

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5015397号

(P5015397)

(45) 発行日 平成24年8月29日 (2012. 8. 29)

(24) 登録日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/34 (2006. 01) C O 7 D 333/34
C O 7 D 409/12 (2006. 01) C O 7 D 409/12
C O 7 D 409/14 (2006. 01) C O 7 D 409/14
C O 7 D 413/14 (2006. 01) C O 7 D 413/14
C O 7 D 417/12 (2006. 01) C O 7 D 417/12

請求項の数 8 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-526530 (P2001-526530)	(73) 特許権者	309025524
(86) (22) 出願日	平成12年9月28日 (2000. 9. 28)		メルク セローノ ソシエテ アノニム
(65) 公表番号	特表2003-510319 (P2003-510319A)		スイス国, ボー, 1 2 6 7 クワンサン,
(43) 公表日	平成15年3月18日 (2003. 3. 18)		サントル アンデュストリエル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2000/001380	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02001/023378		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成13年4月5日 (2001. 4. 5)	(74) 代理人	100077517
審査請求日	平成19年9月19日 (2007. 9. 19)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	99810869.0	(74) 代理人	100087871
(32) 優先日	平成11年9月28日 (1999. 9. 28)		弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100087413
前置審査			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬として活性なスルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

4-クロロ-N- [5- (ピペラジン-1-スルホニル) -チオフェン-2-イル-メチル] -ベンズアミド、

4-クロロ-N- { 5- [4- (3-チオフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピペリジン-1-スルホニル] -チオフェン-2-イルメチル } -ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({ 4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 2-ニトロフェニル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({ 5- [(4- { 4-ニトロフェニル } ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-フロイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル]

10

20

- スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピ
 ペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-モルフォリン-4-イル-2-オキソエチル)
 ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-チエン-2-イルエチル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンジルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-シアノフェニル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル
] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-ピペリジン-1-イルプロピル) ピペラジン-
 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {4-クロロ-2-ニトロフェニル} ピペラジン-1-
 イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル
 } メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル]
 ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル}
 メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ
 [4. 5] デシ-8-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [2- (メチルアニリノ) -2-オキソエチル] ピペ
 ラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [ヒドロキシ (ジフェニル) メチル] ピペリジン-1-
 イル] スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-シアノピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {5-ニトロピリジン-2-イル} ピペラジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

5- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボン酸メチル、

2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [5-シアノ-4, 6-ビス (ジメチルアミノ) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [6-メチル-2- (トリフルオロメチル) キノリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、

2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -8-エチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミド-6-カルボン酸、

7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸、

7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシイン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2E) -3-フェニルプロプ-2-エニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

10

20

30

40

50

1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-フェニルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- (ピペリジン-1-イルスルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [(1R, 4R) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (ベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン-11-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- (4-クロロフェニル) -2- (5- { [4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズアミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) アセトアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-アセチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2-*tert*-ブチル-1H-インドール-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(フェニルアセチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-フェノキシピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 N-〔〔5-(〔4-[ベンジル(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(5-チエノ-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2,3,4,5,6-ペンタメチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔〔5-(〔4-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル〕スルホニル)チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド、
 N-(〔5-〔(4-アニリノピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(2-フェニルエチル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-ペプチルピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(〔5-〔(4-オクチルピペラジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル)ベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 2-(5-〔〔4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド、
 2-〔1-〔(5-〔〔(4-クロロベンゾイル)アミノ〕メチル〕チエン-2-イル)スルホニル〕ピペリジン-4-イル〕-2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(5-クロロ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 1-〔1-〔(5-〔〔(4-クロロベンゾイル)アミノ〕メチル〕チエン-2-イル)スルホニル〕ピペリジン-4-イル〕-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 1-〔1-〔(5-〔〔(4-クロロベンゾイル)アミノ〕メチル〕チエン-2-イル)スルホニル〕ピペリジン-4-イル〕-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸メチル、
 2-〔1-〔(5-〔〔(4-クロロベンゾイル)アミノ〕メチル〕チエン-2-イル)スルホニル〕ピペリジン-4-イル〕-2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(6-クロロ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズ

10

20

30

40

50

アミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (7-アザ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸、

1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸、

N- [(5- { [4- (2-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン

10

20

30

40

50

-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] 10
 ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニ 20
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-トルイジノ) ピペリジン-1-イル] スルホニ 30
 ル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジ
 ン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル
) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベ 40
 ンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル
] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミ
 ノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ 50

- ル} スルホニル} チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-8-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2E) -3-フェニルプロプ-2-エノイル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {4-ニトロベンゾイル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (ジメチルアミノ) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 6-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロベンゾイル} ピペラジン-1-イル) ス

ルホニル} チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (ピリジノ-3-イルカルボニル) ピペラジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 1, 3-ベンゾキサジアゾール-5-イルカルボニル) ピペ
 ラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド
 、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4, 6-トリフルオロベンゾイル) ピペラジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 6-ジクロロベンゾイル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペラジン-1-イル) スルホニル] チ
 エン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-8-イルスルホニル) ピペラジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スル
 ホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({3-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イ
 ル} スルホニル) -ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル} チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、

10

20

30

40

50

3-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 3-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5 - { [4 - (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 2-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 N- [(5 - { [4 - (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエ
 ン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ } ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 N- { [5 - ({ 4 - [4 - (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル } - 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5 - { [4 - (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チ
 エン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5 - { [4 - (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエ
 ン-2-イル) メチル] - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5 - { [4 - (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [3 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 N- { [5 - ({ 4 - [3 - (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル } スル
 ホニル) チエン-2-イル] メチル } - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5 - { [4 - (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [3 - (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [3 - (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 N- { [5 - ({ 4 - [3 - (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル } ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル } - 4-ニトロベンズアミド、
 3- { [1 - ({ 5 - [({ 4-ニトロベンゾイル } アミノ) メチル] - チエン-2-イ
 ル } スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ } 安息香酸メチル、
 3- { [1 - ({ 5 - [({ 4-ニトロベンゾイル } アミノ) メチル] チエン-2-イル
 } スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ } ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 3-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5 - { [4 - (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({ 5 - [(4 - { 2-ニトロアニリノ } ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 N- [(5 - { [4 - (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエ
 ン-2-イル) メチル] - 4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-ニトロ-N- ({ 5- [(4- { 4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({ 4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 N- { [5- ({ 4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} - 4-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- { 3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 3-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- { 3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 3-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} 10
 メチル) - 3-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- { 3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 4-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} 20
 メチル) - 4-ニトロベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- { 3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- ({ 3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({ 4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-
 5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -
 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス 30
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({ 4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({ 5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル 40
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) - 3-ニト
 ロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] - 3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({ 4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] 50
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] メチル} -2- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チオフェン-3-カルボン酸エチル、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、

10

20

30

40

50

3-ニトロ-N-[(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフサレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N-[(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 2-ヒドロキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-ヒドロキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3- ({1- [(5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

10

20

30

40

50

N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニ

10

20

30

40

50

リノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-
 イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズ
 アミド、
 N-[(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-
 イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N-[(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N-[(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-
 イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズア
 ミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -5-ニトロ-1H-ピラゾール
 -3-カルボキシアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 ピリジン-3-カルボキシアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2-ジヒド
 ロピリジン-3-カルボキシアミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3, 4-ジヒドロキシベンズア
 ミド、
 N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキシアミド
 、
 N-[(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-
 2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イ
 ル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1
 -イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) 安息香酸メチル、
 3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-フリール) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) -2-フリール] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] -2-フリール} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] 2-フリール} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(3- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、及び
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} アゼパン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド
 の群から選ばれる、スルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩。

【請求項2】

以下の：

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (フェニルアセチル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、

10

20

30

40

50

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフトイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] チエン-2-イル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-ヒドロキシベンズアミド、
 及び

10

N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド

20

から成る群から選ばれる、スルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩。

【請求項3】

医薬としての使用のための、請求項2に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩。

30

【請求項4】

てんかん、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、網膜疾患、脊髄損傷、頭部外傷を含む神経障害の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項2に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩の使用。

【請求項5】

多発性硬化症、炎症性腸疾患 (IBD)、慢性関節リウマチ、喘息、敗血性ショック、移植臓器拒絶反応を含む自己免疫疾患の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項2に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩の使用。

40

【請求項6】

乳癌、結腸癌、膵臓癌を含む癌の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項2に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩の使用。

【請求項7】

脳卒中、動脈硬化、心筋梗塞症、心筋再灌流障害を含む心血管疾患の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項2に記載のスルホンアミド誘導体、又はその幾何学異性体

50

であって、エナンチオマー、ジアステレオマーとしての光学活性体、又はラセミ体、あるいは、これらの医薬として許容される塩の使用。

【請求項 8】

請求項 2 に記載のスルホンアミド誘導体の少なくとも 1 つ、及び医薬として許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の分野

本発明は、医薬として活性な化合物としての使用のためのスルホンアミド誘導体に関し、及び上記スルホンアミド誘導体を含む医薬製剤に関する。特に本発明は、JNK (Jun-キナーゼ) の機能又は経路それぞれの十分な調節、顕著な阻害活性を示し、そしてそれにより自己免疫及び神経系の障害の治療、及び／又は予防に特に有用であるところのスルホンアミド誘導体に関する。本発明は、その上新規スルホンアミド誘導体、同様にそれらの調製方法に関する。

10

【0002】

本発明の背景

プログラムされた細胞死の過程を経るアポトーシスは、細胞の膜、及びオルガネラの複雑なねじれを示す。上述の過程の間、その細胞は、本質的な自殺プログラムを活性化し、そして自らを計画的に破壊する。以下の一連の事象が観察されうる：

- ・細胞表面に泡状突起が出始め、そしてプロ食細胞シグナルを発現する。アポトーシス細胞全体は、周辺組織に対する被害を最少限に抑えるために、次に貪食により素早く、そして手際よく処理されるところの膜結合性小胞に断片化する。

20

【0003】

- ・前記細胞は次にその近隣から分離する。

【0004】

細胞核は、遺伝子的自殺をおかし、クロマチンが凝集し、そして特にDNA断片に断断されるといった形態的变化の特徴的パターンをも経験する。

【0005】

神経細胞死は神経系の正常な成長の確保に重要な役割を演じている。成長している神経の死は、それらが刺激する標的のサイズに依存し：より少数のシナプス・パートナーをもつ細胞は多数のシナプスを形成した細胞よりもおそらく死にやすいようだ。成長している神経系においてシナプス後細胞に対するシナプス前細胞の相対数のバランスが、過程に反映しうる。神経細胞死がアポトーシスであると仮定されたが、発生途中のげっ歯類の脳内の神経が、形態学的、及びDNA断片化により分類されるアポトーシスを経ることが明確に示されたのは、ごく最近であった。発生の中の細胞死が明らかに病理学上の過程ではないので、細胞が実際に存在しなくなることが意味をなす。神経死は、外傷性神経損傷の後又は神経変性疾患の間にアポトーシス又はネクローシスのいずれかを介して起こる。多数の成分が、神経細胞のプログラムされた細胞死の推進する役割をもつキー・プレイヤーとして明らかになっている。神経細胞のアポトーシスを導く前記成分の中には、MAPキナーゼ (MAPKs) のサブ・ファミリーであるSA PK/JNKの仲間が存在する。

30

40

【0006】

MAPKs (分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ) は、スレオニン、及びチロシン残基の二重リン酸化により活性化されるところのセリン/スレオニン・キナーゼである。哺乳動物細胞において、MAPKs に対する細胞外刺激により生み出される情報を伝達するところの少なくとも 3 の別々の、しかし類似の経路がある。上述の経路はERKs (細胞外シグナルに調節されたキナーゼ)、JNKs (c-Jun-末端キナーゼ)、及びp38/C SBPキナーゼの活性化をもたらすキナーゼ・カスケードから成る。JNK及びp38経路がストレス型分子外シグナルの中継に含まれる一方で、ERK経路は、主に細胞核への分裂促進/分化シグナルの伝達を招く。SA PKカスケードは、分裂促進活性化タンパク質キナーゼ・ファミリーのサブ・ファミリーに相当し、UV照射の結果として

50

起こるDNA損傷、TNF- α 、IL-1 β 、セラミド、細胞ストレス、及び活性酸素種を含むさまざまな外因的刺激により活性化され、かつ、明確な基質特異性を有する。MKK4/JNKを介するMKK3/p38のシグナル伝達は、誘導性転写因子c-Jun及びATF2のリン酸化をもたらし、これらの転写因子は、次にホモダイマーか又はヘテロダイマーとして、下流エフェクターの転写開始に働く。

【0007】

c-Junは、ホモダイマー及び（例えばc-Fosと）ヘテロダイマーを形成し、炎症反応に含まれる多くの遺伝子（例えばマトリックス・メタロプロテイナーゼ）の活性化に必要とされるところのトランス活性化複合体APを生じる。JNKは、いくつかの異なる刺激、例えばUV光、及びTNF- α がタンパク質のN末端の中のセリン残基に特異的なc-Junのリン酸化を刺激したことがわかった際に発見された。

10

【0008】

Xie Xらの最近の刊行物 (Structure 1998, 6 (8); 983-991)において、ストレスにより活性化されるシグナル伝達経路の活性化は、ラットPC-12、及び上頸神経節 (SCG) 交感神経細胞におけるNGFの禁断により引き起こされる神経のアポトーシスを必要とすることが示唆された。MAPキナーゼ・キナーゼ3 (MKK3)、及びMAPキナーゼ・キナーゼ4 (MKK4) 又はc-Jun (MKK4カスケードの一部) と呼ばれる、特定のキナーゼの阻害は、アポトーシスの妨害に十分である (Kumagai Y et al, in Brain Res Mol Brain Res, 1999, 67 (1), 10-17 and Yang DD et al in Nature, 1997, 389 (6653); 865-870 も参照のこと)。SCG神経における数時間のNGF欠乏のうちに、c-Junは高度にリン酸化され、そしてタンパク質レベルが増加する。同様にラットPC-12細胞におけるNGF、JNK、及びp38の欠乏は、持続した活性化を受ける、一方でERKsは阻害される。これと一致して、JNK3 KOマウスは、海馬における興奮毒性誘導アポトーシスに抵抗性であり、そしてより重要なことにそれらは、正常動物と比較して、興奮毒性に対する反応としてのてんかん様発作の顕著な抑制を示す (Nature 1997, 389, 865-870)。さらに最近、JNKシグナル伝達経路が細胞増殖に影響を与え、そしてT細胞の活性化及び増殖により伝達される、自己免疫における重要な役割を演じることが報告された (Immunity, 1998, 9, 575-585; Current Biology, 1999, 3, 116-125)。

20

【0009】

未処置 (未分化) CD4⁺ ヘルパーT (Th) 細胞は、T細胞受容体 (TCR) 複合体を介して抗原提示細胞 (APC) 上のMHC-ペプチド複合体を特異的に認識する。TCR介在シグナルに加えて、同時刺激性シグナルがAPC上のB7タンパク質を有するT細胞で発現されるCD28の連結により、少なくとも部分的に提供される。これら2のシグナルの取り合わせは、T細胞のクローン発現を誘導する。増殖の4-5日後、未分化のCD4⁺ T細胞は、免疫系の機能を提供する強化されたエフェクターTh細胞に分化する。分化過程の間、遺伝子発現の再プログラミングが起こる。

30

【0010】

エフェクターTh細胞の2のサブセットは、それらの異なるサイトカイン分泌パターン、及びそれらの免疫調節効果に基づいて定義される：Th1細胞は、IFN γ 、及びLT (TNF- β) を生じ、細胞性免疫反応に必要とされ；Th2細胞は、IL-4, IL-5, IL-6, IL-10、及びIL-13を分泌し、B細胞の活性化及び分化をもたらす。これらの細胞は免疫反応において中心的な役割を演じる。抗原刺激により、JNK MAPキナーゼ経路は、Th1を誘導するが、しかしTh2は誘導しない。さらに、エフェクターTh1にであってTh2細胞にではない未分化のCD4⁺ T細胞の分化は、JNK1及びJNK2欠損マウスにおいて減少する。それゆえ、近年JNK1キナーゼ経路が、JNK1及びJNK2を通してTh1及びTh2の免疫反応の均衡に重要な役割を演じていることが理解された。

40

【0011】

JNKキナーゼ経路阻害を目的とし、WO/9849188は、生物学的産物であり、そして障害に関連したアポトーシスの無力化に関してアッセイされてもいるところのヒト・

50

ポリペプチド、つまり J N K-相互作用タンパク質 1 (JNK-interacting protein 1 (JIP-1))の使用を説明する。上述のヒト・ポリペプチドが、J N Kキナーゼ経路の阻害効果を有することは確認されたが、全体的なさまざまな欠点が、それらの使用から連想される：

- ・ 活性な生物-ペプチド又は生物-タンパク質は、かなり広範囲な、そして高価な生合成の手段によってのみ得られ、その結果として、得られた産物をしばしば非常に高価にさせ、

- ・ 前記ペプチドは、乏しい膜貫通力を示すことが知られるので、血液脳膜を横断できないであろうし、

- ・ ペプチド阻害剤又はペプチド・アンタゴニストの使用の重大な欠点は、腸での分解がもたらす低い経口における生物学的利用能の問題である。それ故にそれらは非経口的に投与されなくてはならず、そして最後に

- ・ ペプチド阻害剤又はペプチド・アンタゴニストは、しばしばホストの体により除去すべき物質の侵入であると見なされ、それ故に自己免疫反応を誘発する。

。

【0012】

したがって、ペプチド又はタンパク質の使用により生じる本質的な全ての前記欠点を回避し、けれども、さまざまな疾患、特に神経又は自己免疫系関連障害の治療に有用であるところの比較的小さな分子を提供することを本発明の目的とする。本発明の注目すべき目的は、好ましくは J N Kの機能により介在されるところの疾患に好都合な治療方法に利用できるように、J N K (J u nキナーゼ) 経路を調節、好ましくは下方制御又は阻害できるところの比較的小分子な化学化合物を提供することである。さらに、本発明の目的は、前述の小分子化学化合物の調製方法を提供することである。本発明のよりさらなる目的は、疾患、好ましくは J N Kの機能により介在される疾患の治療用医薬製剤の新たな分野を提供することである。

【0013】

最終的な本発明の目的は、自己免疫、及び／又は神経系の障害による疾患の治療、及び／又は予防のための方法を提供することである。

【0014】

本発明の詳細な説明

前記の目的は、独立請求項により満たされる。好ましい態様は、本明細書に記載の従属項の中で説明される。

【0015】

以下の項は、本発明による化合物を作り上げるさまざまな化学的成分及び用語の定義を提供し、そしてその定義は別の特に述べられる定義がない限り、明細書、及び請求項を通して一貫して利用し、より広範な定義を提供することが意図される。

【0016】

「C₁ - C₆ -アルキル」は、1～6の炭素原子を有する一価のアルキルに関する。この用語は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル等の基により例示される。

【0017】

「アリール」は、単環（例えばフェニル）又は複縮合環（例えばナフチル）を有する6～14の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル、フェナントレン等を含む。

【0018】

「C₁ - C₆ -アルキル・アリール」は、ベンジル、フェネチル等を含む、アリール置換基を有するC₁ - C₆ -アルキル基を指す。

【0019】

「ヘテロアリール」は、単環複素環式芳香族基又は二環若しくは三環融合複素環式芳香族基を指す。複素環式芳香族基の詳細な例は、場合により置換型ピリジル、ピロールイル、フリール、チエニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、イソオキサゾールイル、チ

10

20

30

40

50

アゾールイル、イソチアゾールイル、ピラゾールイル、1, 2, 3-トリアゾールイル、1, 2, 4-トリアゾールイル、1, 2, 3-オキサジアゾールイル、1, 2, 4-オキサジアゾールイル、1, 2, 5-オキサジアゾールイル、1, 3, 4-オキサジアゾールイル、1, 3, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、ベンゾフリール、[2, 3-ジヒドロ]ベンゾフリール、イソベンゾフリール、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾールイル、イソベンゾチエニル、インドールイル、イソインドールイル、3H-インドールイル、ベンズイミダゾールイル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾチアゾールイル、ベンゾキサゾールイル、キノリジニル、キナゾリニル、フサラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3, 4-b]ピリジル、ピリド[3, 2-b]ピリジル、ピリド[4, 3-b]ピリジル、キノールイル、イソキノールイル、テトラゾールイル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノールイル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノールイル、プリニル、プテリジニル、カルバゾールイル、キサントエニル又はベンゾキノールイルを含む。

10

【0020】

「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」は、2-フリールメチル、2-チエニルメチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチル等を含む、ヘテロアリール置換基を有する $C_1 - C_6$ -アルキル基を指す。

【0021】

「アルケニル」は、アルケニル基、好ましくは2～6の炭素原子、及び少なくとも1又は2箇所のアルケニル不飽和を有するアルケニル基を指す。好ましいアルケニル基は、エテニル($-CH=CH_2$)、n-2-プロペニル(アリル、 $-CH_2CH=CH_2$)等を含む。

20

【0022】

「アルキニル」は、アルキニル基、好ましくは2～6の炭素原子、及び少なくとも1-2箇所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基を指し、好ましいアルキニル基は、エチニル($-C\equiv CH$)、プロパルギル($-CH_2C\equiv CH$)等を含む。

【0023】

「アシル」は、そのRが「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ -アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」を含む $-C(O)R$ 基を指す。

30

【0024】

「アルコキシ」は、そのRが「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ -アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」を含む $-O-R$ 基を指す。好ましいアルコキシ基は、例としてメトキシ、エトキシ、フェノキシ等を含む。

【0025】

「アルコキシカルボニル」は、そのRが「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ -アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」を含む $-C(O)OR$ 基を指す。

【0026】

40

「アミノカルボニル」は、そのそれぞれのR, R'が水素、「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ -アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」を独立して含む $-C(O)NRR'$ 基を指す。

【0027】

「アシルアミノ」は、そのそれぞれのR, R'が水素、「 $C_1 - C_6$ -アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ -アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ -アルキル・ヘテロアリール」を独立して含む $-NR(CO)R'$ 基を指す。

【0028】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を指す。

【0029】

50

「スルホニル」は、そのRがH、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、ハロゲンにより置換される「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、例えば $-SO_2 - CF_3$ 基、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」から選ばれる「 $-SO_2 - R$ 」基を指す。

【0030】

「スルホキシ」は、そのRがH、「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、ハロゲンにより置換される「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、例えば $-SO - CF_3$ 基、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」から選ばれる「 $-S(O) - R$ 」基を指す。

【0031】

「チオアルコキシ」は、そのRが「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」又は「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」を含む $-S - R$ 基を指す。好ましいチオアルコキシ基は、チオメトキシ、チオエトキシ等を含む。

【0032】

「置換型又は非置換型」：個々の置換基の定義により別に強制されない限り、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」などの基のように先に説明した基は、「 $C_1 - C_6$ - アルキル」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・アリール」、「 $C_1 - C_6$ - アルキル・ヘテロアリール」、「 $C_2 - C_6$ - アルケニル」、「 $C_2 - C_6$ - アルキニル」、第1級、第2級又は第3級アミノ基又は第4級アンモニア基、「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アルコキシカルボニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、スルホキシ、スルホニル、アルコキシ、チオアルコキシ、トリハロメチル等から成る群から選ばれる1～5の置換基により場合により置換されうる。あるいは前記置換は、特にビシナルな機能的置換基が隣接する置換基の閉環を経験しそうして形成、例えばラクタム、ラクトン、環式無水物であるかまた、例えば保護基を得るための努力において閉環により形成されるアセタール、チオアセタール、アミナールを形成するような状況をも含むことができる。

【0033】

「医薬として許容しうる塩」又は「複合体」は、所望の生理活性を保持する式(I)の以下に定義される化合物の塩又は複合体を指す。前述の塩の例は、酸の付加に制限されることなく、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）により形成される塩、及び有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸（pamoic acid）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレン・スルホン酸、ナフタレン・ジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸により形成される塩を含む。前述の化合物は、当業者によって知られる、式 $-NR, R', R''^+ Z^-$ の第4級アンモニウム塩を特に含むところの医薬として許容しうる第4級塩として投与されることもできる。前記式 $-NR, R', R''^+ Z^-$ のR, R', R'' は、独立して水素、アルキル又はベンジルであり、そしてZは、塩素、臭素、ヨウ素、 $-O -$ アルキル、トルエンスルホネート、メチル・スルホネート、スルホネート、ホスフェート又はカルボキシレート（例えばベンゾエート、サクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、フマレート、シトレート、タルトレート、アスコルベート、シンナネート、マンデロエート、及びジフェニルアセテート）を含む対イオンである。

【0034】

「医薬として活性な誘導体」は、患者への投与目的の、本明細書中に開示される活性を直接又は間接的に提供しうるあらゆる化合物を指す。

【0035】

「エナンチオマー過剰」（ee）は、本質的なエナンチオマーの合成又はそれにより少なくとも約52% eeの水準で1のエナンチオマーの残留をもたらすところの対称選択ステ

10

20

30

40

50

ップを含む合成により得られるところの産物を指す。エナンチオマー合成の不足において、一方で J u n K 2 及び／又は 3 阻害剤として本発明の説明する活性をも有するところのラセミ体産物が一般に得られる。

【0036】

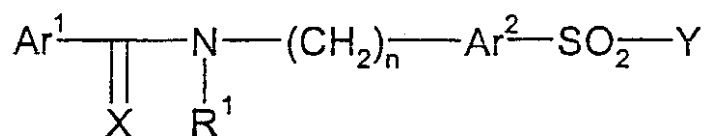
非常に驚いたことに、以下の式 (I) によるスルホンアミド誘導体が、J N K ' s、特に J N K 2 及び／又は 3 の活性を効果的に調節、特に下方制御する阻害による好適な医薬活性物質であることがここで発見された。

【0037】

好適な医薬品である本発明による以下の式 (I) :

【0038】

【化13】



I

【0039】

の化合物は、式中の A r ¹ 及び A r ² は、互いに独立して、置換又は非置換型アリール又はヘテロアリール基であり；

X は、O 又は S、好ましくは O であり；

R ¹ は、水素若しくは C ₁ - C ₆ - アルキル基、好ましくは水素であるか、又は R ¹ は、A r ¹ と一緒に置換若しくは非置換型 5 - 6 - 員飽和若しくは不飽和環を形成し；

n は、0 - 5 の整数、好ましくは 1 - 3、そして最も好ましくは 1 である。

【0040】

式 (I) 中の Y は、少なくとも 1 の窒素原子を含む非置換又は置換型 4 - 12 - 員飽和環式又は二環式アルキルであり、それにより上記環中の窒素原子が式 (I) のスルホニル基と結合を形成することによりスルホンアミドを提供する。

【0041】

本発明の好ましい態様において、Y は、以下の式：

【0042】

【化14】



【0043】

に記載のピペリジン又はピペラジン基である。

【0044】

前述のピペリジン又はピペラジン基において、L ¹ 及び L ² が場合により 1 - 3 ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロアリールと融合される H、置換又は非置換型 C ₁ - C ₆ - アルキル、置換又は非置換型 C ₂ - C ₆ - アルケニル、置換又は非置換

10

20

30

40

50

型 $C_2 - C_6$ - アルキニル、置換又は非置換型環式 $C_4 - C_8$ - アルキルを含む又はから成る群から互いに独立して選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ を含む又はから成る群から独立して選ばれる。

【0045】

それについて、 R^3 及び $R^{3'}$ が H、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、置換若しくは非置換型アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルを含む又はから成る群から独立して選ばれる置換基である。

10

【0046】

R^6 が、水素、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキソ(=O)、スルホキシ、アシルオキシ、チオアルコキシを含む又はから成る群から選ばれ、そして n' が、0~4 の整数、好ましくは 0 である。

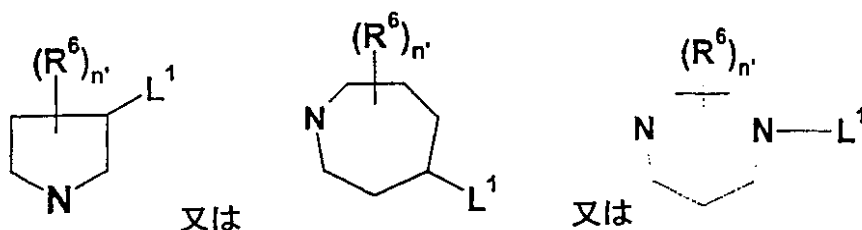
【0047】

本発明のさらに好ましい態様により、Y は以下の式：

20

【0048】

【化15】



30

【0049】

に記載のピロリジン、アゼパン又は 1, 4-ジアゼパン基である。

【0050】

前述の基において、 L^1 が、場合により 1-3 ヘテロ原子を含み、そして場合によりアリール又はヘテロアリールと融合される、H、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルキニル、置換若しくは非置換型環式 $C_4 - C_8$ - アルキルを含む又はから成る群から選ばれ；あるいは L^1 及び L^2 が、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$ 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}R^3$ ；を含む又はからなる群から独立して選ばれる。

40

【0051】

それについて、 R^3 及び $R^{3'}$ が H、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ - アルキル、置換若しくは非置換型 $C_2 - C_6$ - アルケニル、置換若しくは非置換型アリール、置換若しくは非置換型ヘテロアリール、置換若しくは非置換型アリール- $C_1 - C_6$ - アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- $C_1 - C_6$ - アルキルを含む又はから成る群から独立して

50

選ばれる置換基である。

【0052】

R^6 が、水素、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換若しくは非置換型 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、OH、ハロゲン、ニトロ、シアノ、スルホニル、オキソ (=O)、スルホキシ、アシルオキシ、チオアルコキシを含む又はから成る群から選ばれ、そして n' が、0～4の整数、好ましくは0である。

【0053】

最も好ましいアゼパン又は1, 4-ジアゼパン基は、その L^1 が $-NR^{3'}R^3$ であり、ここで R^3 が水素、そして $R^{3'}$ が場合によりシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基により置換されるところの $C_1 - C_{12}$ 、好ましくは $C_4 - C_6$ -アルキルを有する。

10

【0054】

全ての前述のアリール又はヘテロアリール基は、少なくとも1のトリハロメチルのような置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、アシルオキシ、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルケニル、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、 $C_1 - C_6$ -チオアルコキシから選ばれる基により場合により置換されうる。

【0055】

また L^1 及び L^2 は、一緒にトリアゾリン、テトラゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキサゾール又はイソオキサゾールのような4-8員飽和環式アルキル又はヘテロアルキルを形成しうる。好ましい態様において、 L^1 及び L^2 は一緒に2-3の窒素原子を含む5-6員飽和環式アルキルを形成する。

20

【0056】

本発明は、式 (I) による化合物及び幾何学異性体の光学活性型であるエナンチオマー、ジアステレオマー、及びそれらのラセミ体をも含み、そして医薬として許容しうる塩、及び式 (I) のスルホンアミド誘導体の医薬として活性な誘導体をも含みうる。

【0057】

式 (I) 中の好ましい Ar^1 及び Ar^2 は、場合によりトリハロメチルのような置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ -アルキル、置換又は非置換型 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルケニル、置換又は非置換型 $C_2 - C_6$ -アルキニル、アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アリール、カルボキシル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニル、スルホキシ、アシルオキシ、 $C_1 - C_6$ -チオアルコキシにより置換されるフェニル、チエニル、フラニル、ピリジルを含む又はから成る群から独立して選ばれるものである。最も好ましい Ar^1 は、飽和フェニル、例えば4-クロロフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシ・フェニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、チオキソージヒドロピリジン又はその互変異性体ピラゾールであり、一方最も好ましい Ar^2 は、不飽和又は飽和チエニル又はフラニル基である。

30

【0058】

Ar^1 が4-クロロフェニル、ニトロフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシ・フェニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、チオキソージヒドロピリジン又はその互変異性体、ピラゾール基である場合、好ましくはXがO、 R^1 が水素、nが1、そして Ar^2 がチエニル又はフラニルである。

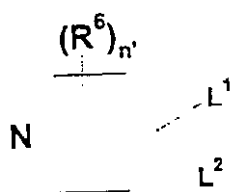
40

【0059】

本発明の特に好ましい態様は、スルホンアミドに関し、ここでYは以下：

【0060】

【化16】



【0061】

10

{式中、 R^6 、 n 、 L^1 、及び L^2 は先に定義されたとおりである。}の置換又は非置換型ピペリジン残基である。

【0062】

式(I)によるスルホンアミド誘導体のより好ましい態様において、 Ar^1 は4-クロロフェニルであり、 X はOであり、 R^1 は水素であり、 n は1であり、 Ar^2 はチエニルであり、 Y は以下の式：

【0063】

【化17】



20

【0064】

{式中、 L^2 はH、そして L^1 は3のヘテロ原子を含む5-員環式基、好ましくは、置換又は非置換型アリール基により融合されることが望ましいトリアゾール環、例えばベンゾトリアゾールであるか又は L^2 は $-C(O)-R^3$ 若しくは $-NHR^3$ である。}である。

30

【0065】

それについて、 R^3 は、置換又は非置換型アリール、置換又は非置換型ヘテロアリール、置換又は非置換型アリール- C_1-C_6 -アルキル、置換又は非置換型ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルを含む又はから成る群から選ばれる置換基である。

【0066】

前述のアリール又はヘテロアリールは、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホニルにより置換されることができる、例えばトリフルオロメチルスルホニル基である。

【0067】

式(I)の具体的な例は、以下のものを含む：

40

4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル-メチル]-ベンズアミド、

4-クロロ-N-{5-[4-(3-チオフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニル]-チオフェン-2-イルメチル}-ベンズアミド、

4-クロロ-N-({5-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{ [4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N-{ [5-({4-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

50

4-クロロ-N- ({ 5 - [(4 - { 2 - ニトロフェニル } ピペラジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5 - [(4 - { 4 - ニトロフェニル } ピペラジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - フロイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル
 } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル]
 スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ピ
 ペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - モルフォリン-4-イル-2-オキソエチル)
 ピペラジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - チエン-2-イルエチル) ピペラジン-1-イ
 ル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イ
 ル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({ 5 - [(4 - ベンジルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル }
 メチル) - 4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2 - シアノフェニル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5 - ({ 4 - [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル
] ピペラジン-1-イル } スルホニル) チエン-2-イル] メチル } ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロピル) ピペラジン-
 1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5 - [(4 - { 4-クロロ-2-ニトロフェニル } ピペラジン-1-
 イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-
 イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5 - [(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) ス
 ルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 N- ({ 5 - [(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル
 } メチル) - 4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5 - { [4 - (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル } チエン-2-イル) メチル]
 ベンズアミド、
 N- ({ 5 - [(4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル }
 メチル) - 4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({ 5 - [(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ
 [4. 5] デシ-8-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5 - ({ 4 - [2 - (メチルアニリノ) - 2-オキソエチル] ピペ

10

20

30

40

50

ラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [ヒドロキシ (ジフェニル) メチル] ピペリジン-1-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-シアノピラジン-2-イル) ピペラジン-1-
 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {5-ニトロピリジン-2-イル} ピペラジン-1-
 1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-
 2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズア
 ミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル]
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-
 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 5- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル} -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b
] ピリジン-3-カルボン酸メチル、
 2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル} -5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5-シアノ-4, 6-ビス (ジメチルアミノ) ピリ
 2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベン
 ズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [6-メチル-2- (トリフルオロメチル) キノリン
 -4-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズア
 ミド、
 4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホ
 ニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、
 2- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル} -8-エチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロピリ
 ド [2, 3-d] ピリミド-6-カルボン酸、
 7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-
 ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸、
 7- {4- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル} -1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-
 ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシイン-
 2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル]
 ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2E)-3-フェニルプロプ-2-エニル] ピペ
 ラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピペラジン-
 1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-tert-ブチルベンジル) ピペラジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] ス

10

20

30

40

50

- ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル}
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]
 ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホ
 ニル] ピペラジン-4-イルカルバミン酸 t e r t -ブチル、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-フェニルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン
 -2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- (ピペリジン-1-イルスルホニル) チエン-2-イル] メチ
 ル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル
 } チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [(1 R, 4 R) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1
] ヘプト-2-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミ
 ド、
 N- [(5- { [4- (ベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-
 2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-クロロジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼ
 ピン-11-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベ
 ンズアミド、
 N- (4-クロロフェニル) -2- (5- { [4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-ベンズアミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-
 イル) アセトアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン
 -2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-アセチルフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チ
 エン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2-t e r t -ブチル-1H-インドール-5-イル) アミノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズ
 アミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(フェニルアセチル) アミノ] ピペリジン-1-イル
 } スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペラ

ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-フェノキシピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [ベンジル (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) -1H-ピラゾール-5-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-チエノ-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (フェニルアセチル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4-アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ペプチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-オクチルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 2- (5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) -N- (4-クロロフェニル) アセトアミド、
 2- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (5-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、
 1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル)

10

20

30

40

50

スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸メチル、

2- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -2H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (6-クロロ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [5- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (7-アザ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキシル、

1- {1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボキシル、

N- [(5- { [4- (2-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(4-クロロベンゾイル) アミノ] メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) ベンズアミド、

4-クロロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン

10

20

30

40

50

-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホ
 ニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベン
 ズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] 10
 ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] 20
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-トルイジノ) ピペリジン-1-イル] スルホニ
 ル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジ
 ン-2-イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル 30
) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベ
 ンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル 40
] メチル} ベンズアミド、
 4-クロロ-N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベ
 ンゾチエン-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル 50
] メチル} ベンズアミド、

4-クロロ-N-[(5-{[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(4-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 N-{[5-(4-[3-アミノピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル]メチル}-4-クロロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(1, 1'-ビフェニル)-3-イルアミノ]ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド、
 N-[(5-{[4-(3-ベンジルアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[4-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ]ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(5-[4-{[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 N-(5-[4-{3-[(ブチルアミノ)スルホニル]アニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-エチルアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 N-{[5-(4-[3-(アミノスルホニル)アニリノ]ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(キノリン-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(キノリン-8-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-プロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]ピペラジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-(5-[4-{4-ニトロベンゾイル}ピペラジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 N-(5-[4-(ベンゾイルピペラジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-{[5-(4-[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-クロロ-N-[(5-{[4-(2, 6-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (1-ナフトイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロベンゾイル} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (ピリジノ-3-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 1, 3-ベンゾキサジアゾール-5-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 4, 6-トリフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (2, 6-ジクロロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (キノリン-8-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペラジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペラジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペラジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペラジン

10

20

30

40

50

- 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({3-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イ
 ル} スルホニル) -ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スル
 ホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] -チエン-2-イ
 ル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 3- { [1- ({5- [({4-ニトロベンゾイル} アミノ) メチル] チエン-2-イル
 } スルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン

- 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スル
 ホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 -1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1
 -イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} 10
 メチル) -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ 20
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} 30
 メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ 40
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-
 5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -
 3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニト
 ロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1- 50

イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ
 ル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリ
 ジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリノ
] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -4-ニ
 ロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -4-ニトロベンズアミド、
 4-ニトロ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-アミノアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ
 ル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {2-ニトロ-4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシ
 ベンズアミド、
 5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] メチル} -2- [(4- {3- [(トリフ
 ルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チ
 オフェン-3-カルボン酸エチル、
 3-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-2-イ
 ル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズ
 ア

ミド、

N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、

N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-ニトロベンズアミド、

N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、

3-ニトロ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフサレン-1-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

4-ニトロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロベンズアミド、

N- [(5- { [4- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

2-ヒドロキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、

N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-ヒドロキシベンズアミド、

N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-ニトロベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- { [5- ({4- [3- (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- { [5- ({4- [3- (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、

3- ({1- [(5- { [(3-メトキシベンゾイル) アミノ] -メチル} チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -安息香酸メチル、

N- { [5- ({4- [3- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N- ({5- [(4- {3-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、

3-メトキシ-N- { [5- ({4- [2- (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、

N- ({5- [(4- {2-ニトロアニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン

10

20

30

40

50

ン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン-1-イル} ス
 ルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [4- (1, 3-ジチオラン-2-イル) アニリノ] ピペリジン-
 1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {4- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン-1-イ
 ル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(2-ヒドロキシエチル) スルホニル] アニリノ} ピペリ
 ジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メトキシベンズアミド
 、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- ({5- [(4- アニリノピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} 10
 メチル) -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} 20
 チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 4-ニトロ-N- ({5- [(4- {3- [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} 30
 チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(3-アミノピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イ
 ル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ({3-ニトロピリジン-2-イル} アミノ) ピペリジン-1-イ
 ル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- { [5- ({4- [(2, 2-ジオキシド-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエン-
 5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -
 3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ) ピペリジ 40
 ン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (4-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-tert-ブチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホ
 ニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- { [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル
] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) -3-メト
 キシベンズアミド、
50

3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) アニリ
 ノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イルアミノ) ピペリジン-1-
 イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-プロピルフェノキシ) ピペリジン-1-イル
] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- { [5- ({4- [3- (モルフォリン-4-イルスルホニル) アニ
 リノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (2-フェニルエチル) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-ベンジルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チ
 エン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (3-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル]
 スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズアミド、
 3-メトキシ-N- ({5- [(4- { [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-
 イル] アミノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズ
 アミド、
 N- [(5- { [4- (3-シクロヘキシル-4-ヒドロキシアニリノ) ピペリジン-1
 -イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4- {3- [(ブチルアミノ) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1
 -イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- [(5- { [4- (3-エチルアニリノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエ
 ン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 3-メトキシ-N- [(5- { [4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-
 イルアミノ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ベンズア
 ミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -5-ニトロ-1H-ピラゾール
 -3-カルボキシアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 ピリジン-3-カルボキシアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2-ジヒド
 ロピリジン-3-カルボキシアミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3, 4-ジヒドロキシベンズア
 ミド、
 N- [(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン
 -1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキシアミド
 、
 N- [(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-
 2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イ
 ル} メチル] -3-メトキシベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-プロピルアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス
 ルホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-クロロアニリノ) ピペリジン-1-イル] スル
 ホニル} -2-フリール) メチル] ベンズアミド、
 4-クロロ-N- [(5- { [4- (3-メトキシアニリノ) ピペリジン-1-イル] ス

10

20

30

40

50

ルホニル} - 2 - フリール) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - (ジメチルアミノ) アニリノ] ピペリジン - 1
 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン - 1
 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [3 - (メチルスルホニル) アニリノ] ピペリジン - 1
 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 N - { [5 - ({ 4 - [3 - (アミノスルホニル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} ス
 ルホニル) - 2 - フリール] メチル} - 4 - クロロベンズアミド、
 3 - ({ 1 - [(5 - { [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] メチル} - 2 - フリール)
 スルホニル] ピペリジン - 4 - イル} アミノ) 安息香酸メチル、
 3 - ({ 1 - [(5 - { [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] メチル} - 2 - フリール)
 スルホニル] ピペリジン - 4 - イル} アミノ) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - ニトロアニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スル
 ホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (2 - メトキシアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] ス
 ルホニル} - 2 - フリール) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 2 - ニトロアニリノ} ピペリジン - 1 - イル) スル
 ホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (4 - クロロアニリノ) ピペリジン - 1 - イル] スル
 ホニル} - 2 - フリール) メチル] ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン
 - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 N - { [5 - ({ 4 - [4 - (アミノカルボニル) アニリノ] ピペリジン - 1 - イル} ス
 ルホニル) - 2 - フリール] メチル} - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - { [5 - ({ 4 - [4 - (1, 3 - ジチオラン - 2 - イル) アニリノ]
 ピペリジン - 1 - イル} スルホニル) - 2 - フリール] メチル} ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [アミノ(イミノ) メチル] アニリノ} ピペリジン - 1 - イ
 ル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 N - ({ 5 - [(4 - アニリノピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 - フリール} メ
 チル) - 4 - クロロベンズアミド、
 4 - ニトロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] アニ
 リノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] 2 - フリール} メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} ピペリジン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) ベンズアミド、及
 び
 4 - クロロ - N - ({ 5 - [(4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリ
 ノ} アゼパン - 1 - イル) スルホニル] チエン - 2 - イル} メチル) ベンズアミド。

【0068】

それらについて、最も好ましい化合物は、以下の：

4 - クロロ - N - [(5 - { [4 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 -
 イル] スルホニル} チエン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(フェニルアセチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔(4-アニリノピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔(4-〔3-プロピルアニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(4-クロロアニリノ)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔(4-〔3-〔(2-ヒドロキシエチル)スルホニル〕アニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 N-〔(5-〔(4-〔3-(アミノスルホニル)アニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-4-クロロベンズアミド、
 4-クロロ-N-〔(5-〔〔4-(1-ナフトイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 4-ニトロ-N-〔(5-〔〔4-(3-メトキシアニリノ)ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕ベンズアミド、
 3-〔〔1-(〔5-〔(〔4-ニトロベンゾイル)アミノ〕メチル〕チエン-2-イル)スルホニル〕ピペリジン-4-イル)アミノ〕安息香酸メチル、
 N-〔(5-〔〔4-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-2-ヒドロキシベンズアミド、
 及び
 N-〔(5-〔(4-〔2-ニトロアニリノ〕ピペリジン-1-イル)スルホニル〕チエン-2-イル)メチル〕-3-メトキシベンズアミド。
 から成る群から選ばれる化合物である。

【0069】

本発明のさらなる側面は、JNKの機能又はシグナル伝達経路に関連した障害、特に神経障害、及び／又は免疫系の障害に対する調節のため一特に下方制御のため、例えば阻害に至るまで一の医薬組成物の調製向けの式(I)によるスルホンアミド誘導体の使用、同様に上記医薬組成物自体にある。好ましいJNK経路は、JNK1、及び／又は2、並びに／もしくはJNK3である。

【0070】

先に指摘のとおり、式(I)の化合物は、医薬品として使用されることに好適である。先の一般式(I)に属するあるいくつかの化合物は、本出願の提出に先立って開示され、それにより9のそれらについて、いかなる医用又は生理活性も今までのところ記載されなかった。したがって、先に説明した一般式(I)に含まれる新規化合物及びいくつかの既知化合物の両者が、哺乳動物、特にヒトの自己免疫系及び神経系の障害の治療への使用に本当に好適であることを本明細書において報告する。より特に、単独又は医薬組成物の形態での式(I)による化合物は、JNK経路の調節、より特にJNK、特にJNK2及び3の異常な発現又は活性に関連した障害の治療又は予防に有用である。前述の調節は一般に好ましくは、JNK経路、特にJNK2及び／又は3の阻害を含む。このようなJNKの異常な発現又は活性は、多くの刺激(例えばストレス、敗血性ショック、酸化ストレス、サイトカイン)により誘発され、そして以下に列挙する障害及び疾患状態にしばしば含まれる制しきれないアポトーシス又は自己免疫疾患を導きえた。したがって、式(I)による化合物は、JNK機能又はシグナル伝達経路の調節による障害の治療のために使用されることができた。前述のJNK機能又はシグナル伝達経路の調節は、その活性化を含みうるが、それだけでなく好ましくはJNK経路、特にJNK1及び／又は2並びに／あるい

10

20

30

40

50

は J N K 3 の阻害に至る下方制御をも含む。式 (I) による化合物は、単独又はさらなる医薬品、例えばさらなる J N K モジュレーターとの取り合わせて利用されうる。

【0071】

特に、式 (I) による化合物は免疫及び／又は神経関連疾患又は J N K 2 又は J N K 3 の阻害が重要な役割を演じる場所の病理学的な症状、例えばてんかん；アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病を含む神経変性による疾患；網膜疾患；脊髄損傷；頭部外傷、多発性硬化症、炎症性腸疾患 (I B D)、慢性関節リウマチを含む自己免疫疾患；喘息；敗血性ショック；移植臓器拒絶反応；乳癌、結腸癌、膵臓癌を含む癌、及び脳卒中、脳虚血、動脈硬化、心筋梗塞症、心筋再灌流障害を含む心血管疾患、の治療又は予防に有用である。

10

【0072】

非常に驚いたことに、本発明で発見された式 (I) による化合物が J N K 2 及び 3 の阻害剤として非常に高い活性を示すことが分かった。好ましい態様により、本発明による化合物は、2 のさらなるアポトーシス調節酵素、すなわち J N K 2 及び 3 と同じファミリーに付随的に属する p 3 8 及び／又は E R K 2 の観点において本質的に不活性である。したがって、本発明による化合物は、J N K 経路を選択的に調節する、そして特に J N K 経路に関連した障害を治療する可能性を提供し、一方でそれらが確かに選択的阻害剤として見られるように p 3 8 及び E R K 2 のような他の標的に関して本質的に効果をもたない。これは重要な意味をもち、これら関連酵素は、一般的に異なる障害に含まれるので、別の障害の治療のために、対応する選択的医薬品を利用することが望まれる。実際、本明細書で

20

【0073】

本発明のよりさらなる側面は、事実上新規の式 (I) のスルホンアミド誘導体、すなわち従来技術により開示されていなかった式 (I) によるそれらのスルホンアミド誘導体にある。それについて、合計 9 の化合物が、会社のカタログの中で、しかしいかなる医用適応もなく触れられている範囲内で、C E R E P 社 (www. cere. fr) により開示された。一般的に、C E R E P 社の式 (I) による化合物は、その $A r^1$ が 4-クロロフェニル、及び X が O、及び R^1 が H、 $A r^2$ がチエニル基であり、一方で Y が以下の方法により置換されるピペラジノー、3-メチル・ピペラジノー、ピペラジノー 3, 5-ジオン、又はピペリジオン基であり：

30

- ・ Y がピペラジノ基であるとき、 L^1 はジフェニルメチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メチル、4-メトキシ・フェニル、2-ヒドロキシエチル、メチル基、4-クロロフェニル・メチルであり、

- ・ Y が 3-メチル・ピペラジノのとき、 L^1 は、4-クロロフェニル・メチルであり、

- ・ Y がピペラジノー 3, 5-ジオン基のとき、 L^1 は 2-フェニル・エチルであり、そして

- ・ Y がピペリジノ基のとき、 L^1 は H、及び L^2 は 2-ヒドロキシ・エチルである。

40

【0074】

医療適用とともに従来技術により開示された式 (I) による化合物は、以下のそれらであり、ここで：

- ・ Y が 1 の R^6 = ベンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2 b] ピリジン、又はベンゾ [5, 6] シクロヘプト (3, 4) エン [1, 2 b] ピリジンにより前記スルホンアミド窒素の β -位で置換されるピペリジノー又はピロリジノ基であり、それにより $A r^1$ がフェニル、 $A r^2$ がチエニル、X が酸素、 R^1 が水素； L^1 及び L^2 が H、そして n が 1 となる、増殖性疾患の治療のためのもの (W O 9 6 / 3 0 0 1 7)。

50

【0075】

・Xが酸素、R¹が水素、そしてnが1であり、一方でYがピペラジノ基であり、それによりL¹が-C(=NH)-NH₂（ベンズアミジン）基又はそれらの保護型により回避できない置換がなされるフェニルを含む置換基であり、XA因子阻害剤として使用されるもの（WO99/16751）。

【0076】

・2のさらなる化合物は、WO97/45403（すなわち2-〔〔2-（ベンゾイルアミノメチル）-チオフェン〕-5-スルホニル〕-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-N, N-ジプロピルシクロペント〔f〕イソインドール-6-アミン、選択的ドーパミンD3リガンドとして）並びにWO97/30992（すなわちN-〔〔5-〔〔7-シアノ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-（1H-イミダゾール-4-イル-メチル）-3-（フェニルメチル）-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル〕スルホニル〕-2-チエニル〕メチル〕ベンズアミド及びその塩酸塩、ファルネシル・タンパク質トランスフェラーゼの阻害のために使用）中にむしろ付随的に開示される。

10

【0077】

・最後に、そのXが酸素、Yが1又は2の窒素原子を含む4-8員飽和環式アルキルであり、上記Yがアミド基（C=O）N（R, R'）によりスルホニルアミド窒素のα-位で回避できない置換がなされる式（I）の化合物がWO98/53814中に開示されており、この化合物は、細胞接着の阻害に有用であると言及されている。

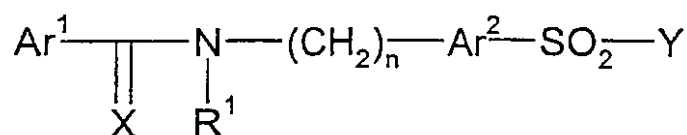
20

【0078】

したがって、完全に新規スルホンアミド誘導体は、以下に説明する一般式（I）：

【0079】

【化18】



I

30

【0080】

のそれであり、それにより先に識別した既知化合物は除外される。

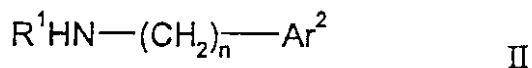
【0081】

よりさらなる本発明の目的は、先に説明されたところの式（I）による新規スルホンアミド誘導体の調製方法である。本願発明のスルホンアミド誘導体は、以下の慣例の方法及び手順を用いて容易に入手可能な開始物質から調製されうる。典型的又は好ましい実験条件（すなわち反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒等）が与えられるとき、特に提示されない限り他の実験条件が、使用されることもできることは理解されるであろう。至適反応条件は、使用される個々の反応物又は溶媒により変化しうるが、しかしその条件は、当業者により慣例の最適化手順によって決定さるうる。合成の好ましい方法において、本発明のスルホンアミド誘導体は、式（II）：

40

【0082】

【化19】



【0083】

{式中、 Ar^2 及び R^1 は先に定義されたとおりである。}
のアミンを、式 (III) :

【0084】

10

【化20】



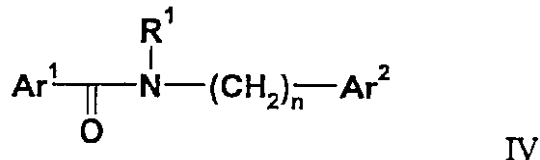
【0085】

{式中、 Ar^1 は先に定義されたとおりである。}
のアシル・クロライドと第1のカップリングをし、式 (IV) :

20

【0086】

【化21】



30

【0087】

のアミドが提供されることにより調製されうる。

【0088】

式 (II) のアミンは、既知化合物又は慣例の手順により既知化合物から調製できる化合物のいずれかである。開始物質として好ましいアミンは、チエン-2-イル-メチルアミン、フラン-2-イル-メチルアミン、ピリジル-2-イル-メチルアミン等を含む。式 (II I) のアシル・クロライドも市販又は前記化合物である。好ましいアシル・クロライドは、4-クロロベンゾイル・クロライド、4-フルオロベンゾイル・クロライド、4-トリフルオロメチルベンゾイル・クロライド等を含む。知らない場合、慣例条件下で対応のカルボン酸と無機酸ハロゲン化物、例えばチオニル・クロライド、ホスホラス・トリクロライド又はオキザリル・クロライドを反応させることにより調製されうる。

40

【0089】

一般的に、この反応は、約1~5モル当量の無機酸ハロゲン化物又はオキザリル・クロライドを用いて、ピュア・フォーム中又は不活性溶媒、例えば四塩化炭素中のいずれかで、約0℃~約80℃の範囲をとる温度で、約1~約48時間行われる。触媒、N,N-ジメチルホルムアミドをこの反応に使用することもできる。

【0090】

アシル・ハロゲン化物がカップリング反応に利用される場合、それは、反応中に生成された酸を捕捉する好適な塩基の存在下、アミンIIと典型的に反応する。好適な塩基は例とし

50

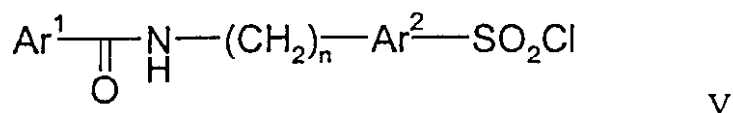
てトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。あるいは過剰のアミンIIが反応中に産生された酸を捕捉するために使用されうる。あるいは、式(III)のカルボン酸がカップリング反応に利用されうる。式(III)のカルボン酸は、一般に市販品であるか又は慣例の手順により調製されうる。式(III)のカルボン酸(すなわちアシル・クロライド)のカップリング反応は、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、及び他の促進剤、例えばN,N-カルボニルジイミダゾール又はPyBOPを含む好適なカップリング剤のいずれかを用いて実施される。この反応は、カルボン酸とアミンのカップリングを促進することが知られているところの周知の添加剤、例えばN-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の使用をとめない又はそれなしに実施されうる。酸ハロゲン化物III又はそのカルボン酸のいずれかを用いたカップリング反応は、好ましくは約0℃～約6℃の範囲をとる温度で約1～約24時間実施される。典型的には、前記反応は、前記カルボン酸又はその酸ハロゲン化物に基づくアミンの約1～約5モル当量を用いる、不活性な非プロトン性極性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の中で実施される。前記反応が完了すると、前記カルボキサミドIVが、沈殿反応、クロマトグラフィー、ろ過、蒸留等を含む慣例の方法により回収される。式(I)のスルホニル・ピペリジン又はピペラジンの調製に必須の式(V)：

10

【0091】

【化22】

20



【0092】

のスルホニル・クロライドは、慣例のスルホン化方法を用いて調製される。この反応における使用に好ましいスルホン化剤はクロロスルホン酸である。典型的には、このスルホン化反応は、式(IV)のカルボキサミドを約5～約10モル当量のスルホン化剤により不活性溶媒、例えばジクロロメタン中にて約-70℃～約50℃の温度で処理することにより実施される。好ましくは、クロロスルホン酸の添加が、-70℃で行われ、そして中間体スルホン酸の形成をもたらす。20℃への温度の上昇は、式(V)のスルホニル・クロライドの形成を許す。特に式(V)のスルホニル・クロライドの前合成を導く先に示した方法が適用できない場合、さらに好ましい調製方法により本願発明のスルホニル・ピペリジン及びピペラジンが、以下の：

30

- ・式(II)の化合物のアミン官能基の保護；
- ・芳香族基のクロロスルホン化；
- ・スルホンアミド官能基の形成；
- ・保護基の脱保護；
- ・上記で産生した遊離アミンのアシル化；

40

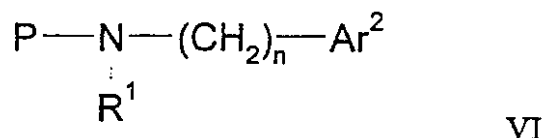
のステップにより調製される。

【0093】

式(II)のアミンは、アミン基の好適な保護基により保護されて式(VI)：

【0094】

【化23】

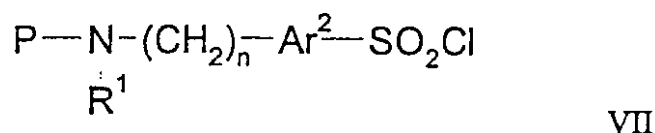


【0095】

の中間体を提供し、ここでPは保護基を意味する。アミン官能基の多数の保護基P、同様にそれらの導入及び除去は、T.W. Greene and G.M. Wnts, Protecting group in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1998、及びそこに引用された文献に詳細に記載されている。好ましくは、酸及び塩基に安定であり、そして遷移金属複合体、例えばパラジウム複合体、例えばアリルカルバメート基 (A l l o c) 又はN, N'-ビスアリル基の使用によりさらに除去されうるところの保護基である。他の好ましい保護基は、実験条件の全ての範囲で安定なマレイミド基である。前述の基の導入は、対応の無水ビスアリルカルボネート又はアリル臭素又は無水マレイン酸を、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等の存在下、非プロトン性溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の中において約0℃～約80℃の温度で反応させることにより実施されうる。式(VI)の化合物は、次に式(VII)：

【0096】

【化24】



【0097】

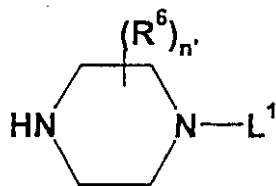
のスルホニル・クロライドの獲得を許す慣例のとても緩やかなスルホン化手順を用いてスルホン化される。典型的には、保護アミンVIは、塩基、例えばn-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウムにより不活性雰囲気下、極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサンの中において15分間～4時間の時間の間、-70℃～0℃の温度で処理される。そうして形成されたアニオンは次にSO₂Cl₂又は最も好ましくは前記反応混合物中にその気体をバブリングすることによりSO₂によって5分間～1時間の間、-70℃～20℃の温度で処理される。得られたスルホネートは、次に0℃～70℃の温度でN-クロロサクシンイミドと接触することにより式(VII)のスルホニル・クロライドに「その場で (i n s i t u)」で変換される。

【0098】

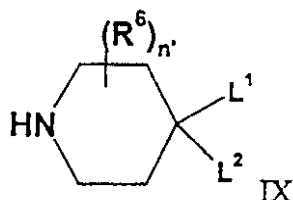
式(I)のスルホンアミド誘導体は、次に対応の環式アミン、例えば一般式(VII)若しくは(IX)：

【0099】

【化25】



VIII 又は



IX

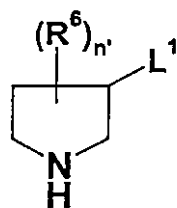
10

【0100】

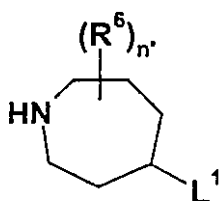
のピペラジン若しくはピペリジン誘導体又は次の式：

【0101】

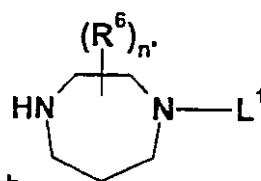
【化26】



又は



又は



20

【0102】

{式中、 R^6 、 n 、 L^1 、及び L^2 は先の定義のとおりである。}

のピロリジン、アゼパン若しくは1,4-ジアゼパンと反応させることにより対応の前述スルホニル・クロライドV又はVIIから調製される。

【0103】

先に説明した環式アミン、特に式(VIII)又は(IX)は、市販の化合物か又は既知の手順により調製されうる化合物のいずれかである。

30

【0104】

典型的には、式(VIII)のピペラジンは、当業者に知られる変換法を使用することで調製されうる。 L^1 及び/又は L^2 =アリールについて、好適な調製法は、Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8487-8488 及びその中に引用されている文献に記載されている。 L^1 及び/又は L^2 =アリール C_1-C_6 アルキルについて、より好ましい方法は、式(X)：

【0105】

【化27】



X

40

【0106】

の化合物と対応のピペラジン又はモノ-N-保護ピペラジンの反応であり、ここでXはCl, Br, OTs, OMsである。前記反応は、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、カリウム、カーボネート等の存在下、溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約0℃～約100℃の温度で一般的に実施される。

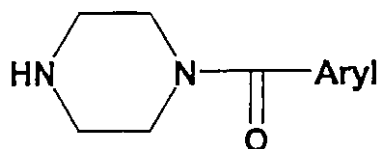
50

【0107】

L^1 及び/又は $L^2 = -C(S)-$ のとき、より好ましい方法は、Bull. Soc. Chim. Belgium, 1978, 87,229に記載のとおりアミド基をチオアミド基に変換することを許すところ Lawesson's 試薬を用いるXI型：

【0108】

【化28】



XI

10

【0109】

の化合物の変換である。式(I)のスルホンアミドは、その反応間に発生した酸を捕捉する好適な塩基の存在下、スルホニル・クロライドVを式(VIII)のアミンと接触させることにより容易に調製されうる。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中、約0℃～約100℃の温度で実施される。

20

【0110】

あるいは、式(I)のスルホンアミド誘導体は、一般式(IX)のピペリジンとの反応により対応のスルホニル・クロライドV又はVIIから容易に調製される。式(IX)のピペリジンは、市販の化合物か又は既知の手順により調製されうる化合物のいずれかである。典型的には、XI型のピペリジンは、当業者に知られる、及び例としてJ. Pharm. Sci. 1972, 61, 1316; J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73; Tetrahedron Lett., 1996, 1297, 37, US 5106983, WO/9113872及びWO/9606609中に記載の慣例の方法を用いて調製されうる。

【0111】

式(IX)のピペリジンを得る好ましい方法は、下記のとおりである： $L^1 = H$ 及び $L^2 = (CH_2)_n$ -アリール、ここで $n = 0, 1, 2$ のとき；有機金属種、例えば $Ar^3 (CH_2)_n Li$ 又は $Ar^3 (CH_2)_n MgBr$ のモノ-保護4-ピペリジンへの添加、そしてその後にIX型の化合物の形成を許すところのそうして形成された二重結合の還元が引き続く。 $L^2 = -NR-(CH_2)_n$ -アリール、ここで $n = 0, 1, 2$ のとき、好ましい方法は、アリール- $(CH_2)_n$ -NR-H型のアミンによる4-ピペリジンの還元的アミノ化である。

30

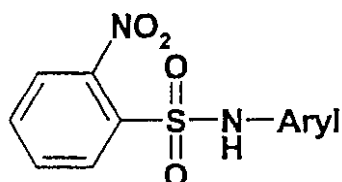
【0112】

$n = 0$ の場合におけるより好ましい方法は、Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374に記載のとおりXII型：

【0113】

【化29】

40



XII

10

【0114】

の活性化アニリンとモノ-N-保護4-ピペリドールの間の「ミツノブ型 (Mitsunobu type)」カップリングである。

【0115】

スルファミノ基の脱保護は、次に炭酸カリウムの存在下、チオフェノールを用いて行われる。

【0116】

$L^2 = -NR^{3'}C(O)R^3$, $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}SO_2-R^3$ のとき、式 (IX) の化合物の好ましい合成方法は、当業者に周知の古典的条件下、市販の N-BOC-4-アミノピペリジンのアシル・クロライド、イソシアネート、及びスルホニル・クロライドのそれぞれとの反応である。

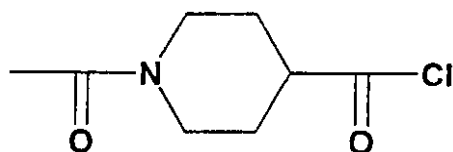
20

【0117】

$L^2 = -COO$ -アリール のとき、式 (IX) の化合物は、適切に選ばれた芳香族又はヘテロ芳香族環を XII 型：

【0118】

【化30】



XIII

30

【0119】

の中間体とルイス酸、例えばアルミニウム・トリクロライド又はチタニウム・テトラクロライドの存在下、極性非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン中において接触させることにより容易に調製される。中間体 XIII は、ピペリジン-4-イル・カルボン酸の第1アセチル化、そしてチオニル・クロライドを用いた処理によるアシル・クロライドの形成により容易に得られうる。

40

【0120】

式 (I) のスルホンアミドは、その反応の間に発生した酸を捕捉する好適な塩基の存在下、スルホニル・クロライド V を式 (IX) のアミンと接触させることで容易に調製される。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約 0℃～約 100℃ の温度で実施される。

【0121】

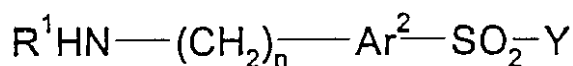
式 (XIV) のスルホンアミドは、その反応の間に発生した酸を捕捉する好適な塩の存在下、スルホニル・クロライド VII を式 (VIII) 又は (IX) のアミンと接触させることで容易に

50

調製されうる。好適な塩基は、例としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン等を含む。好ましくは、前記反応は、溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、エタノール、アセトニトリル中において約0℃～約100℃の温度で実施される。VII型のスルホニル・クロライドの使用は、一般式(XIV)：

【0122】

【化31】



XIV

10

【0123】

{式中、 R^1 、 Ar^2 、 Y 及び n は先に定義のとおりである。}

のアミンを与えるために当業者に周知の方法を用いて脱保護すべきアミンをもたらす。

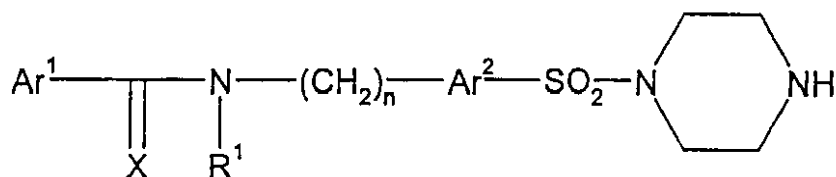
【0124】

XIV型の誘導体は、次に一般式(I)の化合物をもたらす前記好ましい条件においてアミンと酸性塩化物又はカルボン酸との縮合による記載されたアミドの調製方法に従ってアシル化される。 Y がピペラジン誘導体を表すところの一般式(I)の化合物の特有の場合において、選ぶる調製方法は、本願発明の一部と考えられるべきでもあり、その調製方法は、 L^1 の性質(前記 L^1 、 L^2 の定義を参照のこと)に依存し選ばれるであろうところの求電子 L^1 による式(XV)：

20

【0125】

【化32】



XV

30

【0126】

のピペラジン誘導体の縮合を含む。これらの形の縮合を行うための手順及び方法は、周知であり、そしてN-置換型ピペラジン誘導体のさまざまな合成について詳細に記載されている。

【0127】

先に説明した一般的な合成方法が式(I)の化合物の獲得のために適当でない場合、当業者により知られる調製方法が使用されるものとする。例えば、 Ar^2 がフェニルの場合、市販の4-シアノフェニル・スルホニル・クロライドから開始し、そして当業者により知られる変換法を利用して式(I)のスルホンアミド誘導体を獲得すべきである。本発明の最終的な側面は、JNK機能又はシグナル伝達経路の調節のための式(I)による化合物の使用、JNK経路の調節向け医薬組成物の調製のための上述の化合物の使用、同様に式(I)による活性な化合物を含む製剤に関する。前述のJNK経路の調節は、さまざまな障害の好適な治療方法であると思われる。医薬品として利用される場合、本発明のスルホンアミド誘導体は、医薬組成物の形で典型的には投与される。したがって式(I)の化合物及び医薬として許容しうる担体、希釈剤又はそれらのための賦形剤を含む医薬組成物も本発明の範囲の中にある。当業者は、医薬組成物の調製に好適なさまざまな担体、希釈剤

40

50

又は賦形剤化合物全般に通じている。また、本発明は、医薬品として使用するための化合物を提供する。特に、本発明は、哺乳類、特にヒトの免疫系、同様に神経系の障害の治療用の J N K 阻害剤、特に J N K 2 及び J N K 3 阻害剤として使用するための式 (I) の化合物を単独又は他の医薬品との取り合わせ物で提供する。

【 0 1 2 8 】

慣例的に利用されるアジュバント、担体、希釈剤又は賦形剤とともに本発明の化合物は、医薬組成物、及びその投与単位の状態をとり、そして上述の状態として固体、例えば錠剤又は充填カプセルで又は液体、例えば溶液、懸濁液、乳液、エリキシル剤若しくはそれによって満たされたカプセルで全て経口使用に、あるいは（皮下使用を含む）無菌の注射可能な溶液の形で非経口使用に利用されうる。前述の医薬組成物及びそれらの投与単位状態は、さらなる活性成分若しくは活性素をとめない又はそれなしに慣例の割合で成分を含み、そして上述の投与単位状態は意図される日用量の範囲と同等のいずれかの好適な有効量の活性成分を含む。

10

【 0 1 2 9 】

医薬品として利用される場合、本願発明のスルホンアミド誘導体は、医薬組成物の状態で典型的には投与される。前述の組成物は、医薬技術で周知の手段により調製されることができ、そして少なくとも 1 の活性化合物を含む。一般的に本願発明の化合物は医薬としての有効量を投与される。実際に投与される化合物の量は、治療される症状、選ばれた投与経路、投与される実際の化合物、患者それぞれの年齢、体重、及び感応、患者の症状の重さ等を含む関連状況を考慮に入れて、医師により典型的に決定されるであろう。

20

【 0 1 3 0 】

本願発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈中、筋中、鼻腔内を含むさまざまな経路により投与されうる。意図した送達経路により、前記化合物は、注射可能な組成物か又は経口的な組成物のいずれかとして好ましくは処方される。経口投与用組成物は、溶液又は懸濁液原体あるいは粉末の原末の状態をとりうる。しかしながら、より一般的には、前記組成物は、正確な投与を容易にする投与単位状態で提供される。用語「投与単位状態」は、治療を受けるヒト及び他の動物のための単位投与に好適な物理的に分かれている単位であり、かつ、好適な医薬賦形剤と共同して所望の治療効果を生じるように計算され、前もって定められた活性物質の量を含むそれぞれの単位に関する。典型的な投与単位状態は、液体組成物の前もって計量され、充填されたアンプル又はシリンジあるいは固体組成物の場合、ピル、錠剤、カプセル等を含む。前述の組成物において、スルホンアミド化合物は、通常さまざまな媒質又は担体であって、そして所望の投与状態の形成のために有用な援助をする残部をとまなう微量成分（約 0. 1 ～約 5 0 重量%又は好ましくは約 1 ～約 4 0 重量%）である。

30

【 0 1 3 1 】

経口投与に適した液体状態は、緩衝剤、懸濁剤（suspending and dispensing agents）、着色剤、香料等をとまなう好適な水性又は非水性媒質を含みうる。固体状態は、例えば以下成分のいずれか又は類似の性質の化合物：結合剤、例えば微細結晶セルロース、トラガカントゴム又はゼラチン；賦形剤、例えばでんぷん又はラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル（P r i m o g e l）又はコーン・スターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；滑剤（g l i d a n t）、例えばコロイド性二酸化ケイ素；甘味料、例えばショ糖又はサッカライド；あるいは香料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル又はオレンジ香料を含みうる。

40

【 0 1 3 2 】

注射可能な組成物は、典型的には注射可能な無菌の生理的食塩水若しくはリン酸緩衝塩類溶液又は本技術分野で知られる他の注射可能な担体に典型的には基づく。前記のとおり、前述の組成物中の式 (I) のスルホンアミド化合物は、典型的には、注射可能な担体等である残部をとまなう、しばしば 0. 0 5 ～ 1 0 重量%の範囲をとる微量成分である。

【 0 1 3 3 】

前記経口投与向け成分又は注射可能な組成物は、単なる典型である。さらなる物質、同様

50

に加工技術等が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania の第 8 巻（本明細書中に援用）の中に説明されている。本願発明の化合物は、徐放性形態で又は徐放性薬物送達システムから投与されることもできる。典型的な徐放性物質についての記載は、Remington's Pharmaceutical Sciences 中に含まれている物質の中に見ることもできる。

【0134】

下記において、本発明は、いくつかの実施例により例示されるが、この実施例は、本発明の範囲を制限しない。

【0135】

実施例

プロトコール # 1

実施例 1：4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルメチル]-ベンズアミド 1 の調製

4-クロロ-N-チオフェン-2-イルメチル-ベンズアミド 1 a

50 mL 無水 CH_2Cl_2 中、4-クロロベンゾイル・クロライド (0.114 mol) の溶液を 0°C で 30 分間で攪拌した CH_2Cl_2 (200 mL) 中、2-アミノメチル-チオフェン (0.137 mol) と $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.25 mol) の溶液に加えた。白色の固体を形成し、そして反応液を 1 時間で室温まで暖めた。その混合物を 200 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、 HCl aq. (0.1 N) により 2 度洗浄し、そして MgSO_4 により水分を除いた。溶媒を蒸発させることで白色固体として表題のベンズアミド 28 g (98%) をもたらした：融点 $153-54^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=3.77$, 1.13 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=3.39$, 5.27 Hz, 1H), 6.62 (br d, 1H), 4.98 (d, $J=5.65$ Hz, 2H)。

【0136】

5-({ [1-(4-クロロフェニル)-メタノイル]-アミノ } -メチル)-チオフェン-2-スルホニル・クロライド 1 b

CH_2Cl_2 (80 mL) 中、クロロスルホン酸 (20.1 mL, 198 mmol) を -80°C で CH_2Cl_2 (500 mL) 中、1 a (10 g, 40 mmol) の溶液に滴下により加えた。その混合物を 5 時間で室温に達しさせた。その反応混合物を水中に注ぎ、そして手早く CH_2Cl_2 により抽出した。前記有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして溶媒を蒸発して乾かし 8.8 g (63%) の所望のスルホニル・クロライド 1 b を与えた；融点 $133-35^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=3.39$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=3.39$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=3.77$ Hz, 2H)。

【0137】

4-クロロ-N-[5-(ピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルメチル]-ベンズアミド 1

0.5 mL DMF、及び 2 mL CH_2Cl_2 中、1 b (1 g, 2.9 mmol) の溶液を 0°C で CH_2Cl_2 (11 mL) 中、ピペラジン (985 mg, 11.4 mmol) にゆっくり加えた。その反応液を 2 時間攪拌し、その間に室温に到達させた。その反応混合物を飽和 NaHCO_3 により洗浄し、そして MgSO_4 により水分除去した。溶媒を蒸発後 1.76 g (62%) の 1 c を単離した。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (t, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=3.77$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.14$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=6.03$ Hz, 2H), 2.66-2.84 (m, 8H)。

【0138】

実施例 2：4-クロロ-N-〔5-〔4-（3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルアミノ）-ピペリジン-1-スルホニル〕-チオフェン-2-イルメチル〕-ベンズアミド 2 の調製

攪拌した CH_2Cl_2 （250 mL）中、4-（（3-トリフルオロメタンスルホニル）-フェニルアミノ）-ピペリジン（580 mg、1.88 mmol）、及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （1.46 μl 、8.6 mmol）の溶液に $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （1：3、15 mL）中、1b（600 mg、1.71 mmol）を加えた。3 時間後その反応混合物を HCl （0.1 N）及び飽和 NaCl 溶液により洗浄し、そして MgSO_4 により水分除去した。溶媒を蒸発し、そして残渣を溶出液としてシクロヘキサン/エチル酢酸 1：1 を用いてシリカゲルを通してろ過した。2 を白色固体として単離した（840 mg、79 %）。融点：198–199 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45–7.33 (m, 4H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.00 (s, b, Hz, 1H), 3.71 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, b, 1H), 2.62 (dd, $J=12.1$ Hz, 2.26 Hz, 2H), 2.11 (d, $J=13.56$ Hz, 2H), 1.65–1.48 (m, 2H). M/Z AP CI: 622.2 ($M+1$), 620.1 ($M-1$). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ Calc.: C: 46.34 %. H: 3.73 %. N: 6.75 %. Found: C: 46.05 %, H: 3.84 %, N: 6.69 %.

【0139】

あるいは、2 を、パラレル溶液相法 (parallel solution phase approach) により合成しうる。4 mL 容 Alitach (商標) 管の中で 1 当量のアミンを 1.2 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 中、ポリマー結合 NMM (4 当量) と振り混ぜる。15 分後 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 中、1b (1.2 当量) の原液 1 mL を加え、そして反応スラリーを振り混ぜる。3 時間後アミノメチル・メリフィールド樹脂 (0.4 当量) を加え、反応液を一晩振り混ぜる。溶液をろ過して除き、樹脂を CH_2Cl_2 により 3 度洗浄し、そして溶媒を、 Savant Speed Vac (商標) Plus 吸引遠心機により中温で 1 時間蒸発させた。

【0140】

以下の化合物を、前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する^{1,2}。

【0141】

¹ HPLC 条件: $\text{C8 Symmetry a-MeCN}$, 0.09 % TFA, 0→100 % (10 分)、HPLC 条件: C18 b-MeCN , 0.09 % TFA, 0→100 % (20 分)、 c-MeCN , 0.09 % TFA, 0→100 % (30 分)。

【0142】

² マススペクトル AP CI

【0143】

【表 1】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC グランド セント	Mass M+1	Mass M
3	4-クロロ-N-([5-([4-(4-ヒドロキシ-2-イルビヘラジ-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	17.87	97	c	477	475
4	4-クロロ-N-([5-([4-(4-フルオロヘンゾイル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	15.33	96.2	b		
5	4-クロロ-N-([5-([4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	15.82	93	b	545	543
6	4-クロロ-N-([5-([4-(2-ニトロフェニル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	14.43	99	b	521	519
7	4-クロロ-N-([5-([4-(4-ニトロフェニル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	13.99	93.3	b	522	520
8	4-クロロ-N-([5-([4-(2-フロイル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	11.76	82	b	494	492
9	4-クロロ-N-([5-([4-(4-ヒドロキシフェニル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	11.98	78	b	492	490
10	4-クロロ-N-([5-([4-(2-オキソ-2-ヒドロキシ-1-イルエチル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	11.05	90	b	511	509
11	4-クロロ-N-([5-([4-(2-モルフォリノ-4-イル-2-オキソエチル)ヒヘラジ-1-イル]スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ヘンズ)アミド	10.44	89	b	527	525

10

【0144】

【表2】

20

12	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°リジン-4-イルメチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	11.62	89	b	491	489
13	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-チエン-2-イルエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.58	90	b	510	508
14	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3,5-ジ°メトキシフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.04	93	b	536	534
15	4-クロロ-N-[(5-[[4-(シクロヘキシルメチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	17.27	88	b	496	494
16	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-メトキシフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.59	88	b	506	504
17	N-[(5-[[4-(ヘ°ンズ'ルビ°ラジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル)-4-クロロヘ°ンズ'アミド	14.75	82	b	490	488
18	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-フェニルエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	10.27	93	b	504	502
19	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-フルオロヘ°ンズ'ル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.82	91	b	508	506
20	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-シアノフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.14	87	b	501	499
21	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	16.49	94	b	578.5	576.5
22	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-ヒ°ラジ'ン-1-イル)ロビ°ル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	7.87	95	b	525	523
23	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	15.38	99	b	555.5	553.4
24	4-クロロ-N-[(5-[[4-(6-メチルヒ°リジン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	9.3	91	b	491	489
25	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°ロキシ-4-フェニル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	12.84	94	b	491	489
26	N-[(5-[[4-(ヘ°ンズ'イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ'アミド	14.35	90	b	503	501
27	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-オキソ-2,3-ジ°ヒ°ロ-1H-ヘ°ンズ'イミダゾール-1-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	12.22	93	b	531	529
28	N-[(5-[[4-(ヘ°ンズ'ルビ°ラジ'ン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル)-4-クロロヘ°ンズ'アミド	16.03	93	b	489	487
29	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザ°スピロ[4.5]デ°シン-8-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	13.14	89	b	545	543
30	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	9.86	97	b	547	545
31	4-クロロ-N-[(5-[[4-(ヒ°ロキシ(ジ°フェニル)メチル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	15.36	96	b	581	579
32	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-シアノヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	13.06	86	b	503	501
33	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-ニトロヒ°リジン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	13.76	76	b	522	520
34	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	16.32	90	b	579.5	577.6
35	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.88	80	b	545	543
36	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ'ン-2-イル)ヒ°ラジ'ン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ'アミド	14.63	95	b	545	543

【0145】

【表3】

10

20

30

40

37	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.72	95	b	539	537
38	5-[4-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ヒドロキシ-3-カルボキシル酸メチル	16.13	93	b	659	657
39	2-[4-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル	14.97	89	b	588	586
40	4-クロロ-N-[[5-[[4-(5-シアノ-4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	12.79	85	b	588	586
41	4-クロロ-N-[[5-[[4-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	15.88	96	b	609	607
42	4-[[5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-カルボキシル酸tert-ブチル	14.04	94	b	500	498
43	2-[4-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-8-エチル-5-オキソ-5,8-ジヒドロリト[2,3-d]ヒドリミド-6-カルボキシル酸	12.9	73	b	617	615
44	7-[4-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロナフチリジン-3-カルボキシル酸	13.05	87	b	634	632
45	7-[4-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-1-イル]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシル酸	13.1	96	b	633	631
46	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルカルボニル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.5	95	b	562	560
47	4-クロロ-N-[[5-[[4-(2E)-3-フェニルプロパ-2-エニル]ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	10.65	93	b	516	514
48	4-クロロ-N-[[5-[[4-(3-フェニルプロピル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	10.61	97	b	518	516
49	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.16	90	b	566	564
50	N-[(5-[[4-(4-tert-ブチルベンジル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘンズアミド	11.81	95	b	546	544
51	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.93	90	b	494	492
52	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-ヒドロキシフェニル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	12.1	93	b	492	490
53	4-クロロ-N-[[5-[[4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.42	91	b	545	543
54	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-シアノピリジン-2-イル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.15	94	b	502	500
55	1-[(5-[[4-(4-クロロベンゾイル)アミノ]メチル]チエン-2-イル)スルホニル]ヒドロキシ-4-イルカルバミン酸tert-ブチル	13.77	98	b	514	512
56	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-フェニル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	14.18	94	b	476	474
57	4-クロロ-N-[[5-[(ヒドロキシ-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	13.13	96	b	399	397
58	4-クロロ-N-[(5-[[4-(1-ナフチル)ヒドロキシ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	16.38	75	b	526	524

【0146】

【表4】

10

20

30

40

59	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3,4-ジクロロフェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	16.48	81	b	545	543
60	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	15.86	93	b	544	542
61	4-クロロ-N-[(5-[[3-ヒト°ロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	14.79	95	b	559	557
62	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-メチルフェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	15.64	79	b	490	488
63	N-[(5-[[1R,4R]-5-ヘ°ンゾ°ル-2,5-ジ°アザ°ヒ°シクロ[2.2.1]ヘプ°ト-2-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	9.51	97	b	502	500
64	N-[(5-[[4-(ヘ°ンゾ°ルオキシ)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	15.08	93	b	505	503
65	4-クロロ-N-[(5-[[4-(2-クロロジ°ベンゾ°[b,f][1,4]オキサセ°ヒ°ソ-11-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	12.86	94	b	627.5	625.6
66	N-(4-クロロフェニル)-2-(5-[[4-(2-オキソ-2,3-ジ°ヒト°ロ-1H-ヘ°ンズ°アミタ°ゾ°ル-1-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)アセト°アミト°	12.76	84	b	531	529
67	4-クロロ-N-[(5-[[4-ヒト°ロキシヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	10.35	95	b	415	413
68	N-[(5-[[4-(4-アセチルフェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	13.15	96	b	518	516
69	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3,5-ジ°クロロヒ°ラジソ-4-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	13.89	92	b	546	544
70	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-メトキシフェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	14.24	89	b	506	504
71	N-[(5-[[4-(ヘ°ンゾ°ル-4-ヒト°ロキシヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	13.72	92	b	505	503
72	N-[(5-[[4-(2-tert°ブ°チル-1H-インド°ル-5-イル)アミノ]ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	11.55	97	b	585	583
73	4-クロロ-N-[(5-[[4-(フェニルアセチル)アミノ]ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	12.61	88	b	532	530
74	4-クロロ-N-[(5-[[4-(テトラヒト°ロフラン-2-イルカルボ°ニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	10.87	94	b	498	496
75	4-クロロ-N-[(5-[[4-(6-クロロヒ°ラジソ-2-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	14.93	95	b	511	509
76	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロフェニル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	15.49	91	b	510	508
77	N-[(5-[[4-(2H-1,2,3-ヘ°ンゾ°トリアゾ°ル-2-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	6.57	89	a	516	514
78	4-クロロ-N-[(5-[[4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	6.99	92.1	b	537	535
79	4-クロロ-N-[(5-[[4-(フェノキシ)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	6.81	72	a	491	489
80	N-[(5-[[4-(ヘ°ンゾ°ル(メチル)アミノ]ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミト°	4.93	93.3	a	518	516
81	4-クロロ-N-[(5-[[4-(3-(2,4-ジ°クロロフェニル)-1H-ヒ°ラジ°ル-5-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	6.89	92.6	a	609	607
82	4-クロロ-N-[(5-[[4-(5-チエノ-2-イル-1H-ヒ°ラジ°ル-3-イル)ヒ°ラジソ-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミト°	5.93	93.8	a	547	545

【0147】

【表5】

83	4-クロロ-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-ヘンタメチルベンゾイル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.48	90.6	a	573	571
84	4-クロロ-N-[(5-{[4-(フェニルアセチル)-1,4-ジアセトン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.83	94.5	a	532	530
85	4-クロロ-N-[(5-{[4-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ヒペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.72	92.7	a	571	-499
86	N-[(5-{[4-(4-アニリノヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル}-4-クロロベンズアミド	4.84	91	a	490	488
87	4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.76	98.7	a	560	558
88	4-クロロ-N-[(5-{[4-(2-フェニルエチル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.62	99	a	503	501
89	4-クロロ-N-[(5-{[4-(4-プロチルヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.29	99.1	a	498	496
90	4-クロロ-N-[(5-{[4-(4-オクチルヒペリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.59	97.8	a	512	510

【0148】

実施例91：N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド91の調製

4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジニウムトリフルオロ酢酸、91a

15mL THF中、Boc-4-ヒドロキシピペリジン(201mg、1mmol)、ベンゾトリアゾール(238mg、2mmol)、及びトリフェニルホスフィン(523mg、2mmol)の溶液に10mL THF中、ジエチルアゾジカルボキシレート(326μl、2mmol)の溶液を加えた。その黄色溶液を一晩攪拌し、溶媒を蒸発して乾かし、そしてその未精製残渣をシリカ・ゲル(AcOEt/シクロヘキサン7:3)上で溶出した。1-、及び2-位置異性体を含むその画分を単離した。

【0149】

画分1は2-ベンゾトリアゾール-ピペリジン異性体を含む(250mg、82%)。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.84(m, 2H), 7.38(m, 2H), 4.90(q, J=6.8Hz), 4.20(m, 2H), 3.09(m, 2H), 2.27(m, 4H), 1.68(s, 9H). M/Z AP CI: 303.2(M+1), 247(M-^tbutyl+1), 203(M-Boc+1)。

【0150】

画分2は、1-ベンゾトリアゾール-ピペリジン異性体を含む(50mg、16%)。¹H NMR(CDC1₃) δ 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.92(d, J=8.3Hz, 1H), 7.58(t, J=8.3Hz), 7.42(t, J=8.3Hz), 5.25(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.55-2.25(m, 4H), 1.66(s, 9H). M/Z AP CI: 303.2(M+1), 247(M-^tbutyl+1), 203(M-Boc+1)。

【0151】

画分1(250mg、0.82mmol)を5mL CH₂Cl₂中に溶解した。1mL TFAを滴下に加え、そしてその溶液を3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて乾かし、そして油を含んだ残渣をジエチルエーテルにより沈殿し、240mg(95%)の91aを与えた：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.10(b, m, 1H), 8.72(b, m, 1H), 8.07(d, J=8.3Hz, 1H), 7.96(d, J=8.3Hz, 1H), 7.55(t, J=8.3Hz), 7.40(t, J=8.3Hz), 5.25(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.55-2.25(m, 4H), M/Z AP CI: 203.2(M+1)。

10

20

30

40

50

【0152】

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド91
 91を2の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィーの後主要な画分をCH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量：3.1g(71%)。融点：174-175℃、¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.41(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.03(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.87(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.61-7.54(m, 3H), 7.52(t, J=8.3 Hz, 1H), 7.39(t, J=8.3 Hz, 1H), 7.23(d, J=3.77 Hz, 1H), 5.01(m, 1H), 4.70(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.78(d, J=10.6 Hz, 2H), 2.80-2.64(m, 2H), 2.34-2.17(m, 4H)。M/Z AP CI: 516.2(M+1), 514.1(M-1)。C₂₃H₂₂ClN₅O₃S₂ Calc.: C: 53.53%, H: 4.30%, N: 13.57%. Found: C: 52.74%, H: 4.29%, N: 13.26%。

10

【0153】

あるいは、91は2に適用したプロトコールを用いてパラレル溶液相法により合成される。

【0154】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

20

【0155】

【表6】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC グラジ エント	Mass M+1	Mass M
92	2-〔5-〔〔4-〔1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕-N-〔4-クロロフェニル〕アセトアミド	6.37	91	a	516	514
93	2-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-2H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	5.62	100	a		
94	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔5-クロロ-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	6.46	99	a	550	548
95	1-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル	6.19	83.7	a	574	572
96	1-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-6-カルボン酸メチル	6.18	90.5	a	574	572
97	2-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-2H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボン酸メチル	6.51	94.5	a	574	572
98	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔6-クロロ-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	6.53	96	a	550	548
99	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔5-〔トリフルオロメチル〕-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	6.85	94.3	a	584	582
100	N-〔〔5-〔〔4-〔7-アザ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘンズアミド	4.5	97.6	a	0	514
101	1-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-5-カルボキシル	5.46	95.5	a	0	0
102	1-〔1-〔〔5-〔〔4-クロロヘンゾイル〕アミノ〕メチル〕チエン-2-イル〕スルホニル〕ヒ°ヘリジン-4-イル〕-1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-6-カルボキシル	5.36	97.9	a	0	0
103	N-〔〔5-〔〔4-〔2-アミノ-9H-プリン-9-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘンズアミド	4.07	94.6	a	532	530
104	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔9H-プリン-9-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	4.67	98.4	a	517	515
105	N-〔〔5-〔〔4-〔6-アミノ-9H-プリン-9-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘンズアミド	4.15	91.7	a	532	530
106	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔6-ニトロ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	5.31	67	a	0	558
107	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔5-ニトロ-1H-ヘンズイミダゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	5.46	86.6	a	560	558
108	4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド	5.77	96.8	a	466	464
109	N-〔〔5-〔〔4-〔1H-ヘンズイミダゾール-1-イル〕ヒ°リジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕-4-クロロヘンズアミド	4.43	99	a	515	513

【0156】

実施例110：4-クロロ-N-〔〔5-〔〔4-〔3-プロピルアニリノ〕ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕チエン-2-イル〕メチル〕ベンズアミド110の調製

4-〔3-プロピルアニリノ〕ピペリジントリフルオロ酢酸塩110b

Boc-ピペリジン-4-オン (2.5 g、12.5 mmol)、及び3-ピロピルアニリン塩酸 (2.15 g、12.5 mmol)、並びに2.1 mL DIEAを15 mL DCE中で1時間攪拌した。この溶液に酢酸 (750 µl、12.5 mmol)、及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (3.72 g、17.6 mmol)を加え、そしてその溶液をアルゴン雰囲気下、一晚攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルにより希釈し、そして12 mLのNaOH (2 N)を加えた (pH 9-10)。その有機相を食塩水により2度洗浄し、そしてMgSO₄により水分除去した。その未精製物を溶出液として石油エーテル/EtOAc

10

20

30

40

50

7 : 1 を用いたシリカゲルによるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。3.7 g (94%) の純粋な 110a を無色固体として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.93 (t, J = 7.7, 1H), 6.31–6.39 (m, 3H), 5.31 (d, J = 8.2, 1H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.84 (d J = 11.3 Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), M/Z ESI : 319.2 (M+1)。

【0157】

110a (1.5 g, 4.71 mmol) を 20 mL CH₂Cl₂ 中に溶解した。5 mL の TFA を滴下で加え、そしてその溶液を 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて乾かし、そしてその油を含んだ残渣をジエチルエーテルにより沈殿し 1.45 g (92%) の 110b を与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.59 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.7, 1H), 6.44–6.50 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.00 (d J = 11.3 Hz, 2H), 1.57–1.47 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), M/Z ESI : 219.2 (M+1)。

【0158】

4-クロロ-N- { [5- ({4- [3-プロピルアニリノ] ピペリジン-1-イル} スルホニル) チエン-2-イル] メチル} -ベンズアミド 110

110 を 2 の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィーの後その主な画分を CH₂Cl₂ / シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量 : 430 mg (56%)。融点 : 169–170 °C。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49–6.42 (m, 3H), 5.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.55 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.56–1.37 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。M/Z AP CI : 532.2 (M+1), 530.1 (M-1)。C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂ Calc. : C : 58.70%, H : 5.68%, N : 7.90%。Found : C : 58.55%, H : 5.67%, N : 7.93%。

【0159】

あるいは、110 はパラレル溶液相法により合成されうる : 4 mL 容 Alltech (商標) 管中にて 1 当量のピペリジン・トリフルオロ酢酸塩を 1.2 mL CH₂Cl₂ / DMF 中、ポリマー結合 NMM (4 当量) と振り混ぜる。15 分後 CH₂Cl₂ / DMF 中 1b 原液 1 mL (1.2 当量) を加え、そしてその反応スラリーを振り混ぜる。3 時間後アミノメチル・メリフィールド樹脂 (0.4 当量) を加え、そしてその反応物を一晩攪拌する。ときどき残留アミンをポリマー結合イソシアネート (0.2 当量) により除去する。前記スラリーを 1 時間再び振り混ぜる。溶液をろ過して除き、樹脂を CH₂Cl₂ により 3 度洗浄し、そして溶媒を Savant Speed Vac (商標) Plus 吸引遠心機により中温で 1 時間蒸発させる。

【0160】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0161】

【表 7】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC クラシ メント	Mass M+1	Mass M
111	4-クロロ-N-[[5-([4-[3-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.4	96	a	558	556
112	4-クロロ-N-[[5-([4-[3-(ジ°メチルアミノ)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.86	94.8	a	533	531
113	3-([1-([5-([4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ]-メチル)チエン-2-イル]スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)-安息香酸メチル	6.33	96.6	a	548	546
114	4-クロロ-N-[[5-([4-[3-(メチルスルホニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.07	97.4	a	536	534
115	4-クロロ-N-[[5-([4-[3-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.93	88.3	a	535	533
116	4-クロロ-N-[[5-([4-(2-メトキシアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.12	96.2	a	520	518
117	3-([1-([5-([4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ]メチル)チエン-2-イル]スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)ヘ°ンズ°アミド°	4.52	69	a	533	531
118	4-クロロ-N-[[5-([4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.7	97.5	a	558	556
119	4-クロロ-N-([5-([4-[2-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.55	84.8	a	667	665
120	4-クロロ-N-[[5-([4-(4-クロロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.6	86.2	a	524	522
121	4-クロロ-N-[[5-([4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.45	96.8	a	558	556
122	4-クロロ-N-([5-([4-[4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.3	95.5	a	622	620
123	4-クロロ-N-([5-([4-[2-ニトロアニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.13	92.8	a	535	533
124	N-[[5-([4-[4-(7ミノカルボニル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	4.9	74	a	533	531
125	4-クロロ-N-[[5-([4-[4-(1,3-ジ°チオラソ-2-イル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル]メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.2	94.2	a	594	0

【0162】

【表8】

10

20

30

126	N-[(5- [(4- (3-クロロアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -3-ニトロヘ° ンス° アミト°	6.68	97.8	a	535	533
127	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-クロロアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	7.06	93.9	a	524	522
128	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-メトキシアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.4	92	a	519	517
129	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3- (メチルスルホニル) アニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	6.06	91.7	a	568	566
130	N- ((5- [(4- (3- [アミノ (イミノ) メチル) アニリノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	4.3	91.4	a	532	530
131	4-クロロ-N- ((5- [(4- (3- [(2-ヒト° ロキシエチル) スルホニル) アニリノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.16	92.3	a	598	596
132	N-[(5- [(4- (2-アミノアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	4.63	78	a	506	504
133	4-クロロ-N-[(5- [(4- (2-ヒト° ロキシアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	4.47	94.3	a	506	504
134	4-クロロ-N-[(5- [(4- (4-ヒト° ロキシアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	4.3	86.8	a	506	504
135	4-クロロ-N- ((5- [(4- (3- [(トリフルオロメチル) スルホニル) アニリノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	7.1	89.1	a	590	588
136	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-トルイジ° ノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	4.73	85.3	a	504	502
137	4-クロロ-N- ((5- [(4- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ヒ° リジ° ソー2-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	7.58	99	a	593	591
138	4-クロロ-N- [(5- ((4- (3- (1, 3-オキサゾ° ル-5-イル) アニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.68	86.5	a	557	555
139	N-[(5- [(4- (3-tert-ブ° チルアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	5.77	98	a	546	544
140	4-クロロ-N-[(5- [(4- (2-ブ° ロヒ° ルアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	6.42	96.1	a	532	530
141	4-クロロ-N- [(5- ((4- (2, 2-ジ° オキシト° -1, 3-ジ° ヒト° ロ-2-ヘ° ンジ° チエン-5-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.47	95	a	580	578
142	4-クロロ-N- [(5- [(4- (2, 3-ジ° ヒト° ロ-1H-インテ° ソー5-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.15	97.4	a	530	528
143	4-クロロ-N-[(5- [(4- (4-ブ° ロヒ° ルアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	5.49	98.7	a	532	530
144	4-クロロ-N-[(5- [(4- (3-ニトロヒ° リジ° ソー2-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	6.62	99.3	a	537	535
145	N- [(5- ((4- [(3-アミノヒ° リジ° ソー2-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	4.37	96.1	a	506	504
146	N-[(5- [(4- ([1, 1'-ヒ° フェニル] -3-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	6.25	92.4	a	566	564
147	N-[(5- [(4- (3-ヘ° ンジ° ルアニリノ) ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] -4-クロロヘ° ンス° アミト°	7.29	96.1	a	589	587
148	4-クロロ-N-[(5- [(4- (ヒ° リミジ° ソー2-イル) アミノ] ヒ° ヒ° リジ° ソー1-イル) スルホニル) チエン-2-イル) メチル] ヘ° ンス° アミト°	4.55	97.7	a	492	490

【 0 1 6 3 】

【 表 9 】

149	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.2	96.2	a	639	637
150	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(トリフルオロメチル)ヒ ⁺ リジン-2-イル}アミノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.06	94.2	a	560	558
151	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(3-シクロヘキシル-4-ヒド ⁺ ロキシアニリノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.01	85.2	a	588	586
152	N-[(5-{[4-{(3-{[4-アミノ]スルホニル}アニリノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	6.05	99.7	a	626	624
153	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(3-エチルアニリノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.86	98.4	a	518	516
154	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(5,6,7,8-テトラヒド ⁺ ロナフタレン-1-イルアミノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.36	86.9	a	544	542
155	N-[(5-{[4-{(3-{[4-アミノ]スルホニル}アニリノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-4-クロロベンズアミド	5.57	98.9	a	0	566
156	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(キノリン-5-イルアミノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.57	95.8	a	541	539
157	4-クロロ-N-[(5-{[4-{(キノリン-8-イルアミノ]ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.65	97	a	541	539

10

【0164】

実施例 158 : 4-クロロ-N-[(5-{[4-{(3-プロピルフェノキシ)ピペリジ⁺ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド 158 の調製

20

4-(3-プロピルフェノキシ)ピペリジニウムトリフルオロ酢酸、158a 30 mL THF 中、Boc-4-ヒドロキシーピペリジン (1 g、4.97 mmol)、3-プロピルフェノール (677 mg、4.97 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (1.304 g、4.97 mmol) の溶液に 10 mL THF 中、ジエチルアゾジカルボキシレート (866 mg、4.97 mmol) の溶液を加えた。その黄色溶液を一晩攪拌し、溶媒を蒸発させて乾かし、そして未精製残渣をシリカ・ゲル (AcOEt/シクロヘキサン 1:9) により溶出して 880 mg (56%) の純粋な 158a を与えた。

【0165】

158a を 10 mL CH₂Cl₂ 中に溶解し、そして 2 mL TFA を加えた。3 時間後反応混合物を蒸発させて乾かし、そして残留油をジエチルエーテルにより沈殿して 800 mg (92%) の純粋な TFA 塩 158a を与えた：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (b, m, 2H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.65 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 3.20-2.80 (b, m, 4H), 2.46 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

30

【0166】

4-クロロ-N-[(5-{[4-{(3-プロピルフェノキシ)ピペリジ⁺ン-1-イル}スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-ベンズアミド 158

158 を 2 の合成プロトコールに従って合成した。フラッシュ・クロマトグラフィー後その主な画分を CH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化した。単離収量：24 mg (88%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.38 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 3H), 4.68 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.87 (t, J=10.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.00 (d, J=10.9 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 0.84 (t, J=7.2 Hz, 3H)。M/Z APCL: 533.2 (M+1), 531.1 (M-1)。

40

【0167】

50

プロトコール # 2

実施例 159: 4-クロロ-N-([5-([4-([2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)-ベンズアミド 159 の調製

撹拌した、 CHCl_3 (2 mL) 中、1 (36 mg, 0.09 mmol)、及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ($32 \mu\text{l}$, 0.189 mmol) の溶液に [2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]クロライド (15 mg, 0.09 mmol) を加えた。4 時間後その反応混合物を HCl (1 N) 及び飽和 NaCl 溶液により洗浄し、そして MgSO_4 により水分除去した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を溶出液として AcOEt/MeOH 1% を用いてシリカ・ゲルを通してろ過して白色固体として 159 を与えた (10 mg, 20%)。M/Z APCI : 531.2 (M+1), 529.1 (M-1). 分析用 HPLC: 保持時間 = 6.18 分 (方法 a)。

【0168】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0169】

【表 10】

実施例	化合物名	HPLC 保持時間	純度	HPLC グラジエント	Mass M+1	Mass M
160	4-クロロ-N-([5-([4-([4-トリフルオロメチル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.75	96	b	549	547
161	N-([5-([4-ベンゾイル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)-4-クロロベンズアミド		85	b	504	502
162	4-クロロ-N-([5-([4-([4-トリフルオロメチル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		98	b	572	570
163	4-クロロ-N-([5-([4-([4-ジメチルアミノ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		93	b	547	545
164	4-クロロ-N-([5-([4-([2-フルオロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		98	b	522	520
165	4-クロロ-N-([5-([4-([2,6-ジフルオロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		96	b	540	538
166	4-クロロ-N-([5-([4-([3-フルオロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド		93	b	522	520
167	4-クロロ-N-([5-([4-([2-ナフトイル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.6	90	b	554	552
168	4-クロロ-N-([5-([4-([1-ナフトイル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.44	93	b	554	552
169	4-クロロ-N-([5-([4-([2-トリフルオロメチル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.26	87	b	549	547
170	4-クロロ-N-([5-([4-([4-ヒリジン-3-イルカルボニル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	9.17	84	b	505	503
171	N-([5-([4-([2,1,3-ベンゾキサゾール-5-イルカルボニル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)-4-クロロベンズアミド	12.75	99	b	546	544
172	4-クロロ-N-([5-([4-([2,4-ジフルオロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	12.84	90	b	540	538
173	4-クロロ-N-([5-([4-([2,4,6-トリフルオロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.06	89	b	558	556
174	4-クロロ-N-([5-([4-([2,6-ジクロロ]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	13.19	95	b	574	572
175	4-クロロ-N-([5-([4-([4-ベンゾイル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	6.35	99.4	a	512	510
176	4-クロロ-N-([5-([4-([8-ヒリジン-8-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル]メチル)ベンズアミド	5.86	93.6	a	591	589

【0170】

プロトコール # 3

実施例 177: 4-ニトロ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } -ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) -ベンズアミド 177 の調製

{ [(3-ニトロベンゾイル) アミノ] メチル } チオフェン-2-スルホニル・クロライド 177 a

100 mL のクロロホルム中、2-アミノメチルチオフェン (10.6 mL、103 mmol)、及びピリジン (9.1 mL、104 mmol) の溶液に 0 °C で CH_2Cl_2 中、3-ニトロベンゾイルクロライド (19.2 g、103 mmol) の溶液を加えた。その反応物を 1 時間で室温まで暖め、そしてさらに 3 時間攪拌した。水を 3-ニトロ-N- (チエン-2-イルメチル) -ベンズアミド (10.1 g) 沈殿する間に加えた。その固体をろ過し、そして水により洗浄した。残留する有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かし、補足的な 3-ニトロ-N- (チエン-2-イルメチル) ベンズアミド (15.2 g) を与えた。全体の収量は 25.3 g (99.9%) であった。さらに精製することなく 3-ニトロ-N- (チエン-2-イルメチル) ベンズアミドを次のステップに使用した。

【0171】

クロロスルホン酸 (5.62 mL、84 mmol) を 20 mL CH_2Cl_2 中に溶解し、そして激しく攪拌しながら 100 mL CH_2Cl_2 中、3-ニトロ-N- (チエン-2-イルメチル) ベンズアミド (11.0 g、42 mmol) の溶液に加えた。粘着性の固体が形成され、そして反応混合物を 3 時間攪拌した。その反応物を氷により冷やし、そして氷冷 NaHCO_3 溶液を pH 8.5 に達するまで加えた。水層を CH_2Cl_2 により 2 度洗浄した。固体が形成されている間にテトラブチルアンモニウムヒドロキシド (水中 40%) (32 mL、50 mmol) を水層に加えた。沈殿を CH_2Cl_2 中で析出させ、そして水層を CH_2Cl_2 により 3 度洗浄した。混合性の有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かしてテトラブチルアンモニウム 5- { [(3-ニトロベンゾイル) アミノ] メチル } チオフェン-2-スルホネート (24 g、97%) のわずかに色付いた泡を与えた。NMR スペクトルは純粋な化合物を示し、それを以下の塩素化ステップに使用した。

【0172】

50 mL CH_2Cl_2 中、テトラブチルアンモニウム 5- { [(3-ニトロベンゾイル) アミノ] メチル } チオフェン-2-スルホネート (2.0 g、3.4 mmol) の溶液に 10 mL CH_2Cl_2 中に溶解したトリホスゲン (800 mg、2.7 mmol、2.3 当量) を加えた。この反応混合物に DMF (0.1 mL、1.4 mmol) を 10 分間で滴下で加え、その間気体の産生を観察した。その気体を反応フラスコの出口で 2 N NaOH 溶液によりトラップした。前記反応混合物を 3 時間攪拌し、そして未精製物を溶出液として EtOAc / ヘキサン 1 : 2 を用いてシリカ・ゲルを通して直接ろ過した。シクロヘキサン / CH_2Cl_2 から再結晶化した有機固体を単離することができた。177 a (730 mg、60%) を無色の針状として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.83 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H)。

【0173】

3-ニトロ-N- ({ 5- [(4- { 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ } -ピペリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル } メチル) ベンズアミド 177

CH_2Cl_2 (30 mL) 中、スルホニル・クロライド 177 a (573 mg、1.58 mmol)、4- (3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルアミノ) -ピペリジン (490 mg、1.58 mmol)、及び Et_3N (330 μl 、2.38 mmol) の懸濁液を 23 °C で 3 時間攪拌し、その結果その懸濁液が透明な溶液となった。標準的な操作 (HCl 1 N; 食塩水; MgSO_4) は黄色の泡として未精製産物を与えた。これを DMSO (1 mL)、

10

20

30

40

50

及び CH_3CN (3 mL) 中に溶解し、そして逆相調製用 HPLC (C8、グラジエント $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 60:40→0:100 を 40 分間で、保持時間 = 20 分) にかけた。所望の画分の凍結乾燥は、淡い黄色粉末として 667 mg (67%) の表題のスルホンアミドを与えた: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.69 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.72 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 3H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.57–3.42 (br. d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.52–3.33 (m, 1H), 2.62 (t, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.00–1.90 (br. d, $J=10.6$ Hz), 1.43 (qd, $J=10.2, 3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 164.66 (s, C=O), 150.51 (s), 149.32 (s), 148.20 (s), 135.30 (s), 134.22 (s), 134.11 (d), 132.98 (d), 131.49 (d), 130.67 (d), 130.44 (s), 127.00 (d), 126.60 (d), 122.38 (d), 120.41 (d), 119.81 (q, $J=326$ Hz, CF_3), 116.72 (d), 112.79 (d), 47.43 (d), 45.15 (t), 38.58 (t), 30.66 (t). M/Z AP CI: 633 ($M+1$), 631 ($M-1$). 分析用 HPLC: R. t = 6.41 分 (方法 a). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$ Calc.: C: 45.56%, H: 3.66%, N: 8.86%. Found: C: 45.30%, H: 3.73%, N: 8.85%.

【0174】

ここに記載した一連の操作において、最初に用いた 3-ニトロベンゾイル・クロライドを、(これだけに制限されることなく): 4-ニトロベンゾイル、4-クロロベンゾイル・クロライド、3-メトキシベンゾイル・クロライド、トリフルオロ無水酢酸を含む他のアシル化剤により置き換えることができた。

【0175】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例の HPLC のデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0176】

【表 11】

実施例	化合物名	HPLC 保持時間	純度	HPLC グラジエント	Mass $M+1$	Mass M
178	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-ヘキサゾリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	5.62	63.1	a	527	525
179	4-ニトロ-N-[(5-[[4-(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.77	87.3	a	633	631
180	N-[(5-[[4-(2,4-ジフルオロヘキサゾール)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンズアミド	6.3	92.7	a	550	548
181	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-ヘキサゾリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンズアミド	5.6	77.3	a	527	525
182	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-ヘキサゾリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	5.62	63.1	a	527	525
183	4-ニトロ-N-[(5-[[4-(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.77	87.3	a	633	631
184	N-[(5-[[4-(2,4-ジフルオロヘキサゾール)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロベンズアミド	6.3	92.7	a	550	548

【0177】

【表 12】

185	N-[(5-[(4-(1H-1, 2, 3-ヘソゾトリアゾール-1-イル)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘンズアミド	5.6	77.3	a	527	525
186	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	4.86	88.3	a	533	531
187	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	7.03	91	a	568	566
188	N-[(5-[(4-(3-(シメチルアミノ)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	4.2	97.5	a	544	542
189	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	5.71	91.4	a	579	0
190	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	5.64	92.2	a	547	0
191	N-[(5-[(4-(3-(アミルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	5.32	63	a	580	0
192	3-[(1-[(5-[(3-ニトロヘソゾイル)アミノ]メチル]-チエン-2-イル)スルホニル]-ヒ°リジーン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル	5.89	88.3	a	559	557
193	N-[(5-[(4-(3-(アミノカルボニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	4.44	65.2	a	0	542
194	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-ニトロアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	6.53	88.4	a	546	544
195	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(2-メトキシアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	4.71	86.1	a	532	530
196	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(2-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	7.23	94.5	a	569	567
197	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(2-ニトロアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	6.68	91.4	a	546	544
198	N-[(5-[(4-(4-クロロアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	6.12	94.7	a	535	533
199	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	7.09	91.3	a	569	567
200	3-ニトロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	6.92	92.4	a	633	631
201	N-[(5-[(4-(4-(アミノカルボニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	4.91	61.1	a	544	542
202	N-[(5-[(4-(3-プロピルアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘンズアミド	5.44	81.3	a	543	541
203	N-[(5-[(4-(3-クロロアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘンズアミド	6.18	92.5	a	535	533
204	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	5.01	97	a	531	529
205	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	6.98	97.1	a	569	567
206	N-[(5-[(4-(3-(シメチルアミノ)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘンズアミド	4.23	89.7	a	544	542
207	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-プロピルアニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	5.44	97.5	a	543	541
208	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジーン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ヘンズアミド	5.36	92.1	a	579	577

【0178】

【表13】

10

20

30

40

209	4-ニトロ-N-([5-((4-[3-(メチルスルファニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	5.29	90.1	a	547	545
210	N-([5-((4-[3-(アミノスルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.96	90.8	a	580	578
211	3-([1-((5-[((4-ニトロヘ°ンゾ°イル)アミノ)メチル)-チエン-2-イル)スルホニル)ヒ°ヘ°リジン-4-イル)アミノ)安息香酸メチル	5.5	99	a	559	557
212	3-([1-((5-[((4-ニトロヘ°ンゾ°イル)アミノ)メチル)チエン-2-イル)スルホニル)ヒ°ヘ°リジン-4-イル)アミノ)ヘ°ンズ°アミド°	4.4	87	a	544	542
213	4-ニトロ-N-([5-((4-[3-ニトロアニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.13	86.3	a	546	544
214	4-ニトロ-N-([5-((4-(2-メトキシアニリノ)ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	4.4	97.8	a	531	529
215	4-ニトロ-N-([5-((4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.76	97.7	a	569	567
216	4-ニトロ-N-([5-((4-[2-ニトロアニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.66	99.5	a	546	544
217	N-([5-((4-(4-クロロアニリノ)ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	6.11	99	a	535	533
218	4-ニトロ-N-([5-((4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.62	94.7	a	569	567
219	4-ニトロ-N-([5-((4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.48	96.8	a	633	631
220	N-([5-((4-[4-(アミノカルホ°ニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.92	96.7	a	543	541
221	N-([5-((4-[4-(1,3-ジ°チオラン-2-イル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	5.41	92.4	a	605	603
222	N-([5-((4-[3-(アミノ(イミノ)メチル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.24	90.4	a	543	541
223	N-([5-((4-[3-((2-ヒト°ロキシエチル)スルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	5.22	94.7	a	610	608
224	N-([5-((4-アニリノ)ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.35	87.9	a	501	499
225	N-([5-((4-[3-((2-ヒト°ロキシエチル)スルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.91	94	a	610	608
226	N-([5-((4-アニリノ)ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.34	94.4	a	501	499
227	N-([5-((4-[3-(アミノ(イミノ)メチル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.23	90.8	a	543	541
228	3-ニトロ-N-([5-((4-[3-((トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	7.23	88	a	601	599
229	4-ニトロ-N-([5-((4-[3-((トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ]ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	7.28	90.4	a	601	599
230	3-ニトロ-N-([5-((4-((3-ニトロヒ°リジン-2-イル)アミノ)ヒ°ヘ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ°ンズ°アミド°	6.35	95.8	a	547	545

10

20

30

【0179】

【表14】

231	N-[(5-((4-((2,2-ジ'オキシド'-1,3-ジ'ヒド'ロ-2-ヘ'ンゾ'チエン-5-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.18	94.5	a	591	589
232	N-[(5-((4-((2,3-ジ'ヒド'ロ-1H-インデ'ン-5-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	4.88	92	a	541	539
233	3-ニトロ-N-[(5-((4-((2-ブ'ロヒ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	6.14	90.2	a	543	541
234	3-ニトロ-N-[(5-((4-((4-ブ'ロヒ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	5.23	93.2	a	543	541
235	N-[(5-((4-((3-tert-ブ'チルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.5	94.4	a	557	555
236	3-ニトロ-N-[(5-((4-((3-(1,3-オキサゾ'ール-5-イル)アニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	5.44	91.1	a	568	566
237	3-ニトロ-N-[(5-((4-((2-フェニルエチル)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	7.36	97.5	a	514	512
238	N-((5-((4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ'リジ'ン-2-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	7.27	90.3	a	604	602
239	N-[(5-((4-((1,1'-ビ'フェニル)-3-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.97	82.3	a	577	575
240	N-[(5-((4-((3-ヘ'ンジ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-3-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.86	69	a	591	589
241	3-ニトロ-N-[(5-((4-((3-(モルフォリン-4-イル)スルホニル)アニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	5.92	96.4	a	650	648
242	3-ニトロ-N-[(5-((4-((3-ブ'ロヒ'ルフェノキシ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	7.56	75	a	544	542
243	4-ニトロ-N-[(5-((4-((ヒ'リミジ'ン-2-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	4.28	92	a	503	501
244	N-[(5-((4-((3-アミノ)ヒ'リジ'ン-2-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	4.06	90	a	517	515
245	4-ニトロ-N-[(5-((4-((3-ニトロ)ヒ'リジ'ン-2-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	6.31	94.3	a	547	545
246	N-[(5-((4-((2,3-ジ'ヒド'ロ-1H-インデ'ン-5-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	4.92	89.9	a	541	539
247	4-ニトロ-N-[(5-((4-((2-ブ'ロヒ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	6.17	93.9	a	543	541
248	4-ニトロ-N-[(5-((4-((4-ブ'ロヒ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	5.27	93.8	a	543	541
249	N-[(5-((4-((3-tert-ブ'チルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.54	92.7	a	557	555
250	4-ニトロ-N-[(5-((4-((3-(1,3-オキサゾ'ール-5-イル)アニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	5.43	94.3	a	568	566
251	4-ニトロ-N-[(5-((4-((2-フェニルエチル)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ヘ'ンズ'アミド'	7.32	97.9	a	514	512
252	N-((5-((4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ'リジ'ン-2-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	7.29	86.1	a	604	602
253	N-[(5-((4-((1,1'-ビ'フェニル)-3-イル)アミノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	6	85.2	a	577	575
254	N-[(5-((4-((3-ヘ'ンジ'ルアニリノ)ヒ'ヘ'リジ'ン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)-4-ニトロヘ'ンズ'アミド'	5.9	90.4	a	591	589

【0180】

【表15】

10

20

30

40

255	4-ニトロ-N-[(5-{(4-{(3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.95	95.5	a	650	648
256	N-[(5-{(4-{(2-アミノアニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.37	75.6	a	516	514
257	3-ニトロ-N-[(5-{(4-{(ヒ° リジン-2-イル)アミノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.24	89.1	a	503	501
258	N-[(5-{(4-{(3-アミノヒ° リジン-2-イル)アミノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.03	80	a	517	515
259	N-[(5-{(4-{(2-ニトロ-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシヘ°ンズ°アミド°	6.66	96.8	a	690	988
259	5-{[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル}-2-[(4-{(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チオフェン-3-カルボ°ン酸エチル]	6.66	96.8	a	690	988
260	3-ニトロ-N-[(5-{(4-{(3-フェニルプロピ° ル)ヒ° ペ°ラジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.41	99.3	a	529	527
261	3-ニトロ-N-[(5-{(4-{(4-{(トリフルオロメチル)ヒ° ペ°リジン-2-イル)アミノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.78	99.3	a	571	569
262	N-[(5-{(4-{(3-シクロヘキシル-4-ヒド° ロキシアニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.78	81	a	599	597
263	N-[(5-{(4-{(3-{(プロピルアミノ)スルホニル]アニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	5.8	99.4	a	636	634
264	N-[(5-{(4-{(3-エチルアニリノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	4.64	97.6	a	529	527
265	3-ニトロ-N-[(5-{(4-{(5,6,7,8-テトラヒド° ロナサレン-1-イル)アミノ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.13	88.5	a	555	553
266	4-ニトロ-N-[(5-{(4-{(3-プロピ° ルフェノキシ)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.57	75.8	a	544	542
267	N-[(5-{(4-{(2,4-ジフルオロベンゾイル)ヒ° ペ°リジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロヘ°ンズ°アミド°	6.33	97.7	a	550	553

【0181】

プロトコール#4

実施例268: N-[(5-{(4-{(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド268の調製

{[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル}チオフェン-2-スルホニル・クロライド268a

表題のスルホニルクロライドを合成プロトコール#3(実施例177)に従って調製した。溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1:1を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーの後主な画分をCH₂Cl₂/シクロヘキサンから再結晶化して17.5gの純粋な268aを与えた。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.79(t, J=4.0 Hz, 1H), 7.65(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.70-7.35(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.06(m, 2H), 5.07(d, J=3.8 Hz, 2H), 3.88(s, 3H)。

【0182】

N-[(5-{(4-{(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド、268

268を2の調製に適用した一般的な手順プロトコールを用いて調製し、そして無色固体として98%の収率(62mg)で単離できた。M/Z AP CI: 535(M+1), 533(M-1)。分析用HPLC: 保持時間=6.22分(方法a)。

【0183】

実施例269: 2-ヒドロキシ-N-[(5-{(4-{(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル}チエン-2-イル)メチル]-ベンズアミド269の調製

ジアリルチオフェン-2-イルメチルアミン269a

10

20

30

40

50

CH₂Cl₂ (1 l) 中、2-アミノメチルーチオフエン (51.4 g、956 mmol)、及び i-Pr₂NEt (140 g、1081 mmol) の溶液をコンデンサー、及び効率的な磁気を用いた攪拌の仕組みを備える 3 l 容フラスコに移す。アリル臭素 (115.7 g、454 mmol) を加えた結果このわずかな放熱反応は、2 時間後に自然に還流温度に達した。その混合物を一晩 (16 時間) 攪拌し、洗浄し (NaHCO₃ 飽和; 食塩水)、水分除去 (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた油をシリカ・ゲル (EtOAc:ヘキサン 1:4) でろ過した。そのろ液を濃縮し、そしてろ過をくり返して褐色-黄色の油として 70.3 g (80%) の表題のジアリルアミンを与え、NMR により浄化した: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (br. d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (br. dd, J = 5.1, 2.8 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.99-5.86 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 4H)。

10

【0184】

5-ジアリルアミノメチルーチオフエン-2-スルホニル・クロライド 269b

Et₂O 中、アリル保護チオフエン 269a (6.2 g、32.1 mmol) 溶液をアセトン/ドライアイス浴の手法により -70 °C まで冷やした。ペンタン中、t-BuLi 溶液 (21.38 mL、1.5 M、32.1 mmol) を 2 分間で加えることで内部温度はすぐに -50 °C で上昇し、そして前記混合物はオレンジ色に変化した。10 分後、SO₂ を 2 分間バブリングし、それが厚い沈殿の即座の形成を導いた。前記反応物を 0 °C まで到達させて、そして THF (20 mL) 中、NCS (4.63 g、32.1 mmol) の懸濁液を加えることで、そのスラリーは紫色に変化した。室温で 45 分後、その混合物を EtOAc により溶出する SiO₂ でろ過した。蒸発、EtOAc:ヘキサン 1:5 による希釈、及び SiO₂ でのろ過が、淡褐色の油として 5.0 g (53%) の表題のスルホニル・クロライド 269b を与え、それをさらなる精製なしに使用した。

20

【0185】

N, N'-ジアリル-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -チエン-2-イル} メチル) アミノ 269c

CH₂Cl₂ (20 mL) 中、4-(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルアミノ)-ピペリジン (731 mg、2.37 mmol)、及び Et₃N (0.5 mL、3.58 mmol) の溶液を 23 °C でジアリルアミノ・スルホニル・クロライド 269b により処理した。厚い沈殿が 5 分以内に現れ、そして (たとえ時間内に終了していなくても) その混合物を一晩攪拌した。CH₂Cl₂ (50 mL) による希釈、洗浄 (H₂O; 食塩水)、水分除去 (MgSO₄)、及び蒸発が未精製産物を与え、それをシリカ・ゲル (AcOEt:シクロヘキサン 1:1) でろ過して 1.15 g (86%) の表題のビスアリルアミンを与えた。そしてそれをさらなる精製なしに次のステップに使用した。

30

【0186】

2-ヒドロキシ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピペリジン-1-イル) スルホニル] -チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド 269

40

CH₂Cl₂ (20 mL) 中、ビスアリルアミン 269c (1.15 g、2.04 mmol)、N, N'-ジメチルバルビツール酸 (NDMBA、637 mg、4.08 mmol)、及び Pd (PPh₃)₄ (110 mg、0.096 mmol) の溶液を 10 分間のアルゴンのバブリングにより脱気した。その反応物を 23 °C で週末の間 (3 日間) 攪拌し、濃縮し、DMF (12 mL) により希釈し、そしてサリチル酸 (290 mg、2.10 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt、283 mg、2.10 mmol)、及び N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC、402 mg、2.10 mmol) により 23 °C で 24 時間処理した。EtOAc による希釈、洗浄 (H₂O、飽和 NaHCO₃、食塩水)、水分除去 (MgSO₄)、及び蒸発が未精製の 3-ヒドロキシベンズアミドを与えた。逆相調製用 HPLC (C8、H₂O:CH₃CN 60:40 → 0:100) を

50

40分間で、保持時間＝23分）及び凍結乾燥による精製が白色粉末として466mg（269cから38％）の表題の3-ヒドロキシベンズアミドを与えた：¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.1（s，1H），9.48（t，J＝5.9Hz，1H），7.86（dd，7.9，1.5Hz，1H），7.50（d，J＝3.8Hz，1H），7.45（t，J＝8.1Hz，1H），7.41（dd，J＝8.9，1.5Hz，1H），7.21（d，J＝3.8Hz，1H），7.18－7.10（m，3H），6.93（d，J＝8.3Hz m，1H），6.91（td，J＝8.4，1.1Hz，1H），6.52（d，J＝7.7Hz，1H），4.73（d，J＝5.8Hz，2H），3.57－3.47（br. d，J＝12.1，2H），3.52－3.35（br. m.，1H），2.62（t，J＝10.4Hz，2H），2.07（s，1.2H、残留CH₃ CN），2.02－1.92（br. d，J＝10.4Hz，2H），1.47（qd，J＝11.2，3.6Hz，2H）。¹³C NMR（DMSO-d₆）δ 167.52（s，C＝O），158.36（s），148.98（s），147.85（s），132.83（d），132.74（s），131.47（d），130.00（d），128.98（s），127.09（d），125.52（d），124.83（s），118.92（q，残留CH₃ CN），118.34（q，J＝326Hz，CF₃），117.75（d），116.24（d），115.23（d），114.19（q），111.33（d），45.93（d），43.66（t），36.66（t），29.18（t），0.00（s，残留CH₃ CN）。M/Z APCL：604（M＋1），602（M－1）。分析用HPLC：保持時間＝6.60分（方法a）。
C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃・0.3 CH₃CN・1.0 H₂O Calc.：C：47.53％，H：4.36％，N：7.44％。Found：C：47.41％，H：4.09％，N：7.49％。

【0187】

このプロトコールにおいて、（これだけに制限されることなく）：4-クロロ安息香酸、4-ニトロ安息香酸、3-ニトロ安息香酸、3-メトキシ安息香酸、5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、2-ヒドロキシニコチン酸、2-メルカプトニコチン酸、3，4-ジヒドロキシ安息香酸、2-ピコリン酸を含む他のカルボン酸により置き換えられることができた。

【0188】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0189】**【表16】**

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC グラジ エント	Mass M+1	Mass M
270	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.55	91.6	a	512	510
271	N-[(5-[[4-(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル)ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシベンズアミド	5.6	89.4	a	498	496
272	N-[(5-[[4-(1, 3-ジチオラン-2-イル)アニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-ニトロベンズアミド	5.74	88.1	a	605	603
273	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-メトキシアニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.58	88.6	a	516	514
274	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.5	97.5	a	554	552
275	N-[(5-[[4-(3-(ジメチルアミノ)アニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.4	83.1	a	530	528
276	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-プロピルアニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.29	93.3	a	528	526
277	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.59	95.7	a	564	562
278	3-メトキシ-N-[(5-[[4-(3-(メチルスルファニル)アニリノ]ヒペリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	5.5	97	a	532	530

10

20

【0190】

【表17】

279	N-[(5-[(4-[3-(アミノスルホニル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.2	93.8	a	565	563
280	3-[(1-[(5-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-メチル)チエン-2-イル)スルホニル]ピヘリジン-4-イル)アミノ]-安息香酸メチル	5.76	96.8	a	544	542
281	N-[(5-[(4-[3-(アミノカルボニル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.08	95.4	a	529	527
282	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.58	90.2	a	516	514
283	N-[(5-[(4-[3-ニトロアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.44	89.3	a	531	529
284	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[2-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.15	96.9	a	554	552
285	N-[(5-[(4-[2-ニトロアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.59	95.2	a	531	529
286	N-[(5-[(4-[4-(アミノカルボニル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.57	95.2	a	529	0
287	N-[(5-[(4-[4-(1,3-ジチオラン-2-イル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.64	96.6	a	599	597
288	N-[(5-[(4-[3-クロロアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.57	97.7	a	520	518
289	N-[(5-[(4-[4-クロロアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.86	100	a	520	518
290	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[4-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.88	98	a	618	616
291	N-[(5-[(4-[3-(アミノ(イミノ)メチル)アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.18	91.3	a	528	526
292	N-[(5-[(4-[3-(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.11	92.2	a	594	592
293	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.55	88.1	a	618	616
294	N-[(5-[(4-[4-アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.52	88.5	a	486	484
295	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	6.54	92.9	a	586	584
296	N-[(5-[(4-[4-ヒドロキシアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	3.98	88	a	502	500
297	3-ニトロ-N-[(5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.23	88	a	601	599
298	4-ニトロ-N-[(5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	7.28	90.4	a	601	599
299	N-[(5-[(4-[2-ヒドロキシアニリノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.12	89.8	a	502	500
300	3-メトキシ-N-[(5-[(4-[ヒリジン-2-イルアミノ]ピヘリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル]ベンズアミド	4.15	92.7	a	488	486

10

20

30

【0191】

【表18】

301	N-([5-([4-([3-アミノ]リジン-2-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	3.96	93.1	a	502	500
302	N-([5-([4-([3-ニトロ]リジン-2-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	6.22	100	a	532	530
303	N-([5-([4-([2,2-ジ'オキソ]-1,3-ジ'ヒド'ロ-2-ヘ'ンゾ'チエン-5-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.04	98.5	a	576	574
304	N-([5-([4-([2,3-ジ'ヒド'ロ-1H-インテン-5-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.81	97.1	a	526	524
305	3-メトキシ-N-([5-([4-([2-プロ'ロヒ°ルアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.99	99	a	528	526
306	3-メトキシ-N-([5-([4-([4-プロ'ロヒ°ルアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.15	97.9	a	528	526
307	N-([5-([4-([3-tert-ブ'チルアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.41	98.9	a	542	540
308	N-([5-([4-([3-クロ'ロ-5-(トリフル'ロメチル)ヒ°リジン-2-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	7.23	96.1	a	589	587
309	3-メトキシ-N-([5-([4-([3-(1,3-オキサゾ'ール-5-イル)アニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.25	94.9	a	553	551
310	N-([5-([4-([1,1'-ビ'フェニル]-3-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.82	97.1	a	562	560
311	3-メトキシ-N-([5-([4-([3-プロ'ロヒ°ルフェノキシ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	7.55	78.7	a	529	527
312	3-メトキシ-N-([5-([4-([3-(モ'ルフォリン-4-イル)スルホニル)アニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.85	96.9	a	635	633
313	3-メトキシ-N-([5-([4-([2-フェニルエチル)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	7.2	98.3	a	499	497
314	N-([5-([4-([3-ヘ'ンゾ'ルアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.77	97.6	a	576	574
315	3-メトキシ-N-([5-([4-([3-フェニルプロ'ロヒ°ル)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	4.33	99.7	a	514	512
316	3-メトキシ-N-([5-([4-([4-(トリフル'ロメチル)ヒ°リジン-2-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.69	100	a	556	554
317	N-([5-([4-([3-シクロヘキシル-4-ヒド'ロキシアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.76	91.7	a	584	582
318	N-([5-([4-([3-(ブ'チルアミノ)スルホニル)アニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	5.77	99.3	a	621	619
319	N-([5-([4-([3-エチルアニリノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-3-メトキシベンズアミド	4.54	94.4	a	514	512
320	3-メトキシ-N-([5-([4-([5,6,7,8-テトラヒド'ロナフタレン-1-イル)アミノ)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド	5.02	88.2	a	540	538
321	N-([5-([4-([1H-1,2,3-ヘ'ンゾ'トリアゾ'ール-1-イル)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-5-ニトロ-1H-ビ'ラゾ'ール-3-カルボ'キシアミド	5.12	96.2	a	517	515
322	N-([5-([4-([1H-1,2,3-ヘ'ンゾ'トリアゾ'ール-1-イル)]ヒ°ヒ°リジン-1-イル)スルホニル)チエン-2-イル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジ'ヒド'ロヒ°リジン-3-カルボ'キシアミド	4.15	93	a	499	497

10

20

30

40

【0192】

【表19】

323	N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシアミド	4. 43	85. 8	a	515	513
324	N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3, 4-ジヒドロキナズアミド	4. 62	89. 1	a	514	512
325	N-[(5- { [4- (1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキシアミド	5. 22	98. 9	a	483	481

【0193】

実施例326: N- [(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド326の調製

N, N-ジアリル-N- [(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] アミン326a

10 mL CH_2Cl_2 中、4-ヒドロキシーピペリジン (190 mg、1.88 mmol)、及び DIEA (0.87 mL、5.13 mmol) の溶液に熱 DCE 中、5- ({ [1- (4-クロロフェニル) -メタノイル] -アミノ} -メチル) -チオフェン-2-スルホニル・クロライド 1b (500 mg、1.71 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を4時間撹拌した。100 mL EtOAc を加え、過剰のアミンを HCl (1 N) による抽出により除去した。そのスルホンアミド中間体をいずれのさらなる精製もなしに、300 mg (0.84 mmol) をアルゴン雰囲気下、無水 DMF 中への溶解に使用した。NaH (60 mg、パラフィン油中 50%、1.01 mmol) を固体に加えた。その反応物の色がオレンジ色に変化した。その反応混合物をガスの発生が観察されなくなるまでの間15分間撹拌した。1 mL DMF 中に溶解したヨードヘキサン (356 mg、1.68 mmol) を先の溶液に加え、そしてその反応混合物を一晩70℃で加熱した。DMF を蒸発させて乾かし、そして未精製物を CH_2Cl_2 中に取り出した。有機層を水により2度洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 3:1を用いたシリカ・ゲルで精製し、無色の油として210 mg (59%) の純粋な326aを得た。

【0194】

N- [(5- { [4- (ヘキシルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル} チエン-2-イル) メチル] -3-メトキシベンズアミド326

326a (134 mg、0.3 mmol)、1, 3-ジメチルバルビツール酸 (94 mg、0.6 mmol)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (12 mg、0.01 mmol) の溶液を 3 mL CH_2Cl_2 中アルゴン雰囲気下で撹拌した。引き続いてその反応物を全ての開始物質が存在しなくなるまで HPLC にかけて。未精物を蒸発させて乾かし、そして無水 THF 中に取り出した。この溶液に DIEA (230 μl 、1.5 mmol)、及び 3-アニソイルクロライド (51 mg、0.3 mmol) を加えた。その反応物を3時間撹拌し、EtOAc を加え、そしてその有機層を飽和 NaHCO_3 、HCl (0.1 N)、及び食塩水により抽出した。その無水溶液を蒸発させ、そして溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 7:3を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。326を油として得た (54 mg、37%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.25 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.83 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (d, $J=6.6$, 2H), 3.35-3.23 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 8H), 0.87 (t, $J=6.8$, 3H), M/Z APCL: 495.2 (M+1)。

【0195】

実施例327: N- ({5- [(4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル) スルホニル

10

20

30

40

50

〕 チエン-2-イル} メチル)-3-メトキシベンズアミド 327 の調製

メチル-1- ({5- [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル} スルホニル) ピペリジン-4-カルボキシレート 327 a

5-ジアリルアミノメチル-チオフエン-2-スルホニル・クロライド 269 b (270 mg、1.88 mmol)、及び D I E A (0.88 mL、5.13 mmol) を 10 mL クロロホルム中に溶解した。この溶液を 1 mL クロロホルム中、メチルイソニペコテート (269 mg、1.88 mmol) に加えた。その反応物を 3 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 により希釈し、そして HCl (0.1 N)、飽和 NaHCO_3 、及び食塩水により抽出した。その有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。未精製物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1:1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、無色の油として 440 mg (65%) の 327 a を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=3.61\text{ Hz}$), 5.78 (m, 2H), 5.18 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.07 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m, 2H). M/Z APCI: 399.2 ($M+1$)。 10

【0196】

1- ({5- [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル} スルホニル) -N-メトキシ-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 327 b

327 a (390 mg、1 mmol)、及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (148 mg、1.52 mmol) を THF 中、イソプロピルマグネシウム・クロライド (2 M、1.65 mL、3.23 mmol) をゆっくりと加えている間、無水 THF 中、 -20°C で攪拌した。その反応混合物を 30 分間で室温まで暖め、引き続き室温で 30 分間さらに攪拌した。前記反応物をアンモニウムクロライド溶液 (20%) によりクエンチした。その水層を t -ブチルメチルエーテルにより抽出し、そしてそれを合わせた有機層を食塩水により洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1:1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。327 b (380 mg、90%) を無色の固体として得た: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=3.61\text{ Hz}$), 5.89 (m, 2H), 5.24 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (m, 5H), 3.15 (m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.63 (m, 2H). M/Z APCI: 428.1 ($M+1$)。 20 30

【0197】

1- [1- ({5- [(ジアリルアミノ) メチル] チエン-2-イル} スルホニル) ピペリジン-4-イル] ヘプタン-1-オン 327 c

327 b (376 mg、0.88 mmol) を無水 THF 中に溶解し、そして -20°C まで冷やした。この溶液にヘキシルリチウム (ヘキサン中 2 M) (2.46 mL、6.2 mmol) を -20°C で滴下して加えた。この反応物を 3 時間で室温まで暖め、そして 100 mL HCl / EtOH (5%) に注ぎ入れた。水層を CH_2Cl_2 により抽出し、そしてそれを合わせた有機層を NaOH (2 N)、及び食塩水により洗浄し、 MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOH 4:1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、茶色がかった油として 186 mg (47%) の 327 c を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=3.61\text{ Hz}$), 5.95 (m, 2H), 5.50 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.70-3.50 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 6H), 0.80 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), M/Z APCI: 453.2 ($M+1$)。 40

【0198】

N-（{5-〔（4-ヘプタノイルピペリジン-1-イル）スルホニル〕チエン-2-イル}メチル）-3-メトキシベンズアミド327

327c（100mg、0.22mmol）、1,3-ジメチルバルビツール酸（69mg、0.44mmol）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（12mg、0.01mmol）を3mL CH_2Cl_2 中で一晩攪拌した。脱保護をTLCにより引き続き行った。保護基の完全な開裂の後、溶媒を蒸発させて乾かした。その未精製物をTHF中に取り出し、DIEA（76 μ l、0.33mmol）を加え、引き続きTHF中、3-アニソイルクロライド（38mg、0.22mmol）をゆっくりと加えた。その反応物を3時間攪拌し、EtOAcにより希釈し、そして NaHCO_3 、及び食塩水により抽出した。有機層を Na_2SO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製混合物を溶出液としてシクロヘキサン/EtOAc 1：1を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、無色の油として30mg（50%）の327を得た： ^1H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.40-7.10（m, 3H）、6.95（m, 2H）、6.45（m, 1H）、4.70（d, J=6.0Hz, 2H）、3.74（s, 3H）、3.58（m, 2H）、2.40（m, 2H）、2.27（t, J=7.5Hz, 2H）、2.19（m, 1H）、1.77（m, 2H）、1.64（m, 2H）、1.13（m, 8H）、0.74（t, J=6.8Hz, 3H）、M/Z APCL：506.3（M+1）。

【0199】

実施例328：4-クロロ-N-〔（5-〔〔4-（3-プロピルアニリノ）ピペリジン-1-イル〕スルホニル〕-2-フリール）メチル〕ベンズアミド328の調製

4-クロロ-N-2-フリールメチル-ベンズアミド328a

50ml無水 CH_2Cl_2 中、4-クロロベンゾイル・クロライド（3.2g、18.5mmol）の溶液を攪拌されている、 CH_2Cl_2 （200ml）中、2-フルフリルアミン（2g、20.6mmol）、及び $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （7ml、41mol）の溶液に0℃で30分間かけて加えた。その反応物を3時間かけて室温まで暖めた。その反応物を200mlの CH_2Cl_2 により希釈し、HCl水溶液（1N）により2度洗浄し、そして MgSO_4 により水分除去した。溶媒の蒸発が白色固体として4g（83%）の表題のベンズアミドを与えた： ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.05（t, J=5.7Hz, 1H）、7.89（d, J=8.7Hz, 2H）、7.57（m, 1H）、7.53（d, J=8.7Hz, 2H）、6.40（dd, J=3.7, 1.1Hz, 1H）、6.28（d, J=3.7Hz, 1H）、4.46（d, J=5.6Hz, 2H）。M/Z APCL：236.6（M+1）、234.8（M-1）。

【0200】

5-（{〔1-（4-クロロフェニル）-メタノイル〕-アミノ}-メチル）-フラン-2-スルホニル・クロライド328b

CH_2Cl_2 （10ml）中、クロロスルホン酸（494mg、4.24mmol）を-80℃で CH_2Cl_2 （20ml）中、9a（500mg、2.12mmol）の溶液に滴下して加えた。その反応物を5時間の間に室温に到達させた。過剰のスルホン酸を氷、及び NaHCO_3 によりクエンチした。1.62mlのテトラブチルアンモニウム・ヒドロキシド（40%水溶液、2.54mmol）を加え、そしてこうして形成した塩をDCMにより抽出した。その有機層を MgSO_4 により水分除去し、ろ過し、そして蒸発させて乾かした。収率94%で赤色の油（1.11g）を単離でき、それをいずれかのさらなる精製をとらない次のステップに使用した。

【0201】

前記中間体スルホン酸テトラブチルアンモニウム塩（1.1g、1.97mmol）を20ml

DCM中に溶解し、そしてアルゴンによりフラッシュした。トリホスゲン（410mg、1.38mmol）を固体で加え、引き続き2ml DCM中、60 μ l DMFの溶液を加えた。その反応液を室温で3時間アルゴン雰囲気下で攪拌した。溶媒を減圧を用いて蒸発させ、そしてその未精製の油を含んだ残渣を溶出液としてPE/EtOAc 2：1を用い

10

20

30

40

50

たフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。主な画分が450mg(69%)の表題のスルホニルクロライド328bを与えた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.57 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (t, b, 1H), 6.40 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H)。

【0202】

4-クロロ-N-[(5-{[4-(3-プロピルアニリノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-2-フリール)メチル]ベンズアミド328

328を2の合成プロトコールに従って合成した。単離収量：21mg(82%)。分析用HPLC：保持時間=5.34分(方法a)。M/Z APCI：516.2(M+1), 514.1(M-1)。

10

【0203】

以下の化合物を前記実施例に従ってパラレル法により調製した。以下の表は、言及された実施例のHPLCのデータ、及びマススペクトルのデータを提供する。

【0204】

【表20】

実施例	化合物名	HPLC 保持 時間	純度	HPLC グラジ エント	Mass M+1	Mass M
329	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-クロロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.41	97.8	a	508	506
330	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.86	92	a	504	502
331	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.73	96.8	a	542	540
332	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(ジ°メチルアミノ)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.29	93.6	a	517	515
333	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.42	98	a	552	550
334	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(メチルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.46	96	a	520	518
335	N-[(5-[(4-(3-(アミルスルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	5.08	94	a	553	551
336	3-(1-[(5-[(4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ)メチル]-2-フリール)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)安息香酸メチル	5.64	98	a	532	530
337	3-(1-[(5-[(4-(4-クロロヘ°ンゾ°イル)アミノ)メチル]-2-フリール)スルホニル]ヒ°リジン-4-イル)アミノ)ヘ°ンズ°アミド°	4.3	97.1	a	517	515
338	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-ニトロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.22	87.4	a	519	517
339	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-メトキシアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	4.56	98.4	a	504	502
340	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.86	97.6	a	542	540
341	4-クロロ-N-[(5-[(4-(2-ニトロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.29	97.9	a	519	517
342	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-クロロアニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.88	98.1		508	506
343	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.73	96.9		542	540
344	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.57	99.1		606	604
345	N-[(5-[(4-(4-(アミノカルホ°ニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	4.61	94.3		517	515
346	4-クロロ-N-[(5-[(4-(4-(1,3-ジ°チオラン-2-イル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	5.55	96.7		578	576
347	N-[(5-[(4-(3-[アミノ(イミノ)メチル)アニリノ]ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	4.07	94.5		516	514
348	4-クロロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	6.77	94.7	a	606	604
349	N-[(5-[(4-(4-アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]-4-クロロヘ°ンズ°アミド°	4.52	93.8		474	472
350	4-ニトロ-N-[(5-[(4-(3-(トリフルオロメチル)スルホニル)アニリノ)ヒ°リジン-1-イル)スルホニル]-2-フリール)メチル]ヘ°ンズ°アミド°	7.12	97	a	574	572

【0205】

実施例 351 4-クロロ-N-({5-[(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-アニリノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]チエン-2-イル)メチル)ベンズアミド 351 の調製

4-クロロ-N-[(5-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]スルホニル]チエン-2-イル)メチル]-ベンズアミド 351 a

CH₂Cl₂ / DMF 1 : 1 中、R-3-ピロリジノール塩酸 (530 mg、4.29 mmol)、及び DIEA (0.75 ml、14.3 mmol) の懸濁液に 5-(1-(4-クロロフェニル)-メタノイル)-アミノ}-メチル)-チオフェン-2-スルホニル・クロライド 1b (1.0 g、2.86 mmol) の溶液を加えた。添加終了時には懸濁液ではなくなった。その反応混合物を一晩攪拌した。100 ml EtOAc を加え、そして過剰アミンを HCl (1N) により抽出し、引き続き食塩水により洗浄した。有機層を MgSO

10

20

30

40

50

4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かして、無色の泡として 351a (1.14 g、99.9%) を与えた: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.34 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.40–3.20 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.35–3.23 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 2H), M/Z AP CI: 401.2 ($M+1$), 398.9 ($M-1$)。

【0206】

4-クロロ-N-({5-[(3-オキソピロリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド 351b

DMSO (50 μ l、0.6 mmol) をゆっくり加えながら、 -80°C でオキザリルクロライド (36 mg、0.28 mmol) を無水 CH_2Cl_2 中に溶解した。この溶液をアルゴン雰囲気下、15 分間攪拌した。351a (100 mg、0.25 mmol) を 2 ml CH_2Cl_2 中に溶解し、そしてこの溶液を先の反応混合物に -80°C で滴下して加えた。その反応物を低温で 15 分間攪拌し、その後 DIEA (0.21 ml、1.25 mmol) を加えた。その反応液を -80°C で 30 分間攪拌し、そして 2 時間かけて室温まで暖めた。白色固体が形成され、その反応物を水により冷やし、そして数回 CH_2Cl_2 により抽出した。それを合わせた有機層を MgSO_4 により水分除去し、そして蒸発させて乾かした。その未精製物を溶出液として EtOAc/シクロヘキサン 2:1 を用いたシリカ・ゲルでのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。351b (80 mg、80%) を無色の固体として得た: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=5.8$, 1H), 4.80 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (t, $J=7.5$, 2H), 3.35–3.23 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 5H), 1.30–1.20 (m, 8H), 0.87 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), M/Z AP CI 399.0 ($M+1$), 397.2 ($M-1$)。

【0207】

4-クロロ-N-({5-[(3-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} ピロリジン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド 351

351b をプロトコール #1 実施例 110 に従って調製し、そして収率 84% (15 mg) で無色の固体として単離した。 M/Z AP CI: 609 ($M+1$), 607 ($M-1$)。

【0208】

実施例 352: 4-クロロ-N-({5-[(4-{3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリノ} -アゼパン-1-イル) スルホニル] チエン-2-イル} メチル) ベンズアミド 352 の調製

352 をプロトコール #1 実施例 110 に従って調製し、収率 47% (12 mg) で無色の固体として単離した。 M/Z AP CI: 637 ($M+1$), 639 ($M-1$)。

【0209】

実施例 353: 医薬製剤の調製

以下の製剤の例は、本発明による代表的な医薬組成物を説明するが、本発明を制限するものではない。

【0210】

製剤 1-錠剤

式 (I) のスルホンアミド化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と重量比約 1:2 で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を錠剤

10

20

30

40

50

圧縮機により240～270mg錠剤（錠剤当たり80～90mgの活性スルホンアミド化合物）を形成する。

【0211】

製剤2－カプセル

式（I）のスルホンアミド化合物を乾燥粉末としてでんぷん希釈剤と重量比約1：1で混合する。その混合物を250mgカプセル（カプセル当たり125mgの活性スルホンアミド化合物）に充填する。

【0212】

製剤3－液剤

式（I）のスルホンアミド化合物（1250mg）、ショ糖（1750mg）、及びキサンタン・ゴム（4mg）を混ぜ合わせ、No. 10メッシュのU. S. ふるいを通し、そして次に水中、微細結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロース・ナトリウム（11：89、50mg）の前もって調製された溶液と混合した。安息香酸ナトリウム（10mg）、香料、及び着色剤を水により希釈し、そして攪拌しながら加える。次に5mLの総量を生じるように十分な水を加える。

【0213】

製剤4－錠剤

式（I）のスルホンアミド化合物を乾燥粉末として乾燥ゼラチン結合剤と重量比約1：2で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。その混合物を錠剤圧縮機により450～900mg錠剤（錠剤当たり150～300mgの活性スルホンアミド化合物）を形成する。

【0214】

製剤5－注射剤

式（I）のスルホンアミド化合物を緩衝化された無菌性の生理的食塩水の注射可能な水性媒質中に約5mg/mLの濃度で溶解する。

【0215】

実施例354：生物学的アッセイ

生物学的な結果

式（I）として請求されたスルホンアミド誘導体の活性を上記のインビトロ、及びインビボにおける生物学的アッセイを用いて評価した。

【0216】

JNK2、及び3のインビトロにおけるアッセイ：JNK3、及び／又は2のアッセイを、50mM Tris-HCl、pH8.0；10mM MgCl₂；1mMジチオスレイトール、及び100μM NaVO₄を含む50μlの反応容量中、式（I）のスルホンアミド阻害剤の存在又は不存在下、0.5μgの組換え体、前もって活性化したGST-JNK3又はGST-JNK2をとまなう1μgの組換え体、ビオチン化GST-c-Jun及び2μM ³³γ-ATP（2nC i / μ l）のインキュベーションにより、96ウェルMTTプレートの中で実施する。前記インキュベーションを室温で120分間実施し、そして生理的リン酸緩衝液中、250μgのストレプトアビジン・コートSPAビーズ（Amersham, Inc.）*、5mM EDTA、0.1% Triton X-100、及び50μM ATPを含む溶液200μlの添加により停止する。室温で60分間のインキュベーション後、ビーズを1500×g、5分間の遠心分離により沈殿させ、5mM EDTA、0.1% Triton X-100、及び50μM ATP含有PBS 200μl中に再懸濁し、そしてその放射活性をシンチレーションβカウンターにより計測し、引き続いてそのビーズを上記のとおり沈殿させた。GST-c-Junをビオチン化GST-1ATF₂又はミエリン塩基性タンパク質に置き換えることにより、このアッセイはそれぞれ前もって活性化されたp38、及びERKキナーゼの阻害を計測するために使用されうる。

【0217】

【表21】

10

20

30

40

50

実施例	JNK3	JNK2	p38	ERK2
37	0.68	1.19	>30	>30
84	0.86	1.30	>30	>30
86	0.80	1.05	>30	>30
91	0.15	0.64	>30	>30
109	0.23	0.59	>30	>30
110	0.11	0.31	>30	>30
120	0.40	0.56	>30	>30
131	0.71	2.23	>30	>30
155	0.53	0.50	>30	>30
168	0.89	1.20	>30	>30
204	0.17	0.22	>30	>30
211	0.27	0.39	>30	>30
271	0.36	0.22	>30	>30
285	0.19	0.23	>30	>30

【0218】

表の値はJNK2、及び3、p38、並びにERK2が表すIC₅₀ (μM)の観点を示した、すなわち上述の標的（例えばJNK2）の50%阻害を達成するために必要な量である。上記の表から式（I）による試験化合物がJNK2、及び3の両方に有意な効果を有するが、しかしp38、及びERK2にはほとんど効果がなく、これによりその化合物が完全に選択的な阻害効果を導くことを明らかにした。

【0219】

交感神経細胞培養と生存率アッセイ

新生仔ラット（p4）の上頸神経節（SCG）からの交感神経細胞をディスパーゼ中で分離し、ラット尾コラーゲンによりコートした48ウェルMTTプレート中に10⁴細胞/cm²の密度で蒔き、そして5%ラット血清、0.75 μg/mL NGF 7S（Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.）、及びアラビノシン（arabinosin）10⁻⁵M含有Leibowitz培地により培養した。スルホンアミド阻害剤存在又は不存在下、培養細胞を10 μg/mLの抗NGF抗体（Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.）含有、及びNGFなし又はアラビノシンなし培地に晒すことにより、細胞死を播種後4日目に誘導する。細胞死誘導の24時間後、細胞生存率の測定を、培養細胞を0.5 mg/mLの3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）2,5ジフェニル・テトラゾリウム・ブロマイド（MTT）中、37℃で1時間インキュベートすることにより実施する。MTT中でのインキュベーション後、細胞をDMSO中に再懸濁し、96ウェルMTTプレートに移し、そして細胞生存率を590 nmで吸光度を計測することにより評価する。

【0220】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果は、式（I）の化合物が細胞死から神経細胞を救い出していることを証明する（神経生存率（%）が10～80）。

【0221】

IL-2放出アッセイ：

ヒトT細胞白血病細胞株であるジャーカット細胞（American Type Culture Collection # TIB 152）を10%の熱活性化FCS、グルタミン、及びペニシリンーストレプトマイシ

ン (Pen strep) を追加した R P M I 1 6 4 0 培地 (G i b c o, B R L) 中で培養した。培地による細胞懸濁液を 2×10^6 細胞/mLまで希釈する。その細胞を異なる濃度の試験化合物 (化合物の終濃度 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μ M) を含む 96 ウェル・プレートに蒔いた (2×10^5 細胞/ウェル)。この混合物を加湿 CO_2 雰囲気中、 37°C で 30 分間インキュベートする。次にネガティブ・コントロールを除く全てのウェルにおいて細胞を 10 μ l PMA + イオノマイシン (I o n o m y c i n e) (0.1 μ M 及び 1 μ M の終濃度) により処理した。化合物なしのウェルにおいて、10 μ l の R P M I 2 % D M S O (=終濃度 0.1 %) を加える。細胞を 37°C で 24 時間インキュベートし、次に上清を採取して (当日に使用しない場合は -20°C で凍結) その後その上清で I L - 2 E L I S A 試験を実施する。

10

【0222】

I L - 2 E L I S A アッセイ:

試験化合物の存在又は不存在における PMA + イオノ (I o n o) 刺激したジャーカット細胞による培地中への I L - 2 放出を E L I S A によりアッセイする。前記に引き続く手順を以下に記載した。

【0223】

溶液

洗浄緩衝液: P B S - T w e e n 0.05 %

希釈剤 : P B S - T w e e n 0.05 %

基質溶液 : クエン酸 0.1 M / Na_2HPO_4 0.1 M

20

停止溶液 : H_2SO_4 20 %

対応抗体対/標準物質:

R & D S y s t e m s 製

モノクローナル抗-ヒト I L - 2 抗体 (M A B 6 0 2) (捕獲)

ビオチン化抗-ヒト I L - 2 抗体 (B A F 2 0 2) (検出)

組換えヒト I L - 2 (2 0 2 - I L - 0 1 0) (標準物質)

プレートの準備

5 μ g/mL で P B S 中に希釈した捕獲抗体 100 μ l を 96 ウェル E L I S A プレートに移し、そして室温で一晩インキュベートする。

30

【0224】

各ウェルを吸引し、そして洗浄緩衝液により 3 度洗浄し、最後の洗浄の後プレートを湿らせておく。

【0225】

1. 200 μ l P B S - 10 % F C S により飽和し、室温で 1 時間インキュベートし、

2. 洗浄ステップ 2 をくり返す。

【0226】

アッセイ手順

1. 100 μ l のサンプル又は標準物質 (2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 pg/mL) を加え、そして室温で 2 時間インキュベートし、

40

2. 3 度洗浄し、

3. 12.5 ng/mL でビオチン化抗-ヒト I L - 2 抗体 100 μ l を加えて、室温で 2 時間インキュベートし、

4. 3 度洗浄し、

5. 1:10,000 でストレプトアビジン-HRP (Z y m e d # 4 3 - 4 3 2 3) 100 μ l を加えて、室温で 30 分間インキュベートし、

6. 3 度洗浄し、

7. 基質溶液 (クエン酸 / Na_2HPO_4 (1:1) + H_2O_2 1:2000 + O P D) 100 μ l を加えて、室温で 20 ~ 30 分間インキュベートし、

8. 各ウェルに停止溶液 50 μ l を加え、

50

9. 吸光度を570nmでの補正をともなう450nmに設定したマイクロタイタープレート・リーダーを用いて測定する。

【0227】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果を以下にかいつまんで表す：

【0228】

【表22】

実施例	3 μ MでのIL-2産生阻害 (%)
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

【0229】

c-Junレポーター・アッセイ

細胞培養

Hlr c-Jun HeLa細胞を10%FCS (Sigma)、2mMグルタミン (Gibco)、P/S、ヒグロマイシンb 100 μ g/mL、及びG418 250 μ g/mLを追加したDMEM High Glc中で培養する。

【0230】

細胞培養の準備

細胞の保存

細胞を1.8mL容量の10%ジメチル・スルホキシド含有培地中の細胞懸濁液として液体窒素下でクライオ・チューブ中で冷凍させて保存する。細胞は20回の継代以内の培養にとどめる。

【0231】

培養細胞の解凍

必要な時、細胞の冷凍チューブを水浴中、37°Cでゆるやかにゆすって半解凍まで素早く解凍する。次に細胞を懸濁し、そして10mLの培地に加える。

【0232】

その細胞懸濁液を次に1200rpmで5分間遠心分離し、上清を除き、そして細胞塊を培地中に溶き、そして25mLの培地を含む175cm²容フラスコに加える。そのフラスコを5%CO₂ 雰囲気中、37°Cでインキュベートする。

【0233】

細胞の継代

前記細胞を、80%集密の単層が得られたとき一連の植え継ぎ（継代）する。

【0234】

各フラスコの培地を除き、そして単層を10～15mLのリン酸緩衝溶液（PBS）により洗浄する。

【0235】

トリプシンEDTA溶液を細胞単層に加え、37℃でインキュベートし、そして時々ゆるやかにたたいて細胞をはがす。細胞単層の完全な分離、及び分解を顕微鏡観察により確認する。次に細胞を10mLの完全培地中に再懸濁し、そして1200rpmで5分間遠心分離する。

【0236】

上清を除き、細胞を培地に再懸濁しそして175cm²容フラスコ中に1/5に希釈する。

10

【0237】

0日目の朝

形質移入用細胞の準備

集密培養間近のフラスコからの細胞を前記のトリプシンによる処理により分離、及び分解する。

【0238】

その細胞を培地中に再懸濁し、そして遠心分離する。

【0239】

その細胞懸濁液を約3.5×10⁶細胞/mLとなるまで培地により希釈し、そして1mLの細胞懸濁液を9mLの培地を含む10cm培養皿に入れる。

20

【0240】

そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂の雰囲気中37℃でインキュベートする。

【0241】

0日目の夕方

形質移入

対照：0.2μg pTK Renilla, 5.8μg pBluescript KS, 500μl OPTIMEM (GIBCO), 18μl Fugene 6.

誘導：0.1μg pMEKK1, 0.2μg pTK Renilla, 5.7μg pBluescript KS, 500μl OPTIMEM (GIBCO), 18μl Fugene 6、30分間室温。

30

【0242】

前記形質移入混合物を播種した細胞に加える。そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂雰囲気中37℃で一晩インキュベートする。

【0243】

1日目

ウェル当たり100μlの培地を含む96ウェル・プレートを準備する。

【0244】

ネガティブコントロール（媒質）：2μlのDMSOをその100μlに加える（3つ1組）。

40

【0245】

化合物：2μlの該当化合物の保存希釈液をその100μlに加える（3つ1組）。

【0246】

形質移入細胞をトリプシン処理し、そして12mLの培地に再懸濁する。

【0247】

100μlの細胞希釈液を96ウェル・プレートのそれぞれに加える。

【0248】

そのプレートを加湿した、大気中5%CO₂雰囲気中37℃で一晩インキュベートする。

【0249】

該当化合物の希釈

50

該当化合物の保存濃度は以下の：100% DMSO中、3、1、及び0.1 mMである。

【0250】

2日目

試験手順

Dual-Luciferase (商標) Reporter Assay System (Promega)

前記プレートから培地を除き、そして細胞を100 μ l PBSにより2度洗浄する。PLB試薬を加える前にすすぎ液を完全に除く。各培養ウェル中に5 μ lの1 $\times$ PLBを分配する。その培養プレートをゆるやかに振動するプラットホーム (rocking platform) 又はオービタル振とう器 (orbital shaker) に置く。

10

【0251】

振動／振とうは1 $\times$ PLBによる細胞単層の完全な、そして均一な被覆を確実にする。培養プレートを室温で15分間振動する。20 μ lのライゼートを白色不透明な96ウェル・プレートに移す。ルミノメーターにより読み取る。

－50 μ lのLuciferase Assay Reagent IIの注入、待機5秒、読み取り10秒。

－50 μ lのStop & Glo (商標) Reagentの注入、待機5秒、読み取り10秒。

RLU Luciferase/RLU Renilla* 1000を確認する。

20

【0252】

さまざまな試験化合物を用いたこのアッセイの結果を以下にかいつまんで表す：

【0253】

【表23】

実施例	10 μ Mでの阻害 (%)
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

30

40

【0254】

マウスにおけるLPS誘導エンドトキシン・ショック

LPS誘発により誘導された炎症性サイトカインのレベルを有意に低下させる式 (I) に記載のJNK阻害剤の能力を以下のプロトコールを用いて評価した：

LPS (S. abortus-Galanos Lab.) を雄C57BL/6に注射 (

50

200 μ g/kg、静脈中)してエンドトキシン・ショックを誘導し、LPS誘発15分前に化合物(0.1, 1, 10mg/kg)又はNaCl(200 μ M)を静脈内に注射した(10mL/kg)。LPS誘発後さまざまな時点でヘパリン処理血液を眼窩洞から得て、そしてその血液を9000rpmで10分間4℃で遠心分離しマウスELISAキット、例えばIFN γ (Duoset R&D Ref. DY485)によりサイトカイン産生の計測のための上清を集めた。試験化合物は炎症関連サイトカインの抑制に対して著しい能力を示した。

【0255】

スナネズミにおける広範な虚血

脳卒中事象の間の細胞死の保護に対する式(I)に記載のJNK阻害剤の能力を以下のプロトコルを用いて評価した： 10

—1—方法

*手術

—麻酔：ハロタン又はイソフルテン(0.5~4%)。

【0256】

—のどの毛をそり、そして皮膚を切開する。

【0257】

—総頸動脈(左右)を組成から外す。

【0258】

—ブルドッグ・マイクロクランプ(Bulldog microclamp)を用いて5分間動脈を閉塞する。 20

【0259】

—手術面を消毒し(Betadine(商標))、そして皮膚を縫合する(Autoclip(商標)又はMichel's hooks)。

【0260】

—加温灯下で覚醒するまで前記動物の飼育(Stabulation)。

【0261】

—個々のおりの中で動物集団での前記動物の飼育。

【0262】

*動物の屠殺 30

—虚血の7日後(断頭又はペントバルビタールの過剰投与)。

【0263】

—脳をサンプリングする。

【0264】

*組織学的指標

—前記脳をイソペンタン(-20℃)により冷凍し、

—その海馬をクライオミクロトームを用いてスライスし(20 μ m)、

—クレシル・バイオレット、及び/又はTUNEL法により染色し、

—(海馬のCA1/CA2サブフィールドにおける)障害を評価する。

【0265】

—Gerhard & Boastスコア変法、又は

—CA1/CA2中の細胞数をカウントする。

【0266】

*生化学的指標

—大脳組織状構造(cerebral structures)の顕微解剖。

【0267】

—指標の測定：DNA断片化、乳酸塩、カルシウム透過。

【0268】

—分析方法：ELISA、比色定量、酵素学、放射測定。 50

【0269】

－ 2 － 処理

－ 前記試験物質又は媒質の投与：再灌流の15分後（麻酔からの回復の5～10分後）。

【0270】

－ 標準プロトコール

動物50匹：10匹5群（A群：対照、B～D群：3種類の投与量での試験物質、及びE群：参考化合物（ケタミン $3 \times 120 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内）又はオロチン酸 $3 \times 300 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内）。

【0271】

前記試験化合物は誘導された広範な虚血の間、神経細胞をアポトーシスから保護する顕著な能力を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
C 0 7 D 473/32	(2006.01)	C 0 7 D 473/32	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4995	(2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 アルキンスタール, ステファン

フランス国, エフー7 4 3 5 0 クリュセイユ, ラ ベルジェリ/レ ゴート

(72)発明者 アラジー, サージュ

フランス国, エフー7 4 1 0 0 ベトラーモンター, アレ デ ジョンキーク, 3

(72)発明者 チャーチ, デニス

スイス国, セアッシュー1 2 9 1 コミュニイ, シュマン デ ビーニュ, 4

(72)発明者 カンプス, モントセラット

スイス国, セアッシュー1 2 9 0 ベルソワ, シュマン デュ プレーコロム, 7

(72)発明者 リュクル, トーマ

スイス国, セアッシュー1 2 2 8 プランレーカト, ルート ドゥ サン ジュリアン, 1 4 2
ア

(72)発明者 ゴッテラン, ジャンーピエール

フランス国, エフー74160 ボーモン, シュマン デクレ, 423
(72)発明者 ビアモント, マルコ
スイス国, セアッシュー1227 カルージュ, リュサン ジョセフ, 13

審査官 井上 典之

(56)参考文献 国際公開第98/053814 (WO, A1)
国際公開第99/016751 (WO, A1)
国際公開第97/030992 (WO, A1)
国際公開第97/045403 (WO, A1)
国際公開第99/021859 (WO, A1)
特表平10-505102 (JP, A)
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 1998年, vol.6, no.6, pp.673-686

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 333/
C07D 405/
C07D 409/
C07D 413/
C07D 417/
C07D 471/
C07D 473/
C07D 487/
C07D 495/
A61K 31/
CA/REGISTRY(STN)