

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6923112号
(P6923112)

(45) 発行日 令和3年8月18日 (2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年8月2日 (2021.8.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 311/18 (2006.01)

C O 7 C 311/18 C S P

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

C O 7 D 211/28 (2006.01)

C O 7 D 211/28

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/18

請求項の数 15 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-71729 (P2017-71729)
 (22) 出願日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (65) 公開番号 特開2018-172330 (P2018-172330A)
 (43) 公開日 平成30年11月8日 (2018.11.8)
 審査請求日 令和1年12月17日 (2019.12.17)

(73) 特許権者 504173471
 国立大学法人北海道大学
 北海道札幌市北区北8条西5丁目
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (72) 発明者 ▲高▼田 礼人
 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大
 学法人北海道大学内
 (72) 発明者 堺谷 政弘
 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大
 学法人北海道大学内
 (72) 発明者 古山 若呼
 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大
 学法人北海道大学内

最終頁に続く

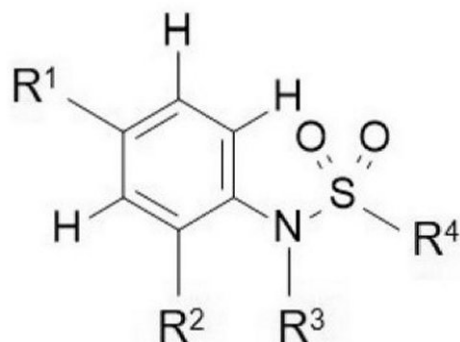
(54) 【発明の名称】 フィロウイルスの細胞侵入阻害活性を有するピアリールスルフォンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】

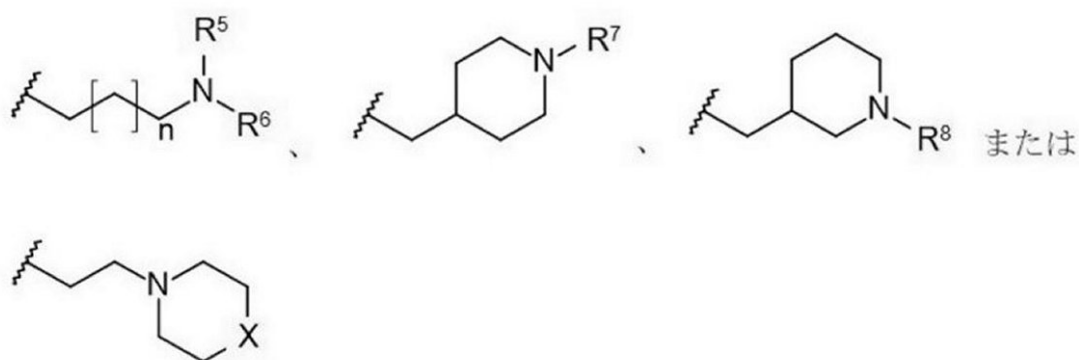


(I)

式中、

R¹ は、H、F、AlkまたはOAlkであり、R² は、NO₂、AlkまたはArであり、R³ は、

【化 2】



10

であり、

ここで、

n は、0 ~ 5 のいずれかであり、

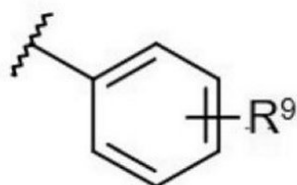
$R^5 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、H、AlkまたはCOOAlkであり、

X は、 CH_2 またはOである、

R^4 は、

【化 3】

20



またはナフチル基であり、ここで、

R^9 は、H、F、AlkまたはOAlkである、

ここで、

Alkは、それぞれ独立して、炭素数が1 ~ 10の直鎖状または分枝状のアルキル基であり、

30

Arは、それぞれ独立して、任意にFによって置換されていてもよいアリール基である、
で表される化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

【請求項 2】

n が0または1である、請求項1に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

【請求項 3】

Alkが、炭素数が1 ~ 4の直鎖状または分枝状のアルキル基である、請求項1または2に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

40

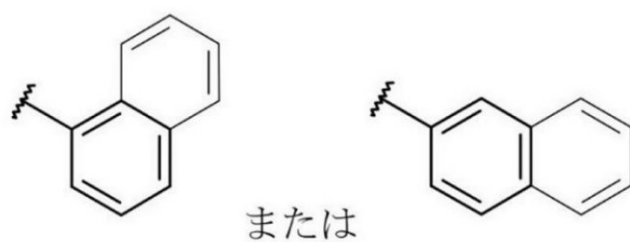
【請求項 4】

Arが、Fによって置換されたアリール基である、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

【請求項 5】

R^4 が、フェニル基、フッ化フェニル基、メチル基もしくはメトキシ基によって置換されたフェニル基、

【化 4】



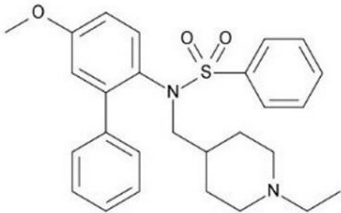
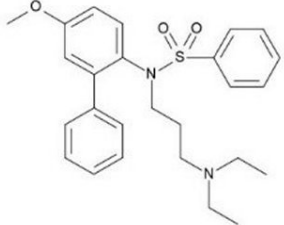
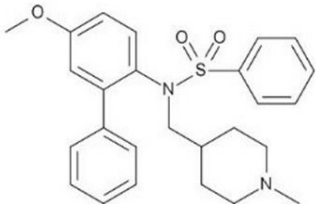
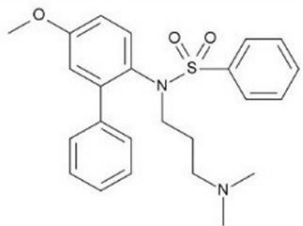
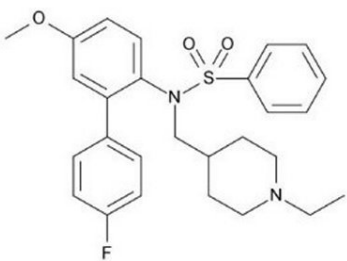
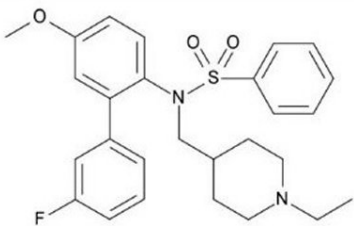
である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

10

【請求項 6】

以下の化学構造式：

【表 1 - 1】

番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-51	N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-54	N-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	

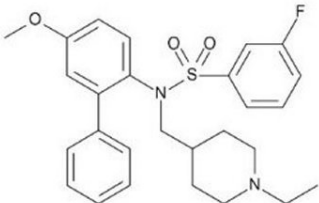
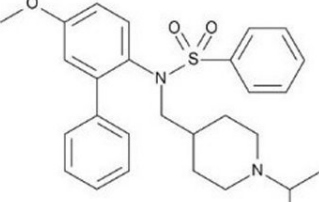
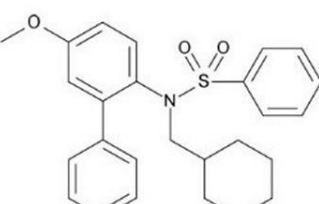
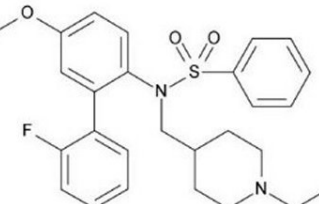
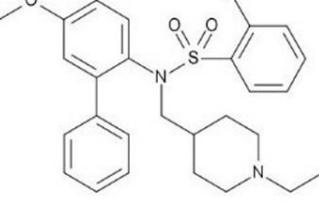
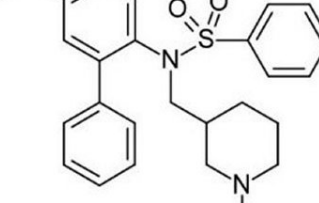
10

20

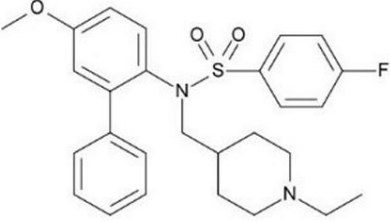
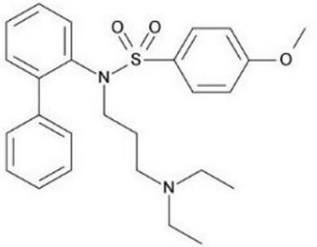
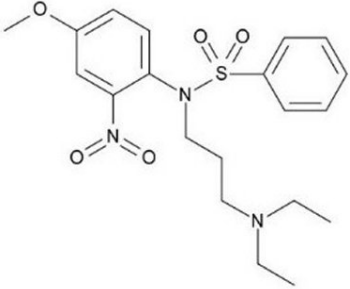
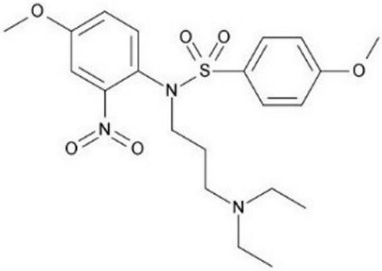
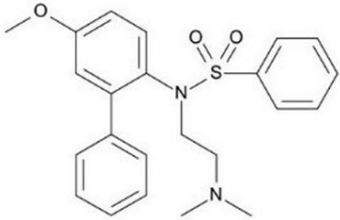
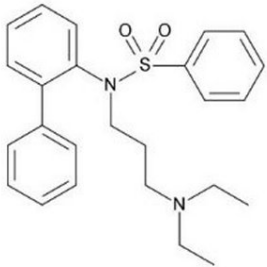
30

40

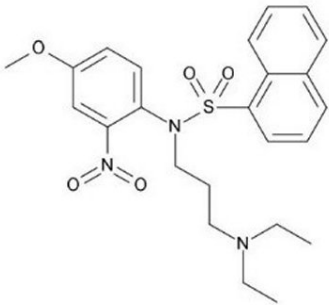
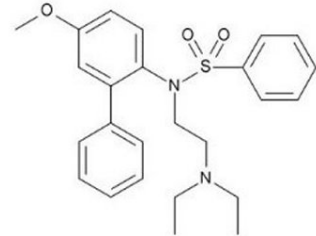
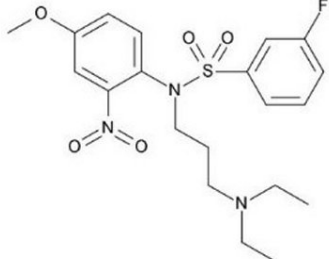
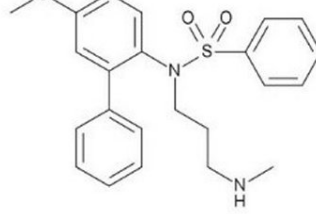
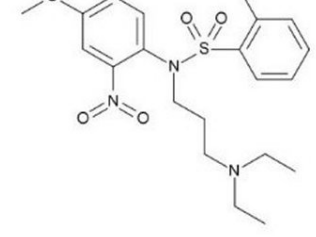
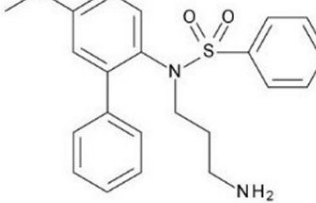
【表 1 - 2】

4-63	3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-36	N-[1-イソプロピル-4-ピペリジル]メチル-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-25	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		20
4-57	N-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-66	2-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-42	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		40

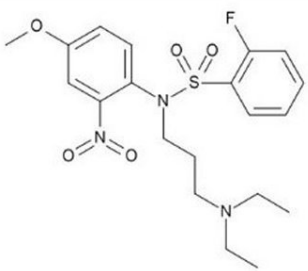
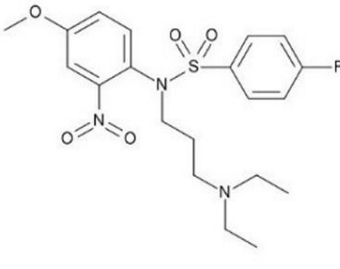
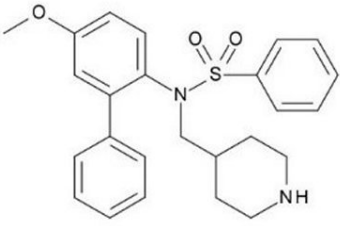
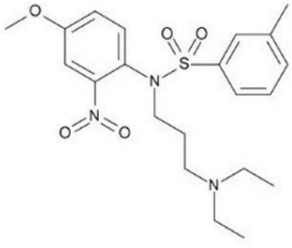
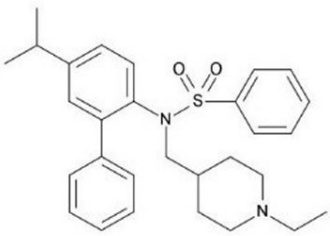
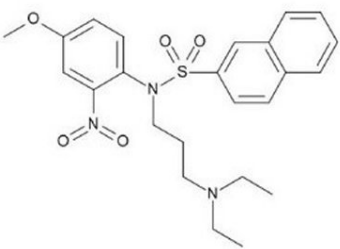
【表 1 - 3】

4-60	4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-14	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-1	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-11	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-33	N-[3-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-8	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

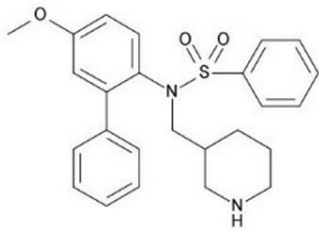
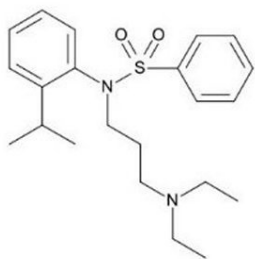
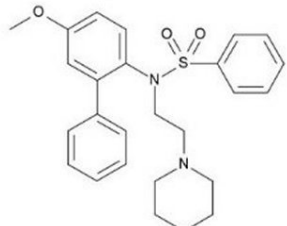
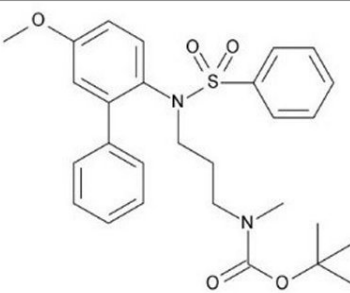
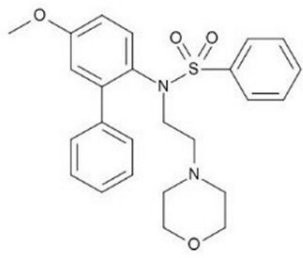
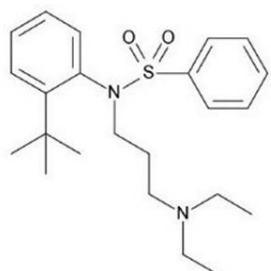
【表 1 - 4】

4-9	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		10
4-28	N-[3-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-4	3-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-30	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]ベンゼンスルホンアミド		30
4-7	2-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		40
4-32	N-(3-アミノプロピル)-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		

【表 1 - 5】

4-5	2-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-3	4-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-19	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-(4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-6	3-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-45	N-(4-イソプロピル-2-フェニルフェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-10	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-2-スルホンアミド		40

【表 1 - 6】

4-23	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(3-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-15	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-イソプロピル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-35	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]ベンゼンスルホンアミド		20
4-29	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]-N-メチルカルバメート		30
4-34	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(2-モルフォリノエチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-16	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-t-ブチル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

【表 1 - 7】

4-31	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]カルバメート	
4-22	t-ブチル-3-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	
4-39	N-(4-エトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-13	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド	
4-18	t-ブチル-4-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	
4-2	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド	

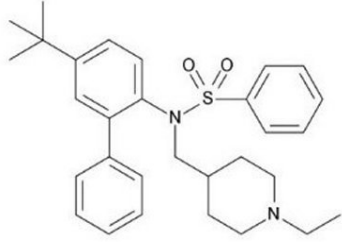
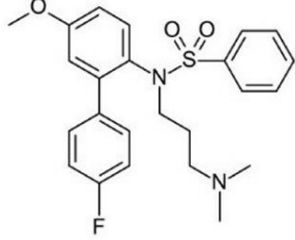
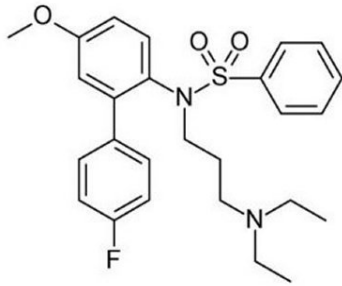
10

20

30

40

【表 1 - 8】

4-48	N- (4-tert-ブチル-2-フェニル-フェニル) -N- (1-エチル-4-ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド	
4-67	N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -N- [2- (4-フルオロフェニル) -4-メトキシフェニル] ベンゼンスルホンアミド	
4-68	N- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -N- [2- (4-フルオロフェニル) -4-メトキシフェニル] ベンゼンスルホンアミド	

で表される、請求項 1 に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

ウイルス性感染症の予防および / または治療のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ウイルス性感染症が、急性ウイルス感染症である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

急性ウイルス感染症が、エボラ出血熱である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ウイルスが、フィロウイルスである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

フィロウイルスが、エボラウイルスである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、抗ウイルス剤。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、ウイルスの細胞侵入阻害剤。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬

10

20

30

40

50

学的に許容可能な塩もしくはその水和物を使用して、ウイルスの細胞侵入過程をin vitroで阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フィロウイルスが細胞へ侵入することを阻害する新規な化合物、当該化合物を含む医薬組成物、抗フィロウイルス剤もしくはフィロウイルスの細胞侵入阻害剤、またはフィロウイルスの細胞侵入過程をin vitroで阻害する方法、フィロウイルス感染症の処置方法などに関する。

【背景技術】

10

【0002】

マイナス一本鎖RNAをゲノムとして有するウイルスの一科であるフィロウイルス科には、エボラウイルス属およびマールブルグウイルス属などが含まれ、フィロウイルス科のウイルス（本明細書において「フィロウイルス」とする）は、ヒトまたはサルに急性で致死率の高い感染症を引き起こすことが知られている。フィロウイルスに含まれるエボラウイルス属のウイルス（本明細書において「エボラウイルス」とする）およびマールブルグウイルス属のウイルス（本明細書において「マールブルグウイルス」とする）によって引き起こされる感染症は、それぞれエボラ出血熱およびマールブルグ出血熱として知られている。

【0003】

20

現在、エボラウイルスは系統学的にZaire、Sudan、Tai Forest、BundibugyoおよびRestonの5種が知られ、マールブルグウイルスは1種のみが知られている。エボラ出血熱およびマールブルグ出血熱は、アフリカで散発的な流行を繰り返しており、特に2013～2015年に発生した西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行はZaireが原因であった。また、2014年の過去に類を見ない西アフリカにおける大規模なエボラ出血熱の流行と欧米などへの拡散によって、エボラウイルスの予防薬および治療薬の開発の必要性および緊急性が認識され、その開発が急がれている。しかしながら、現在のところエボラウイルスおよびマールブルグウイルスを含むフィロウイルスに対する有効な予防薬および治療薬は実用化されていない。

【0004】

30

非特許文献1には、未承認薬ながらも種々のモノクローナル抗体のカクテルを用いた抗体医薬が実際にエボラウイルスの感染者に使用された結果、血漿エボラウイルス負荷が経時的に減少したことが記載されている。

非特許文献2には、アフリカにおける臨床試験において、インフルエンザの治療薬として開発された低分子化合物である核酸類似体のFavipiravir（アビガン（登録商標）錠）を実際にエボラウイルスの感染者に使用した結果、十分な治療効果が確認されなかったことが記載されている。

非特許文献3には、新規な合成アデノシン類似体であるBCX4430が、ウイルスのRNAポリメラーゼ機能を阻害することによって、ヒト細胞におけるフィロウイルスの感染を阻害したことが記載されている。

40

非特許文献4には、アデノシン類似体のモノホスホルアミド酸プロドラッグである新規な低分子化合物GS-5734が、エボラウイルスに対して抗ウイルス活性を有することが記載されている。

非特許文献5には、エボラウイルス（Zaire）に対するピラジンカルボキサミド誘導体T-705（Favipiravir）の有効性を評価した結果、細胞において同ウイルスの複製を抑制し、マウスにおいて急速なウイルスクリアランスをもたらしたことが記載されている。

非特許文献6には、エボラウイルスの感染を阻害する2種の新規な侵入阻害剤（MBX2254およびMBX2270）を同定したことが記載されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【 0 0 0 5 】

【非特許文献 1】Lyon GM, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 371(25):2402-2409, 2014

【非特許文献 2】Sissoko D, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.*, 13(3):e1001967, 2016

【非特許文献 3】Warren TK, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature*, 508(7496):402-405, 2014

【非特許文献 4】Warren TK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594):381-385, 2016

【非特許文献 5】Oestereich L, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.*, 105:17-21, 2014

【非特許文献 6】Basu A, et al. Novel small molecule entry inhibitors of Ebola virus. *J. Infect. Dis.*, 212(Suppl 2):S425-S434, 2015

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

本発明は、フィロウイルスが細胞へ侵入することを阻害する新規な化合物、当該化合物を含む医薬組成物、抗フィロウイルス剤もしくはフィロウイルスの細胞侵入阻害剤、またはフィロウイルスの細胞侵入過程を *in vitro* で阻害する方法、フィロウイルス感染症の処置方法などを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

フィロウイルスは、種の間において抗原性が大きく異なることから、非特許文献 1 に記載の抗体を含め、現在までに世界中で作出されたモノクローナル抗体の大半は Zaire に特異的なものであり、他のフィロウイルスに対して有効ではない。また、抗体医薬の開発においては大量生産の限界やコストなどの制約が大きいという問題点がある。一方、Favipiravir はフィロウイルスを含む広範囲の種々の RNA ウイルスに対して有効な RNA ポリメラーゼ阻害剤であることが期待され、エボラウイルスの感染マウスモデルで抗ウイルス効果が確認されたものの、非特許文献 2 に記載のとおり、アフリカにおける臨床試験において十分な抗ウイルス効果が確認されなかった。また、Favipiravir には副作用が確認されており、このため Favipiravir はインフルエンザの治療薬としての使用においてすら制限があることが知られている。

【 0 0 0 8 】

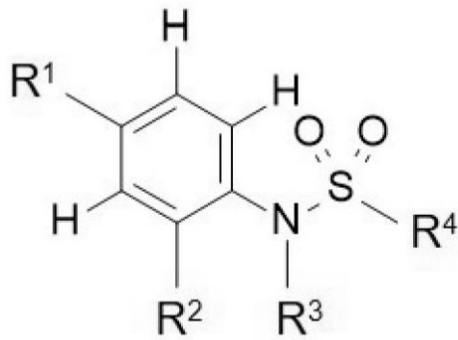
そこで本発明者らは、次世代のフィロウイルスに対する有効な予防薬および治療薬の実用化を目指し、フィロウイルスの細胞侵入メカニズムに着目して研究を続ける中で、ピアリールスルフォンアミド誘導体がフィロウイルスの細胞侵入過程を阻害することを新たに見出した。かかる知見に基づいて鋭意研究を続け、種々のピアリールスルフォンアミド誘導体について構造活性相関を解析し、同化合物の構造を最適化し、さらに研究を続けた結果、本発明を完成させるに至った。

【 0 0 0 9 】

すなわち、本発明は下記に掲げるものに関する：

[1] 式 (I) ；

【化 1】



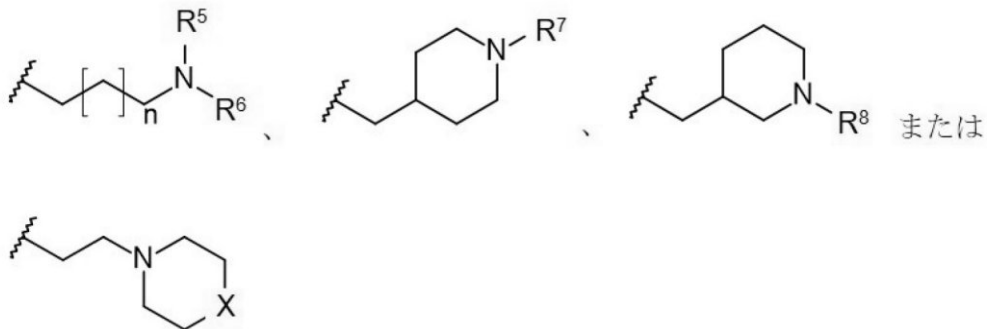
(I)

10

式中、

 R^1 は、H、Hal、AlkまたはOAlkであり、 R^2 は、 NO_2 、AlkまたはArであり、 R^3 は、

【化 2】

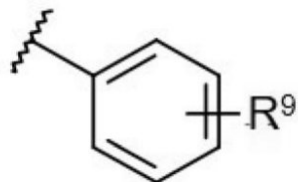


20

であり、ここで、

 n は、0 ~ 5 のいずれかであり、 $R^5 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、H、AlkまたはCOOAlkであり、 X は、 CH_2 またはOである、 R^4 は、

【化 3】



40

またはナフチル基であり、ここで、

 R^9 は、H、Hal、AlkまたはOAlkである、

ここで、

Alk は、それぞれ独立して、炭素数が 1 ~ 10 の直鎖状または分枝状のアルキル基であり、

Hal は、それぞれ独立して、ハロゲンであり、

Ar は、それぞれ独立して、任意に Hal によって置換されていてもよいアリール基である、

で表される化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはは

50

その水和物。

[2] n が 0 または 1 である、[1] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

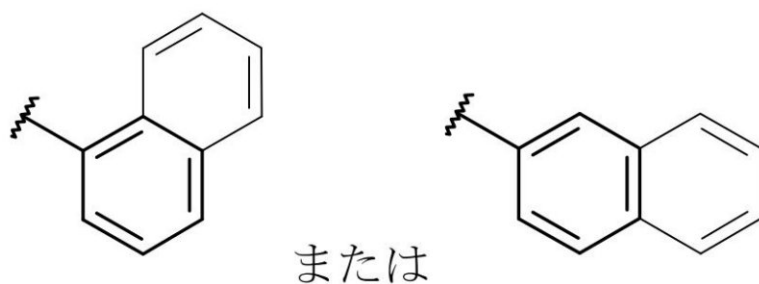
[3] Alk が、炭素数が 1 ~ 4 の直鎖状または分枝状のアルキル基である、[1] または [2] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

[4] Ar が、 Hal によって置換されたアリール基である、[1] ~ [3] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

[5] Hal が F である、[1] ~ [4] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

[6] R^4 が、フェニル基、フッ化フェニル基、メチル基もしくはメトキシ基によって置換されたフェニル基、

【化 4】



である、[1] ~ [5] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

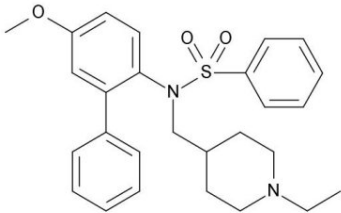
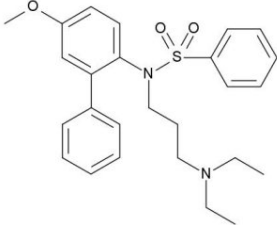
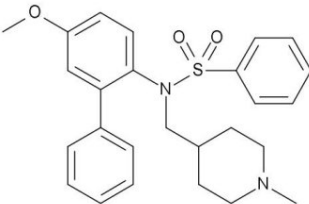
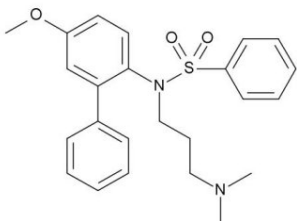
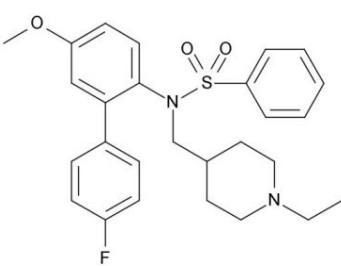
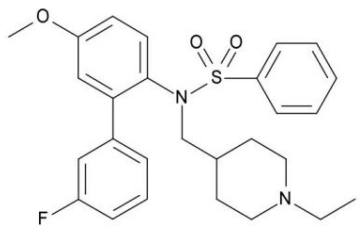
【 0 0 1 0 】

[7] 以下の化学構造式：

10

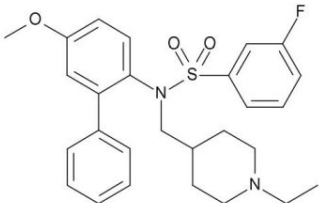
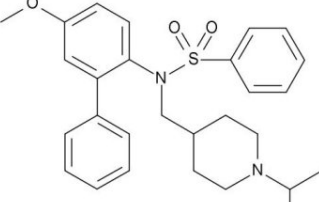
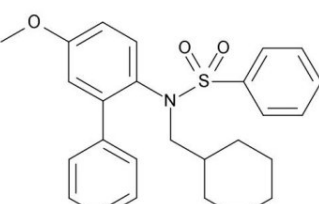
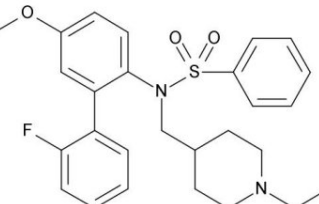
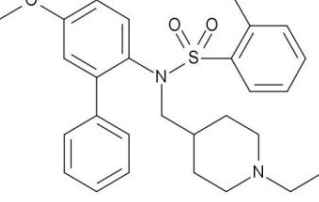
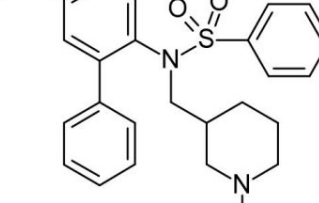
20

【表 1 - 1】

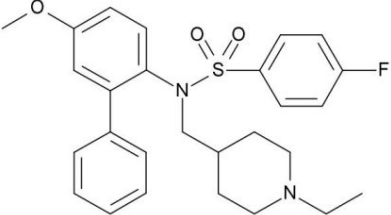
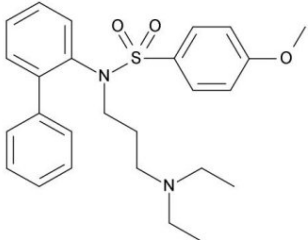
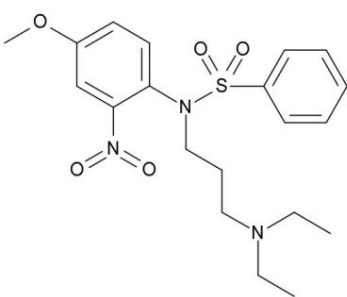
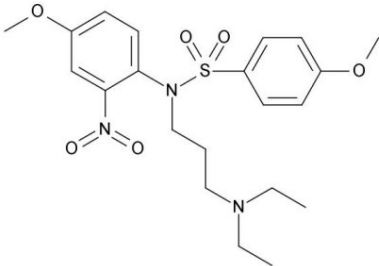
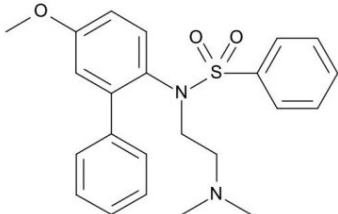
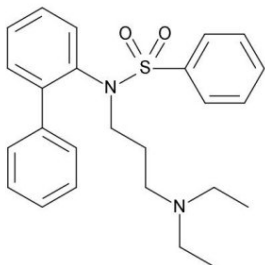
番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-51	N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-54	N-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	

【0011】

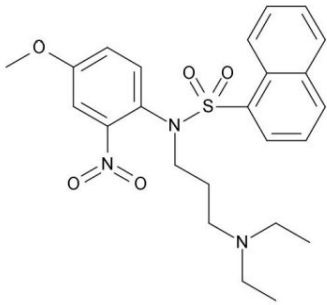
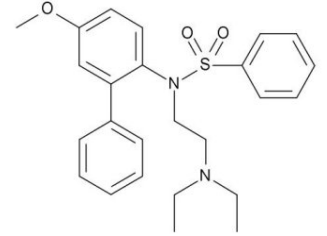
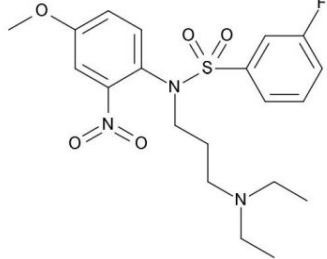
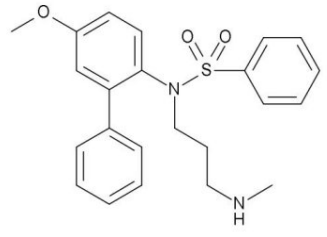
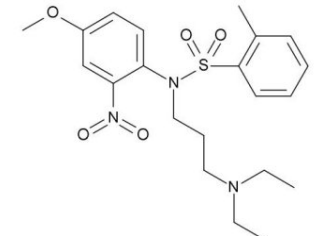
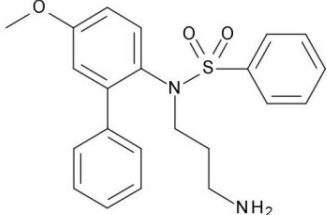
【表 1 - 2】

4-63	3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-36	N-[1-イソプロピル-4-ピペリジル]メチル-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-25	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		20
4-57	N-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-66	2-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-42	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		40

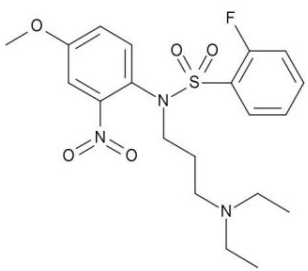
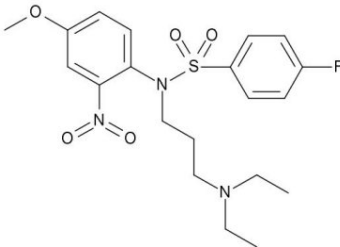
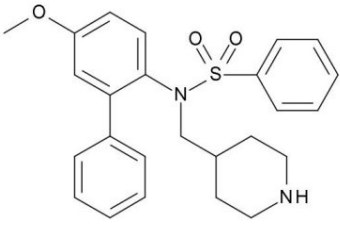
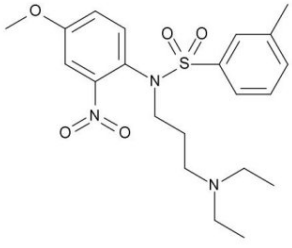
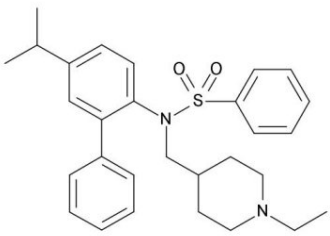
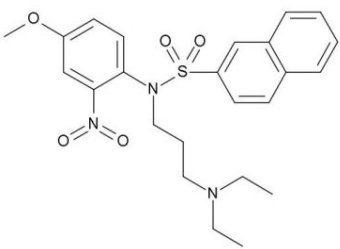
【表 1 - 3】

4-60	4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-14	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-1	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-11	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-33	N-[3-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-8	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

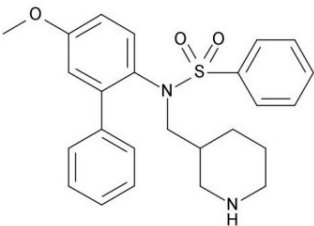
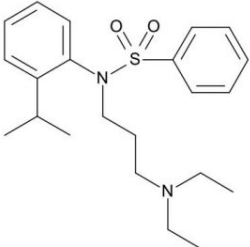
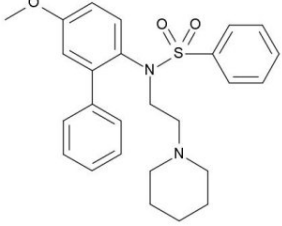
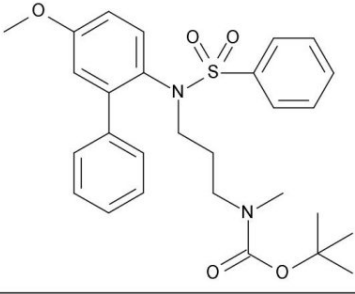
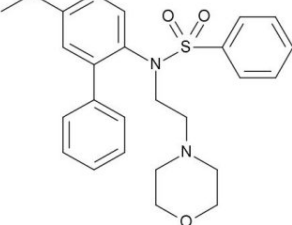
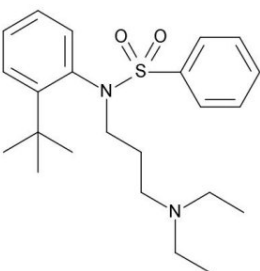
【表 1 - 4】

4-9	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		10
4-28	N-[3-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-4	3-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-30	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]ベンゼンスルホンアミド		30
4-7	2-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		40
4-32	N-(3-アミノプロピル)-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		

【表 1 - 5】

4-5	2-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-3	4-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-19	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-(4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-6	3-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-45	N-(4-イソプロピル-2-フェニルフェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-10	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-2-スルホンアミド		40

【表 1 - 6】

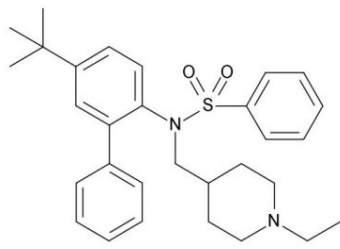
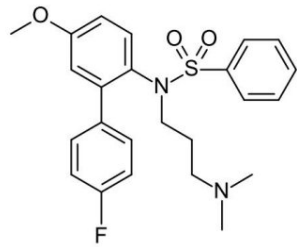
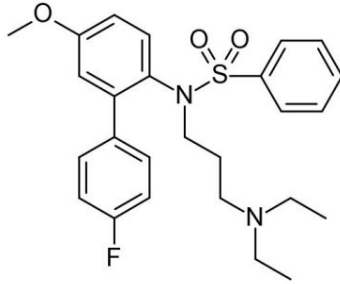
4-23	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(3-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-15	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-イソプロピル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-35	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]ベンゼンスルホンアミド		20
4-29	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]-N-メチルカルバメート		30
4-34	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(2-モルフォリノエチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-16	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-t-ブチル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

【0016】

【表 1 - 7】

4-31	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]カルバメート		
4-22	t-ブチル-3-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート		10
4-39	N-(4-エトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド		20
4-13	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		30
4-18	t-ブチル-4-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート		
4-2	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

【表 1 - 8】

4-48	N-(4-tert-ブチル-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-67	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	
4-68	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	

10

20

で表される、[1] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物。

【 0 0 1 8 】

30

[8] [1] ~ [7] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、医薬組成物。

[9] ウイルス性感染症の予防および/または治療のための、[8] の医薬組成物。

[1 0] ウイルス性感染症が、急性ウイルス感染症である、[9] の医薬組成物。

[1 1] 急性ウイルス性感染症が、エボラ出血熱である、[1 0] の医薬組成物。

[1 2] ウイルスが、フィロウイルスである、[9] の医薬組成物。

[1 3] フィロウイルスが、エボラウイルスである、[1 2] の医薬組成物。

[1 4] [1] ~ [7] のいずれか一項に記載の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、抗ウイルス剤。

40

[1 5] [1] ~ [7] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を含む、ウイルスの細胞侵入阻害剤。

[1 6] [1] ~ [7] の化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物を使用して、ウイルスの細胞侵入過程をin vitroで阻害する方法。

【発明の効果】

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物により、エボラウイルスおよびマールブルグウイルスを含むフィロウイルスの細胞への侵入を阻害することができ、それによって細胞におけるフィロウイルスの複製を阻害することができる。また、本発明の化合物によるフィロウイルスの細胞への侵

50

入阻害効果はフィロウイルスに特異的であり、その毒性も低いことから、極めて高い選択性でフィロウイルスに関連する感染症、例えば、エボラ出血熱およびマールブルグ出血熱の予防および治療に用いることができる。また本発明の化合物は、フィロウイルスであればその種に関係なく細胞への侵入を阻害することができ、そのためフィロウイルス用の抗ウイルス剤として汎用的に用いることができる。さらに、本発明の化合物はピアリールスルフォンアミド誘導体であり、低分子化合物にあたることから、抗体医薬などと比較して低コストで工業生産することができ、フィロウイルスに関連する感染症の主たる流行地域であるアフリカ諸国を含む国内外の市場に安価に供給することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】図 1 は、フィロウイルスの細胞侵入阻害活性を測定することができる、水泡性口炎ウイルス（VSV）シュードタイプシステムの模式図を示す。

【図 2】図 2 - 1 ~ 2 - 5 は、本発明の種々の化合物（4 - 1、4 - 17、4 - 20、4 - 21 および 4 - 27）による種々のエボラウイルス（Zaire, Sudan, Bundibugyo, Taï Forest および Reston）およびマールブルグウイルス（Angola）の細胞侵入阻害活性の測定結果を示す。上段は各化合物濃度における同化合物のそれぞれの阻害活性（3 回のアッセイで得られた値の平均値）を、下段は同阻害活性をグラフとしてプロットしたものを示す（エラーバーは標準偏差を示す）。阻害活性は、同化合物を添加しないコントロールによって得られた値に対する相対値（%）として示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

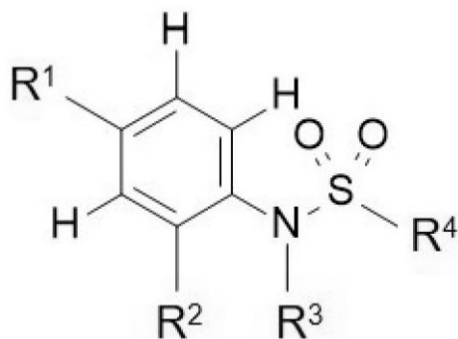
以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において別様に定義されない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、当業者が通常理解しているものと同じ意味を有する。本明細書中で参照するすべての特許、出願、公開された出願および他の出版物は、その全体を参照により本明細書に援用する。また本明細書において参照された出版物と本明細書の記載に矛盾が生じた場合は、本明細書の記載が優先されるものとする。

< 1 > 本発明の化合物

本発明は一側面において、以下の式（I）

【化 5】



(I)

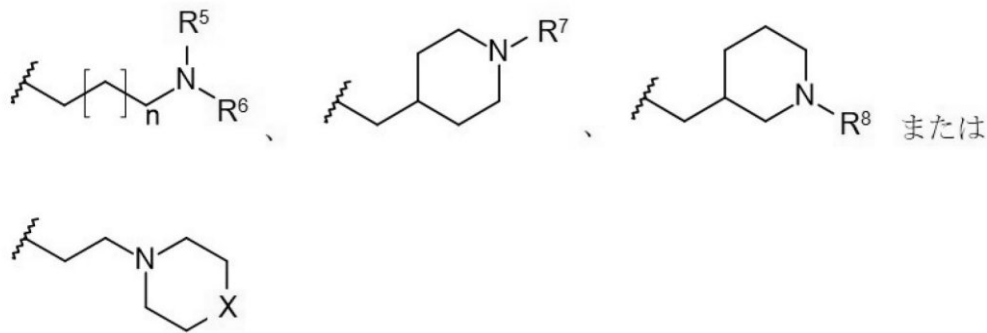
式中、

R¹ は、H、Hal、Alk または OAlk であり、

R² は、NO₂、Alk または Ar であり、

R³ は、

【化 6】



10

であり、

ここで、

n は、0 ~ 5 のいずれかであり、

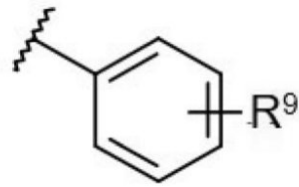
$R^5 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、H、AlkまたはCOOAlkであり、

X は、 CH_2 またはOである、

R^4 は、

【化 7】

20



またはナフチル基であり、ここで、

R^9 は、H、Hal、AlkまたはOAlkである、

で表される化合物もしくはその水和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその水和物に関する。

30

【0022】

「Alk」は、炭素数1 ~ 10の直鎖状または分枝状のアルキル基を表し、好ましくは炭素数1 ~ 4の直鎖状または分枝状のアルキル基を表す。具体的には、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基などが挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基などが挙げられる。

「OAlk」は、酸素に炭素数1 ~ 10の直鎖状および分枝状のアルキル基が結合したアルコキシ基を表し、好ましくは炭素数1 ~ 4の直鎖状および分枝状のアルコキシ基を表す。具体的には、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

40

「COOAlk」は、エステルに炭素数1 ~ 10の直鎖状および分枝状のアルキルが結合したアルコシカルボニル基を表し、好ましくは炭素数1 ~ 4の直鎖状および分枝状のアルコシカルボニル基を表す。具体的には、例えばメトシカルボニル基、エトシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などが挙げられ、好ましくは*t*-ブトキシカルボニル基である。

「Hal」は、F、Cl、Br、Iなどのハロゲンを意味する。好ましいハロゲンはFである。

「Ar」は、任意の置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。好ましい置換基

50

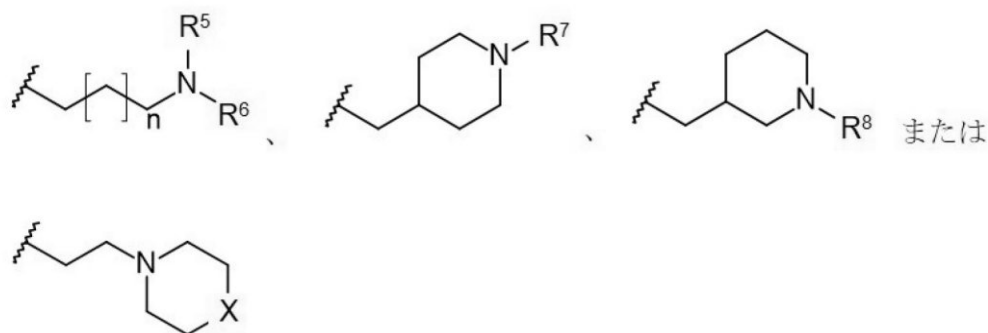
はHalである。本願発明において「アリール」または「アリール基」とは、芳香族炭化水素から誘導された、単環、縮合環または単環が単結合で結合した多環式の環などの芳香環基を指し、好ましくはフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

R^1 は、H、Hal、AlkまたはOAlkであり、好ましくはAlkまたはOAlkである。ある態様において、 R^1 は、好ましくは、H、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基、メトキシ基またはエトキシ基である。

R^2 は、 NO_2 、AlkまたはArであり、好ましくはArである。ある態様において、 R^2 は、好ましくは、 NO_2 、イソプロピル基、t-ブチル基、アリール基またはフッ化アリール基である。

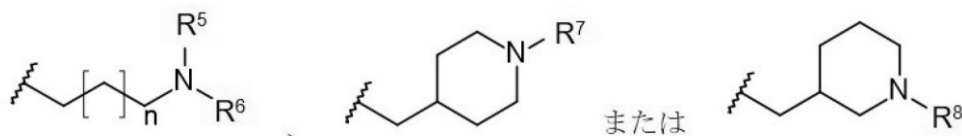
R^3 は、

【化8】



であり、好ましくは

【化9】



である。

n は、0 ~ 5 のいずれかであり、好ましくは0または1である。

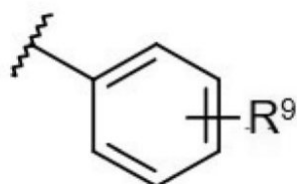
NR^5R^6 は、好ましくは NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCOO$ -t-ブチルまたは NCH_3COO -t-ブチルである。

$R^5 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、H、Alkまたは $COOAlk$ であり、好ましくはAlkである。ある態様において、 $R^5 \sim R^8$ は、好ましくは、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基または COO -t-ブチルである。

Y は、 CH_2 またはOであり、好ましくは CH_2 である。

R^4 は、

【化10】



またはナフチル基であり、好ましくは

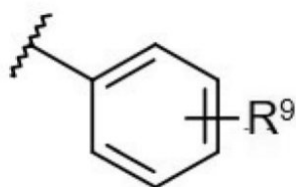
10

20

30

40

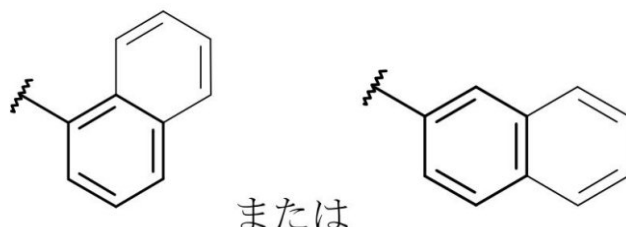
【化 1 1】



である。

ある態様において、 R^4 は、好ましくは、フェニル基、フッ化フェニル基、メチル基もしくはメトキシ基によって置換されたフェニル、

【化 1 2】



である。

R^9 は、H、Hal、AlkまたはOAlkであり、好ましくはHまたはHalであり、より好ましくはHまたはFである。ある態様において、 R^9 は、好ましくは、H、F、メチル基またはメトキシ基である。

【0023】

上記各置換基に係る好ましい態様をそれぞれ組み合わせることにより、本発明の化合物の特に好ましい態様とすることができる。

【0024】

式(I)で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0025】

本発明の化合物は、上述のとおり、フィロウイルスに関連する感染症の予防および治療に用いることができるものである。したがって、式(I)で表される化合物もしくはその溶媒和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその溶媒和物もまた本発明に包含される。本明細書において、「本発明の化合物」という場合、別段の記載のない限り、式(I)で表される化合物のみならず、その溶媒和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその溶媒和物もまた包含するものと解される。

【0026】

式(I)で表される化合物の薬学的に許容可能な塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、例えば当該化合物と医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させるな

ど、当該技術分野において公知の方法により製造することができる。

【0027】

本発明の化合物が遊離体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

【0028】

また、本発明の化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物の遊離体に常法に従って変換することができる。

【0029】

本発明の化合物には、式(I)で表される化合物のすべての同位体が包含される。本発明の化合物の同位体は、少なくとも1つの原子が、原子番号(陽子数)が同じで質量数(陽子と中性子の数の和)が異なる原子で置換されたものである。本発明の化合物に含まれる同位体を有する原子の例としては、H、C、N、O、P、S、F、Clなどが挙げられ、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 等が含まれる。特に、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F のような、放射能や陽電子を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際有用である。

【0030】

安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

また、本発明の化合物には、当該技術分野において知られたプロドラッグの形態も包含される。ここで、本発明の化合物の「プロドラッグ」とは、投与後に、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式(I)の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩に変換される、式(I)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(I)の化合物に変換されて存在するものである。

【0031】

当該技術分野において知られたプロドラッグとしては、例えば、特定のpHになった時、あるいは酵素の作用によって所望の薬物形態に変化するものなどが挙げられる。典型的なプロドラッグは、生体内で遊離酸を生成する化合物であり、例えば生体内で加水分解されて遊離酸を生成する加水分解性のエステル残基を有する化合物である。そのような加水分解性のエステル残基は、これらに限定されないが、例えば、カルボキシル基中の遊離水素が、C1～C4アルキル基、C2～C7アルカノイルオキシメチル基、C4～C9の1-(アルカノイルオキシ)エチル基、C5～C10の1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル基、C3～C6のアルコキシカルボニルオキシメチル基、C4～C7の1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、C5～C8の1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、C3～C9のN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、C4～C10の1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル基、3-フタリジル基、4-クロトノラクトニル基、-ブチロラクトン-4-イル基、ジ-N,N-(C₁₋₂)アルキルアミノ(C₂₋₃)アルキル基(例えばN,N-ジメチルアミノエチル基)、カルバモイル-(C₁₋₂)アルキル基、N,N-ジ(C₁₋₂)アルキルカルバモイル-(C₁₋₂)アルキル基、ピペリジノ(C₂₋₃)アルキル基、ピロリジノ(C₂₋₃)アルキル基、またはモルホリノ(C₂₋₃)アルキル基で置換されているカルボキシル部分を有する残基を含む。

下表に記載の化合物は、本発明者らにより、その細胞侵入阻害活性が実際に示された化合物である。したがって、本発明の化合物のうち好ましい化合物として、下表に記載の化合物群が挙げられる。

【0032】

10

20

30

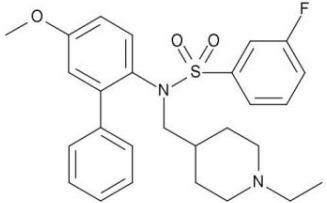
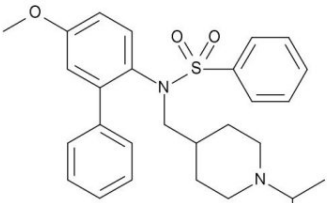
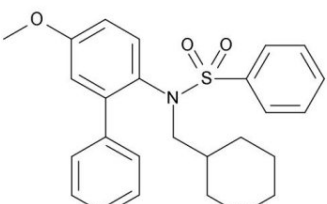
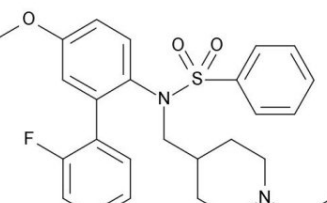
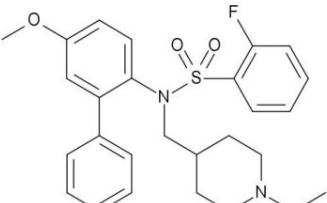
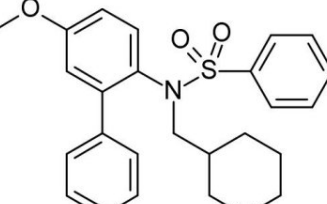
40

【表 2 - 1】

番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-51	N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-54	N-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	

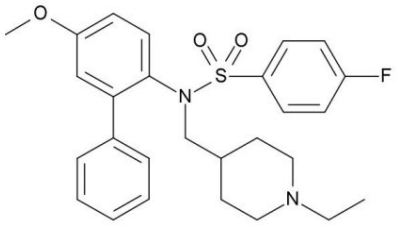
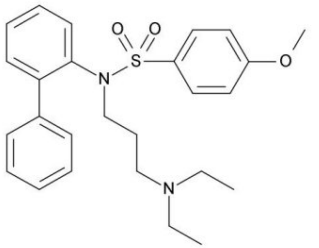
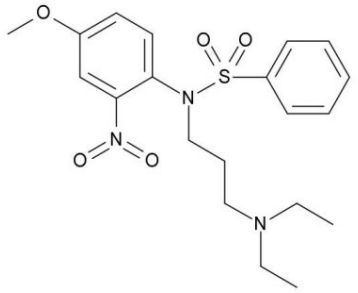
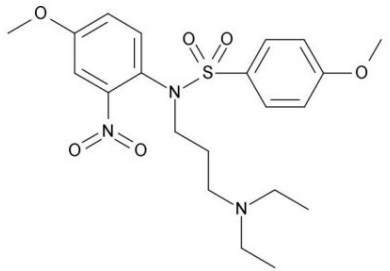
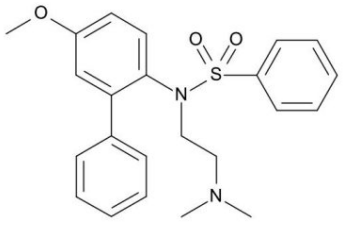
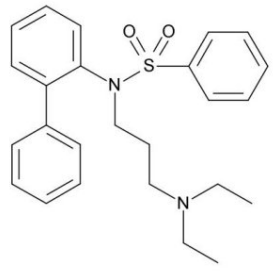
【0033】

【表 2 - 2】

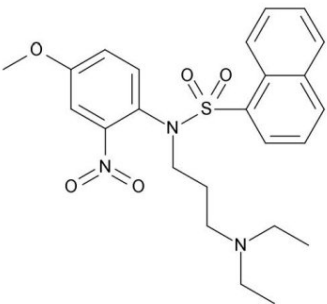
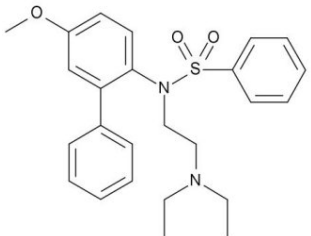
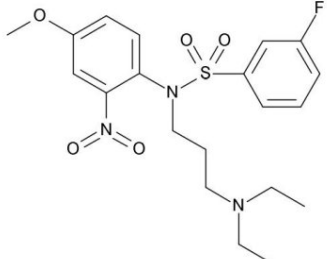
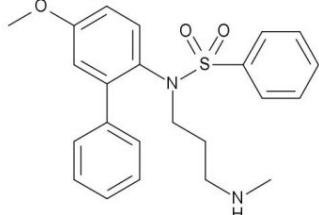
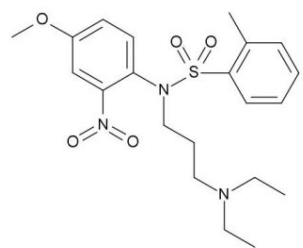
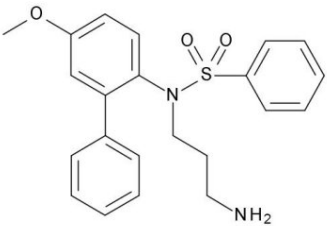
4-63	3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-36	N-[1-イソプロピル-4-ピペリジル]メチル-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-25	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		20
4-57	N-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-66	2-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-42	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		40

【0034】

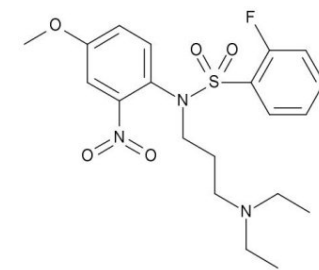
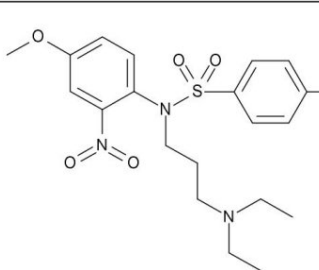
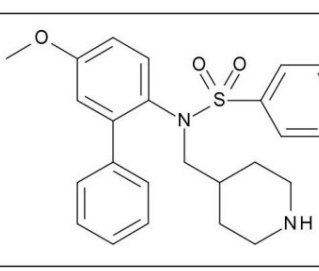
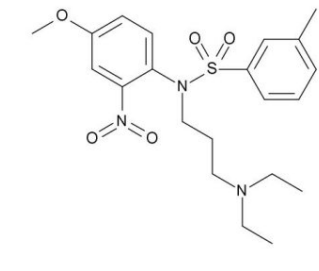
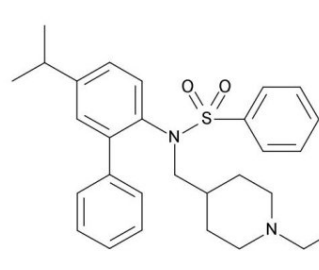
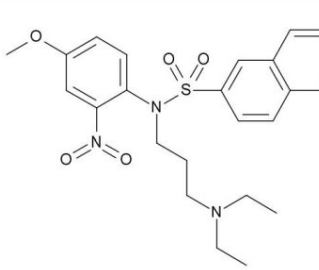
【表 2 - 3】

4-60	4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-14	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-1	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-11	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-33	N-[3-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-8	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

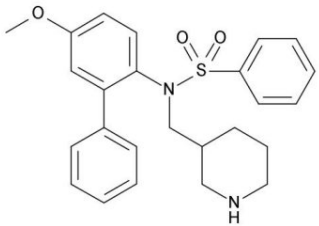
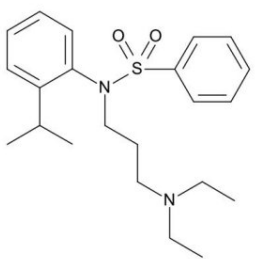
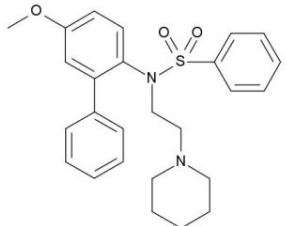
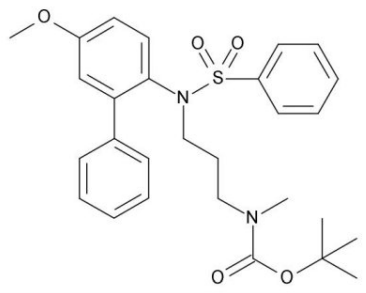
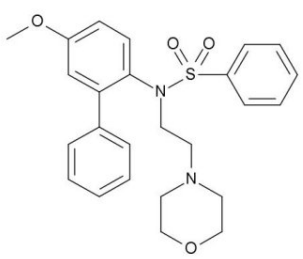
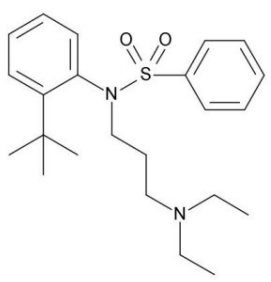
【表 2 - 4】

4-9	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		10
4-28	N-[3-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-4	3-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-30	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]ベンゼンスルホンアミド		30
4-7	2-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		40
4-32	N-(3-アミノプロピル)-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド		

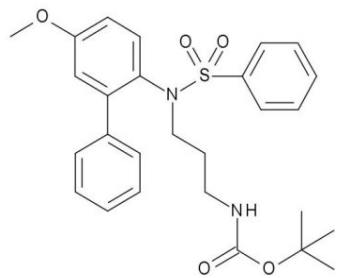
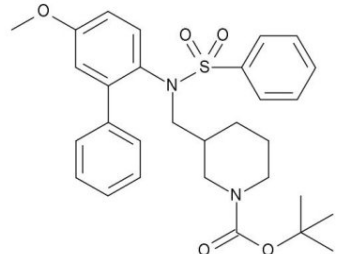
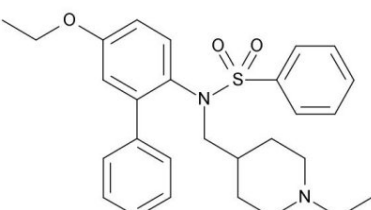
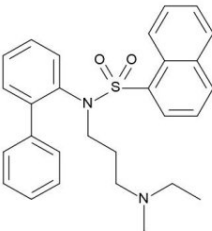
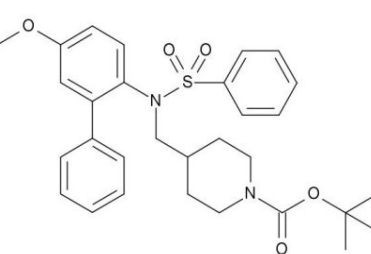
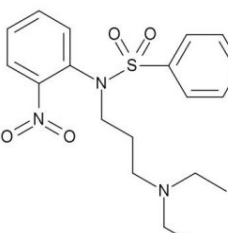
【表 2 - 5】

4-5	2-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		
4-3	4-フルオロ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-19	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-(4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-6	3-メチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-45	N-(4-イソプロピル-2-フェニルフェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-10	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン-2-スルホンアミド		40

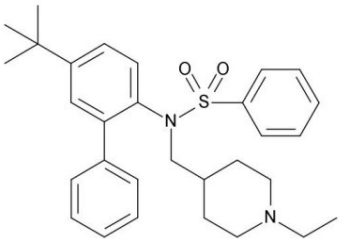
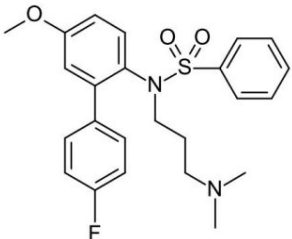
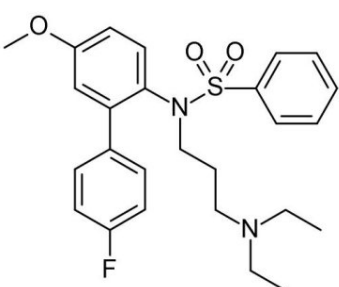
【表 2 - 6】

4-23	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(3-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-15	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-イソプロピル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-35	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]ベンゼンスルホンアミド		20
4-29	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]-N-メチルカルバメート		30
4-34	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(2-モルフォリノエチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-16	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-t-ブチル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

【表 2 - 7】

4-31	t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]カルバメート		
4-22	t-ブチル-3-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート		10
4-39	N-(4-エトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド		20
4-13	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		30
4-18	t-ブチル-4-[[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート		
4-2	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		40

【表 2 - 8】

4-48	N-(4-tert-ブチル-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-67	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	
4-68	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	

10

20

【0040】

本発明の特に好ましい化合物としては、下表に記載の化合物群が挙げられる。

【表 3 - 1】

番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-51	N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシ-フェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-54	N-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メトキシ-フェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	

10

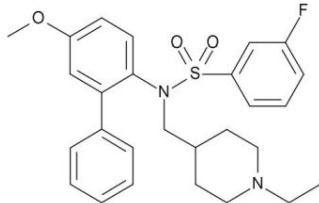
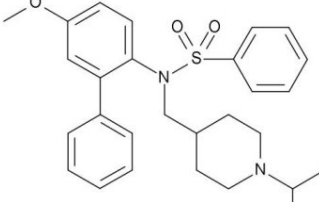
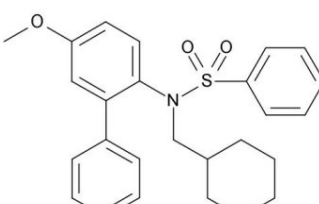
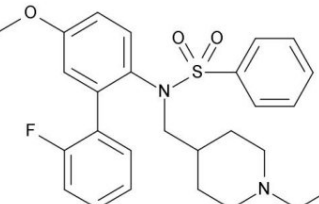
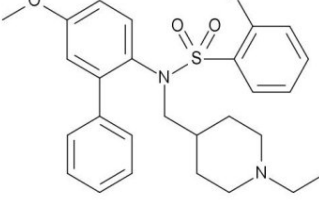
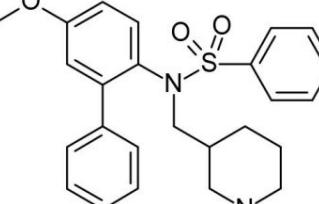
20

30

40

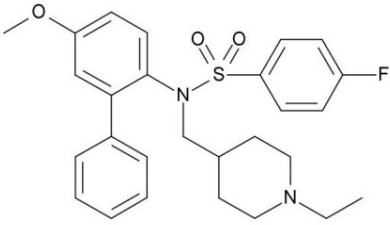
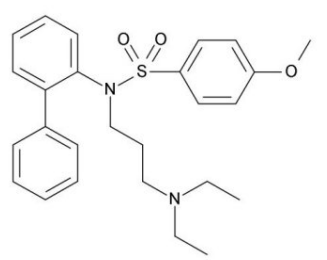
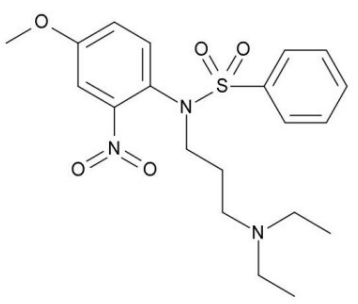
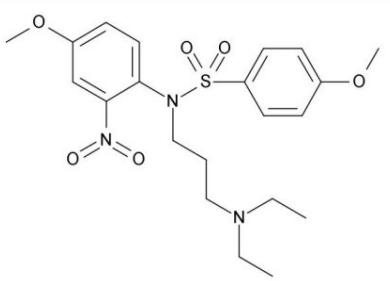
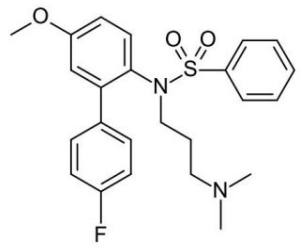
【0041】

【表 3 - 2】

4-63	3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-36	N-[1-イソプロピル-4-ピペリジル]メチル-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-25	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		20
4-57	N-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-66	2-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-42	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-3-ピペリジル]メチルベンゼンスルホンアミド		40

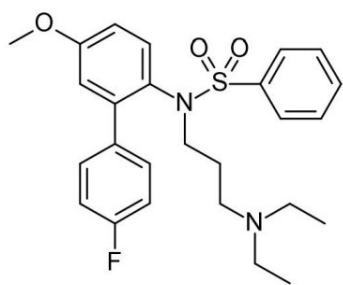
【0042】

【表 3 - 3】

4-60	4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド		
4-14	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド		10
4-1	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		20
4-11	4-メトキシ-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		30
4-67	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド		40

【0043】

【表 3 - 4】

4-68	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	
------	--	--

10

【0044】

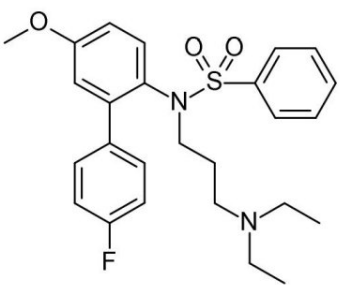
本発明のさらに好ましい化合物としては、下表に記載の化合物群が挙げられる。

【表 4 - 1】

番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-51	N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-67	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	

【0045】

【表 4 - 2】

4-68	N- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -N- [2- (4-フルオロフェニル) -4-メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド	
------	--	--

10

【0046】

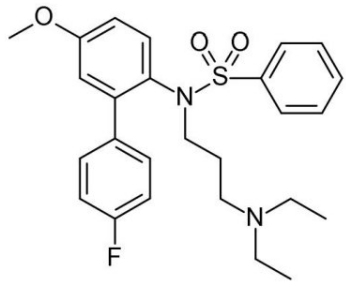
ある態様において、本発明の化合物としては、好ましくは下表に記載の化合物群が挙げられる。

【表 5 - 1】

番号	名称	化学構造式
4-21	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-エチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-17	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-20	N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)-N-[1-メチル-4-ピペリジル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-27	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-フェニルフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-1	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	
4-67	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	

【0047】

【表 5 - 2】

4-68	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシフェニル]ベンゼンスルホンアミド	
------	--	--

10

【0048】

< 代表的製造方法 >

本発明の化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。

以下の反応工程を表す式中、 $R^1 \sim R^4$ は式(I)において定義されたとおりである。

以下の反応式において使用するその他の略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。

20

また以下の一般的合成法および実施例において汎用される略号、化学式に対応する試薬や溶媒の名称を以下に記す。

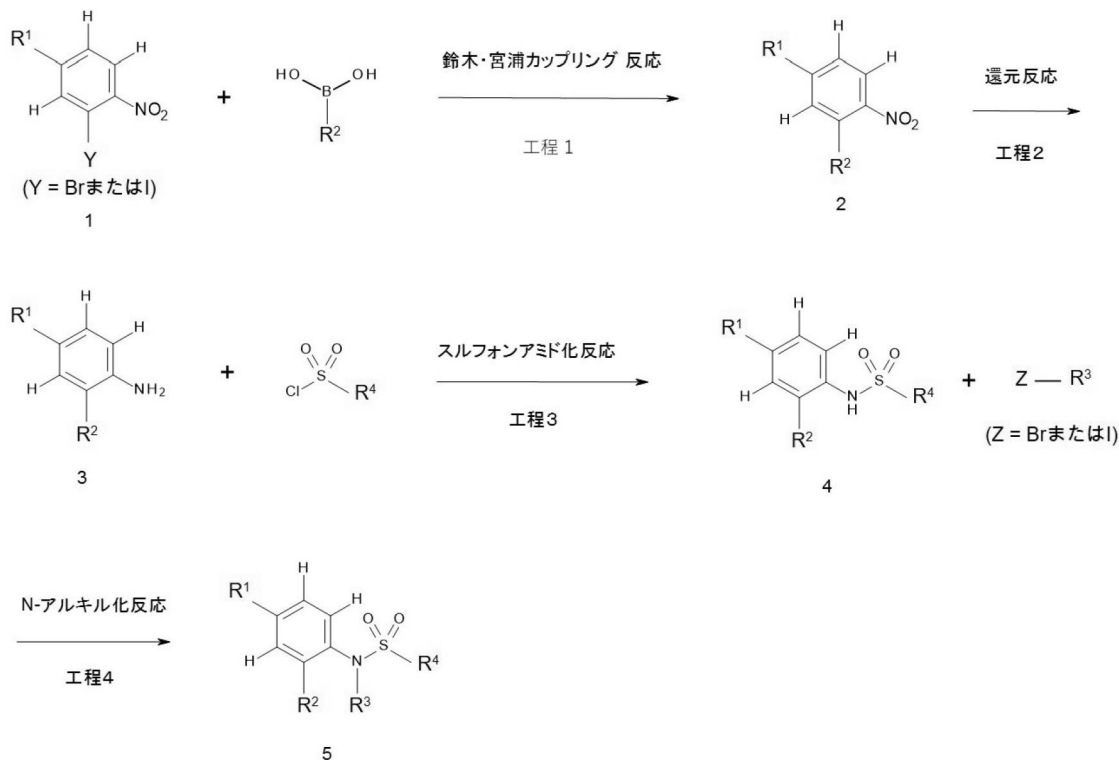
EtOAc	酢酸エチル
MeI	ヨウ化メチル
EtI	ヨウ化エチル
i-PrI	ヨウ化イソプロピル
MeOH	メタノール
NaH	水素化ナトリウム
TEA	トリエチルアミン
DMAp	N,N-ジメチル-4-アミノピリジン
THF	テトラヒドロフラン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド

30

【0049】

本発明の化合物を以下のスキームに従って製造することができる。

【化 1 3】



10

20

【 0 0 5 0 】

[工程 1]

工程 1 は鈴木宮浦カップリング反応である。

当工程は、添加剤の存在下で、パラジウム触媒またはニッケル触媒と塩基などの求核種の作用により、アリールボロン酸とハロゲン化アリールとをクロスカップリングさせて非対称ビアリール（ビフェニル誘導体）を得る化学反応である。かかる反応は当該技術分野においてよく知られており、当業者であれば、例えば Miyaura, N.; Suzuki, A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 866. に記載の方法などを参考に実施可能である。

30

【 0 0 5 1 】

基質としては、ハロゲン化アリールが使用できる。

有機ボウ素化合物としては有機ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロボロン酸、有機環状トリオールボレート、ボロン酸 1, 8 - ジアミノナフタレンが使用できる。好ましくは水や空気などに対して比較的安定で、取り扱いが容易である有機ボロン酸であり、例えば、アリールボロン酸である。

【 0 0 5 2 】

パラジウム触媒としては、当該技術分野において通常用いられるパラジウム触媒を用いることができ、これに限定するものではないが、例えば $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)_2$ 、 $Pd(NO_3)_2$ 、 $PdCl_2CH_3CN$ 、 $PdCl_2(PhCN)_2$ 、 $Pd(acac)_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd[P(t-Bu)_2(4-(Me_2N)-Ph)]_2Cl_2$ 、 $Pd_2(-Allyl)_2Cl_2$ などが使用できる。好ましくは $Pd(OAc)_2$ である。

40

【 0 0 5 3 】

ニッケル触媒としては、当該技術分野において通常用いられるニッケル触媒を用いることができ、これに限定するものではないが、例えば $Ni(COD)_2$ などが使用できる。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、ある

50

いは t -BuOK、 t -BuONa、ピリジン、TEA、DIPEA、LDA、LiHMDS、 n -BuLi 等の有機塩基が挙げられる、好ましくは炭酸ナトリウムである。

溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド、水、メタノール、エタノール、プロパノール、キシレン、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、2-ブタノン、ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸エチル、またはそれらの混合溶媒が使用できる。

添加剤としては、ヨウ化銅、テトラブチルアンモニウムヨードが使用できる。

反応温度は室温から溶媒沸点、さらにはマイクロウェーブ合成装置を用いることで 300 までの反応温度が適応できる。好ましくはマイクロウェーブ合成装置使用下で 120 ~ 180 、反応時間は 10 分である。

反応終了後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水などで洗浄し、硫酸ナトリウムなどの乾燥剤で乾燥させる。乾燥剤を除去後、減圧濃縮などにより溶媒を除去して粗生成物を得る。

得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製し、減圧下乾燥してピフェニル誘導体を得ることができ、これを次の工程に用いる。

【0054】

[工程2]

工程2はニトロ基のアミンへの接触還元反応である。

当工程では、ニッケル触媒やパラジウム触媒などの水素化触媒の存在下において、ニトロ基を有する芳香族化合物(工程1で得られたピフェニル誘導体)と水素源となる還元剤とを反応させることにより、化合物中のニトロ基をアミノ基へと還元する。

反応に用いる水素化触媒としては、例えば、5%パラジウム炭素または10%パラジウム炭素などのパラジウム触媒や、ニッケル触媒を使用することができ、好ましくは10%パラジウム炭素である。

一般的なニトロ基還元条件では、水素源として水素ガスを用いることが多いが、当工程では、水素源として1,4-シクロヘキサジエンを用いて反応させることも可能である。したがって水素源として水素ガスまたは1,4-シクロヘキサジエンが使用でき、好ましくは1,4-シクロヘキサジエンであり、例えばBioorganic and medicinal chemistry letters, 12, 22, 3309-3312; 2002に記載の方法などを参考に実施可能である。その使用に際しては10等量を使用する。

溶媒としては例えばメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒が使用でき、好ましくはメタノールである。

反応温度は室温から溶媒沸点、さらにはマイクロウェーブ合成装置を用いることで300までの反応条件を上げることができ、好ましくはマイクロウェーブ合成装置使用下で120 ~ 140 、反応時間は10分である。

精製は、反応終了後、パラジウム炭素をろ過により除去し、反応溶液を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧下乾燥して得られるアニリン誘導体を次の工程に用いる。

【0055】

[工程3]

工程3は、工程2で得られたアニリン誘導体と塩化スルフリルとの反応によるスルフォンアミド化工程である。

当工程では、工程2で得られたアニリン誘導体と塩化スルフリルをピリジン溶媒存在下で反応させることにより、スルフォンアミド化された誘導体の合成が可能である。

反応温度は室温から溶媒沸点、さらにはマイクロウェーブ合成装置を用いることで300までの反応温度を上げることができ、好ましくはマイクロウェーブ照射下120 ~ 180 、反応時間10分である。

反応終了後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、有機層を1N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムなどの乾燥剤で乾燥させる。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧

10

20

30

40

50

下乾燥して得られるスルホンアミド化された誘導体を次の工程に用いる。

【0056】

[工程4]

スルホンアミドのアミノ基へのアルキル化工程である。

当工程は、工程3で得られたスルホンアミド化された誘導体におけるスルホンアミド化された誘導体を塩基存在下でアルキル化剤と反応させることで実施可能である。

アルキル化剤としては、 R^3I または R^3Br （式中、 R^3 は上記式(I)中の R^3 と同じ）が使用できる。

用い得る塩基としては、当該技術分野において知られた塩基であれば特に限定されず、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいは $t-BuOK$ 、 $t-BuONa$ 、ピリジン、TEA、DIEA、LDA、LiHMDS、 $n-BuLi$ 等の有機塩基などが挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウムである。

用い得る溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばトルエン、キシレン、 n -ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、ジクロロメタン、四塩化炭素、THF、ジオキサン、アセトニトリルなど、およびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはDMFである。

【0057】

反応温度は室温から溶媒沸点、さらにはマイクロウェーブ合成装置を用いることで300までの反応温度を上げることができ、好ましくはマイクロウェーブ照射下120～180、反応時間10分である。

反応終了後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムなどの乾燥剤で乾燥させる。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧下乾燥して目的物である本発明の化合物を得ることができる。

【0058】

<原料化合物の合成>

本発明の化合物の原料化合物は、市販されている化合物を購入あるいは公知の方法を用いて合成することにより容易に入手できる。

以上、本発明に係る式(I)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

【0059】

<2>本発明の医薬組成物

本発明の化合物は、上述のとおり、ウイルス、特にフィロウィルスの細胞への侵入を阻害することができるため、本発明の化合物は、ウイルスの感染に起因する疾患の予防および/または処置に好適に用いることができる。したがって本発明は一側面において、本発明の化合物もしくはその溶媒和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその溶媒和物を含む医薬組成物に関する。とくに本発明の化合物は、ウイルス、特にフィロウィルスの細胞への侵入阻害において顕著に低い IC_{50} 値を有するものであり、一部の化合物については、その心毒性の低さや生体内における代謝安定性の高さなどの点においても、医薬組成物の有効成分として好適な性質を有することが本発明者らにより見出されたものである。

【0060】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、薬学的に許容可能な担体をさらに含んでもよい。本明細書において、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、一種以上の適合性の固体または液体の賦形希釈剤またはカプセル化材料であって、フィロウィルス感染症に罹患し得る対象（例えば哺乳動物など）への投与に適したものを意味する。本明細書において、「許容可能な」という用語は、通常の使用条件下で組成物の医薬的な有効性

10

20

30

40

50

を実質的に減少させるような反応をお互いに起こすことがないような方法で、組成物中の成分と対象化合物とが混合され得ることを意味する。薬学的に許容可能な担体は、当然、処置されようとする、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物への投与に適するように、充分に高い純度と充分に低い毒性を有していなければならない。

【0061】

薬学的に許容可能な担体として用いられ得る材料の例としては、乳糖、ブドウ糖、ショ糖などの糖類；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンなどのデンプン類；セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロースなどの誘導体；トラガカントガム粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸やステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、植物油、カカオ油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどの多価アルコール；アルギン酸；T W E E Nのような乳化剤；レシチンのような湿潤剤；着色剤；香料；錠剤化剤（tabletingagent）；安定化剤；抗酸化剤；防腐剤；パイロジェンフリー水；等張塩水溶液；およびリン酸緩衝液などがあげられる。

10

【0062】

本発明の医薬組成物を、ウイルス性感染症の治療剤または予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与および吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。

20

【0063】

その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

【0064】

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

賦形剤としては、これに限定するものではないが、例えば、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

30

【0065】

コーティング剤としては、これに限定するものではないが、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

【0066】

結合剤としては、これに限定するものではないが、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物などを挙げることができる。

【0067】

崩壊剤としては、これに限定するものではないが、例えば前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類などを挙げることができる。

40

【0068】

安定剤としては、これに限定するものではないが、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸などを挙げることができる。

【0069】

50

矯味矯臭剤としては、これに限定するものではないが、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

【 0 0 7 0 】

また、液剤を製造するための溶媒としては、これに限定するものではないが、例えばエタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

界面活性剤または乳化剤としては、これに限定するものではないが、例えば、ポリソルベート 80、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物がウイルス、特にフィロウィルスの細胞への侵入を阻害するメカニズムについては、明確にはわかっていない。理論に拘束されるものではないが、例えばウイルス表面の糖タンパクに作用して、その機能を阻害することなどが考えられる。

【 0 0 7 2 】

本発明の医薬組成物を、ウイルス性感染症の治療剤または予防剤として使用する場合、本発明の化合物またはその塩または溶媒和物の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重 1 k g 当たり好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 0 m g、さらに好ましくは体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 ~ 3 0 0 m g であり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは 1 ~ 8 0 0 m g の範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重 1 k g 当たり好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 0 m g、さらに好ましくは体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 ~ 3 0 0 m g である。これを 1 日 1 回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

本発明の医薬組成物は、ウイルス性感染症の予防および／または治療のためのものであり、好ましくは、急性ウイルス感染症の予防および／または治療のためのものであり、より好ましくは、エボラ出血熱および／またはマールブルグ出血熱の予防および／または治療のためのものであり、さらに好ましくは、エボラ出血熱の予防および／または治療のためのものである。

本発明の医薬組成物は、ウイルス性感染症の予防および／または治療のためのものであり、ここで、好ましくは、ウイルスはフィロウィルスであり、より好ましくは、ウイルスはエボラウィルスまたはマールブルグウィルスであり、さらに好ましくは、ウイルスはエボラウィルスである。

【 0 0 7 3 】

< 3 > 本発明の抗ウイルス剤

本発明の化合物は、上述のとおり、ウイルス、特にフィロウィルスが細胞に侵入するのを阻害することが可能であるため、ウイルスが細胞に感染することができず、結果としてウイルスの増殖を抑制することができる。したがって本発明は一側面において、本発明の化合物もしくはその溶媒和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその溶媒和物を含む抗ウイルス剤に関する。抗ウイルス剤とは、in vitroおよび／またはin vivoでウイルスの増殖を抑制する作用を有するものを意味する。好ましくは、ウイルスはフィロウィルスであり、より好ましくは、ウイルスはエボラウィルスまたはマールブルグウィルスであり、さらに好ましくは、ウイルスはエボラウィルスである。

【 0 0 7 4 】

< 4 > 本発明のウイルスの細胞侵入阻害剤

本発明は一側面において、本発明の化合物もしくはその溶媒和物または当該化合物の薬学的に許容可能な塩もしくはその溶媒和物を含むウイルスの細胞侵入阻害剤に関する。ウイルスの細胞侵入阻害剤とは、in vitroおよび／またはin vivoでウイルスの細胞への侵入を阻害する作用を有するものを意味する。好ましくは、ウイルスはフィロウィルスであり、より好ましくは、ウイルスはエボラウィルスまたはマールブルグウィルスであり、さらに好ましくは、ウイルスはエボラウィルスである。

【 0 0 7 5 】

< 5 > 本発明のウイルスの細胞侵入過程をin vitroで阻害する方法

本発明は一側面において、ウイルスの細胞侵入過程をin vitroで阻害する方法であって、1種または2種以上の本発明の化合物を、ウイルスにin vitroで接触させる工程を含む方法に関する。

【 0 0 7 6 】

< 6 > 本発明のウイルス性感染症を予防および/または治療する方法

本発明は一側面において、対象におけるウイルス性感染症を予防および/または治療する方法であって、1種または2種以上の本発明の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。ウイルス性感染症は、好ましくは急性ウイルス感染症であり、より好ましくはエボラ出血熱および/またはマールブルグ出血熱であり、さらに好ましくは、エボラ出血熱である。本発明の医薬組成物を、ウイルス性感染症の治療剤または予防剤として使用する場合、本発明の化合物の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なり得る。例えば患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重1 kg 当たり好ましくは0.001~1000 mg、さらに好ましくは体重1 kg 当たり0.01~300 mgであり、一日当たりの使用量は、例えば対象がヒトである場合、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは1~800 mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1 kg 当たり好ましくは0.001~1000 mg、さらに好ましくは体重1 kg 当たり0.01~300 mgである。これを1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【実施例】

【 0 0 7 7 】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【 0 0 7 8 】

マイクロウェーブ反応はBiotage社製Initiatorを用い、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロウェーブによる温度上昇を避けるための、反応容器の空気冷却を含む。

【 0 0 7 9 】

合成された化合物の精製にはBiotage社製Isolera Primeを用い、精製用カラムにはBiotage社製SNAPカートリッジを用いた。

【 0 0 8 0 】

質量スペクトルデータはWaters社製SQ Detector2を用いて得た。

【 0 0 8 1 】

NMR解析は、JEOL社製JNM-EC500(500MHz)同社製JNM-ECX400P(400MHz)、あるいはJNM-ECX400(400MHz)を用いて行ない、NMRデータは、ppm(parts per million)()で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

【 0 0 8 2 】

市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは20~30度程度の範囲をいう。すべての非水性反応は窒素あるいはアルゴン雰囲気下で無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。

【 0 0 8 3 】

化合物の調製において、好ましくない副反応が起こる可能性がある際は必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第5版, John Wiley & Sons 2014)に記載の方法により実施した。

【 0 0 8 4 】

[実施例 1]

化合物番号 1 - 1

10

20

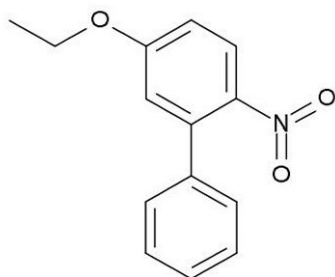
30

40

50

4 - エトキシ - 1 - ニトロ - 2 - フェニルベンゼン

【化 1 4】



10

60%水素化ナトリウム(60mg、1.50mmol)を無水テトラヒドロフラン(1.5mL)に分散させた溶液にエタノール(88μL、1.50mmol)を加え室温にて10分間攪拌を行い、ソディウムエトキシドを生成させた。

既知の方法に従い合成した4-フルオロ-1-ニトロ-2-フェニル-ベンゼン(325mg、1.50mmol)を無水DMF(4.0mL)に溶解させた溶液を滴下し、室温で30分攪拌した。

原料の消失をTLCで確認後、反応液に水(50mL)を注ぎ、酢酸エチル(30mL)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage Ultra 10g、0-10%酢酸エチル/ヘキサン、15カラムボリュームで溶出)で精製することで標題化合物、4-エトキシ-1-ニトロ-2-フェニルベンゼンを黄色油状物(161.6mg、収率44%)として得た。

20

【0085】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

LCMS: m/z244(M+H)⁺、266(M+Na)⁺

【0086】

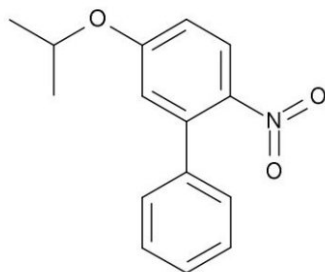
[実施例2]

化合物番号1-2

30

4 - イソプロポキシ - 1 - ニトロ - 2 - フェニルベンゼン

【化 1 5】



40

実施例1と同様の条件で、エタノールの代わりにイソプロパノールを用いることで標題化合物、4-イソプロポキシ-1-ニトロ-2-フェニルベンゼンを淡黄色油状物(46.6mg、20%)として得た。

【0087】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

LCMS: m/z258(M+H)⁺、280(M+Na)⁺

【0088】

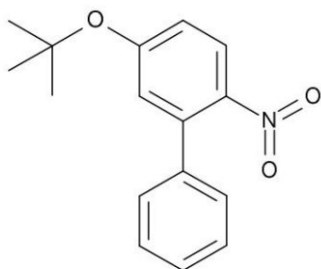
50

[実施例 3]

化合物番号 1 - 3

4 - t - ブトキシ - 1 - ニトロ - 2 - フェニルベンゼン

【化 1 6】



10

実施例 1 と同様の条件で、エタノールの代わりに t - ブタノールを用いることで標題化合物、4 - t - ブトキシ - 1 - ニトロ - 2 - フェニルベンゼンを淡黄色油状物 (20 . 4 mg、16%) として得た。

【 0 0 8 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H) LCMS: m/z294(M+Na)⁺、272(M+H)⁺である。

20

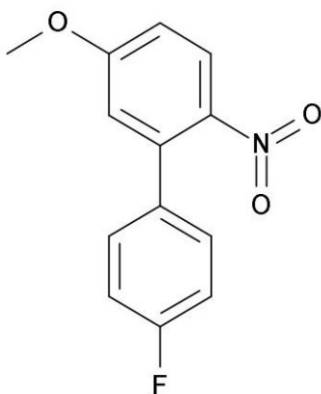
【 0 0 9 0 】

[実施例 4]

化合物番号 1 - 4

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化 1 7】



30

市販の 2 - ヨード - 4 - メトキシニトロベンゼン (279 . 0 mg、1 . 00 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (279 . 8 mg、2 . 00 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (70 . 19 mg、0 . 100 mmol)、炭酸カリウム (276 . 4 mg、2 . 00 mmol)、DMF (15 mL)、水 (3 mL) を B i o t a g e 社製 20 mL スナップキャップ反応バイアルに加えた懸濁液にアルミニウムキャップを装着後、マイクロウェーブ合成装置使用下で 120 度、10 分間過熱、攪拌を行った。

40

室温まで冷却後、反応懸濁液を水 (80 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage KP-SIL 25 g、5 10% 酢酸エチル/ヘキサン、15 カラムボリュームで溶出) で精製することで標題化合物、2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼンを淡黄色油状物 (226 . 2 mg、収率 91%) として得た。

【 0 0 9 1 】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)

LCMS: m/z ピーク検出できず

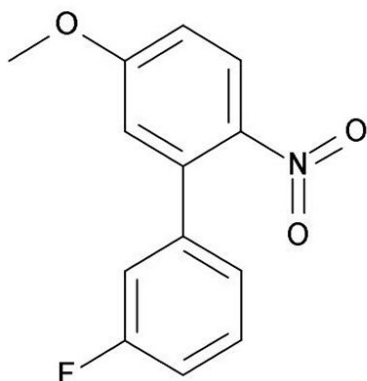
【0092】

[実施例5]

化合物番号1 - 5

2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化18】



10

20

実施例4と同様の条件で、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに3 - フルオロフェニルボロン酸を用いることで標題化合物、2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼンを淡黄色油状物(227.7 mg, 93%)として得た。

【0093】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.96 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)

LCMS: m/z ピーク検出できず

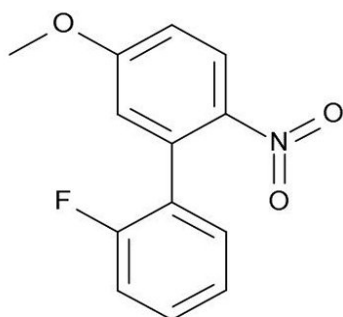
【0094】

[実施例6]

化合物番号1 - 6

2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化19】



40

実施例4と同様の条件で、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに2 - フルオロフェニルボロン酸を用いることで標題化合物、2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼンを淡黄色油状物(223.8 mg, 94%)として得た。

【0095】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)

50

3H)

LCMS: m/z ピーク検出できず

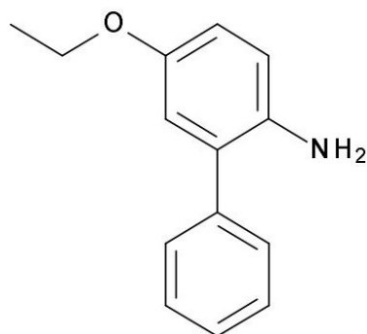
【 0 0 9 6 】

[実施例 7]

化合物番号 2 - 1

4 - エトキシ - 2 - フェニル - アニリン

【 化 2 0 】



10

化合物番号 1 - 1 (3 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 1 , 3 - シクロヘキサジエン (0 . 1 1 2 m l , 1 . 2 0 m m o l) 、 1 0 % パラジウム炭素 (6 m g) 、 メタノール (2 m l) を Biotage 社製 2 0 m l スナップキャップ反応バイアルに加え、アルミニウムキャップを装着後、マイクロウェーブ合成装置使用下で 1 3 0 度、1 0 分間過熱、攪拌を行った。

20

室温まで冷却後、反応懸濁液をろ過し、1 0 % パラジウム炭素を除去した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage ULTRA 1 0 g 、 5 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、1 5 カラムボリュームで溶出) で精製することで標題化合物、4 - エトキシ - 2 - フェニル - アニリンを淡黄色油状物 (1 1 . 5 m g 、収率 6 5 %) として得た。

【 0 0 9 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.48-7.43 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.49 (br s, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

30

LCMS: m/z 214(M+H)⁺

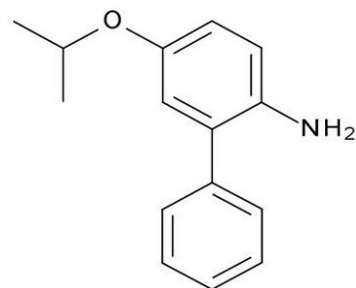
【 0 0 9 8 】

[実施例 8]

化合物番号 2 - 2

4 - イソプロポキシ - 2 - フェニル - アニリン

【 化 2 1 】



40

実施例 7 と同様の条件で、化合物番号 1 - 1 の代わりに化合物番号 1 - 2 を用いることで標題化合物、4 - イソプロポキシ - 2 - フェニル - アニリンを得ようと試みたが分解が優先して起こり標題化合物は得られなかった。

【 0 0 9 9 】

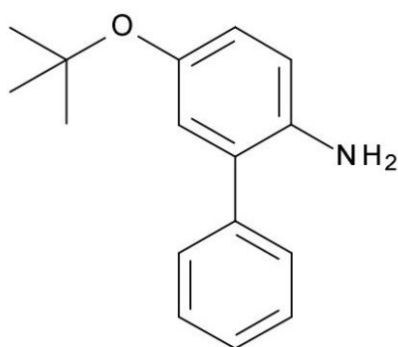
50

[実施例 9]

化合物番号 2 - 3

4 - t - ブトキシ - 2 - フェニル - アニリン

【化 2 2】



10

実施例 7 と同様の条件で、化合物番号 1 - 1 の代わりに化合物番号 1 - 3 を用いることで標題化合物、4 - t - ブトキシ - 2 - フェニル - アニリンを淡黄色油状物 (3 . 8 m g 、 2 1 %) として得た。

【 0 1 0 0 】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : 7.46-7.42 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.6 20
7 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 1.31 (s, 9H)

LCMS: m/z 242(M+H)⁺

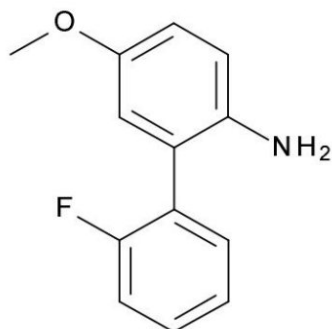
【 0 1 0 1 】

[実施例 1 0]

化合物番号 2 - 4

2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリン

【化 2 3】



30

実施例 7 と同様の条件で、化合物番号 1 - 1 の代わりに化合物番号 1 - 6 を用いることで標題化合物、2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリンを淡黄色油状物 (1 3 5 . 0 m g 、 6 5 %) として得た。

40

【 0 1 0 2 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.39-7.33 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8
Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3
H), 3.42 (br s, 2H)

LCMS: m/z 218(M+H)⁺

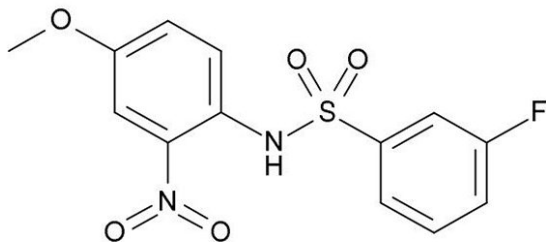
【 0 1 0 3 】

[実施例 1 1]

化合物番号 3 - 1

3 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 2 4】



市販の 4 - メトキシ - 2 - ニトロアニリン (2 0 0 . 0 m g , 1 . 1 8 m m o l) 、 3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライド (0 . 1 9 0 m L 、 1 . 4 2 m m o l) 、 D M A P (1 5 . 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) 、 ピリジン 4 m l を Biotage 社製 2 0 m L スナップキャップ反応バイアルに加え、アルミニウムキャップを装着後、マイクロウェーブ合成装置使用下で 1 6 0 度、2 0 分間過熱、攪拌を行った。

反応懸濁液を 1 N 塩酸 (1 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 0 m L) で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage KP-SIL 2 5 g 、 1 0

2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、1 5 カラムボリュームで溶出) で精製することで標題化合物、3 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルフォンアミドを淡黄色油状物 (1 0 2 . 5 m g 、収率 2 6 %) として得た。

【 0 1 0 4】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : 9.23 (br s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.0$ Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25 (ddd, $J = 8.5$ Hz, 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)

LCMS: m/z 349 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

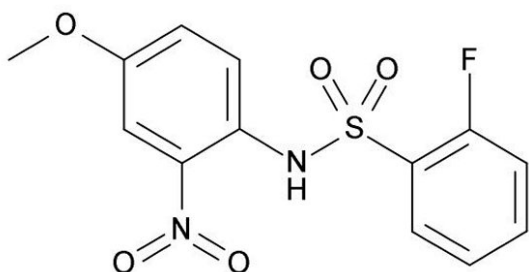
【 0 1 0 5】

[実施例 1 2]

化合物番号 3 - 2

2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルフォンアミド

【化 2 5】



実施例 1 1 と同様の条件で、3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドの代わりに 2 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルフォンアミドを淡黄色油状物 (1 8 0 . 0 m g 、 4 6 %) として得た。

【 0 1 0 6】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : 7.83 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.5$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H)

LCMS: m/z 349($M+Na$)⁺

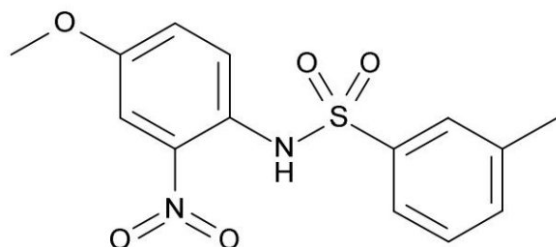
【 0 1 0 7 】

[実施例 1 3]

化合物番号 3 - 3

3 - メチル - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 2 6 】



10

実施例 1 1 と同様の条件で、3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドの代わりに 3 - メチルベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、3 - メチル - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを黄色油状物 (3 2 0 . 5 m g 、 8 3 %) として得た。

【 0 1 0 8 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 9.26 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS: m/z 345($M+Na$)⁺

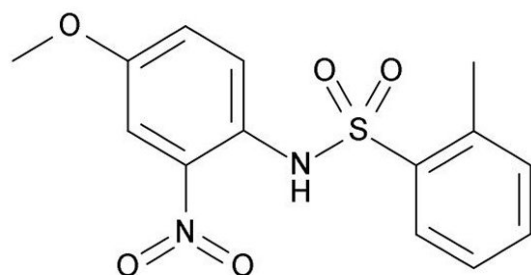
【 0 1 0 9 】

[実施例 1 4]

化合物番号 3 - 4

2 - メチル - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 2 7 】



30

実施例 1 1 と同様の条件で、3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドの代わりに 2 - メチルベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、2 - メチル - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを黄色油状物 (3 7 9 . 4 m g 、 7 8 %) として得た。

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 9.62 (br s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.2 Hz, 3.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) LCMS: m/z 345($M+Na$)⁺

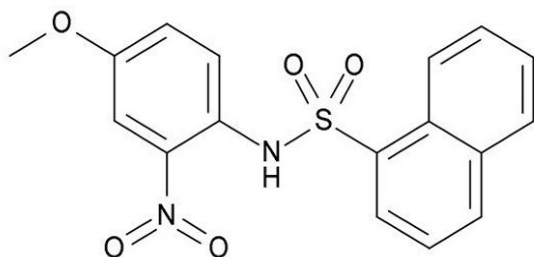
【 実施例 1 5 】

化合物番号 3 - 5

N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ナフタレン - 1 - スルホンアミド

40

【化 2 8】



実施例 11 と同様の条件で、3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドの代わりに 1 - ナフチルスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ナフタレン - 1 - スルホンアミドを橙色粉末 (295.0 mg、69%) として得た。

【0110】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 9.80 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, 7.9 Hz, 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.5 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)

LCMS: m/z 381(M+Na)⁺

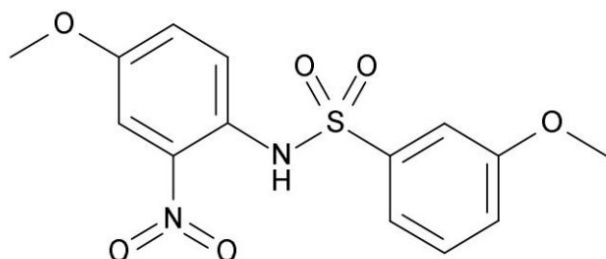
【0111】

[実施例 16]

化合物番号 3 - 6

3 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 2 9】



実施例 11 と同様の条件で、3 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドの代わりに 3 - メトキシベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、3 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色粉末 (362.2 mg、90%) として得た。

【0112】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 9.23 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.2 Hz, 2.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)

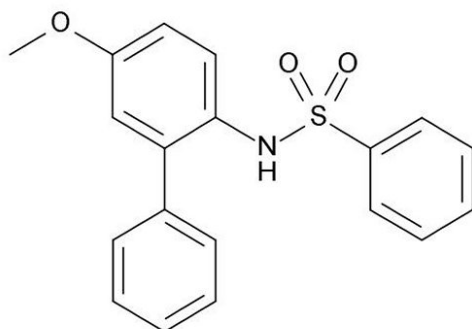
LCMS: m/z 361(M+Na)⁺

[実施例 17]

化合物番号 3 - 7

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 0】



10

実施例 11 と同様の条件で、既知の方法により合成した 4 - エトキシ - 2 - フェニル - アニリンとベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (315.0 mg、92%) として得た。

【 0 1 1 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dddd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.2 Hz, 1.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H)

20

LCMS: m/z 362(M+Na)⁺

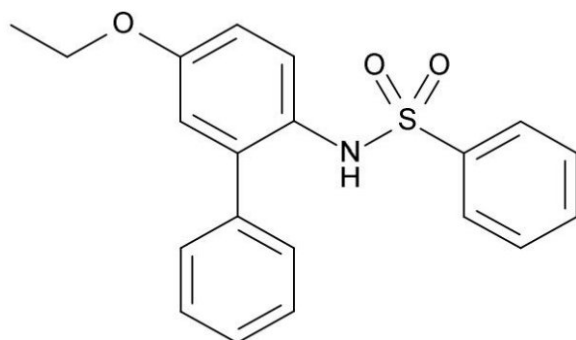
【 0 1 1 4 】

[実施例 18]

化合物番号 3 - 8

N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 1】



30

実施例 11 と同様の条件で、化合物番号 2 - 1 とベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物、N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (227.7 mg、88%) として得た。

40

【 0 1 1 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

LCMS: m/z 729(2M+Na)⁺、376(M+Na)⁺

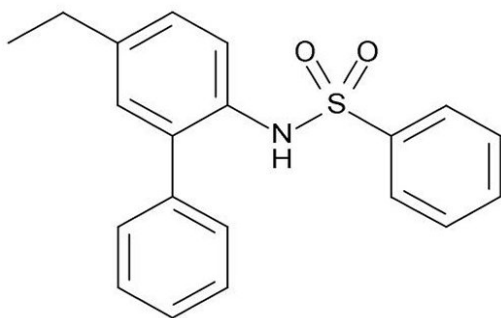
【 0 1 1 6 】

[実施例 19]

化合物番号 3 - 9

50

N - (4 - エチル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド
【化 3 2】



10

実施例 11 と同様の条件で、既知の方法に従い合成した 4 - エチル - 2 - フェニルアニリンを用いることで標題化合物、N - (4 - エチル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (209 . 4 mg、94%) として得た。

【 0 1 1 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.38 (ddd, J = 6.9 Hz, 6.8 Hz, 2.1 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 6.3 Hz, 1.9 Hz, 1.9 Hz, 2H), 6.55 (br s, 1H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

20

LCMS: m/z 697(2M+Na)⁺、360(M+Na)⁺

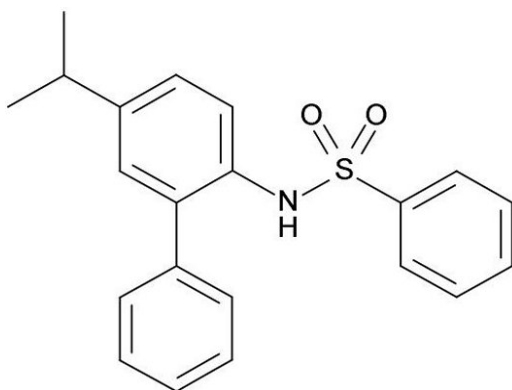
【 0 1 1 8 】

[実施例 20]

化合物番号 3 - 10

N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 3】



30

実施例 11 と同様の条件で、既知の方法に従い合成した 4 - イソプロピル - 2 - フェニルアニリンを用いることで標題化合物、N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (85 . 0 mg、94%) として得た。

40

【 0 1 1 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dddd, J = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 3H), 7.39 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 5.9 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 2H), 6.54 (br s, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

LCMS: m/z 374(M+Na)⁺、352(M+H)⁺、725(2M+Na)⁺

【 0 1 2 0 】

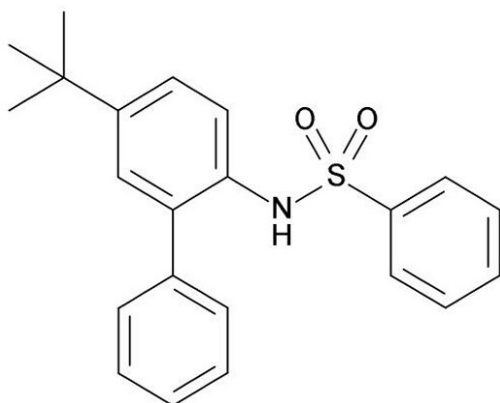
[実施例 21]

50

化合物番号 3 - 1 1

N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 4】



10

実施例 1 1 と同様の条件で、既知の方法に従い合成した 4 - t - ブチル - 2 - フェニル アニリンを用いることで標題化合物、N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (1 7 5 . 0 m g 、 9 0 %) として得た。

【 0 1 2 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.5 Hz, 1.7 Hz, 2H), 6.60 (br s, 1H), 1.30 (s, 9H)

20

LCMS: m/z 753(2M+Na)⁺、388(M+Na)⁺

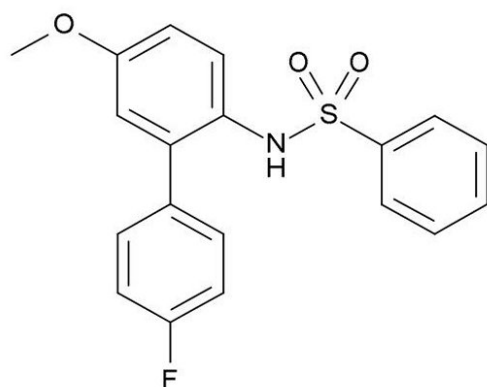
【 0 1 2 2 】

[実施例 2 2]

化合物番号 3 - 1 2

N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミド

【化 3 5】



30

40

実施例 1 1 と同様の条件で、既知の方法に従い合成した 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリンを用いることで標題化合物、N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (1 1 5 . 7 m g 、 8 9 %) として得た。

【 0 1 2 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.38 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 8.6 Hz, 5.2 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)

50

LCMS: m/z ピークなし

【 0 1 2 4 】

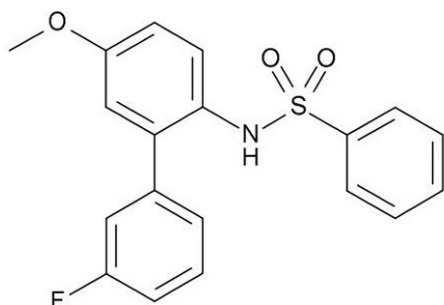
[実施例 2 3]

化合物番号 3 - 1 3

N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

ミド

【 化 3 6 】



10

実施例 1 1 と同様の条件で、既知の方法に従い合成した 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリンを用いることで標題化合物、N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (1 3 3 . 5 m g 、 9 1 %) として得た。

20

【 0 1 2 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.9 Hz, 7.9 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.3 Hz, 8.3 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 6.3 Hz, 2.9 Hz, 2H), 6.32 (br s, 1H), 6.21 (ddd, J = 9.5 Hz, 2.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)

LCMS: m/z ピークなし

【 0 1 2 6 】

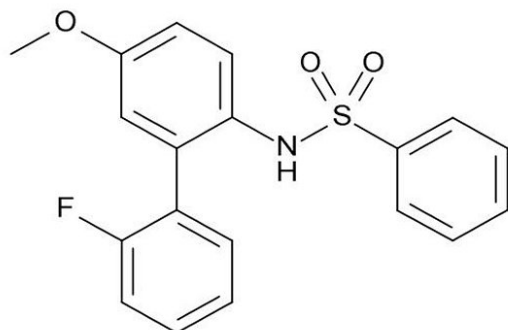
[実施例 2 4]

化合物番号 3 - 1 4

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

ミド

【 化 3 7 】



40

実施例 1 1 と同様の条件で、化合物番号 2 - 4 を用いることで標題化合物、N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (7 8 . 6 m g 、 8 7 %) として得た。

【 0 1 2 7 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 9.2 Hz, 9.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.1 Hz, 2.7 Hz, 1H)

50

), 6.94 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.50 (ddd, $J = 7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)

LCMS: m/z 737($2M+Na$)⁺, 380($M+Na$)⁺

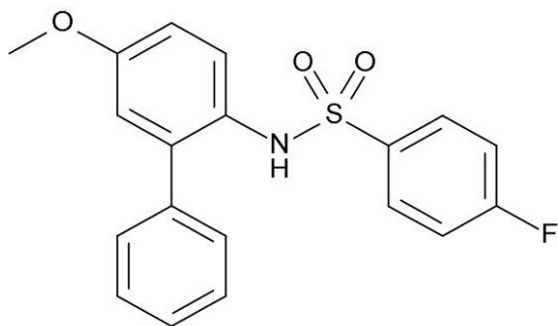
【0128】

[実施例25]

化合物番号3-15

4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド

【化38】



10

実施例11と同様の条件で、既知の合成法に従い合成した4-メトキシ-2-フェニルアニリンおよび4-フルオロベンゼンスルfonyルクロライドを用いることで標題化合物4-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミドを無色油状物(237.4 mg、85%)として得た。

【0129】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.95 (dd, $J = 8.6$ Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H)

LCMS: m/z 380($M+Na$)⁺

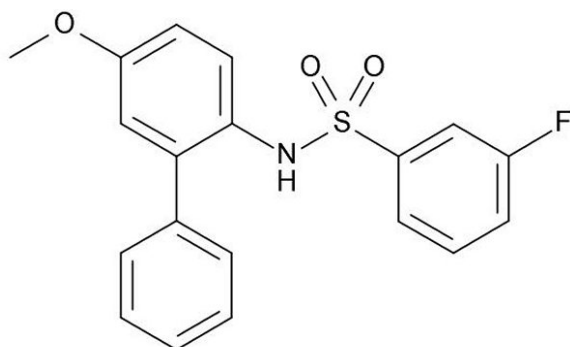
【0130】

[実施例26]

化合物番号3-16

3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミド

【化39】



40

実施例11と同様の条件で、既知の合成法に従い合成した4-メトキシ-2-フェニルアニリンおよび3-フルオロベンゼンスルfonyルクロライドを用いることで標題化合物3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミドを無色油状物(232.3 mg、83%)として得た。

【0131】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23 (ddd,

50

$J = 8.2 \text{ Hz}$, 2.6 Hz , 1.0 Hz , 1H), $7.18 \text{ (dd, } J = 7.6 \text{ Hz, } 1.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.07 \text{ (ddd, } J = 7.6 \text{ Hz, } 2.0 \text{ Hz, } 2.0 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.92 \text{ (dd, } J = 9.0 \text{ Hz, } 2.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.73 \text{ (dd, } J = 7.9 \text{ Hz, } 1.6 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $6.64 \text{ (d, } J = 2.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.51 \text{ (br s, } 1\text{H})$, $3.80 \text{ (s, } 3\text{H})$
 LCMS: m/z 380($M+Na$)⁺

【 0 1 3 2 】

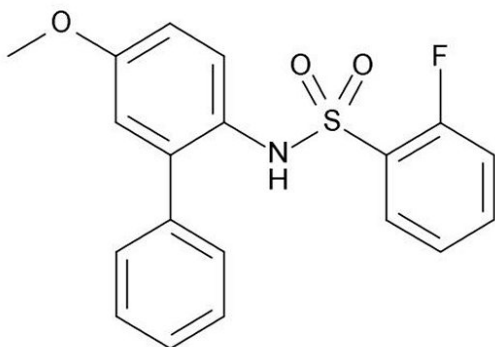
[実施例 2 7]

化合物番号 3 - 1 7

2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルフォンアミド

【 化 4 0 】

10



20

実施例 1 1 と同様の条件で、既知の合成法に従い合成した 4 - メトキシ - 2 フェニルアニリンおよび 2 - フルオロベンゼンスルフォニルクロライドを用いることで標題化合物 2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルフォンアミドを無色油状物 (2 1 9 . 6 m g 、 7 8 %) として得た。

【 0 1 3 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $7.65 \text{ (ddd, } J = 7.5 \text{ Hz, } 7.5 \text{ Hz, } 1.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.53\text{--}7.47 \text{ (m, } 2\text{H})$, $7.42\text{--}7.34 \text{ (m, } 3\text{H})$, $7.14 \text{ (ddd, } J = 7.9 \text{ Hz, } 7.9 \text{ Hz, } 0.9 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.00 \text{ (dd, } J = 7.6 \text{ Hz, } 1.8 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $6.95 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.84 \text{ (dd, } J = 9.0 \text{ Hz, } 3.1 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $6.05 \text{ (d, } J = 2.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.76 \text{ (s, } 3\text{H})$

LCMS: m/z 380($M+Na$)⁺、737($2M+Na$)⁺

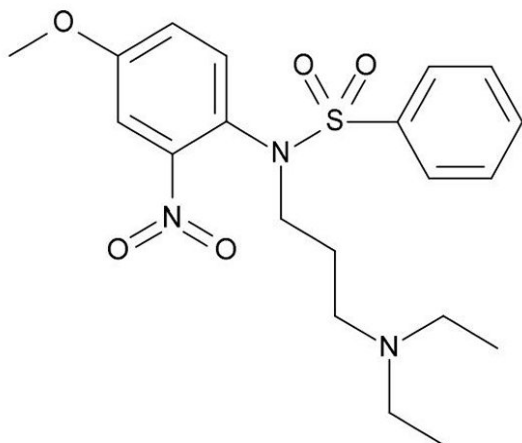
【 0 1 3 4 】

[実施例 2 8]

化合物番号 4 - 1

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルフォンアミド

【 化 4 1 】



40

50

既知の合成方法に従い合成したN-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルフォンアミド(50.0mg, 0.16mmol)、既知の合成方法に従い合成したN,N-ジエチルアミノプロピルクロライド(50.0mg, 0.16mmol)、炭酸ナトリウム(25.0mg, 0.24mmol)、無水DMF(2.5mL)をBiotage社製5mLスナップキャップ反応バイアルに加え、アルミニウムキャップを装着後、マイクロウェーブ合成装置使用下で120度、10分間過熱、攪拌を行った。

反応懸濁液を水(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(30mL)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage KP-SIL 10g、0-10%メタノール/クロロホルム、15カラムボリュームで溶出)で精製することで標題化合物、N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(4-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルフォンアミドを淡黄色油状物(63.5mg、収率92%)として得た。

10

【0135】

¹H-NMR(500MHz,CDC13) : 7.55- 7.63 (m, 3H), 7.45-7.8 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (brs, 1H), 3.53 (brs, 1H), 2.48 (m, 6H), 1.81 (brs, 1H), 1.73 (brs, 1H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 6H)

LCMS: m/z 422(M+H)⁺

【0136】

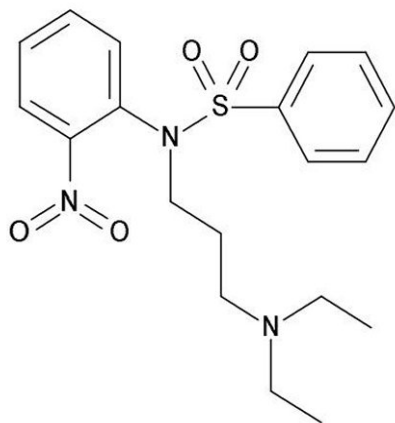
20

[実施例29]

化合物番号4-2

N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルフォンアミド

【化42】



30

実施例28と同様の条件で、既知の合成法に従い合成したN-(2-ニトロフェニル)ベンゼンスルフォンアミドを用いることで標題化合物N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N-(2-ニトロ-フェニル)ベンゼンスルフォンアミドを淡黄色油状物(63.5mg、92%)として得た。

40

【0137】

¹H-NMR(500MHz,CDC13) : 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.60 (brs, 1H), 2.50 (m, 6H), 1.78 (brs, 2H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 6H)

LCMS: m/z 392(M+H)⁺

である。

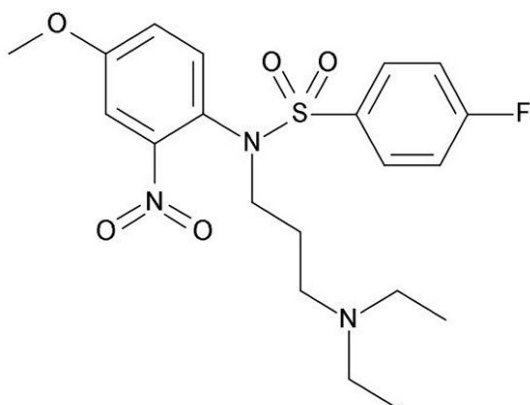
【0138】

[実施例30]

50

化合物番号 4 - 3

4 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド
【化 4 3】



10

実施例 28 と同様の条件で、既知の合成法に従い合成した 4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミドを用いることで標題化合物 4 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (33 . 8 mg、62 %) として得た。

20

【 0 1 3 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.63 (dd, J = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 9.0 Hz, 3.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.52 (dd, J = 13.7 Hz, 6.5 Hz, 6H), 1.80 (br s, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

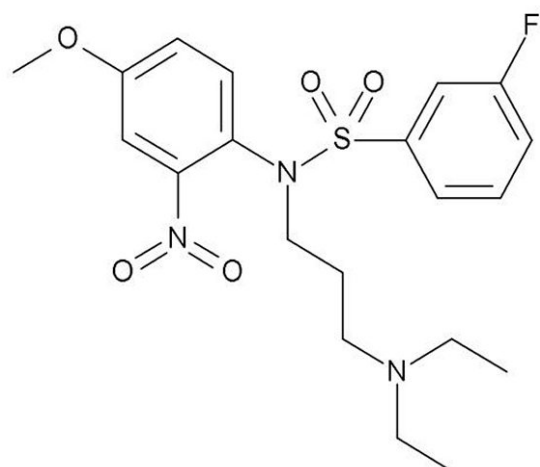
LCMS: m/z 440(M+H)⁺

【 0 1 4 0 】

[実施例 3 1]

化合物番号 4 - 4

3 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド
【化 4 4】



40

実施例 28 と同様の条件で、化合物番号 3 - 1 を用いることで標題化合物 3 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (74 . 6 mg、92 %) として得た。

50

【 0 1 4 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.46 (ddd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.52 -2.44 (m, 6H), 1.80-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 440(M+H)⁺、901(2M+Na)⁺

【 0 1 4 2 】

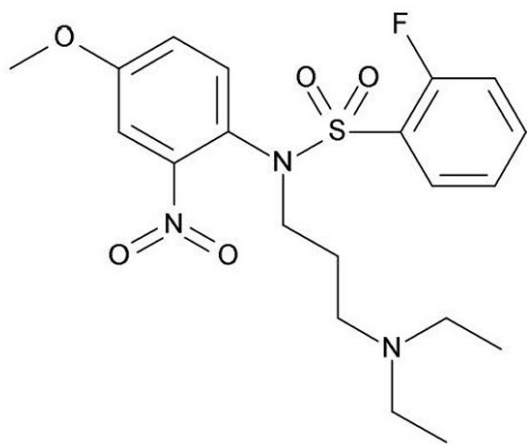
[実施例 3 2]

化合物番号 4 - 5

10

2 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 4 5 】



20

実施例 2 8 と同様の条件で、化合物番号 3 - 2 を用いることで標題化合物 2 - フルオロ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (4 8 . 5 m g 、 8 4 %) として得た。

30

【 0 1 4 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.60 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 2.52 (dd, J = 14.3 Hz, 6.9 Hz, 6H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 440(M+H)⁺

【 0 1 4 4 】

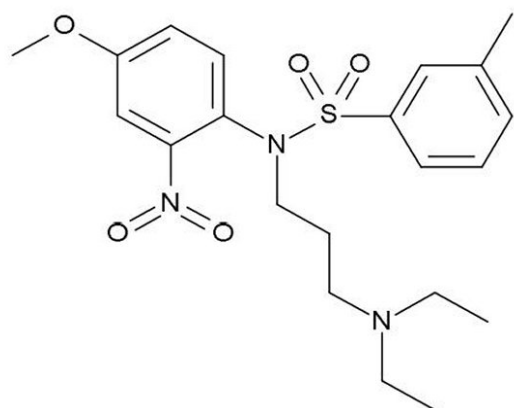
[実施例 3 3]

化合物番号 4 - 6

3 - メチル - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

40

【化 4 6】



10

実施例 28 と同様の条件で、化合物番号 3 - 3 を用いることで標題化合物 3 - メチル - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (51 . 2 mg 、 75 %) として得た。

【 0 1 4 5 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.41 (br s, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 6.99 (dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (br s, 1H), 3.50 (br s, 1H), 2.51 (q, J = 7.3 Hz, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 6H)

20

LCMS: m/z 436(M+H)⁺

【 0 1 4 6 】

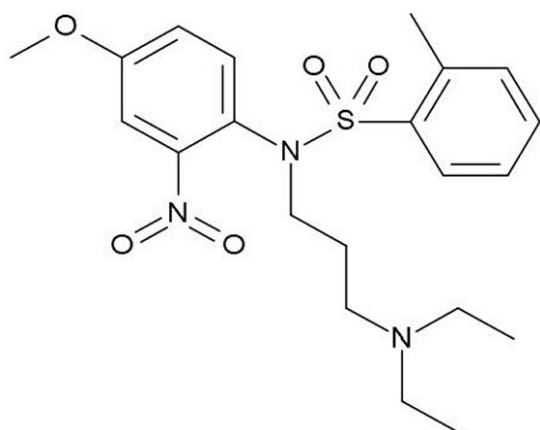
[実施例 3 4]

化合物番号 4 - 7

2 - メチル - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 4 7】

30



40

実施例 28 と同様の条件で、化合物番号 3 - 4 を用いることで標題化合物 2 - メチル - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを黄色油状物 (63 . 5 mg 、 83 %) として得た。

【 0 1 4 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 2.52-2.47 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1

50

.84-1.78 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 6H)

LCMS: m/z 436(M+H)⁺

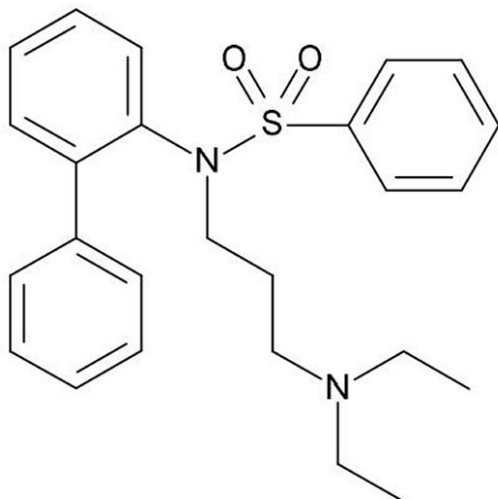
【 0 1 4 8 】

[実施例 3 5]

化合物番号 4 - 8

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスル
フオンアミド

【 化 4 8 】



10

20

実施例 2 8 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した N - (2 - フェニルフェニル) ベンゼンスル
フオンアミドを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ)
プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスル
フオンアミドを無色油状物 (6 5 . 2 m g 、 9 5 %) として得た。

【 0 1 4 9 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.23 (br s, 2H), 2.30 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.07 (br s, 2H), 1.31 (br s, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 423(M+H)⁺である。

【 0 1 5 0 】

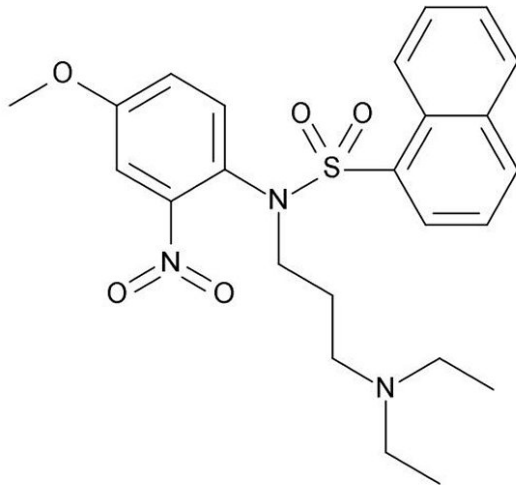
[実施例 3 6]

化合物番号 4 - 9

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ 2 - ニトロ - フェニル)
ナフタレン - 1 - スルホンアミド

30

【化 4 9】



10

実施例 28 と同様の条件で、化合物番号 3 - 5 を用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ 2 - ニトロ - フェニル) ナフタレン - 1 - スルホンアミドを淡黄色油状物 (71.5 mg、83%) として得た。

20

【 0 1 5 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9 Hz, 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 10.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 6H), 1.82-1.75 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 472(M+H)⁺、965(2M+Na)⁺

【 0 1 5 2 】

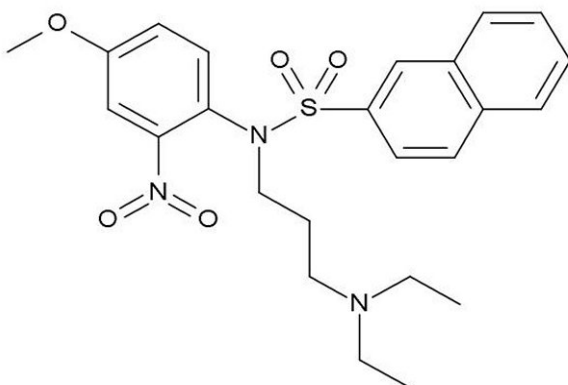
[実施例 37]

30

化合物番号 4 - 10

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ 2 - ニトロ - フェニル) ナフタレン - 2 - スルホンアミド

【化 5 0】



40

実施例 28 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した N - (4 - メトキシ - 2 ニトロ - フェニル) ナフタレン - 2 - スルホンアミドを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ 2 - ニトロ - フェニル) ナフタレン - 2 - スルホンアミドを淡黄色油状物 (56.3 mg、85%) として得た。

50

【 0 1 5 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.52-2.46 (m, 6H), 1.81 (br s, 1H), 1.75 (br s, 1H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 472(M+H)⁺

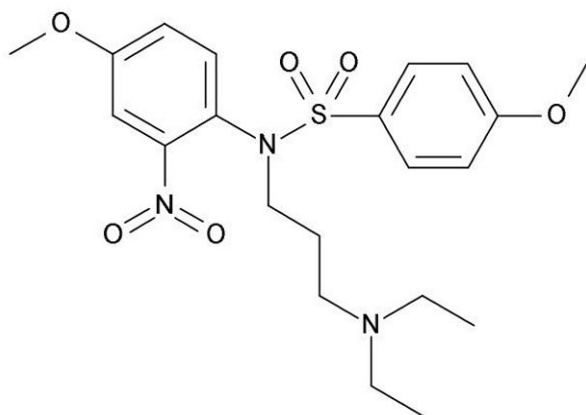
【 0 1 5 4 】

[実施例 3 8]

化合物番号 4 - 1 1

4 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 5 1 】



実施例 2 8 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - 2 ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを用いることで標題化合物 4 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (1 1 . 6 m g 、 1 7 %) として得た。

【 0 1 5 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.54 (ddd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 2.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.70 (br s, 1H), 3.50 (br s, 1H), 2.55-2.51 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.00 (t, J 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 452(M+H)⁺、925(2M+Na)⁺

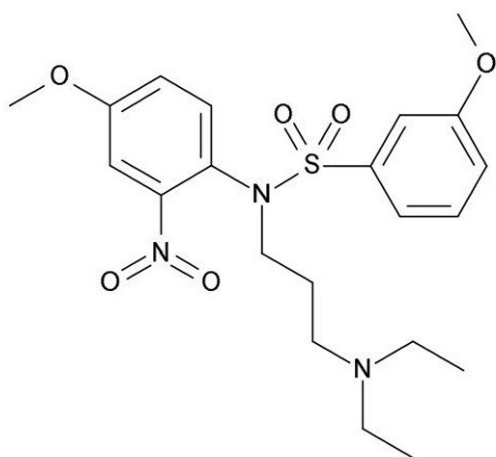
【 0 1 5 6 】

[実施例 3 9]

化合物番号 4 - 1 2

3 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 2】



10

実施例 28 と同様の条件で、化合物番号 3 - 6 を用いることで標題化合物 3 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル)ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (23.5 mg、35%) として得た。

【0157】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.38-7.34 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 2.48 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 1.80-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H)

LCMS: m/z 452(M+H)⁺

【0158】

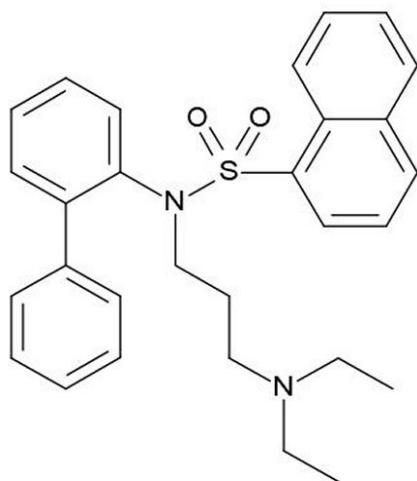
[実施例 40]

化合物番号 4 - 13

N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル)ナフタレン - 1 - スルホンアミド

【化 5 3】

30



40

実施例 28 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した N - (2 - フェニルフェニル)ナフタレン - 1 - スルホンアミドを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル)ナフタレン - 1 - スルホンアミドを無色油状物 (62.0 mg、94%) として得た。

【0159】

50

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 8.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 6H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 2.30 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.12 (br s, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 6H)

LCMS: m/z 473(M+H)⁺

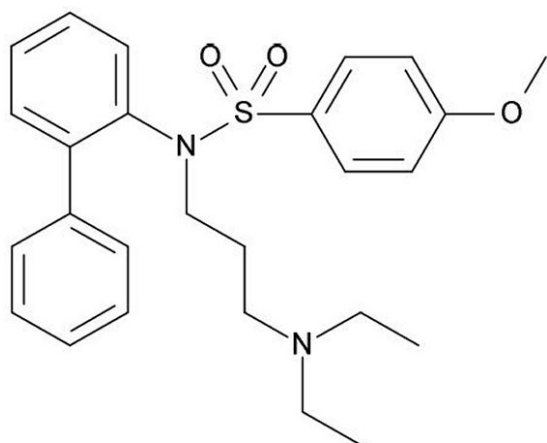
【 0 1 6 0 】

[実施例 4 1]

化合物番号 4 - 1 4

4 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 5 4 】



実施例 2 8 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した 4 - メトキシ - N - (2 フェニルフェニル) ベンゼンスルホンアミドを用いることで標題化合物 4 - メトキシ - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (4 8 . 7 m g 、 7 3 %) として得た。

【 0 1 6 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.64 (ddd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 2.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 9.3 Hz, 2.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 2.06 (br s, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 453(M+H)⁺

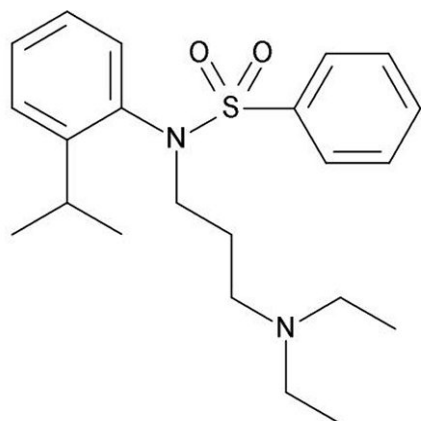
【 0 1 6 2 】

[実施例 4 2]

化合物番号 4 - 1 5

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - イソプロピル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 5】



10

実施例 28 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した N - (2 - イソプロピルフェニル) ベンゼンスルホンアミドを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - イソプロピル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (52 . 9 m g 、 75 %) として得た。

【 0 1 6 3 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.70 (dd, J = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (dddd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H)
LCMS: m/z 389(M+H)⁺

20

【 0 1 6 4 】

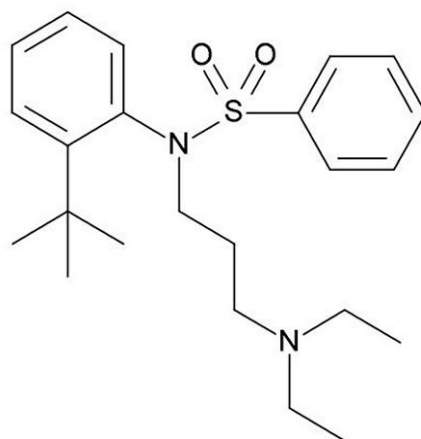
[実施例 4 3]

化合物番号 4 - 1 6

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - t - ブチル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

30

【化 5 6】



40

実施例 28 と同様の条件で、既知の合成方法に従い合成した N - (2 - t - ブチルフェニル) ベンゼンスルホンアミドを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (2 - t - ブチル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (40 . 8 m g 、 58 %) として得た。

【 0 1 6 5 】

50

¹H-NMR(500MHz,CDC13) : 7.73(dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.40 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

LCMS: m/z 403(M+H)⁺

【 0 1 6 6 】

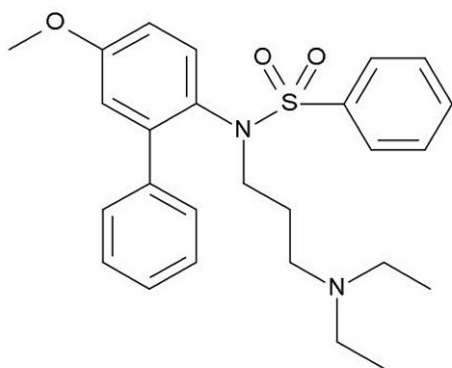
[実施例 4 4]

化合物番号 4 - 1 7

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

10

【 化 5 7 】



20

実施例 2 8 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 を用いることで標題化合物 N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (2 7 . 5 m g 、 5 6 %) として得た。

【 0 1 6 7 】

¹H-NMR(400MHz,CDC13) : 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

30

LCMS: m/z 453(M+H)⁺

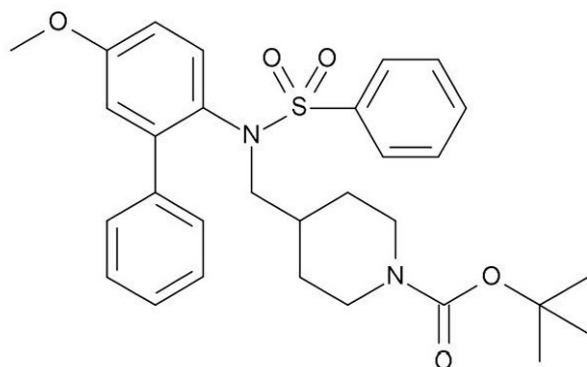
【 0 1 6 8 】

[実施例 4 5]

化合物番号 4 - 1 8

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 5 8 】



40

50

実施例 28 と同様の条件で、ジエチルアミノプロピルクロライドの代わりに既知の合成方法に従い合成した t - ブチル 4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートと化合物番号 3 - 7 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (60 . 0 mg、75 %) として得た。

【 0 1 6 9 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.88-6.72 (m, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.10 (br t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 1H)

LCMS: m/z 1095(2M+Na)⁺

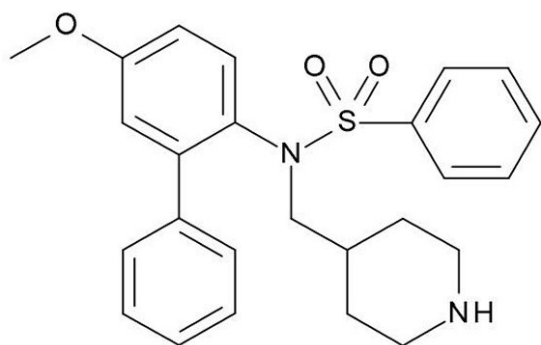
【 0 1 7 0 】

[実施例 46]

化合物番号 4 - 19

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 59 】



化合物番号 4 - 18 (112 . 0 mg、0 . 20 mmol)、をジクロロメタン (2 mL) に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温下 1 時間撹拌した。

反応溶液を飽和重曹水 (50 mL) に注ぎ、クロロホルム (30 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (92 . 2 mg、収率 100 %) として得た。

【 0 1 7 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 7 . 7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9 . 2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.80 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.23 (br s, 1H), 1.42 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.28-1.19 (m, 3H), 0.98 (br s, 2H)

LCMS: m/z 437(M+H)⁺

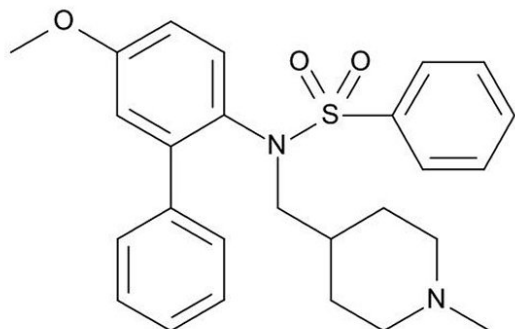
【 0 1 7 2 】

[実施例 47]

化合物番号 4 - 20

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

【化 6 0】



10

化合物番号 4 - 1 9 (1 8 . 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を無水 T H F (1 m L) に溶解した溶液に、6 0 % 水素化ナトリウム (4 m g 、 0 . 1 m m o l) とヨウ化メチル (0 . 0 0 6 m L 、 0 . 1 m m o l) を加え、室温下 1 時間攪拌した。

反応溶液を水 (1 0 m L) に注ぎ、クロロホルム (3 0 m L) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Ultra 1 0 g 、 0 1 0 % メタノール / クロロホルム、1 5 カラムボリュームで溶出) で精製することで標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (3 . 8 m g 、 収率 2 0 %) として得た。

20

【 0 1 7 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDC13) : 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 6.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.54 (br s, 3H), 2.30 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.86 (m, 1H)

LCMS: m/z 451(M+H)⁺

【 0 1 7 4 】

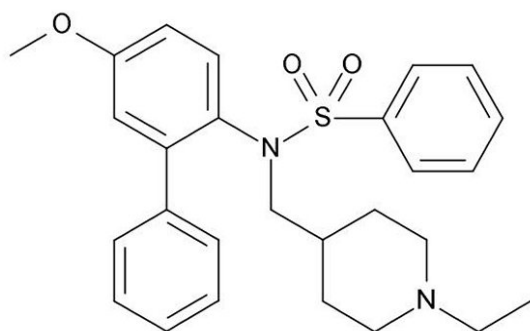
[実施例 4 8]

30

化合物番号 4 - 2 1

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

【化 6 1】



40

実施例 4 7 と同様の条件で、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いることで標題化合物 N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (6 0 . 0 m g 、 7 5 %) として得た。

【 0 1 7 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDC13) : 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.

50

56-7.51 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.2 Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.83 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.65 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.14-1.01 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.83 (m, 3H)

LCMS: m/z 465(M+H)⁺

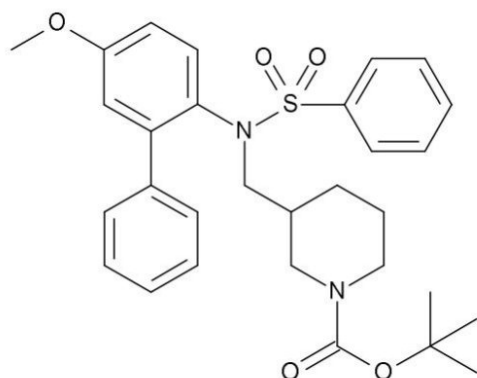
【 0 1 7 6 】

[実施例 4 9]

化合物番号 4 - 2 2

t - ブチル - 3 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 6 2 】



実施例 4 5 と同様の条件で、t - ブチル 4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに既知の合成方法に従い合成した t - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートと化合物番号 3 - 7 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 3 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (1 5 4 . 6 m g 、 9 7 %) として得た。

【 0 1 7 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) 複雑なコンフォーマーの混合物として存在することから解析不可能

LCMS: m/z 537(M+H)⁺

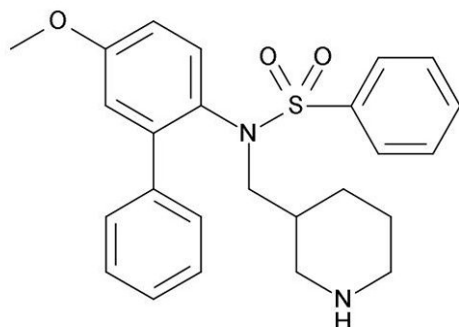
【 0 1 7 8 】

[実施例 5 0]

化合物番号 4 - 2 3

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (3 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 6 3 】



10

20

30

40

50

実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わり化合物番号 4 - 22 用いることで標題化合物 N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (3 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色ワックス状物 (113 . 0 mg、99%) として得た。

【 0179 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) 複雑なコンフォーマーの混合物として存在することから解析不可能

LCMS: m/z 537(M+H)⁺

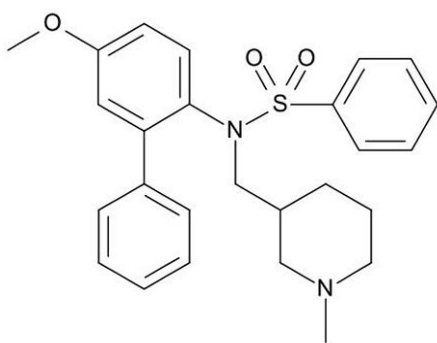
【 0180 】

[実施例 51]

化合物番号 4 - 24

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

【 化 64 】



実施例 47 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 23 を用いることで標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (18 . 4 mg、収率 63%) として得た。

【 0181 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) 複雑なコンフォーマーの混合物として存在することから解析不可能

LCMS: m/z 451(M+H)⁺

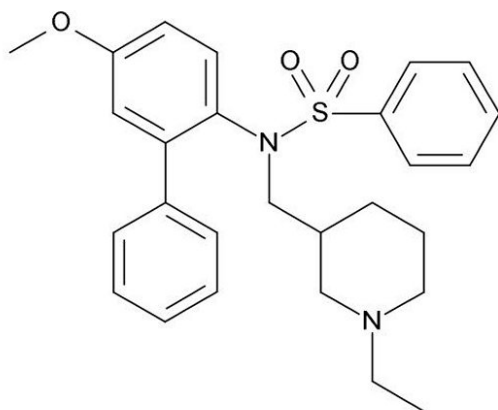
【 0182 】

[実施例 52]

化合物番号 4 - 25

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

【 化 65 】



10

20

30

40

50

実施例 48 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 23 を用いることで標題化合物、N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (17.9 mg、収率 60%) として得た。

【0183】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) 複雑なコンフォーマーの混合物として存在することから解析不可能

LCMS: m/z 465(M+H)⁺である。

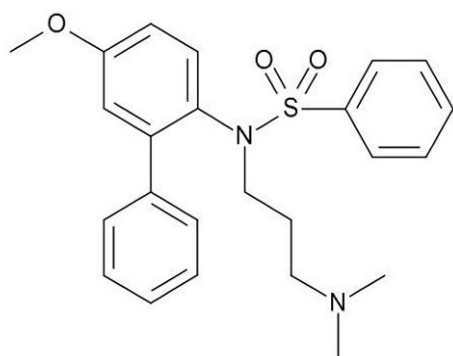
【0184】

[実施例 53]

化合物番号 4 - 27

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【化66】



実施例 45 と同様の条件で、t - ブチル 4 - (ブロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに購入した N, N - ジメチルアミノ - 1 - クロロプロパンを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (32.4 mg、86%) として得た。

【0185】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.32 (m, 2H)

LCMS: m/z 425(M+H)⁺

[実施例 54]

化合物番号 4 - 28

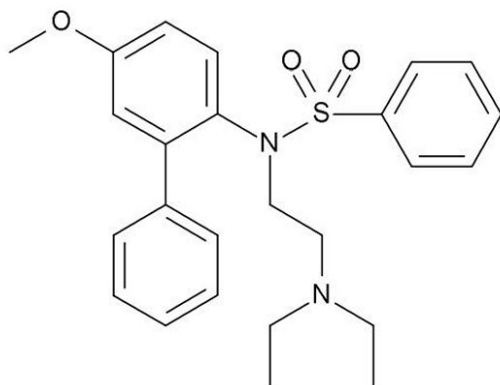
N - [3 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

【化 6 7】



10

実施例 45 と同様の条件で、*t*-ブチル 4-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに購入した *N,N*-ジエチルアミノ-1-クロロエタンを用いることで標題化合物 *N*-[3-(ジエチルアミノ)エチル]-*N*-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (13.1 mg、33%) として得た。

【0186】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 9.7 Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.24 (dd, *J* = 9.5 Hz, 6.6 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)

20

LCMS: *m/z* 439(M+H)⁺

【0187】

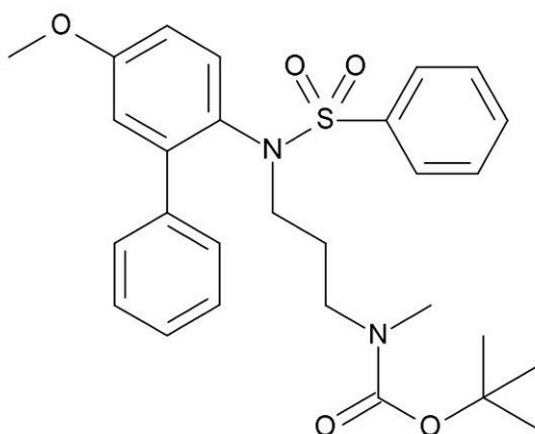
[実施例 55]

化合物番号 4-29

t-ブチル-*N*-[3-[*N*-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]-*N*-メチルカルバメート

30

【化 6 8】



40

実施例 45 と同様の条件で、*t*-ブチル 4-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに既知の合成方法に従い合成した *t*-ブチル *N*-(3-クロロプロピル)-*N*-メチルカルバメートを用いることで標題化合物 *t*-ブチル-*N*-[3-[*N*-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]-*N*-メチルカルバメートを無色油状物 (26.3 mg、58%) として得た。

【0188】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.5 Hz, 7.5 Hz,

50

1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.89-6.81 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (br s, 1H), 3.16 (br s, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 11H)
LCMS: m/z 511(M+H)⁺、533(M+Na)⁺

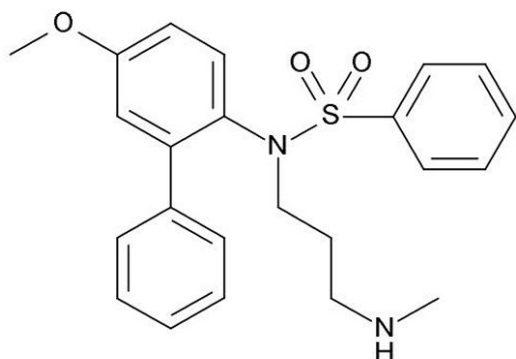
【0189】

[実施例56]

化合物番号4-30

N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]-ベンゼンスルホンアミド

【化69】



10

実施例46と同様の条件で、化合物番号4-18の代わり化合物番号4-29を用いることで標題化合物N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]-ベンゼンスルホンアミドを無色粉末(14.5mg、100%)として得た。

【0190】

1H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 8.78 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.46-7.39 (m, 3H), 6.88 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.50 (br s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.35 (br s, 1H)

LCMS: m/z 411(M+H)⁺、843(2M+Na)⁺、433(M+Na)⁺

20

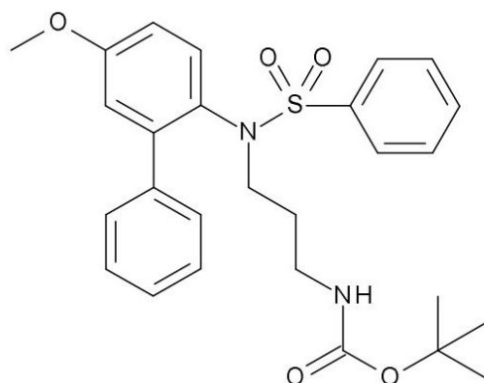
【0191】

[実施例57]

化合物番号4-31

t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼンスルフォニル)-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ]プロピル]カルバメート

【化70】



30

40

実施例45と同様の条件で、t-ブチル 4-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(の代わりに既知の合成方法に従い合成したt-ブチル N-(3-クロロプロピル)カルバメートを用いることで標題化合物t-ブチル-N-[3-[N-(ベンゼ

50

ンスルフォニル) - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] プロピル] カルバメートを無色油状物 (34.5 mg、78%) として得た。

【0192】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (br s, 1H), 1.20 (br s, 1H)

LCMS: m/z 1015(2M+Na)⁺、519(M+Na)⁺、497(M+H)⁺

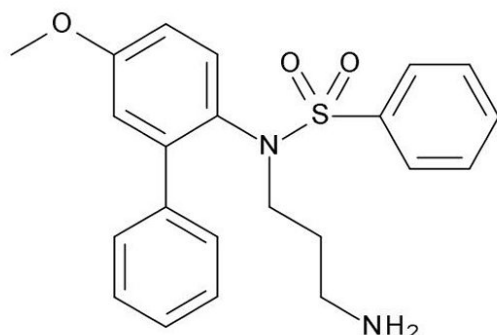
【0193】

[実施例 58]

化合物番号 4 - 32

N - (3 - アミノプロピル) - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルフォンアミド

【化71】



実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わり化合物番号 4 - 31 用いることで標題化合物 N - (3 - アミノプロピル) - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルフォンアミドを無色粉末 (26.0 mg、100%) として得た。

【0194】

¹H-NMR(500MHz,CD₃OD) : 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.12-7.36 (m, 3H), 6.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H)

LCMS: m/z 397(M+H)⁺、815(2M+Na)⁺

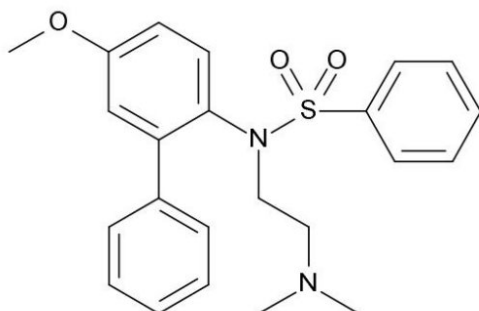
【0195】

[実施例 59]

化合物番号 4 - 33

N - [3 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルフォンアミド

【化 7 2】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、t - ブチル 4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに購入した N , N - ジメチルアミノ - 1 - クロロエタンを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (2 9 . 7 m g 、 8 2 %) として得た。

【 0 1 9 6 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.10 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H)

LCMS: m/z 411(M+H)⁺、843(2M+Na)⁺

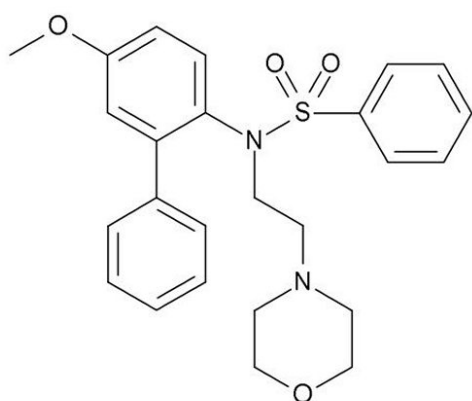
【 0 1 9 7 】

[実施例 6 0]

化合物番号 4 - 3 4

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (2 - モルフォリノエチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 7 3】



30

実施例 4 5 と同様の条件で、t - ブチル 4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに購入した 2 - モルフォリノ - 1 - クロロエタンを用いることで標題化合物 N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (2 - モルフォリノエチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (3 8 . 3 m g 、 9 5 %) として得た。

【 0 1 9 8 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 3H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.18 (m, 6H)

LCMS: m/z 453(M+H)⁺

50

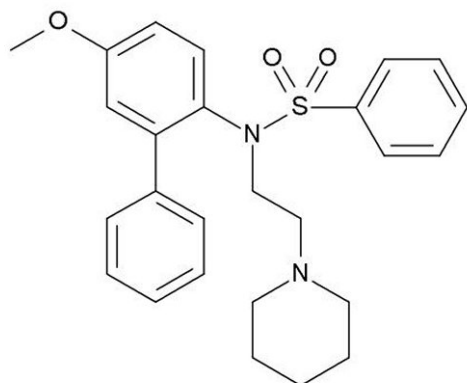
【 0 1 9 9 】

[実施例 6 1]

化合物番号 4 - 3 5

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [2 - (1 - ピペリジル) エチル]
ベンゼンスルホンアミド

【 化 7 4 】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、t - ブチル 4 - (ブロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに購入した 2 - ピペリジノ - 1 - クロロエタンを用いることで標題化合物 N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [2 - (1 - ピペリジル) エチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (3 7 . 1 m g 、 9 3 %) として得た。

20

【 0 2 0 0 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.73(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 6H), 1.44-1.40 (m, 4H), 1.35-1.31 (m, 2H)

LCMS: m/z 451(M+H)⁺

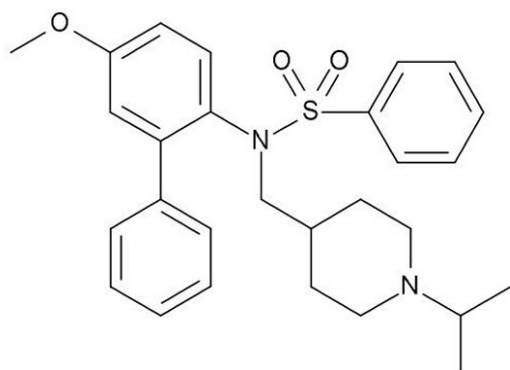
【 0 2 0 1 】

[実施例 6 2]

化合物番号 4 - 3 6

N - [1 - イソプロピル - 4 - ピペリジル] メチル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 7 5 】



40

実施例 4 7 と同様の条件で、ヨウ化メチルの代わりに 2 - ヨウ化プロパンを用いることで標題化合物 N - [1 - イソプロピル - 4 - ピペリジル] メチル] - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (1 6 . 0 m g 、 3 0 %) として得た。

50

【 0 2 0 2 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.79 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 13.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.88 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.68 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.50 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.60 (dd, J = 11.0 Hz, 11.0 Hz, 1H), 1.23 (br s, 2H), 1.01-0.79 (m, 3H), 0.94 (d, J = 5.8 Hz, 6H)

LCMS: m/z 479(M+H)⁺

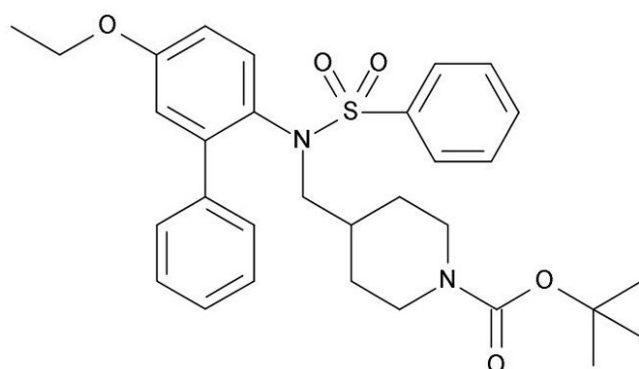
【 0 2 0 3 】

[実施例 6 3]

化合物番号 4 - 3 7

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - エトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 7 6 】



実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 8 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - エトキシ - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (7 1 . 9 m g 、 6 8 %) として得た。

【 0 2 0 4 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.38 (m, 3H), 6.88-6.70 (m, 3H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.09 (dd, J = 11.7 Hz, 11.7 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.62 (m, 1H)

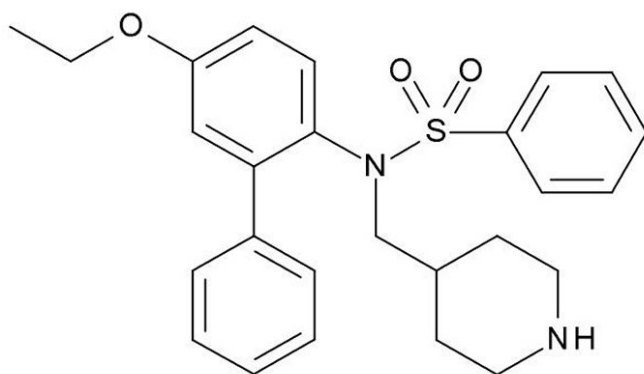
LCMS: m/z 1124(2M+Na)⁺

[実施例 6 4]

化合物番号 4 - 3 8

N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 77】



10

実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わりに化合物番号 4 - 37 を用いることで標題化合物 N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (58 . 0 mg、98 %) として得た。

【 0205】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 13.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.66 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 11.5 Hz, 11.5 Hz, 2.3 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.0 Hz, 12.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 1H)

20

LCMS: m/z 451(M+H)⁺、901(2M+H)⁺

【 0206】

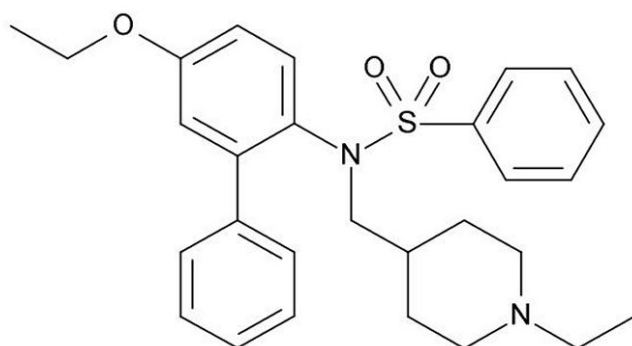
[実施例 65]

化合物番号 4 - 39

N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

30

【化 78】



40

実施例 48 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 38 を用いることで標題化合物 N - (4 - エトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - エチル - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (42 . 0 mg、68 %) として得た。

【 0207】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (dddd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.09-3.98 (

50

m, 2H), 3.09 (d, J = 13.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.2 Hz, 4.3 Hz, 1H), 2.74 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.56 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 10.1 Hz, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.05-0.94 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.73 (m, 2H)
LCMS: m/z 479(M+H)⁺、957(2M+H)⁺

【 0 2 0 8 】

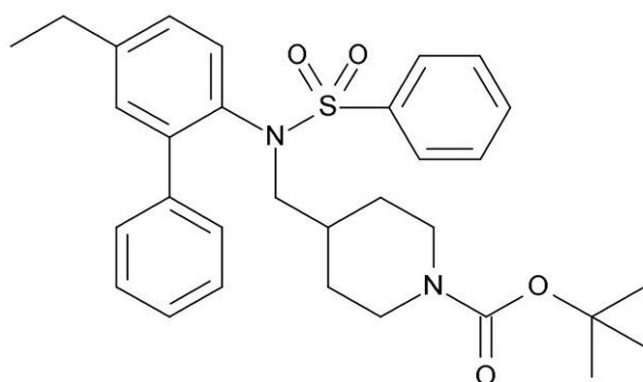
[実施例 6 6]

化合物番号 4 - 4 0

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - エチル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【 化 7 9 】



20

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 9 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - エチル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (8 4 . 4 m g 、 7 1 %) として得た。

【 0 2 0 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65-7.52 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.68 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (br s, 1H), 2.10 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.63 (m, 1H)
LCMS: m/z 1091(2M+Na)⁺、557(M+Na)⁺

30

【 0 2 1 0 】

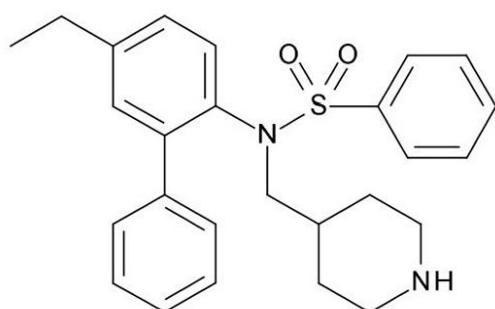
[実施例 6 7]

化合物番号 4 - 4 1

N - (4 - エチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 8 0 】

40



50

実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わりに化合物番号 4 - 40 を用いることで標題化合物 N - (4 - エチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (67 . 0 mg、98 %) として得た。

【 0 2 1 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.29 (br t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.04 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.26 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.22 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.87-0.77 (m, 2H), 0.61 (m, 1H)

10

LCMS: m/z 435(M+H)⁺、869(2M+H)⁺

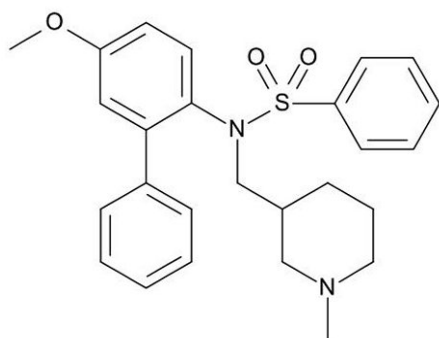
【 0 2 1 2 】

[実施例 68]

化合物番号 4 - 42

N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミド

【 化 8 1 】



20

実施例 47 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 41 を用いることで標題化合物 N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - [1 - メチル - 3 - ピペリジル] メチル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (28 . 2 mg、40 %) として得た。

30

【 0 2 1 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 13.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.2 Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 (br t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.37 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (m, 1H), 0.74 (m, 1H)

40

LCMS: m/z 463(M+H)⁺、925(2M+H)⁺

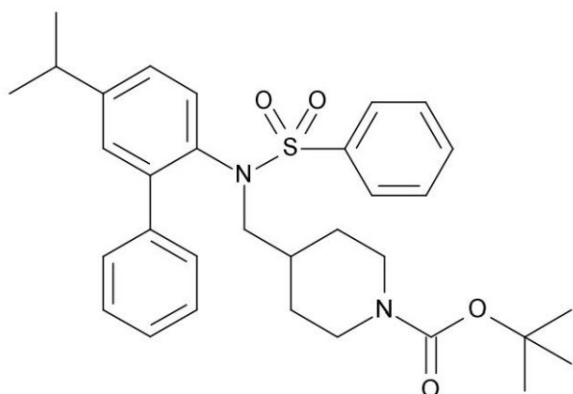
【 0 2 1 4 】

[実施例 69]

化合物番号 4 - 43

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - イソプロピル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 2】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 0 を用いることで標題化合物 t - プチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - イソプロピル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートが無色油状物 (1 0 3 . 7 m g 、 7 8 %) として得た。

【 0 2 1 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.10 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (dd, J = 6.9 Hz, 2.3 Hz, 6H), 1.19 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 2H), 0.62 (br d, J = 9.2 Hz, 1H)

20

LCMS: m/z 1119(2M+Na)⁺, 571(M+Na)⁺

【 0 2 1 6 】

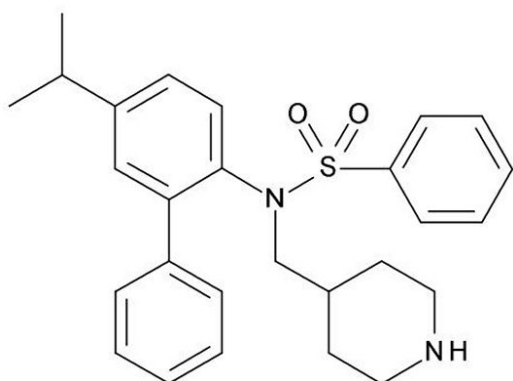
[実施例 7 0]

化合物番号 4 - 4 4

N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミド

30

【化 8 3】



40

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 4 3 を用いることで標題化合物 N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミドを無色油状物 (7 7 . 2 m g 、 9 4 %) として得た。

【 0 2 1 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.40-7.32(m,3H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J

50

= 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.66 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 11.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 11.5 Hz, 11.5 Hz, 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.22 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 1H)

LCMS: m/z 449(M+H)⁺、897(2M+H)⁺

【 0 2 1 8 】

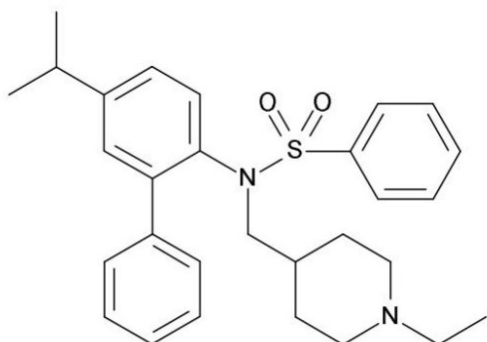
[実施例 7 1]

化合物番号 4 - 4 5

N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

10

【 化 8 4 】



20

実施例 4 8 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 9 の代わりに化合物番号 4 - 4 4 を用いることで標題化合物 N - (4 - イソプロピル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (7 0 . 2 m g 、 8 5 %) として得た。

【 0 2 1 9 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.77 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.59 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.67 (br t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.44 (br t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.27 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.06-0.99 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 2H)

30

LCMS: m/z 477(M+H)⁺

【 0 2 2 0 】

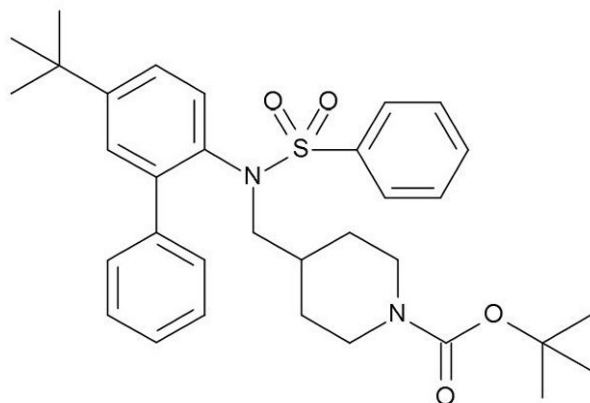
[実施例 7 2]

化合物番号 4 - 4 6

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - t - ブチル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 8 5】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 1 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 4 - t - ブチル - 2 - フェニル - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートが無色油状物 (1 4 7 . 1 m g 、 1 0 0 %) として得た。

【 0 2 2 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70-7.52 (m, 5H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.10 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.62 (m, 1H)

20

LCMS: m/z 1147(2M+Na)⁺, 585(M+Na)⁺

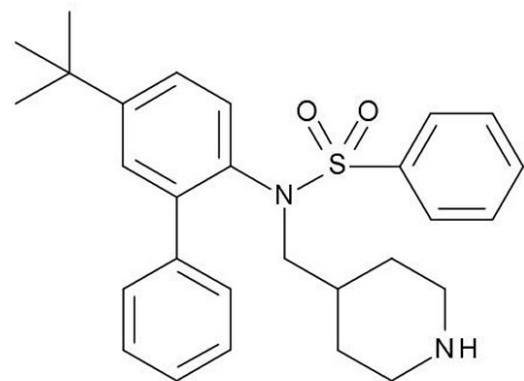
【 0 2 2 2 】

[実施例 7 3]

化合物番号 4 - 4 7

N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミド

【化 8 6】



30

40

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 4 6 を用いることで標題化合物 N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミドは無色油状物 (1 0 9 . 0 m g 、 9 0 %) として得た。

【 0 2 2 3 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (dddd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.39 (dddd, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.65 (br

50

d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.29 (br t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.02 (br t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.55 (br s, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.21 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.85-0.74 (m, 2H), 0.59 (m, 1H)

LCMS: m/z 463(M+H)⁺、925(2M+H)⁺

【 0 2 2 4 】

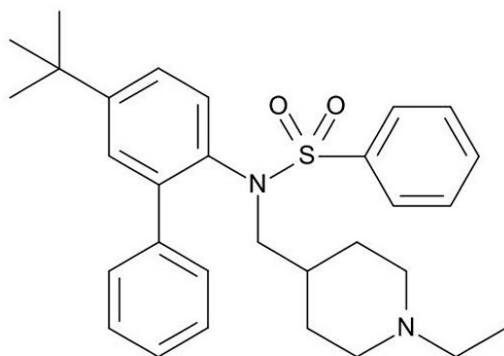
[実施例 7 4]

化合物番号 4 - 4 8

N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 8 7 】

10



20

実施例 4 8 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 9 の代わりに化合物番号 4 - 4 7 を用いることで標題化合物 N - (4 - t - ブチル - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (3 2 . 8 m g 、 3 4 %) として得た。

【 0 2 2 5 】

¹H-NMR(400MHz,CDC13) : 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 5H), 7.44-7.34 (m, 4H), 7.26 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 13.2$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.17 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.96 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H)

30

LCMS: m/z 491(M+H)⁺

【 0 2 2 6 】

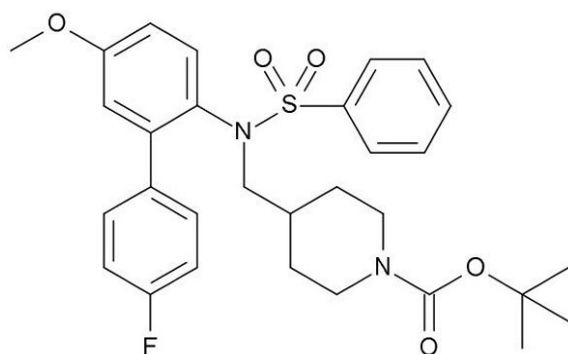
[実施例 7 5]

化合物番号 4 - 4 9

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 8 8 】

40



実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 2 を用いる

50

ことで標題化合物 *t* - ブチル - 4 - [[*N* - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート を無色油状物 (169 . 1 mg、94%) として得た。

【 0 2 2 7 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 3H), 7.11 (dd, *J* = 8.1 Hz, 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.13 (dd, *J* = 11.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.87 (dd, *J* = 12.1 Hz, 7.2 Hz, 2H), 0.71 (dd, *J* = 10.6 Hz, 10.5 Hz, 1H)

10

LCMS: *m/z* ピークなし

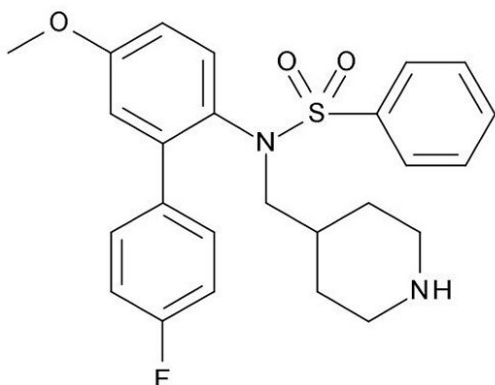
【 0 2 2 8 】

[実施例 7 6]

化合物番号 4 - 5 0

N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - *N* - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミド

【 化 8 9 】



20

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 4 9 を用いることで標題化合物 *N* - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - *N* - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミド を無色油状物 (138 . 4 mg、100%) として得た。

【 0 2 2 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.67-7.54 (m, 5H), 7.11 (dd, *J* = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.1 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.78 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 13.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.4 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 11.3 Hz, 11.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.31 (d, 10.9 Hz, 1H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.99 (br s, 2H)

40

LCMS: *m/z* 455(*M*+H)⁺、909(2*M*+H)⁺

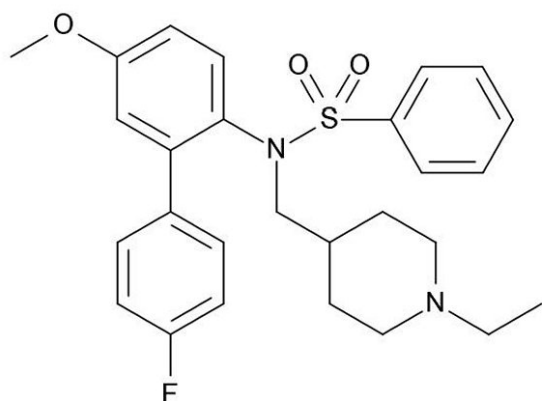
【 0 2 3 0 】

[実施例 7 7]

化合物番号 4 - 5 1

N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - *N* - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルフォンアミド

【化 9 0】



10

実施例 48 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 50 を用いることで標題化合物 N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (74 . 8 m g 、 50 %) として得た。

【 0 2 3 1 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 8.9 Hz, 8.8 Hz, 2H), 6.85-6.78 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 13.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.2 Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 14.3 Hz, 6.9 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 10.3 Hz, 10.3 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 10.6 Hz, 10.6 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.04-0.84 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
LCMS: m/z 483(M+H)⁺、965(2M+H)⁺

20

【 0 2 3 2 】

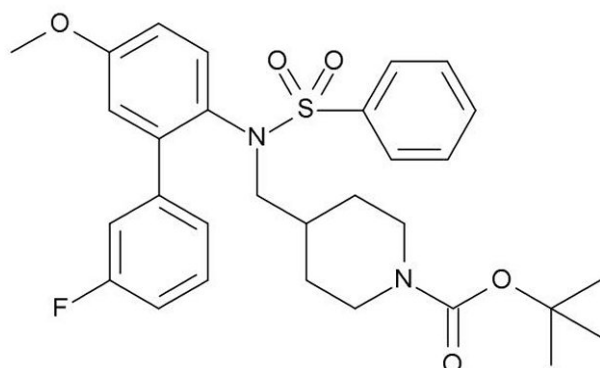
[実施例 78]

化合物番号 4 - 52

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 9 1】



40

実施例 45 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 13 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (200 . 7 m g 、 96 %) として得た。

【 0 2 3 3 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.48-7.18 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.83

50

(s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.15 (dd, J = 11.7 Hz, 11.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 0.68 (br s, 1H)

LCMS: m/z ピークなし

【 0 2 3 4 】

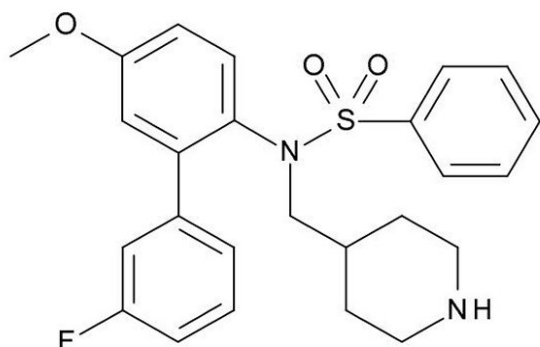
[実施例 7 9]

化合物番号 4 - 5 3

N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 9 2 】

10



20

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 5 2 を用いることで標題化合物 N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (1 7 1 . 2 m g 、 1 0 0 %) として得た。

【 0 2 3 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 13.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.2 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 12.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.98 (br s, 2H), LCMS: m/z 455(M+H)⁺、909(2M+H)⁺

30

【 0 2 3 6 】

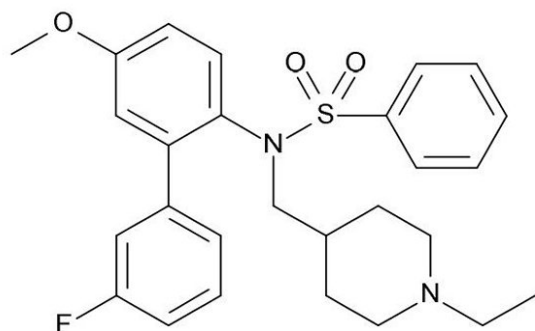
[実施例 8 0]

化合物番号 4 - 5 4

N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 9 3 】

40



実施例 4 8 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 9 の代わりに化合物番号 4 - 5 3 を用い

50

ることによって標題化合物 N - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (35 . 5 m g 、 20 %) として得た。

【 0 2 3 7 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.5 Hz, 9.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 13.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.31 (br s, 2H), 1.68 (br s, 1H), 1.46 (br s, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.02 (br s, 1H), 1.02 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H)

LCMS: m/z 483(M+H)⁺、965(2M+H)⁺

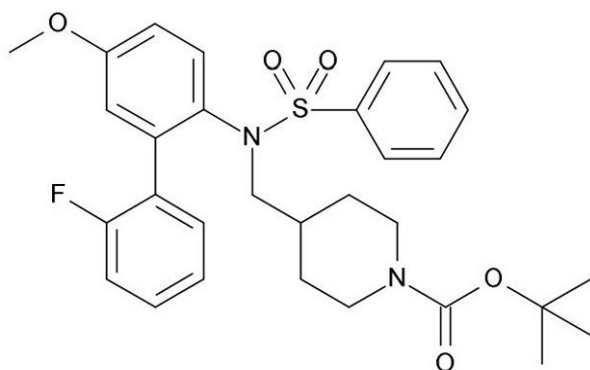
【 0 2 3 8 】

[実施例 8 1]

化合物番号 4 - 5 5

t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 9 4 】



実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 4 を用いることによって標題化合物 t - ブチル - 4 - [[N - (ベンゼンスルフォニル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - アニリノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (108 . 2 m g 、 88 %) として得た。

【 0 2 3 9 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.89 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (br s, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.67 (br s, 1H)

LCMS: m/z 1109(2M+H)⁺、1131(2M+Na)⁺、555(M+H)⁺、577(M+Na)⁺

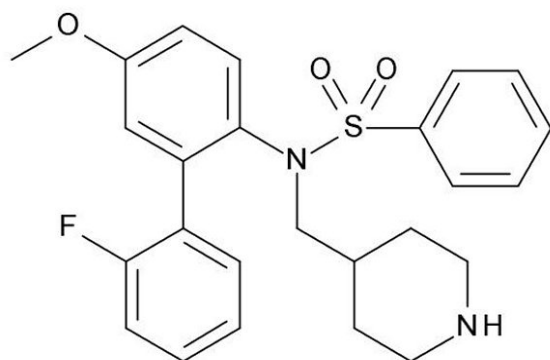
【 0 2 4 0 】

[実施例 8 2]

化合物番号 4 - 5 6

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 9 5】



10

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 5 5 を用いることで標題化合物 N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (8 2 . 2 m g 、 9 2 %) として得た。

【 0 2 4 1】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.86 (dd, J = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 13.8 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 12.9 Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.5 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 11.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 10.9 Hz, 10.9 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 2H)
LCMS: m/z 455(M+H)⁺、909(2M+H)⁺

20

【 0 2 4 2】

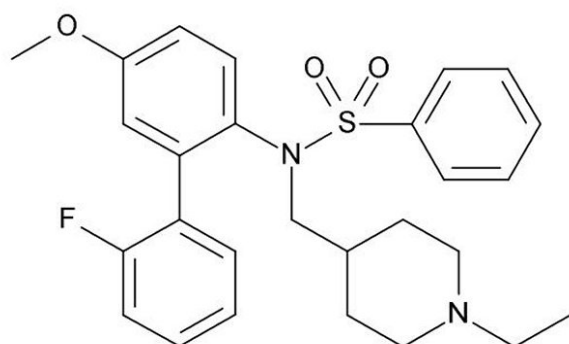
[実施例 8 3]

化合物番号 4 - 5 7

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

30

【化 9 6】



40

実施例 4 8 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 9 の代わりに化合物番号 4 - 5 6 を用いることで標題化合物 N - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (2 7 . 8 m g 、 3 2 %) として得た。

【 0 2 4 3】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.76 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.86

50

(dd, $J = 8.6$ Hz, 2.9 Hz, $1H$), 3.82 (s, $3H$), 3.13 (dd, $J = 10.9$ Hz, 10.9 Hz, $1H$), 2.94 (dd, $J = 13.5$ Hz, 4.9 Hz, $1H$), 2.77 (br s, $1H$), 2.62 (br s, $1H$), 2.29 (br s, $2H$), 1.67 (br s, $1H$), 1.51 (br s, $1H$), 1.30 - 1.24 (m, $2H$), 1.13 (br s, $1H$), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, $3H$), 0.93 (d, $J = 13.8$ Hz, $1H$), 0.83 (br s, $1H$)

LCMS: m/z $483(M+H)^+$ 、 $965(2M+H)^+$

【 0 2 4 4 】

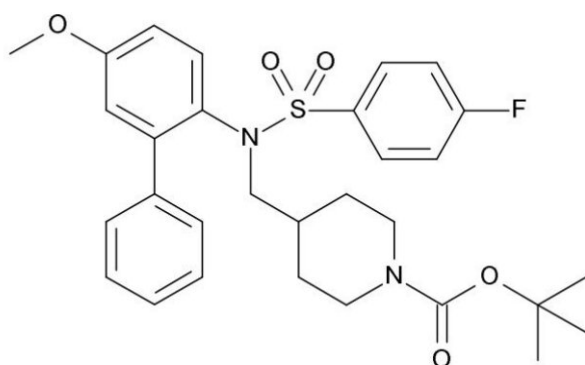
[実施例 8 4]

化合物番号 4 - 5 8

t - ブチル - 4 - [(N - (4 - フルオロフェニル) スルフォニル - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【 化 9 7 】



20

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 5 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [(N - (4 - フルオロフェニル) スルフォニル - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (298.1 mg、 81%) として得た。

【 0 2 4 5 】

$1H$ -NMR($500MHz$, $CDCl_3$) : 7.79 (dd, $J = 9.2$ Hz, 5.2 Hz, $2H$), 7.57 (br s, $2H$), 7.42 - 7.38 (m, $3H$), 7.21 (dd, $J = 8.6$ Hz, 8.6 Hz, $2H$), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, $1H$), 6.81 (d, $J = 5.7$ Hz, $1H$), 6.73 (br s, $1H$), 3.97 (br s, $1H$), 3.83 (s, $3H$), 3.67 (br s, $1H$), 3.17 (br s, $1H$), 2.87 (br s, $1H$), 2.40 (br s, $1H$), 2.10 (dd, $J = 11.7$ Hz, 11.7 Hz, $1H$), 1.40 (s, $9H$), 1.21 (d, $J = 11.5$ Hz, $1H$), 1.10 (dd, $J = 8.9$ Hz, 3.7 Hz, $1H$), 0.89 - 0.79 (m, $2H$), 0.62 (d, $J = 9.2$ Hz, $1H$)

30

LCMS: m/z $1109(2M+H)^+$ 、 $1131(2M+Na)^+$ 、 $555(M+H)^+$ 、 $577(M+Na)^+$

【 0 2 4 6 】

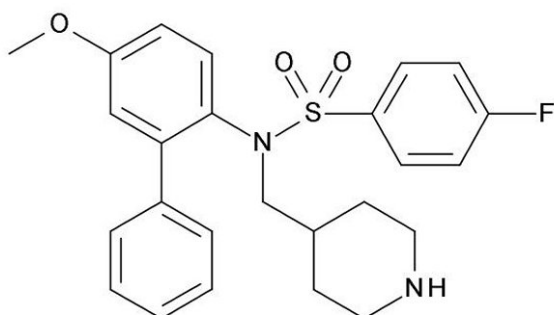
[実施例 8 5]

化合物番号 4 - 5 9

4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 9 8 】

40



50

実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わりに化合物番号 4 - 58 を用いることで標題化合物 4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (78 . 2 mg、95%) として得た。

【 0 2 4 7 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.82-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 13.4 Hz, 8.8Hz, 1H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 11.3 Hz, 11.3 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 12.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 2H), 0.94-0.76 (m, 2H)

LCMS: m/z 455(M+H)⁺、909(2M+H)⁺

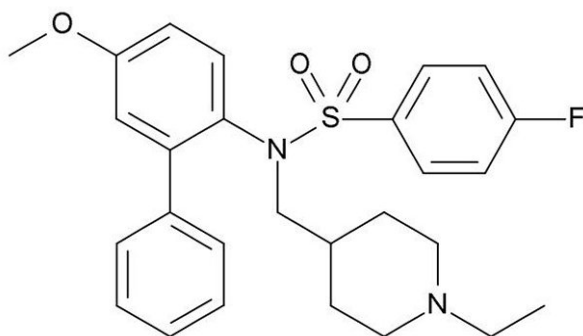
【 0 2 4 8 】

[実施例 86]

化合物番号 4 - 60

4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 99 】



実施例 48 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 59 を用いることで標題化合物 4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (14 . 9 mg、18%) として得た。

【 0 2 4 9 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80-7.77 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.30 (br s, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.43 (br s, 1H), 1.25 (br s, 2H), 1.08-0.97 (m, 4H), 0.88 (m, 2H)

LCMS: m/z 483(M+H)⁺、965(2M+H)⁺

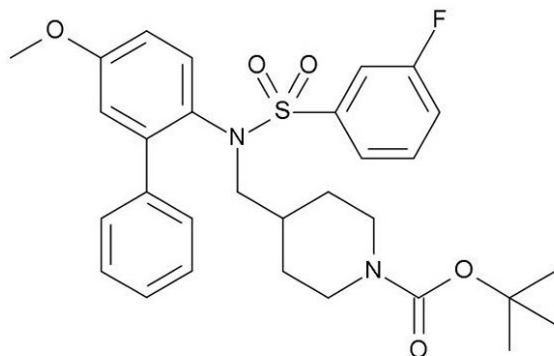
【 0 2 5 0 】

[実施例 87]

化合物番号 4 - 61

t - ブチル - 4 - [(N - (3 - フルオロフェニル) スルフォニル - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 0 0】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 6 を用いることで標題化合物 t - ブチル - 4 - [(N - (3 - フルオロフェニル) スルフォニル - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (3 2 6 . 2 m g 、 9 0 %) として得た。

【 0 2 5 1】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.60-7.48 (m, 5H), 7.41-7.32 (m, 4H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.11 (dd, J = 11.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.11 (dd, J = 8.6Hz, 3.6 Hz, 1H), 0.91-0.80 (m, 2H), 0.64 (d, J = 9.06 Hz, 1H)

20

LCMS: m/z 1109(2M+H)⁺、555(M+H)⁺

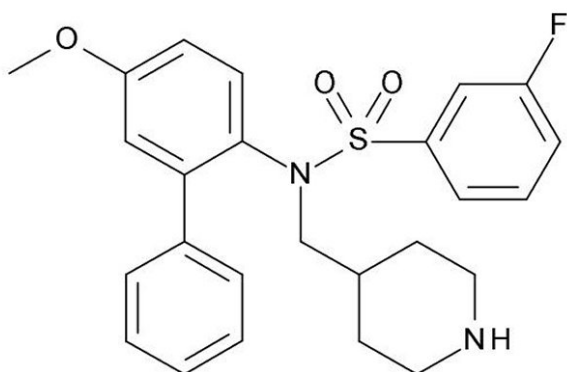
【 0 2 5 2】

[実施例 8 8]

化合物番号 4 - 6 2

3 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 1】



30

40

実施例 4 6 と同様の条件で、化合物番号 4 - 1 8 の代わりに化合物番号 4 - 6 1 を用いることで標題化合物 4 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (9 6 . 6 m g 、 1 0 0 %) として得た。

【 0 2 5 3】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.61 (dd, J = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 3H), 7.55 (ddd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 6.90(d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 13.2 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.2

50

Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 11.9 Hz, 11.9 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 12.5 Hz, 12.5 Hz, 3.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 0.98 (m, 2H)

LCMS: m/z 455(M+H)⁺、909(2M+H)⁺

【0254】

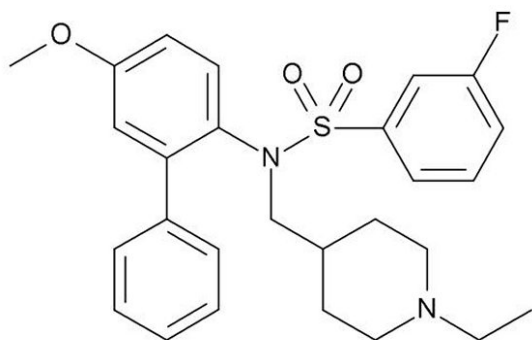
[実施例89]

化合物番号4-63

3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化102】

10



20

実施例48と同様の条件で、化合物番号4-19の代わりに化合物番号4-62を用いることで標題化合物3-フルオロ-N-(4-メトキシ-2-フェニル-フェニル)-N-(1-エチル-4-ピペリジルメチル)ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物(47.0mg、49%)として得た。

【0255】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.80-7.77 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.30 (br s, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.43 (br s, 1H), 1.25 (br s, 2H), 1.08-0.97 (m, 4H), 0.88 (m, 2H)

30

LCMS: m/z 483(M+H)⁺、965(2M+H)⁺

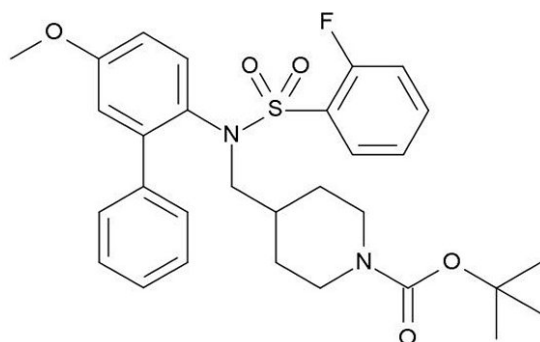
【0256】

[実施例90]

化合物番号4-64

t-ブチル-4-[(N-(2-フルオロフェニル)スルフォニル-4-メトキシ-2-フェニル-アニリノ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化103】



40

実施例45と同様の条件で、化合物番号3-7の代わりに化合物番号3-17を用いることで標題化合物t-ブチル-4-[(N-(2-フルオロフェニル)スルフォニル-4

50

- メトキシ - 2 - フェニル - アニリノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物 (181 . 1 mg、95%) として得た。

【 0257 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.77 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 13.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.15 (dd, J = 12.7 Hz, 12.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (m, 1H), 1.13 (br s, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.76 (m, 1H)

LCMS: m/z 1131(2M+Na)⁺、577(M+Na)⁺

10

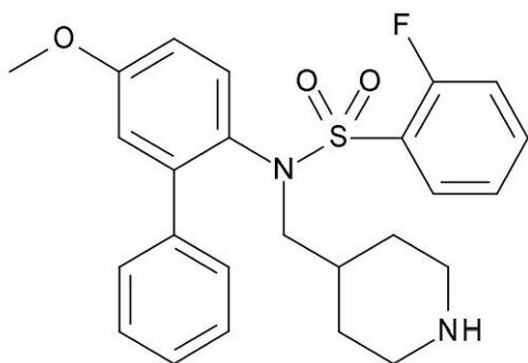
【 0258 】

[実施例 91]

化合物番号 4 - 65

2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 104 】



20

実施例 46 と同様の条件で、化合物番号 4 - 18 の代わりに化合物番号 4 - 64 を用いることで標題化合物 2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (105 . 6 mg、96%) として得た。

30

【 0259 】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : 7.78 (ddd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.5 Hz, 1.8 Hz, 3H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 13.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.4 Hz, 5.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.1 Hz, 12.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.1 Hz, 12.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.93 (d, 12.1 Hz, 1H), 0.87 (dd, J = 12.3 Hz, 3.8 Hz, 1H), 0.76 (m, 1H)

LCMS: m/z 455(M+H)⁺

40

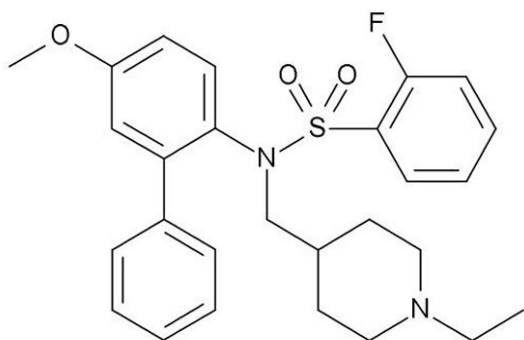
【 0260 】

[実施例 92]

化合物番号 4 - 66

2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 5】



10

実施例 48 と同様の条件で、化合物番号 4 - 19 の代わりに化合物番号 4 - 65 を用いることで標題化合物 2 - フルオロ - N - (4 - メトキシ - 2 - フェニル - フェニル) - N - (1 - エチル - 4 - ピペリジルメチル) ベンゼンスルホンアミドを淡黄色油状物 (64 . 2 mg、66 %) として得た。

【 0 2 6 1】

¹H-NMR(400MHz,CDCI₃) : 7.76 (ddd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.2 Hz, 2.2 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 4.9 Hz, 2.2 Hz, 3H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 13.5 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 13.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (br s, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.44 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.19-1.02 (m, 2H), 1.13 (t, 7.4 Hz, 3H)

20

LCMS: m/z 483(M+H)⁺、965(2M+H)⁺

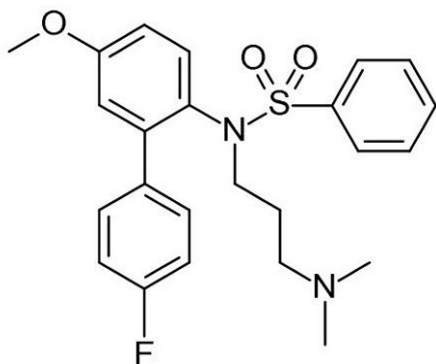
【 0 2 6 2】

[実施例 9 3]

化合物番号 4 - 67

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 6】



40

実施例 45 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 12 と購入した N , N - ジメチルアミノ - 1 - クロロプロパンを用いることで標題化合物 N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (88 . 4 mg、71 %) として得た。

【 0 2 6 3】

¹H-NMR(500MHz,CDCI₃) : 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.08 (ddd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 2.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 2H)

50

LCMS: m/z 443($M+H$)⁺

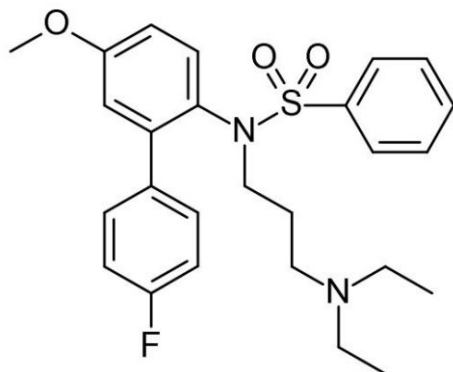
【 0 2 6 4 】

[実施例 9 4]

化合物番号 4 - 6 8

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 -
メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 0 7 】



10

実施例 4 5 と同様の条件で、化合物番号 3 - 7 の代わりに化合物番号 3 - 1 2 と既知法
に従い合成した N , N - ジエチルアミノ - 1 - クロロプロパンを用いることで標題化合物
N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 -
メトキシ - フェニル] ベンゼンスルホンアミドを無色油状物 (3 . 5 1 g 、 7 0 %) と
して得た。

20

【 0 2 6 5 】

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) : 7.74 (d, J =6.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz,
1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.85(d, J = 2.9 Hz, 1
H), 6.79-6.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (br s, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.33 (b
r s, 4H), 2.13 (br s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz,
6H)

30

LCMS: m/z 471($M+H$)⁺

【 0 2 6 6 】

[実施例 9 5]

エボラウイルス感染率の測定

エボラおよびマールブルグウイルス (フィロウイルス) の表面糖蛋白質 (G P) の機能
はすべての細胞への進入過程に必須であり、ウイルスの病原性に深く関わっている。よっ
て、表面糖蛋白質が媒介する細胞浸入を抑えることによって、感染の成立を完全に阻害す
ることが可能となる。

水泡性口炎ウイルス (V S V) のシュードタイプシステムを用いて、化合物による感染
阻害効果をスクリーニングできる。V S V 親株 (図 1 における左のウイルス) の複製に対
する阻害効果の有無を指標に、フィロウイルスのシュードタイプウイルス (図 1 における
右のウイルス) に対する特異性を確認した。すでに確立された系であり、モノクローナル
抗体の中和活性のスクリーニングなどに用いられている (Takada A et al. A system for
functional analysis of Ebola virus glycoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 94:1476
4-9, 1997; Nakayama E et al. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus inf
ection. J Infect Dis 204 Suppl 3:S978-85, 2011)。簡潔には、同システムは、V S V
ゲノムの完全長 c D N A クローンにおいて、G タンパク質遺伝子をコードする領域を改変
型 G F P 遺伝子で置き換えたウイルス (V S V G * - G) を、フィロウイルスの G P を
発現するプラスミドに導入した 2 3 3 T 細胞に感染させ、インキュベート後に上清を採取
することによって調製した。

40

50

上記シュードタイプシステムを用いて、エボラウイルスの細胞侵入過程を阻害する化合物の活性を評価した。

その手順は、以下のとおりである。

1. 段階的に希釈した上記実施例で合成した化合物をエボラウイルス（Zaire種）の表面糖蛋白質をもつシュードタイプVSV（GFP発現）とそれぞれ混合した。
2. 化合物と混合したシュードタイプVSVを、約1000IU/ウェルとなるように96穴プレート上のVeroE6細胞に加え、感染させた。
3. 18時間後にGFP発現細胞数をIN cell Analyzerで各穴毎に計測し、対照ウェル（化合物無し、ネガティブコントロール）のGFP陽性細胞数を100%として、感染阻害効率を算出した。

10

【0267】

結果を下表に示す。試験した全ての化合物において、5 μ Mで50%以上の感染阻害が確認された。

【表 6 - 1】

化合物番号	ウイルス感染率 (%)							
	化合物濃度 5 μ M	化合物濃度 2.5 μ M	化合物濃度 1.25 μ M	化合物濃度 0.625 μ M	化合物濃度 0.312 μ M	化合物濃度 0.078 μ M	化合物濃度 0.020 μ M	化合物濃度 0.005 μ M
4-21	0.17	0.12	0.18	0.22	0.75	25.50	64.56	93.59
4-17	0.22	0.61	0.20	2.05	1.91	34.58	72.60	91.16
4-20	0.17	0.09	0.23	2.58	4.58	43.73	76.79	91.82
4-27	0.20	0.14	0.16	0.40	3.49	45.02	81.47	98.98
4-51	0.00		0.51		11.97	44.96	84.52	92.17
4-54	0.00		0.10		28.58	74.55	90.05	94.53
4-63	0.00		0.81		34.34	76.24	96.25	96.70
4-36	0.00		0.32		36.12	78.11	90.97	92.58
4-25	0.14	0.14	2.51	24.32	55.06			

10

20

30

40

【表 6 - 2】

化合物番号	ウイルス感染率 (%)							
	化合物濃度 5 μ M	化合物濃度 2.5 μ M	化合物濃度 1.25 μ M	化合物濃度 0.625 μ M	化合物濃度 0.312 μ M	化合物濃度 0.078 μ M	化合物濃度 0.020 μ M	化合物濃度 0.005 μ M
4-57	0.83		1.00		58.25	93.30	99.47	100.97
4-66	0.25		1.67		52.78	88.32	102.58	99.94
4-42	0.09	0.25	4.15	29.37	61.17	101.89	101.35	95.59
4-60	0.00		3.97		61.85			
4-14	0.68	0.86	7.82	42.29	77.44			
4-1	1.63	2.83	12.59	38.56	57.52			
4-11	2.09	3.34	15.38	42.85	68.35			
4-33	0.10	1.51	17.08	71.32	81.07			
4-8	1.11	1.93	19.62	67.59	89.04			

10

20

30

40

【表 6 - 3】

化合物番号	ウイルス感染率 (%)							
	化合物濃度 5 μ M	化合物濃度 2.5 μ M	化合物濃度 1.25 μ M	化合物濃度 0.625 μ M	化合物濃度 0.312 μ M	化合物濃度 0.078 μ M	化合物濃度 0.020 μ M	化合物濃度 0.005 μ M
4-9	2.32	3.93	20.60	58.62	82.55			
4-42	0.00		22.89		93.02	102.88	103.88	95.97
4-28	0.09	3.36	29.08	52.49	78.03			
4-4	2.05	8.13	29.67	71.34	84.40			
4-30	0.12	4.17	31.07	60.75	80.87			
4-7	5.08	12.91	36.98	68.41	87.20			
4-11	1.95	12.35	40.46	67.41	84.57			
4-32	0.47	15.75	57.76	82.37	85.98			
4-26	1.76	16.78	54.23	82.22	96.90			

【表 6 - 4】

化合物番号	ウイルス感染率 (%)							
	化合物濃度 5 μ M	化合物濃度 2.5 μ M	化合物濃度 1.25 μ M	化合物濃度 0.625 μ M	化合物濃度 0.312 μ M	化合物濃度 0.078 μ M	化合物濃度 0.020 μ M	化合物濃度 0.005 μ M
4-5	3.15	16.75	54.88	94.18	105.27			
4-3	3.80	18.41	52.76	88.12	105.33			
4-19	2.20	18.89	52.32	78.51	89.34			
4-6	3.80	20.14	57.10	91.12	91.17			
4-45	0.23		69.47		103.41	104.08	101.14	96.75
4-10	3.57	22.68	69.85	103.34	106.38			
4-23	1.79	24.46	69.66	90.07	100.01			
4-15	6.43	30.26	61.62	82.30	89.53			
4-35	0.96	30.42	65.59	78.88	83.98			

10

20

30

40

【表 6 - 5】

化合物番号	ウイルス感染率 (%)							
	化合物濃度 5 μ M	化合物濃度 2.5 μ M	化合物濃度 1.25 μ M	化合物濃度 0.625 μ M	化合物濃度 0.312 μ M	化合物濃度 0.078 μ M	化合物濃度 0.020 μ M	化合物濃度 0.005 μ M
4-29	5.94	35.83	78.71	102.84	99.83			
4-34	4.56	40.23	76.88	91.43	94.30			
4-16	11.03	45.56	73.56	87.61	97.33			
4-31	8.51	51.23	67.80	95.56	100.50			
4-22	8.71							
4-39	9.80		115.92		108.42	99.87	102.72	96.42
4-13	10.78	50.76	76.09	90.23	97.27			
4-18	23.29							
4-2	47.14							
4-48	47.57		112.00		103.37	96.33	101.79	97.14

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

[実施例 9 6]

50

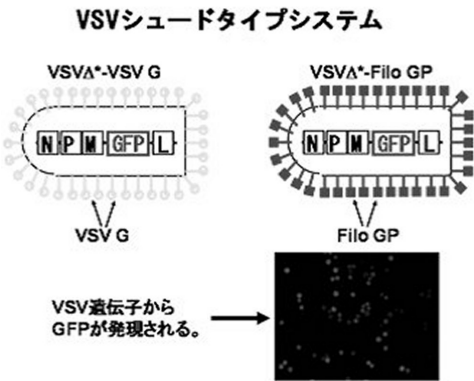
複数のエボラウイルス種およびマールブルグウイルスに対する感染阻害効率の測定

Zaire種以外のエボラウイルス（Sudan、Bundibugyo、TaiForestおよびReston種）およびマールブルグウイルス（Angola株）のシュードタイプVSVも作出し、実施例95と同様の方法で阻害効果を確認した（図2）。

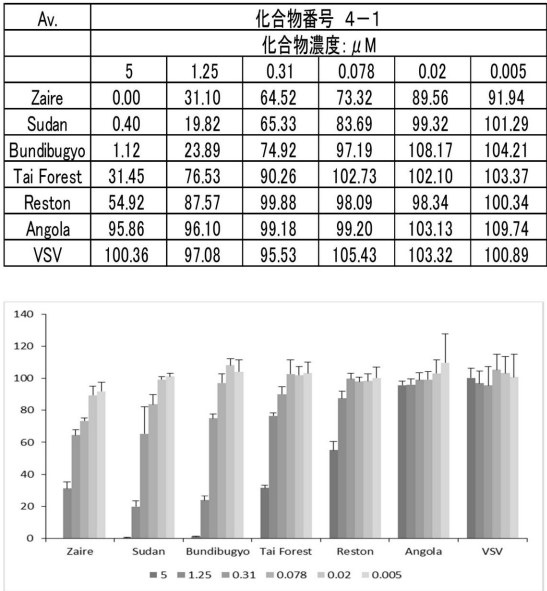
培養細胞を用いたウイルス感染阻害試験（シュードタイプウイルス）におけるIC₅₀値として、化合物番号4-17、4-20、4-21、4-27はZaireエボラウイルスに対して50 nM程度、Sudanエボラウイルスに対して300 nM程度、Bundibugyoエボラウイルスに対して50 nM程度、Tai Forestエボラウイルスに対して0.5～1 μM程度、Restonエボラウイルスに対して1 μM程度、マールブルグウイルスに対して1～5 μM程度を示している。

10

【 図 1 】

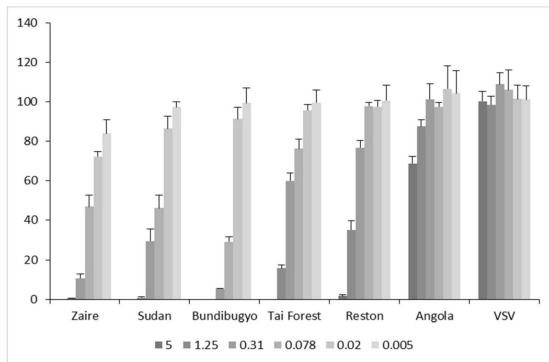


【 図 2 - 1 】



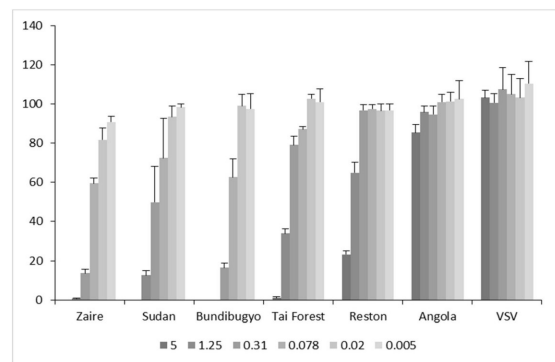
【図 2 - 2】

Av.	化合物番号 4-17					
	化合物濃度: μ M					
	5	1.25	0.31	0.078	0.02	0.005
Zaire	0.00	0.44	10.71	46.83	72.22	84.05
Sudan	0.00	0.92	29.46	46.25	86.49	97.23
Bundibugyo	0.00	0.00	5.40	29.18	91.28	99.47
Tai Forest	0.00	15.75	59.97	76.38	95.65	99.50
Reston	1.76	35.07	76.86	97.78	97.53	100.68
Angola	68.83	87.57	101.33	97.52	106.49	104.39
VSV	100.31	98.57	108.84	106.03	101.45	101.19



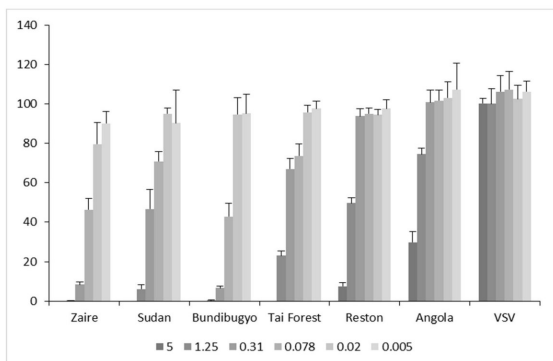
【図 2 - 3】

Av.	化合物番号 4-20					
	化合物濃度: μ M					
	5	1.25	0.31	0.078	0.02	0.005
Zaire	0.00	0.63	13.58	59.41	81.76	90.79
Sudan	0.00	12.59	49.93	72.51	93.36	98.40
Bundibugyo	0.00	0.00	16.46	62.65	98.99	97.52
Tai Forest	1.00	33.88	79.03	87.20	102.73	100.97
Reston	23.26	64.91	96.84	97.47	96.59	96.72
Angola	85.34	95.93	94.65	101.06	101.36	102.56
VSV	103.29	100.64	107.42	105.07	103.29	110.36



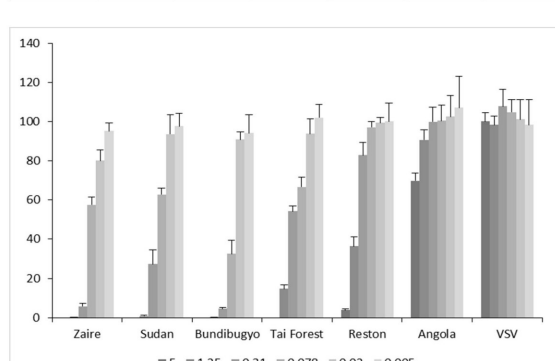
【図 2 - 4】

Av.	化合物番号 4-21					
	化合物濃度: μ M					
	5	1.25	0.31	0.078	0.02	0.005
Zaire	0.00	0.25	8.29	46.36	79.62	90.15
Sudan	0.00	6.04	46.66	70.90	94.98	90.31
Bundibugyo	0.00	0.20	6.59	42.91	94.65	95.23
Tai Forest	0.00	23.09	66.97	73.73	95.75	97.73
Reston	7.55	49.69	93.88	95.09	94.53	97.62
Angola	29.94	74.53	100.88	101.60	103.00	107.33
VSV	100.36	100.14	106.19	107.23	102.55	106.16



【図 2 - 5】

Av.	化合物番号 4-27					
	化合物濃度: μ M					
	5	1.25	0.31	0.078	0.02	0.005
Zaire	0.00	0.19	5.67	57.59	80.16	95.16
Sudan	0.00	0.82	27.20	62.87	93.55	97.61
Bundibugyo	0.00	0.10	4.57	32.58	90.97	94.22
Tai Forest	0.00	14.58	54.25	66.69	93.85	101.98
Reston	3.78	36.38	82.91	97.15	99.36	100.08
Angola	69.84	90.76	100.00	100.49	102.63	107.12
VSV	100.02	98.37	107.89	104.89	101.15	98.29



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 295/13	(2006.01)	C 0 7 D 295/13
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465
A 6 1 K 31/4462	(2006.01)	A 6 1 K 31/4462
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	C 0 7 C 311/29

審査官 前田 恵彦

(56)参考文献 国際公開第2000/065913(WO, A1)

米国特許第02407309(US, A)

国際公開第2008/147962(WO, A1)

国際公開第2016/069826(WO, A1)

Heterocycles, 1994年, 37(2), p.701-708

Tetrahedron, 1983年, 39(7), p.1199-1201

Journal of Heterocyclic Chemistry, 1966年, 3(2), p.198-201

薬学雑誌, 1962年, 82(12), p.1620-1624

Journal of the Chemical Society, 1946年, p.681-685

REGISTRY(STN)[online], 2008.05.01[検索日2018.06.11], CAS登録番号1018644-11-5, 1018615-56-9, 1018615-52-5

REGISTRY(STN)[online], 2008.04.30[検索日2018.06.11], CAS登録番号1018585-65-3, 1018585-07-3

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 3 1 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 2 1 1 / 0 0

C 0 7 D 2 9 5 / 0 0

CAplus / REGISTRY (STN)