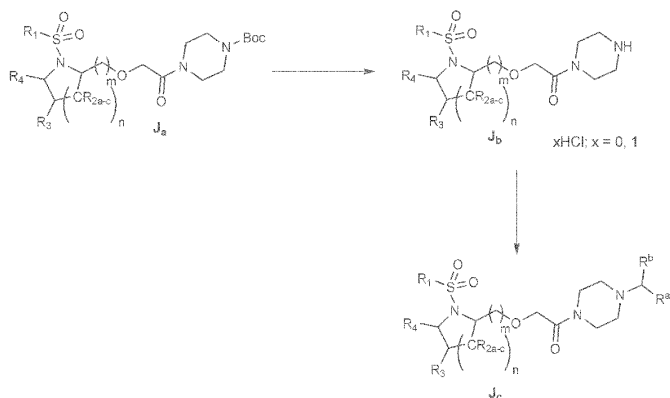
の段階で開始する。

## 【 0 1 4 5 】

一般式  $J_c$  で表わされる化合物の製造方法

## 【 0 1 4 6 】

## 【化 5 0】



一般式  $J_a$  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-カルボキシレートと反応させる ----- 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  $J_b$  で表わされる生成物に変換させることができる。一般式  $J_b$  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 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  $J_c$  で表わされる化合物に変換させることができる。

## 【 0 1 4 7 】

一般式  $J_e$  で表わされる化合物の製造方法

## 【 0 1 4 8 】

## 【化 5 1】



一般式  $J_d$  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

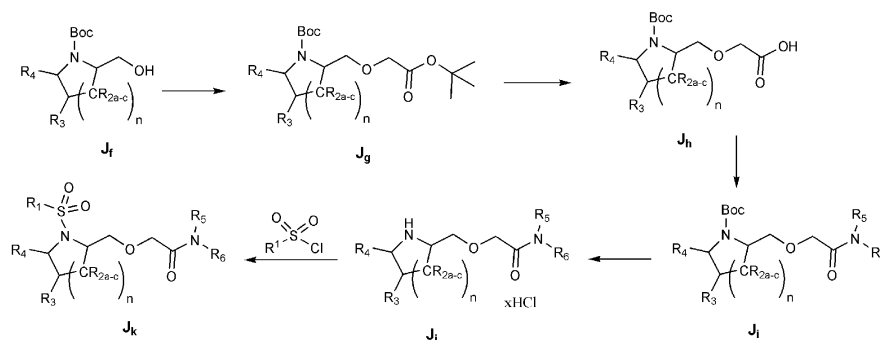
段階でピペリジン-4-オンと反応させる-----から製造することができる。一般式  $J_d$  で表わされるケトン、アミンを用いて、場合により有機塩基、たとえば トリエチルアミン 又は ジイソプロピルエチルアミンの存在下、及び適当な還元剤、たとえば アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 又は ジアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 又はポリマー結合するヴァリエント (Varianten) としてのこの又は類似の還元剤の存在下、場合により 酢酸の存在下、有機溶剤 たとえば テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又は混合物としてのこれらの溶剤中で、 $-10 \sim +25$  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】

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。]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 又は混合物としてのこれらの溶剤中で、 $0 \sim +110$  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、BTU、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

10

20

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-ペンタ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、スルホンアミド  $J_k$  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】

すべての温度は未修正である。

20

#### 【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 = ジシクロヘキシルカルボジイミド

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

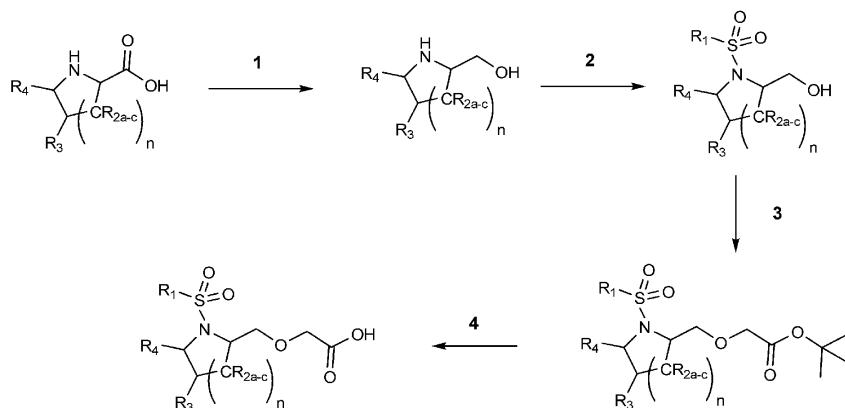
HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

PFP - ペンタフルオロフェニル

酸基体の製造：

【 0 1 6 1 】

【 化 5 3 】



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  $\text{LiAlH}_4$  (100ml、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.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) 中にアミノアルコール(100 mmol)を有する溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、濾過し、 溶剤を減圧下で除去する。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。

30

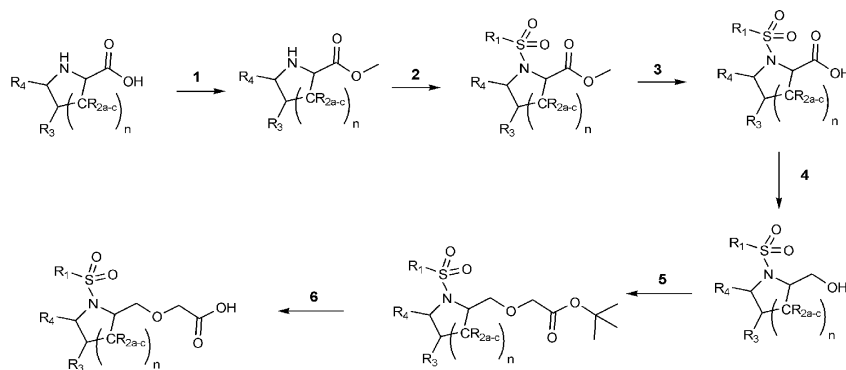
3. トルエン (200 ml) 中に工程 2からの生成物 (31 mmol)を有する溶液に、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$  (10 mmol)を添加し、 0 に冷却し、先ず、35%NaOH水溶液 (200 ml) を、ついで プロモ酢酸-tert.-ブチルエステル (46 mmol)を滴加する。 反応混合物 を3 時間、攪拌し、 ついで 水で中性になるまで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、有機溶剤を減圧下で除去する。粗生成物を 更に精製することなく次の工程に使用するか又はカラムクロマトグラフィーによって 精製する。

40

4. 工程 3からの生成物 (30 mmol)を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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。

【 0 1 6 2 】

## 【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。

・  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) 中に工程 1 からメチルエステル (152 mmol) を有する溶液に、ピリジン (459 mmol)、及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、その後 0.5 M  $\text{KHSO}_4$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$ -水溶液 及び飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄する。分離された有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、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  $\text{NaOH}$ 、1.5 当量) のメタノール/ジオキサン/4 M  $\text{NaOH}$ -混合物中に工程 2 から生成物 (136 mmol) を有する溶液に、攪拌下に 4 M  $\text{NaOH}$  (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  $\text{KHSO}_4$  で洗浄する。有機相を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、分離された有機相を濾過後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 から生成物 (31 mmol) を有する溶液に、0 で攪拌下に  $\text{H}_3\text{x}$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /メタノール で洗浄する。

30

5. トルエン (175 ml) 中に工程 4 から生成物 (31 mmol) を有する溶液に、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$  (10 mmol、2.9g) を添加し、0 に冷却し、先ず、35%  $\text{NaOH}$  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、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 から生成物 (30 mmol) を、割合 15/4/1 (236 ml、47 mmol  $\text{NaOH}$ ) の  $\text{MeOH}$ /ジオキサン/4 M  $\text{NaOH}$  からなる混合物に溶解させ、さらに  $\text{NaOH}$  (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  $\text{KHSO}_4$  で洗浄する。有機相を分離し、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させる。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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$  (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 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、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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。

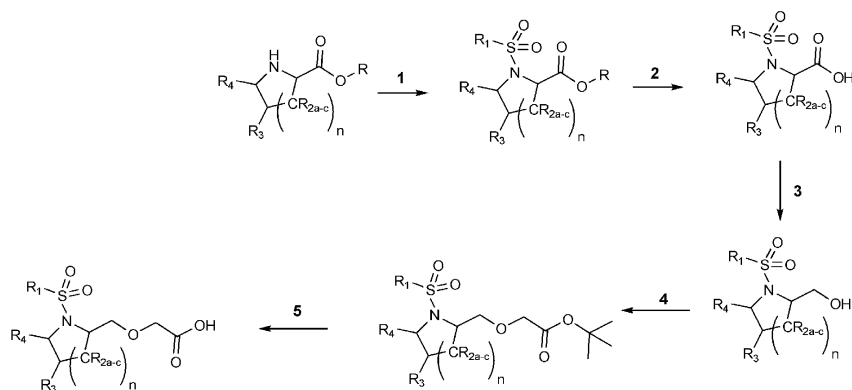
#### 【0164】

##### 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。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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させる。濾過後、溶剤を減圧下で除去し、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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 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。
- c. *Tert*-ブチルエステル (7 mmol)を 一晚 RTで 4 M HCl in ジオキサン (7 ml、27 mmol)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)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 S24の製造

1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) 中にDL-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル (38 mmol) を有する懸濁液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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 $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) で抽出する。分離された有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を介して乾燥させ、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。
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  $\text{KHSO}_4$  (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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧下で除去する。生成物を更に後処理することなく 次の工程で 使用する。

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  $\text{BH}_3 \cdot \text{x DMS}$ 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*- $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (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 x 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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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、 $\text{Et}_3\text{N}$  (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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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)、 $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml)で抽出する。分離された有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させ、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  $\text{KHSO}_4$  (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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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 (86 mmol)中の2 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{x DMS}$ 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*- $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (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 x 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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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。

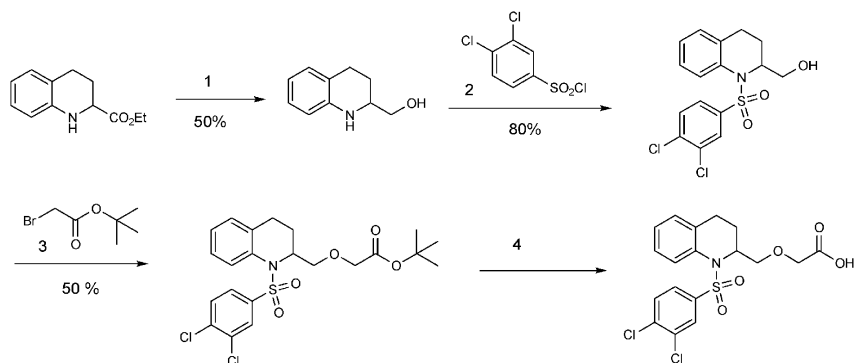
40

#### 【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56】



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 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 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 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 飽和  $\text{NaCl}$ -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NaH (2当量)を有する、 0 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4 5 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 に加熱する。ついで 0 に冷却し、氷を添加し、 酢酸エチルで抽出する。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、 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 の温度で添加する。3 時間 0 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。

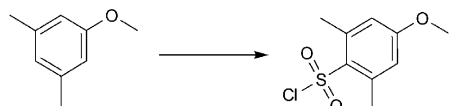
30

## 【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57】



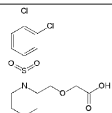
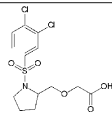
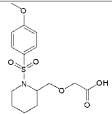
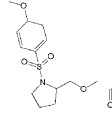
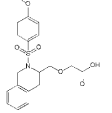
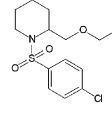
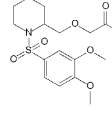
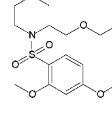
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L) 中に 3,5-ジメチルアニソール (102.5 g、753 mmol) を有する溶液に、 0 に冷却して $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml)中のクロロスルホン酸(251 ml、3763 mmol)を滴加する。 10 min後、 反応混合物を氷上に添加し (1 l)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 250 ml)で抽出する。有機相を水 (1 l) 及び 飽和 $\text{NaCl}$ -水溶液 (1 l)で洗浄する。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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】

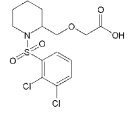
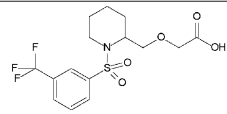
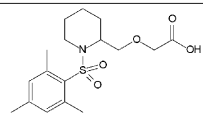
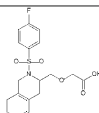
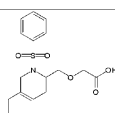
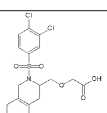
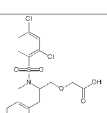
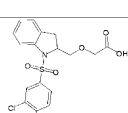
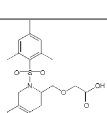
【表 2】

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

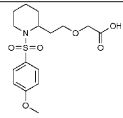
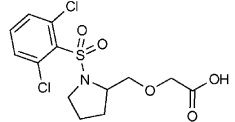
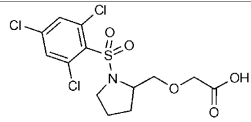
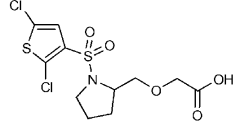
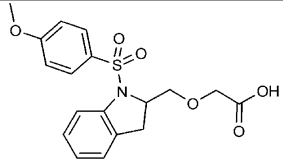
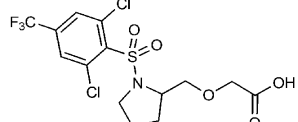
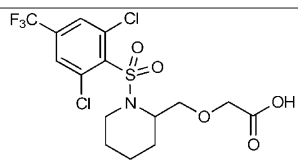
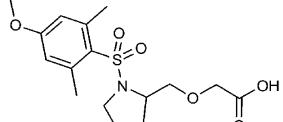
S9		1
S10		1
S11		1
S12		1
S13		1
S14		1
S15		1
S16		2
S17		1

10

20

30

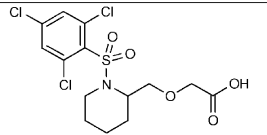
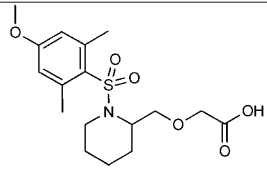
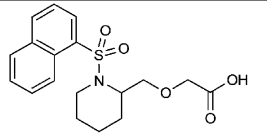
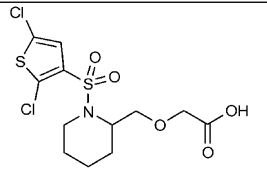
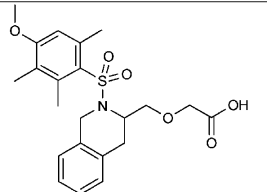
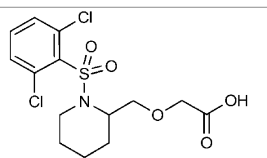
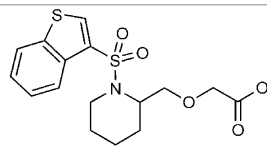
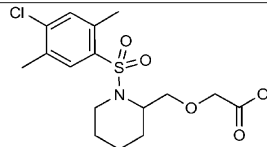
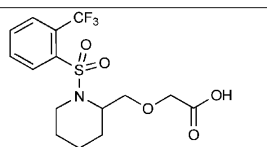
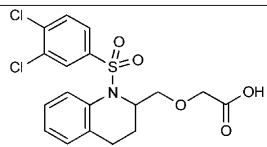


S18		1
S19		1b
S20		1c
S21		1c
S22		2
S23		-
S24		-
S25		1b

10

20

30

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

10

20

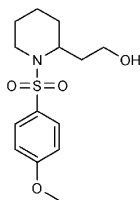
30

40

S18を基体

【 0 1 7 2 】

## 【化 5 8】



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：

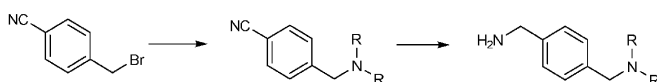
10

アミン基体 A1 - A4 の製造

方法 1

## 【0173】

## 【化 5 9】



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。

20

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。

30

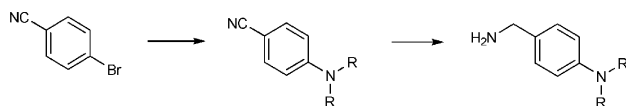
## 【0174】

アミン基体 A6、A8 の製造

方法 2

## 【0175】

## 【化 6 0】



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。

40

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。

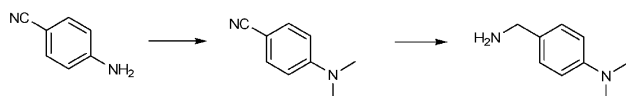
## 【0176】

4-(アミノメチル)-N,N-ジメチルアニリン A5 の製造

50

【 0 1 7 7 】

【 化 6 1 】



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 で滴加する。反応混合物を1時間、25 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%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  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。

10

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 x 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  $\text{HCl}$ -ガスの導入によって塩酸塩として得られる。

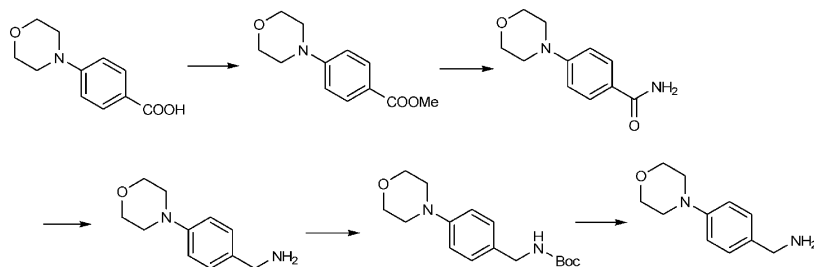
【 0 1 7 8 】

(4-モルホリノフェニル)メタンアミン A7 の製造

【 0 1 7 9 】

20

【 化 6 2 】



1. 4-モルホリン安息香酸 (0.5 g) 及びメタノール性  $\text{HCl}$ -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 x 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。

30

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  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) 中で 4 日、120 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  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (1.86 ml、19.4 mmol) を 0 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。

40

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  $\text{gab man (Boc)}_2\text{O}$  (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 Boc-保護された生成物 (280 mg) に、酢酸エチル (4%) 中に  $\text{HCl}$ -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。

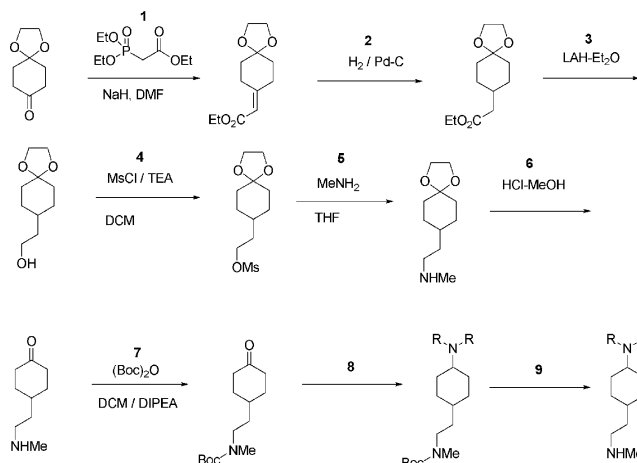
【 0 1 8 0 】

50

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

【 0 1 8 1 】

【 化 6 3 】



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テート (11 mmol) 溶液を添加し、ついで反応混合物を30 分間攪拌する。ついで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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-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. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(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ド (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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈する。飽和NaCl水溶液で抽出後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(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 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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45 ml)中に4-(2-メチルアミノ-エチル)-シクロヘキサノン (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 で16 時間 攪拌する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 精製する(5% メタノール/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。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 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 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 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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精製する (3%メタノール/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。

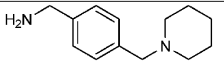
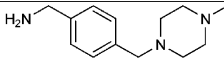
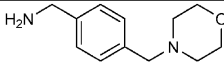
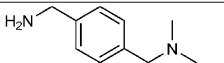
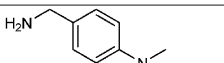
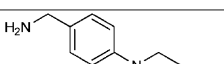
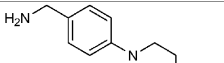
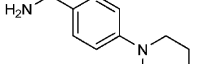
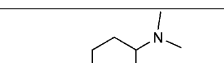
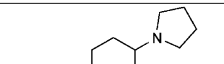
9. Boc-保護された前駆体に、0 で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml/mmol)中の20%TFAを添加し、 反応混合物を3 時間 攪拌し、溶剤を 減圧下で除去し、アミンをTFA塩として次の合成で使用する。

【 0 1 8 2 】

アミン基体：

【 0 1 8 3 】

【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		-

パラレル合成でのアミド形成による例化合物の製造：

【 0 1 8 4 】

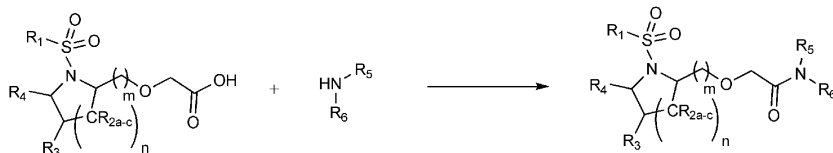
10

20

30

40

## 【化 6 4】



## 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

10

## 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 分間渦流させ、ついで十分に混合する。攪拌ピーズ (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 分間激しく混合する。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 NaCl-溶液で抽出する。ついで有機相を分離し。反応ガラス中に添加し、 $\text{MgSO}_4$ -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。

20

## 【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)、HOBt (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)、HOBt (1 当量) 及び DIPEA (1.5 当量) と共に 15 分間 25  $^\circ\text{C}$  で攪拌する。

## 【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  $^\circ\text{C}$  で 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  $^\circ\text{C}$  で攪拌し、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、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。

40

## 【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

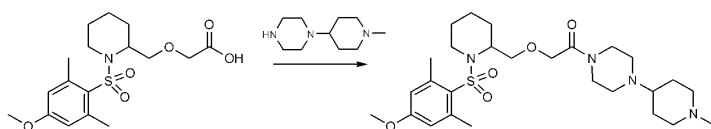
346		2	535,2	575		3	533,1
347		2	529,3	576		3	489,2
348		2	569,2	577		3	503,3
349		2	583,2	578		3	547,1
350		2	593,2	579		3	531,2
351		2	557,3	580		3	575,1
352		2	549,2	581		3	589,1

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

40

【 0 1 9 2 】

【 化 6 5 】



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

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 90:10)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

$^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ): 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】

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 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  $\mu\text{L}$ 、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。

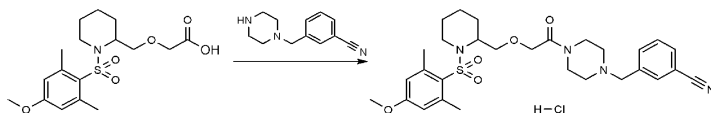
収率: 430 mg (44 %)、白色固体

HPLC-MS、 $m/z$  537.2 ( $\text{MH}^+$ )

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 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 / 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  $\mu\text{L}$ 、0.216 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: 100 mg (42 %)、白色固体

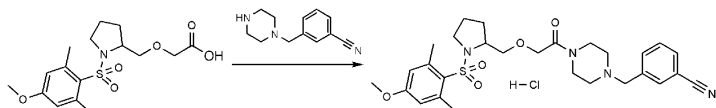
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.24 (1H); 1.54 (4H); 1.79 (1H); 2.53 (6H); 2.79 (3H); 2.94 (2H); 3.10 (1H); 3.28 (3H); 3.36 (5H); 3.55 (1H); 3.69 (1H); 3.85 (1H); 4.12 (2H); 4.39 (2H); 6.79 (2H); 7.69 (1H); 7.95 (2H); 8.10 (1H); 11.65 (1H)。

【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 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 / 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  $\mu\text{L}$ , 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

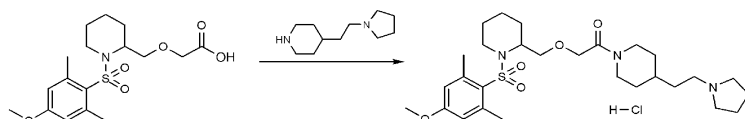
HPLC-MS,  $m/z$  541.2 ( $\text{MH}^+$ )。

【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 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) 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

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 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 (43 %), 白色固体

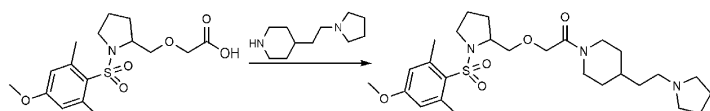
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.25 (1H); 1.60 (10H); 1.84 (4H); 1.97 (2H); 2.53 (6H); 2.92 (5H); 3.11 (2H); 3.30 (2H); 3.50 (1H); 3.66 (3H); 3.80 (5H); 4.03 (2H); 4.29 (1H); 6.80 (2H); 10.69 (1H)。

【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

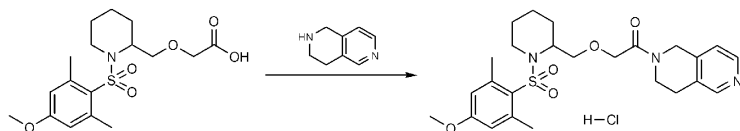
HPLC-MS,  $m/z$  522.3 ( $\text{MH}^+$ )。

【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 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

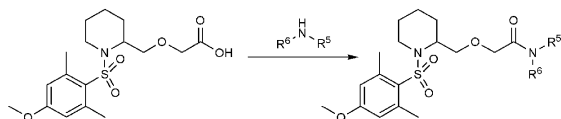
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.25 (1H); 1.55 (4H); 1.80 (1H); 2.52 (6H); 2.96 (3H); 3.27 (2H); 3.58 (2H); 3.72 (2H); 3.77 (3H); 3.84 (1H) 4.20 (2H); 4.85 (2H), 6.77 (2H); 7.85 (1H); 8.69 (1H), 8.79 (1H); (OH 覆われる)。

【 0 2 0 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)酢酸 (酸基体 S27) とアミン ( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ ) の反応:

【 0 2 0 4 】

【 化 7 1 】



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( $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ )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 ( $\text{xHCl}$ )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  $\text{Et}_3\text{N} = \text{xHCl}$ )。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 ( $\text{xHCl}$ )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 に冷却するか及び / 又は塩酸塩 ( $\text{xHCl}$ )をろ過する前に、ジエチルエーテルを添加する。

【 0 2 0 5 】

【表 5】

例番号	アミン (R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> NH)	収率 (%)	MS, (MH <sup>+</sup> ) 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-カルボキシレート	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 / HOBt の存在下、ジクロロメタン中で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。

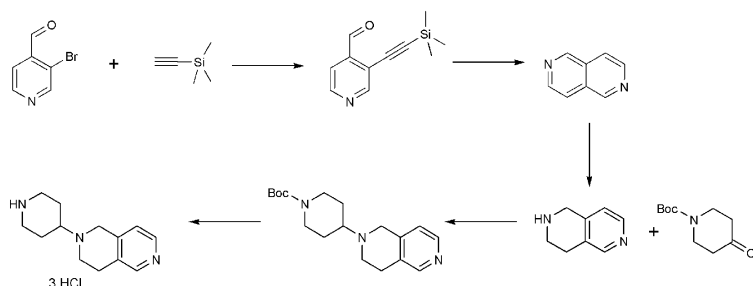
## 【0206】

## 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-ブロモ-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<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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)。

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、同時の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 一晚 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 一晚 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。

【 0 2 0 8 】

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<sub>4</sub>)、 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 %).

【 0 2 0 9 】

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)。

【 0 2 1 0 】

(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)

【 0 2 1 1 】

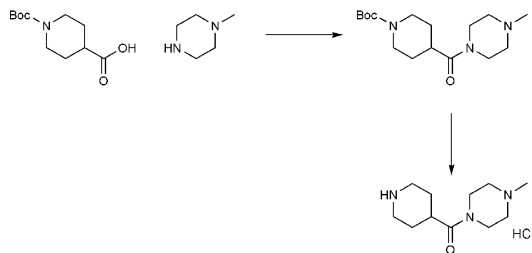
10

20

30

40

## 【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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

収率: 5,61 g (83 %).

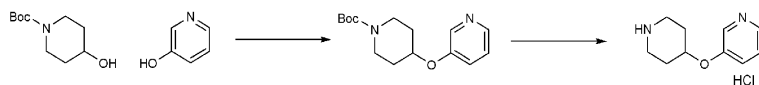
(ii) tert-ブチル 4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4,81 g, 15,46 mmol)に、室温で塩化水素 (49,46 ml, 61,83 mmol, メタノールに1,25 M 溶液)を添加し、反応混合物を1 時間 還流する。 溶剤を減圧下で除去し、残留物を少量の エタノールに取り、メチルエチルケトン及びジエチルエーテルを添加し、40 分 還流する。 ついで徐々に室温に冷却し、ついで 30 min氷浴で冷却する。 生じる固体を濾過し、乾燥させる。

収率: 3,83 g (88 %)

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

## 【 0 2 1 2】

## 【化 7 4】



(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-カルボキシレート (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-アゾジカルボキシレート (1,79 ml, 125,1 mmol)を滴下し、混合物をついで 15 時間、 55 で攪拌する。 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。水性相と一緒にし、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 (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。

収率: 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-カルボキシレート (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 %)。

【 0 2 1 3 】

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。

【 0 2 1 4 】

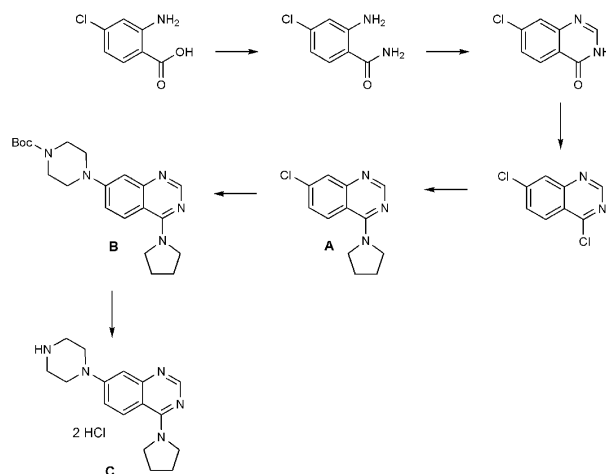
7-(ピペラジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン 二塩酸塩(C)

10

(例化合物 168の合成で使用する)

【 0 2 1 5 】

【化 7 5】



20

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 Chinazolin en: P. J. Guiry et al., Tetrahedron, 2005, 61, 10153.]。

30

【 0 2 1 6 】

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-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル(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。

40

収率: 700 mg (51 %)。

【 0 2 1 7 】

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

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 %)。

【 0 2 1 8 】

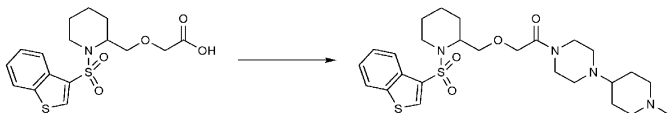
2-((1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)酢酸 (酸基体 S32)と1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンの反応:

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

【 0 2 1 9 】

【 化 7 6 】



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

【 0 2 2 0 】

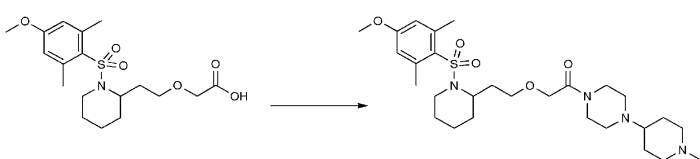
2-(2-(1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)エトキシ)酢酸と1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンの反応:

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

【 0 2 2 1 】

【 化 7 7 】



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>)。

【 0 2 2 2 】

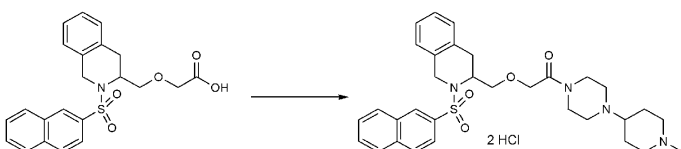
2-((2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)酢酸 と 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジンとの反応: 40

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

【 0 2 2 3 】

【 化 7 8 】



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178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。

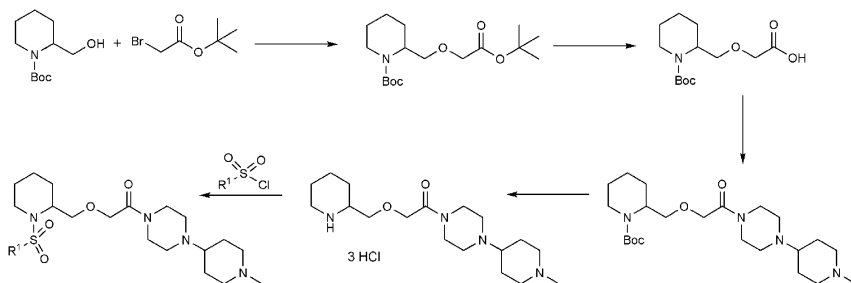
MS,  $m/z$ 577,2 ( $MH^+$ )。

【 0 2 2 4 】

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:

【 0 2 2 5 】

【 化 7 9 】



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-ブロモアセタート (4,1 ml, 27,88 mmol)を添加し、ついで 0 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。

収率: 3,53 g (58 %)。

工程(ii): *tert*-ブチル2-((2-*tert*-ブトキシ-2-オキシエトキシ)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 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。

収率: 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 %)。

【 0 2 2 6 】

例107:

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-(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): 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

収率: 90 mg (43 %), 黄色油状物。

MS, m/z 520,3 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 7 】

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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

収率: 120 mg (58 %), 黄色油状物。

MS, m/z 614,2 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 8 】

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 (R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>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170 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

10

20

30

40

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。

【 0 2 2 9 】

【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-トリ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

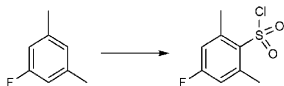
スルホニルクロライドの製造:

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)

【 0 2 3 0 】

## 【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。

## 【 0 2 3 1】

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ィーによって精製する。

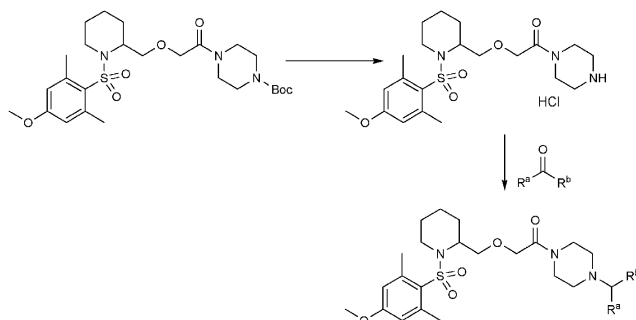
収率: 19,5 g (44 %), 白色固体。

## 【 0 2 3 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 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:

## 【 0 2 3 3】

## 【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

工程 (i): ジエチルエーテル (2 - 5 ml) 中に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-カルボキシレート (例 101 ) (310 mg, 0,574 mmol)を有する溶液に、室温で 塩化水素(1,1 5 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。

## 【 0 2 3 4】

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

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

10

20

30

40

50

0<sub>4</sub>), 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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 3 5 】

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 (R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>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の反応時間を有する。 使用されるケトン類は市場で入手できる。

【 0 2 3 6 】

【表 7】

例番号	ケトン (R <sup>a</sup> R <sup>b</sup> C=O)	収率 (%)	MS, (MH <sup>+</sup> )	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

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 (MgSO<sub>4</sub>), 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。

収率: 60 mg (33 %), 黄色固体。

MS, m/z 570,3 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 3 7 】

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 (R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>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。

【 0 2 3 8 】

【表 8】

例番号	アルデヒド (R <sup>a</sup> R <sup>b</sup> C=O)	収率 (%)	MS, (MH <sup>+</sup> )	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 (R<sup>a</sup>HC=O)の反応:

【 0 2 3 9 】

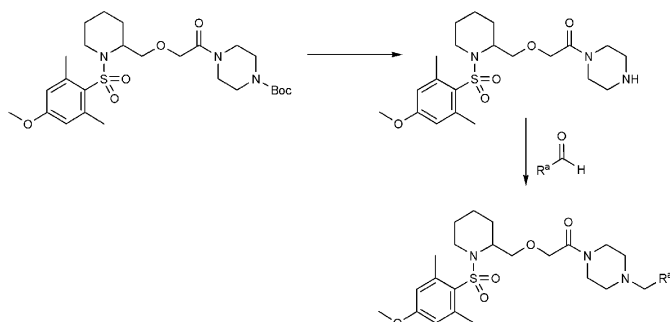
10

20

30

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-(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-カルボキシレート (例 101) (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。

## 【 0 2 4 0】

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 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 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 (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 (MH<sup>+</sup>)。

## 【 0 2 4 1】

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 (R<sup>a</sup>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。

## 【 0 2 4 2】

## 【表 9】

40

例番号	アルデヒド (R <sup>a</sup> HC=O)	収率 (%)	MS, (MH <sup>+</sup> )	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:

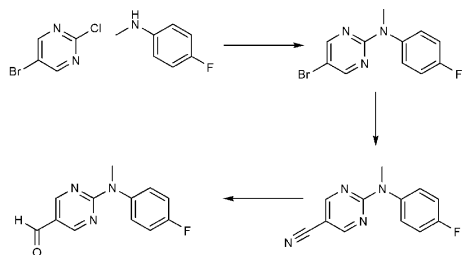
2-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド

50

(例化合物 214の合成で使用する)

【0243】

【化83】



10

工程(i): ジメチルスルホキシド (6,5 ml) 中に 5-ブromo-2-クロロピリミジン (2,5 mmol) 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 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)。

収率: 35 %。

工程(ii): ジメチルホルムアミド (3 ml/mmol) 中に 5-ブromo-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、シアン化銅 (2 当量) を添加する。生じた溶液を 18 時間 100 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)。

20

収率: 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 で攪拌する。ついで反応混合物を再度 0 に冷却し、10 % 塩酸 (5 ml) を滴下する。ついで徐々に 25 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

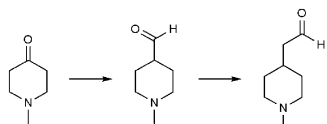
【0244】

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)

【0245】

【化84】



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

50

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。

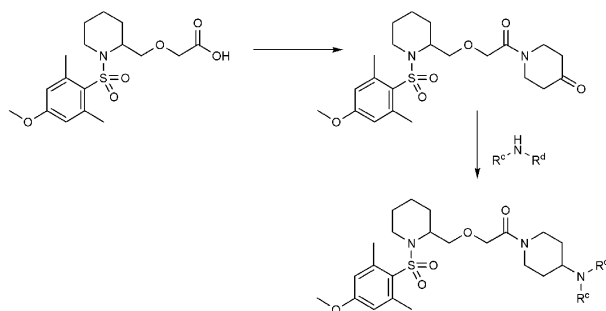
収率: 95 %。

【 0 2 4 6 】

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:

【 0 2 4 7 】

【 化 8 5 】



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): N,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)ピペリジン-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-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 ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 2 4 8 】

例 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

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)

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 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 (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 (MgSO<sub>4</sub>)、 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<sup>+</sup>)。

【 0 2 4 9 】

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 (ii))に関連して対応するアミン類 (R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NH)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。

【 0 2 5 0 】

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。

【 0 2 5 1 】

【表 1 0 】

例番号	アミン類 (R <sup>c</sup> R <sup>d</sup> NH)	収率 (%)	MS, m/z (MH <sup>+</sup> )
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

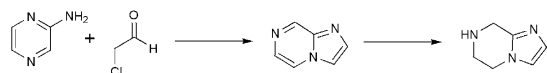
#### アミン類の製造:

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)

【 0 2 5 2 】

【化 8 6 】



工程 (i): 2-アミノピラジン (25 g, 262,9 mmol)及びクロロアセトアルデヒド (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sub>4</sub>OH [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 / 7 N アンモニア)。

収率: 5,7 g (76 %)。

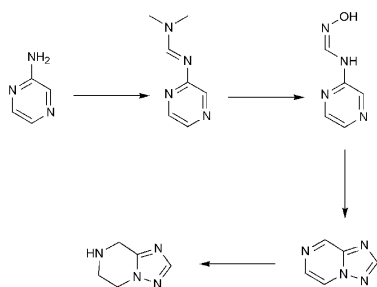


## 【 0 2 5 3 】

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)

## 【 0 2 5 4 】

## 【 化 8 7 】



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)ホルミイミドアミド(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。

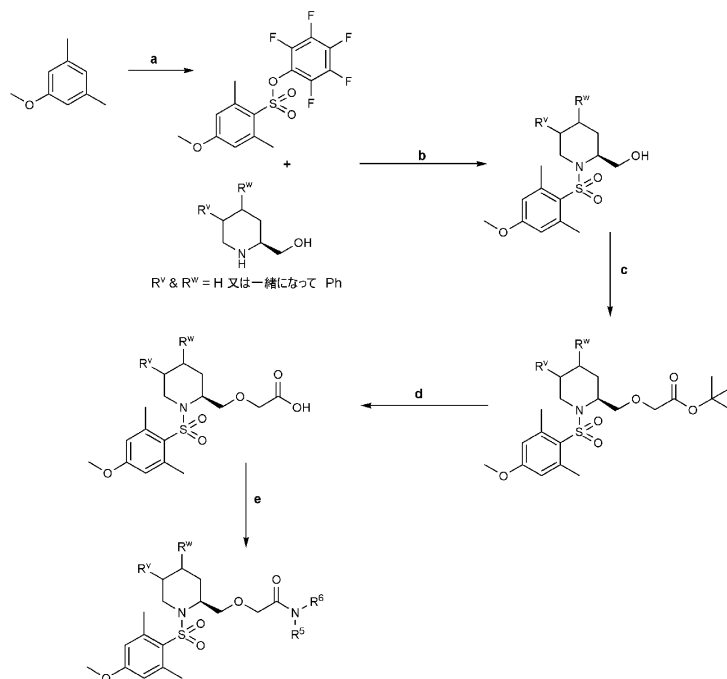
40

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:

## 【 0 2 5 5 】

## 【化 8 8】



10

## 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

30

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ト (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

40

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、ついで

50

で 0 に冷却する。ついでトルエン (5 ml) 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 (1,2 g, 3,32 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 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 (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: 1,79 g (>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 (1,58 g, 3,32 mmol) を テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、水酸化 ナトリウム溶液 (531 mg, 水 (0,5 ml) 中に 13,28 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 塩酸で 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 (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: 580 mg (42 %)

工程(e): N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 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 (150 mg, 0,358 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 (65 mg, 0,358 mmol) 及び 4-メチルモルフィン (0,117 ml, 1,073 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 (188 mg, 0,429 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で抽出する (20 ml)。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: 90 mg (43 %), 橙色油状物。

MS, m/z 595,2 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 5 6 】

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 (5 ml) 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 (325 mg, 0,775 mmol) を有する溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (131 mg, 0,813 mmol) 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 (5 ml) 中に 1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン (152 mg, 0,775 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。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 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 (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: 263 mg (57 %).

MS, m/z 599,3 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 5 7 】

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。

【 0 2 5 8 】

【表 1 1】

例番号	アミノアルコール	アミン ( $R^5R^6NH$ )	収 率 (%) (5 時間にお 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)ピリジン ニ 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	

10

<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2 M 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 (4 ml/mmole)中にカルボン酸 (1 当量) を有する、0 °C 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1 M 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4 h還流し、更に 15 時間 室温で 攪拌する。0 °C に冷却された混合物に3 M 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 (4 x)、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。

20

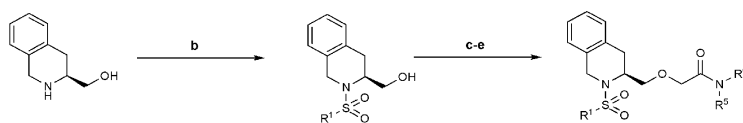
<sup>5</sup> アミン  $R^5R^6NH$ を3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン塩酸塩 (例化合物 165の合成に使用)と同様に製造する。 [同様な方法は次の文献も参照: J. Chao 等, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 791]。

【 0 2 5 9 】

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:

【 0 2 6 0 】

【化 8 9】



30

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 (10 ml) 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 (1.0 g, 6.13 mmol) を有する溶液に、トリエチルアミン (1.27 ml, 9.19 mmol)を添加し、混合物を 5 分 室温で 攪拌する。 ついで 0 °C でジクロロメタン(10 ml)中の2,4-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロライド (1.35 g, 5.51 mmol)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 (20 ml)を添加し、水性相をジクロロメタン (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。

40

収率: 1.59 g (70 %)。

【 0 2 6 1 】

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

50

33 (透明な油状物) 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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 6 2 】

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 (R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>Cl)及び対応する アミン (R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH)から製造する。

【 0 2 6 3 】

【表 1 2】

例番号	スルホニルクロ ライ ド (R <sup>1</sup> SO <sub>2</sub> Cl)	ア ミ ン (R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> NH)	収 率 (%) (4 時間 にわ たる)	MS, (MH <sup>+</sup> )	m/z
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	

<sup>6</sup>対応する 塩基を、次のように対応する二塩酸塩 (2 x 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。

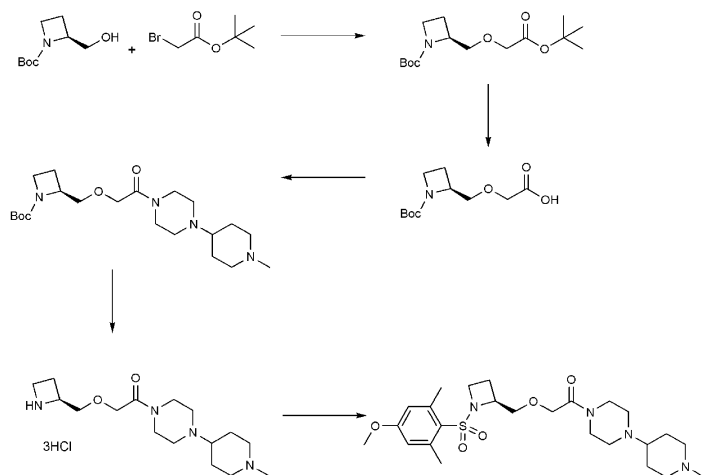
【 0 2 6 4 】

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)エタノール

【 0 2 6 5 】

【化 9 0】



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

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-オキシエトキシ)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-オキシエトキシ)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 °C 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。

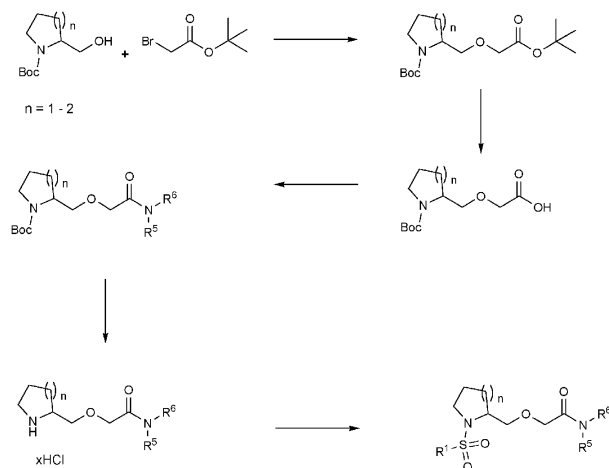
収率: 40 mg (33 %), 黄色樹脂。

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

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:

【 0 2 6 6 】

## 【化 9 1】



10

## 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-ブromoアセタート (2,19 ml, 14,91 mmol)を添加し、ついで 0 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。

20

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。

30

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。

40

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

50

0 で攪拌し、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 でジクロロメタン (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 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。

収率: 80 mg (47 %), 白色固体。

MS, m/z 537,2 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 6 7 】

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。

【 0 2 6 8 】

10

20



【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)ピペリジ 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)ピペリジ 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>	(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 (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 (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

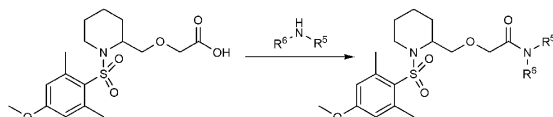
ジクロロメタン (25 ml/mmol) 中に 3,5-ジメチルアニソール (1 当量) を有する、0 に冷却された溶液に、ジクロロメタン (25 ml/mmol) 中のクロロスルホン酸 (5 当量) を徐々に 10 min かけて滴下する。反応混合物を更に 10 分攪拌し、ついで徐々に氷水中に滴下し、氷が融解するまで攪拌する。相を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出する。一緒にされた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。粗生成物を更に後処理することなく次の合成工程で使用する。

【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)ピペリジン (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ドを、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。

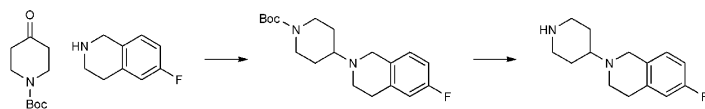
【0273】

アミンの製造:

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。)

【 0 2 7 4 】

【 化 9 3 】



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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 %

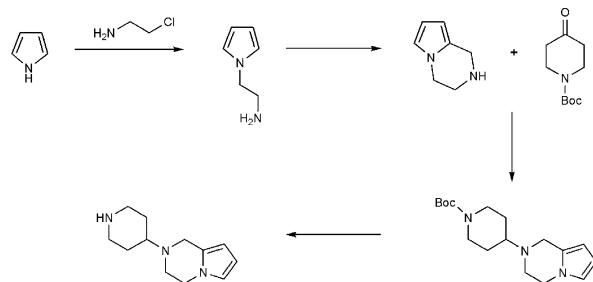
工程(ii): ジクロロメタン (10 ml/mmol) 中にtert-ブチル 4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (1 当量) を有する溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (13 当量)を添加し、反応混合物をついで 2 時間、25 で攪拌する。溶剤を除去し、粗生成物を 減圧下で で乾燥させる。この様にして得られた アミンを精製することなく更に反応させる。

【 0 2 7 5 】

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。)

【 0 2 7 6 】

【 化 9 4 】



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(9,4g, 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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

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: 40 %。

工程(iv): 酢酸エチル (30 ml, 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 (1,8 mmol)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 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。

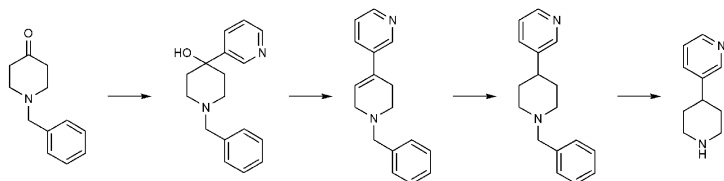
10

【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】



20

工程 (i) :乾燥テトラヒドロフラン (250 ml)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 2 h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 (3 g, 50 mlのテトラヒドロフラン中に)をこの溶液に-78 で 30 min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 x 100 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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 (10 ml)中に 1-ベンジル-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール (1 g)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pH 14 に調整し、ジクロロメタン (4 x 100 ml) 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 (10 ml) 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 (950 mg) を有する溶液に、アルゴン下10% Pd/C (600 mg)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 (10 ml)中に3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピリジン (650 mg)を有する溶液に、アルゴン下  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (600 mg)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】

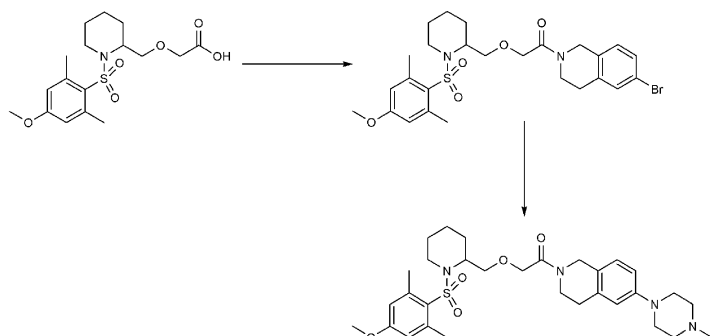
50

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】



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 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 で攪拌する。ついで0 に冷却し、6-ブromo-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 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 (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 % 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romo-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 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 %。

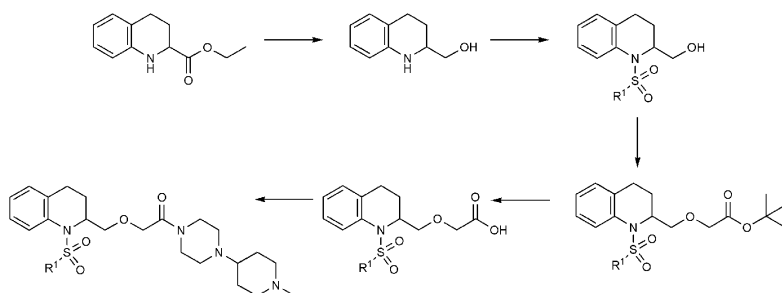
MS, m/z 585,3 (MH<sup>+</sup>)。

【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:

【0282】

【化97】



10

20

30

40

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 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 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 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 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 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 (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 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 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 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 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 でトリフルオロ酢酸 (13 当量)を添加し、混合物を 2 時間、25 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 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、 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 で攪拌する。ジクロロメタン (30 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)。

40

収率: 60 %。

MS, m/z 585,3 ( $\text{MH}^+$ )。

50

## 【 0 2 8 3 】

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。

## 【 0 2 8 4 】

## 【表 1 5】

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

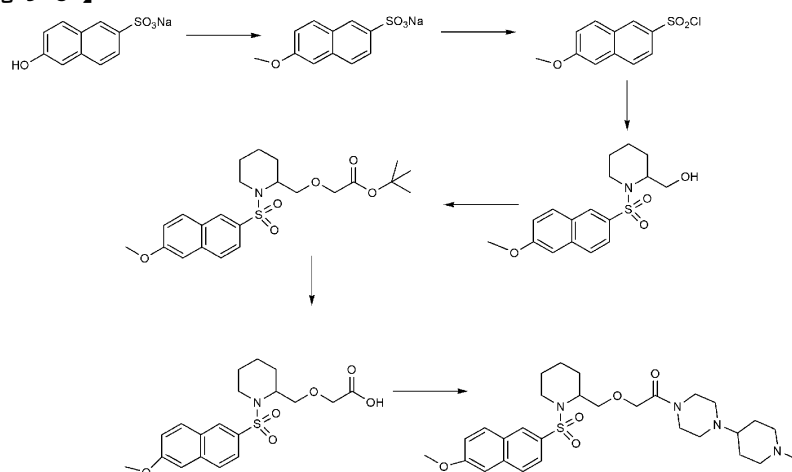
10

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

## 【 0 2 8 5 】

## 【化 9 8】



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 で添加する。この冷たい反応混合物に、tert-ブチル プロモアセート (1,5 当量)を 0 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 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 (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 (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、混合物を 2 時間、25 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 でジイソプ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 で攪拌する。ついで 0 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 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 (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2 % メタノール)。

収率: 50 %

MS, m/z 559,3 (MH<sup>+</sup>)。

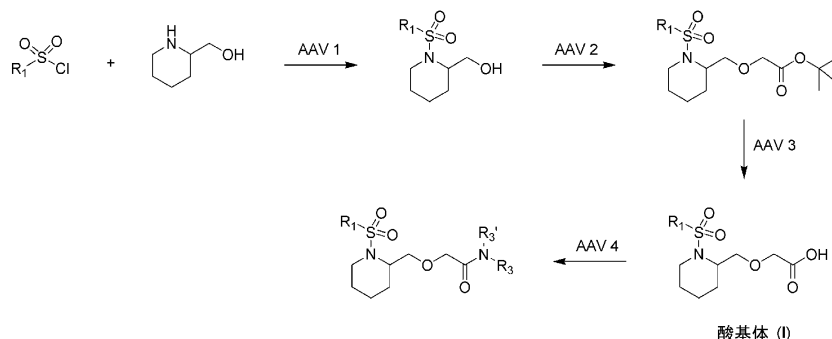
【 0 2 8 6 】

例 121 - 126 及び148 - 150:

反応式:

【 0 2 8 7 】

【 化 9 9 】



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。

【 0 2 8 8 】

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 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15 ml/mmol)に溶解させ、室温でトリフルオロ酢酸 (約3,25 ml/mmol) を添加する。反応混合物を室温で、Tert-ブチルエス

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8 ml/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8 ml/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-プ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-プロモベンゼン-1-スルホニルクロライド(58,7 mmol) 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-プ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-プ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% (17,3 mmol) 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-プ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-プ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-プロモベンゼン-1-スルホニルクロライド(58,7 mmol) 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-(4-プ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-プ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% (14,9 mmol)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-プ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-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

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: 200 mlの 48% $\text{HBr}$ 及び 50 g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、150 ml 水中に42 g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、88,3 gの臭化銅(I)及び 150 mlの 48%  $\text{HBr}$ 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-プロモ-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ブロマイドを、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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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-ブロモ-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-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:

ジクロロメタン (290 ml) 中に(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(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、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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）。

10

【0296】

(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)メタノールが収率61,2% (30 g)で得られる。

20

【0297】

tert-ブチル 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)アセタート:

180 mlのトルエン中に18 gの (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-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)アセタートが収率78,2% (18 g)で得られる。

30

【0298】

AAV 3による40gの 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)アセタートのtert-ブチルエステル-離脱は、収率 76%で 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)酢酸を生じさせる。

【0299】

例番号 121:

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-(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 ( $\text{MH}^+$ )。

40

【0300】

例番号 122:

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-(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 ( $\text{MH}^+$ )。

【0301】

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(1a) (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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 3 0 2 】

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(1b) (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 (MH<sup>+</sup>)。

10

【 0 3 0 3 】

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(1a) (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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 3 0 4 】

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(1a) (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 (MH<sup>+</sup>)。

20

【 0 3 0 5 】

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(1c) (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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 3 0 6 】

30

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(1c) (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 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 3 0 7 】

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(1c) (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 (MH<sup>+</sup>)。

40

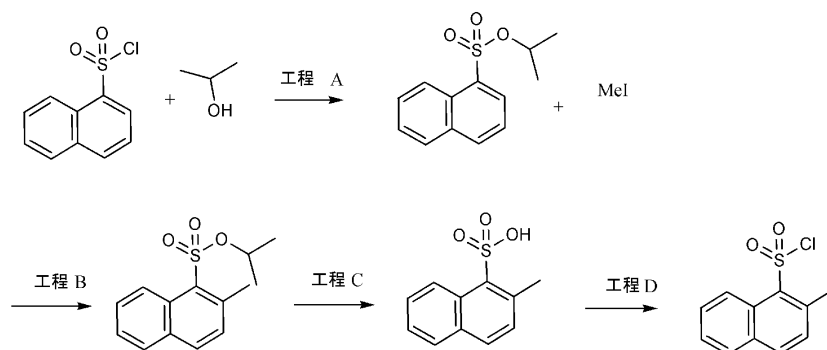
【 0 3 0 8 】

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:

【 0 3 0 9 】

## 【化 1 0 0】



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 少しずつ添加する。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%。

## 【 0 3 1 0】

## 工程 B:

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%。

20

## 【 0 3 1 1】

## 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%。

30

## 【 0 3 1 2】

## 工程 D:

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。

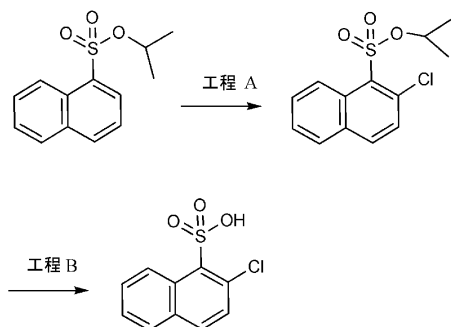
40

## 【 0 3 1 3】

2-クロロナフタリン-1-スルホン酸の製造:

## 【 0 3 1 4】

## 【化 1 0 1】



10

## 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  $-78^{\circ}\text{C}$  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  $-70^{\circ}\text{C}$  を超えないように、徐々に添加する。反応混合物を  $-70^{\circ}\text{C}$  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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (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%。

## 【 0 3 1 5】

## 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%。

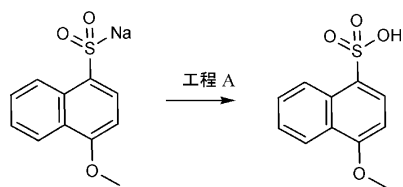
## 【 0 3 1 6】

4-メトキシナフタリン-1-スルホン酸の製造:

## 【 0 3 1 7】

30

## 【化 1 0 2】



## 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

## 【 0 3 1 8】

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。

## 【 0 3 1 9】

【表 16】

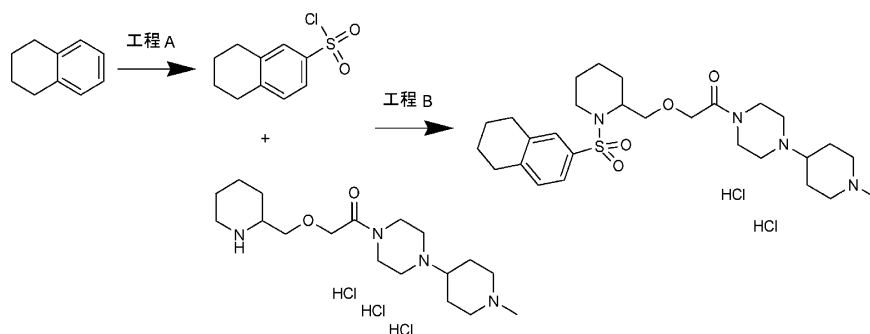
スルホン酸	スルホニルクロライド

10

例 179:

【0320】

【化103】



20

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 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 x150 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%。

30

【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 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(0.5g)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>)。

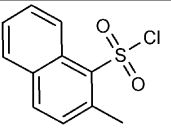
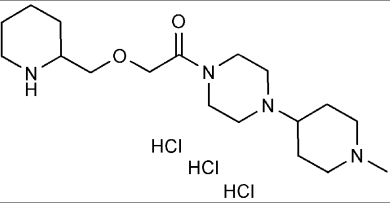
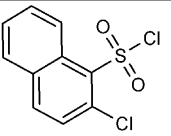
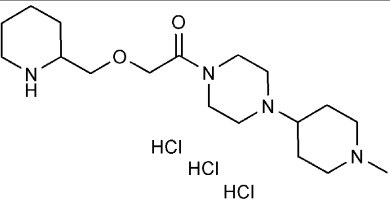
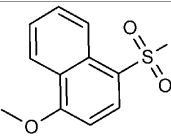
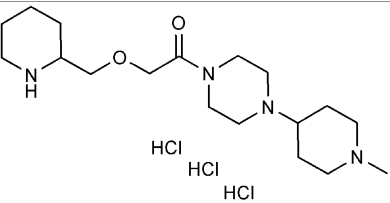
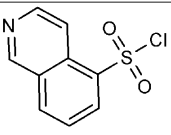
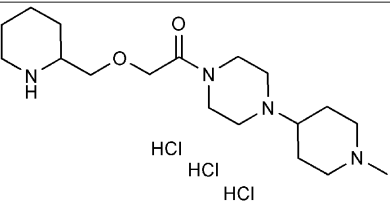
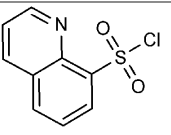
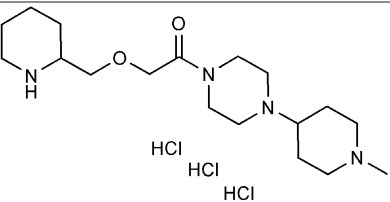
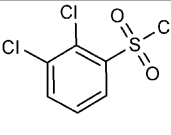
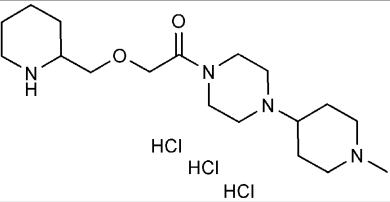
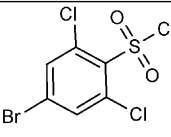
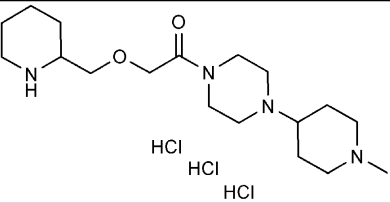
40

【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】

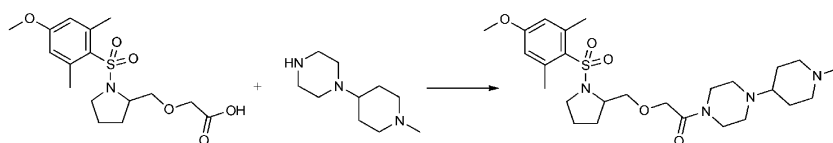
【表 17】

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

10

20

30

40

50

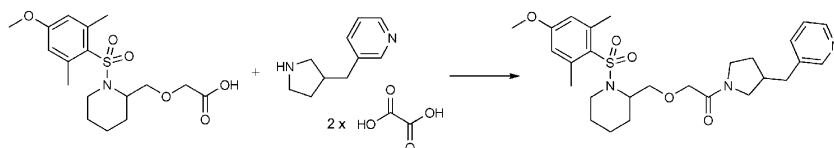
後、反応混合物を30分0で、ついで一晩RTで窒素雰囲気下に攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml)の添加後、有機相を飽和 $\text{NaHCO}_3$ -水溶液 (30 ml)で抽出し、ついで分離された水性相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml)で抽出する。一緒にされた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させる。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して (シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7 M  $\text{NH}_3$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



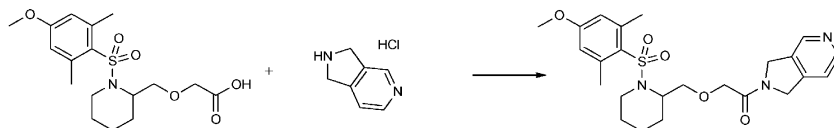
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中に酸 (520 mg, 1.4 mmol)、3-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン ジオキサート (527 mg, 1.54 mmol)、HOAt (28.6 mg, 0.21 mmol) 及び DIPEA (0.98 ml, 5.6 mmol) を有する溶液に、EDCI (402 mg, 2.1 mmol) を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して (シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7 M  $\text{NH}_3$ ),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

【0327】

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】



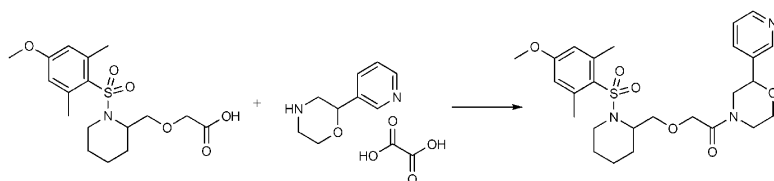
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中に酸 (627 mg, 1.69 mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン塩酸塩 (291 mg, 1.86 mmol)、HOAt (34.5 mg, 0.25 mmol) 及び DIPEA (0.89 ml, 5.07 mmol) を有する溶液に、EDCI (486 mg, 2.53 mmol) を添加し、RTで一晩攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で生成物をカラムクロマトグラフィーを介して (シリカ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /(メタノール中に7 M  $\text{NH}_3$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

【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)モルホリン)エタノンの製造

【0330】

【化107】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中に酸 (642 mg, 1.73 mmol)、2-(ピリジン-3-イル)モルホリン オキサート (483 mg, 1.90 mmol)、HOAt (35.3 mg, 0.26 mmol) 及び DIPEA (0.91 ml, 5.18 mmol) を有する溶液に、EDCI (497 mg, 2.59 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 - 96/4) 精製する。収量: 453 mg, 51%。

【0331】

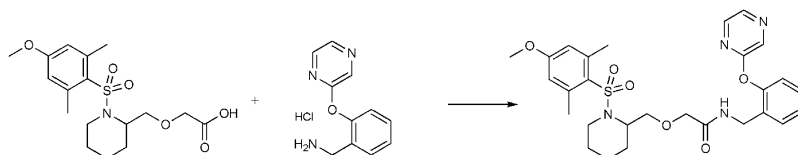
例205: 2-((1-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メト



## 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

【 0 3 3 2 】

【 化 1 0 8 】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(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 一晚攪拌する。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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(メタノール中に7 M NH<sub>3</sub>), 99/1 - 97/3)精製する。収量: 977 mg, 87%。

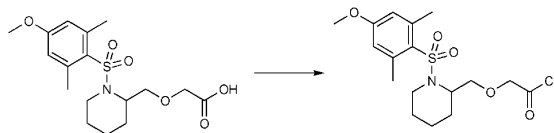
【 0 3 3 3 】

## 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

【 0 3 3 4 】

【 化 1 0 9 】



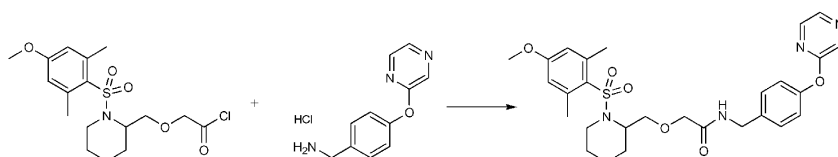
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml) 中に酸(5.3 g, 14.3 mmol)を有する溶液に、オキザルクロライド(3.68 ml, 42.8 mmol)及び 触媒量の DMFを添加し、RTで 一晚攪拌する。溶剤の除去後、減圧下で残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 50 ml) と共に共蒸発させる。収量: 5.38 g, 96%。

【 0 3 3 5 】

## 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

【 0 3 3 6 】

【 化 1 1 0 】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) 中に酸クロライド (600 mg, 1.54 mmol)及び Et<sub>3</sub>N (535 μL, 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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(メタノール中に7 M NH<sub>3</sub>), 95/5)精製する。収量: 468 mg, 55%。

【 0 3 3 7 】

## 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

【 0 3 3 8 】

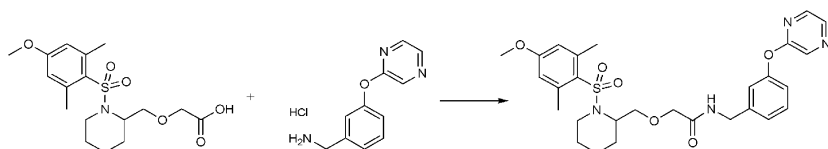
10

20

30

40

## 【化 1 1 1】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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  $\mu$ L, 4.1 mmol) を有する溶液に、0 で EDCI (387 mg, 2.0 mmol) を添加し、ついで 0 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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(メタノール中に 7 M NH<sub>3</sub>), 99/1 - 95/5) 精製する。収量: 412 mg, 55%。

10

## 【0 3 3 9】

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

## 【0 3 4 0】

## 【化 1 1 2】

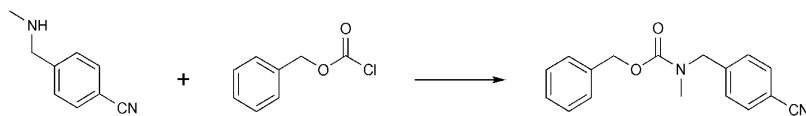


20

EtOH (500 ml) 中に 4-(ブROMOMETHYL)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、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub>-水溶液 (400 ml) を添加する。分離された有機相を飽和 NaCl 水溶液 (250 ml) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して、溶剤を濾過後、減圧下で除去する。残留物を Et<sub>2</sub>O (300 ml) 中の 1 M HCl に取り、30 分攪拌し、濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄する。残留物を H<sub>2</sub>O (500 ml) に取り、6 M NaOH 水溶液で塩基性に調整し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) で抽出する。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、濾過し、溶剤を減圧除去する。収量: 31.17 g, 81%。

## 【0 3 4 1】

## 【化 1 1 3】

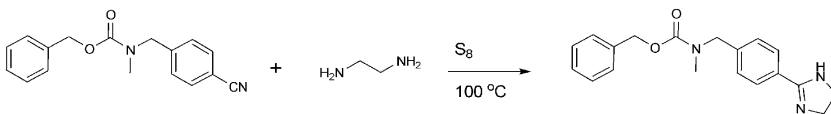


30

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) 中にアミン (31.17 g, 213 mmol) を有する溶液に、Et<sub>3</sub>N (35.96 ml, 256 mmol) を添加する。0 の温度で、ついで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) 中にベンジルクロロホルマー (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 H<sub>2</sub>O (150 ml) で洗浄し、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。

## 【0 3 4 2】

## 【化 1 1 4】

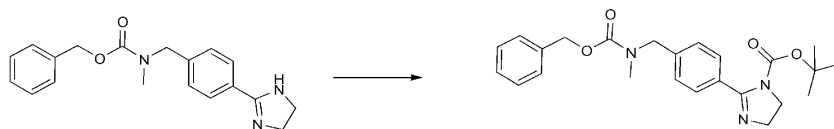


40

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 で攪拌する。RT に冷却した後、H<sub>2</sub>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 H<sub>2</sub>O (250 ml) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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%。

## 【0 3 4 3】

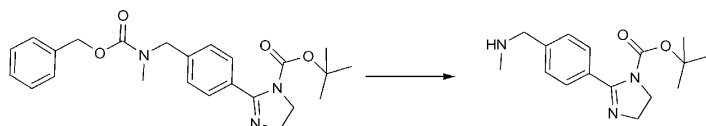
## 【化 1 1 5】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 中に (Boc)<sub>2</sub>O (50.2 g, 230 mmol) を有する溶液を滴加し、RTで 一晚攪拌する。ついで0.5 M HCl (300 ml) 及び H<sub>2</sub>O (300 ml) を添加する。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 (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2) 精製する。収量: 50.7 g, 57%。

## 【0 3 4 4】

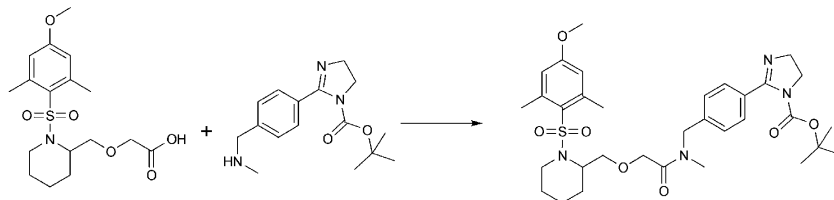
## 【化 1 1 6】



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 2 h 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。

## 【0 3 4 5】

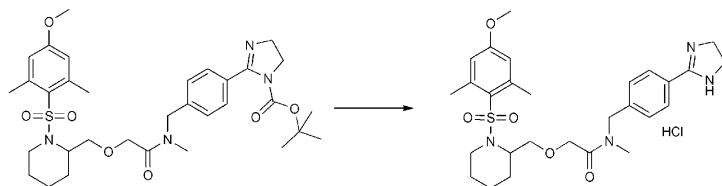
## 【化 1 1 7】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 μL, 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 一晚攪拌する。飽和NaCl 水溶液 (25 ml) の添加後、分離された水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 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、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, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) 行う。収量: 750 mg, 63 %

## 【0 3 4 6】

## 【化 1 1 8】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) に溶解させ、飽和 NaHCO<sub>3</sub>-水溶液 (25 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。生成物をカラムクロマトグラフィーを介して (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N, 95:5:2) 精製する。遊離アミンを1 時間、Et<sub>2</sub>O (10 ml) 中の1 M 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。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 4 7 】

## 薬理試験

## ブラジキニン 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ブラジキニン受容体 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、チャンネルを貫通する $\text{Ca}^{2+}$ -流入を $\text{Ca}^{2+}$ -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 (F L I P R、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, イタリア) 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ア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 °C及び5 %  $\text{CO}_2$  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  $\mu\text{M}$  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 °C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 $\text{Ca}^{2+}$ -測定のためにFLIPRで使用する。その際、 $\text{Ca}^{2+}$ -依存蛍光を供試化合物の添加前及び添加後に測定する ( $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ )。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。

## 【 0 3 4 8 】

## F L I P R アッセイ:

F L I P R 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  $\mu\text{M}$ ) を細胞にピペットで加え、 $\text{Ca}^{2+}$  流入をコントロール (hB1R: Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン 0,5 nM; rB1R: Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン 100 nM) と比較する。これから、Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン (0,5 nM) 又は Des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン (100 nM)の添加後、 $\text{Ca}^{2+}$ -シグナルに対する%活性の測定値が分かる。

## 【 0 3 4 9 】

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

## 【 0 3 5 0 】

アンタゴニストは、 $\text{Ca}^{2+}$  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。

## 【 0 3 5 1 】

【表 18】

例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 $\mu$ M]	B1R 拮抗作用, ラット [10 $\mu$ M]	例	B1R 拮抗作用, ヒト [10 $\mu$ M]	B1R 拮抗作用, ラット [10 $\mu$ M]
1	104,68	106,8	45	69,07	92,41
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
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
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

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

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
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
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
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

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
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のブラジキニン受容体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こす。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。

#### 【 0 3 5 2 】

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 10  
lone, ECM0980D を有する。) 中で 80 cm<sup>2</sup> 容器 (Flaschen) (Nunc; 178905) に 通し (pass agiert) (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。一晚、細胞を 37 及び 5 % CO<sub>2</sub> でインキュベートする。

#### 【 0 3 5 3 】

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 線維芽細胞を一晚 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 15 0 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。 20

#### 【 0 3 5 4 】

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<sup>TM</sup>, 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、一晚 RT で、ついでプレートを動かす (ausk 30  
lopfen)。

ブロッキング: ブ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

ストレプトアビジン (Streptavidin): ストレプトアビジン溶液の塗布: 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 40

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。

結果を下記表に示す：

【 0 3 5 5 】

【 表 1 9 】

	IMR-90 線維芽細胞による IL-6 (pg/ml) の産生		
	TNF $\alpha$ 単独	TNF $\alpha$ + Lys-Des-Arg <sup>9</sup> -BK (1000nM)	TNF $\alpha$ + Lys-Des-Arg <sup>9</sup> -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<sup>9</sup>-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<sup>9</sup>-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ンタゴニスト Lys-Des-Arg<sup>9</sup>-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<sup>9</sup>-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。

【 0 3 5 6 】

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。

【 0 3 5 7 】

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。

【 0 3 5 8 】

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)。

40

【 0 3 5 9 】

2 ~ 3 の例の ED<sub>50</sub>-値を下記表に記載する：

【 0 3 6 0 】

【表 2 0】

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調整する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

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

F I

A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 5  
 C 0 7 D 211/96  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 217/16  
 C 0 7 D 405/12  
 C 0 7 D 217/14  
 C 0 7 D 209/12  
 C 0 7 D 471/04 1 1 3  
 C 0 7 D 471/04 1 1 6  
 C 0 7 D 413/14  
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/551  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/445  
 A 6 1 K 31/472  
 A 6 1 K 31/4025  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 K 31/4985  
 A 6 1 K 31/519  
 C 0 7 D 487/04 1 4 5  
 A 6 1 K 31/517  
 A 6 1 K 31/497  
 C 0 7 D 487/04 1 4 0  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 K 31/506  
 C 0 7 D 417/12  
 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、5 2 0 7 2 アーヘン、ニッツァアレー、3 9

- (72)発明者 ヘース・ザビーネ  
ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 6 アーヘン、キルヒベルク、6 アー
- (72)発明者 ヨストック・ルート  
ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 シュトルベルク、ホステストラーセ、3 5
- (72)発明者 エンゲルス・ミヒャエル  
ベルギー国、2 3 0 0 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、5 2 0 7 4 アーヘン、ヴィルトバッハー・ミューレ、6 5
- (72)発明者 クリストフ・トーマス  
ドイツ連邦共和国、5 2 0 8 0 アーヘン、シルダーストラーセ、4 2
- (72)発明者 シーネ・クラウス  
ドイツ連邦共和国、4 0 2 2 7 デュッセルドルフ、ミンデナー - ストラーセ、1 3
- (72)発明者 ゲルマン・ティーノ  
ドイツ連邦共和国、5 2 0 8 0 アーヘン、リンデンストラーセ、1 1 5
- (72)発明者 ビスターフェルト・エドヴァルト  
オランダ国、6 5 4 6 イックスエル・ニーメーゲン、ロイベンスブレーク、1 8 2 4

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2 0 0 5 - 5 2 2 4 3 7 ( J P , A )  
特開平1 0 - 1 3 0 1 4 4 ( J P , A )  
特表2 0 0 2 - 5 3 7 3 9 2 ( J P , A )  
国際公開第2 0 0 5 / 0 2 8 4 4 0 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 5 / 1 1 3 5 4 2 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 5 / 0 6 8 4 4 8 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 6 / 0 4 8 2 0 9 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 4 / 0 9 2 1 6 4 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 6 / 0 7 1 7 7 5 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 7 / 1 0 1 0 0 7 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D 2 0 7 / 4 8  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )