

明 細 書

発明の名称：

スルホンアミド誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩

技術分野

[0001] 本発明は、優れたオレキシン作動薬として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

背景技術

[0002] ナルコレプシーは脳が睡眠・覚醒サイクルをコントロールできないために引き起こされる睡眠障害である。ナルコレプシーの主な症状として、日中の耐え難い眠気、情動（特に強い喜びや驚き）に誘発される脱力発作（カタプレキシー）、入眠時幻覚、および入眠時における麻痺が挙げられ、ナルコレプシー罹患者は社会生活全般において、深刻な影響を受けている。ナルコレプシーの有病率は0.05～0.2%（日本では0.16～0.18%）と推定され、珍しい病気とは言えない有病率である。

[0003] ナルコレプシーの治療は薬物療法と生活指導が主流である。薬物療法としては、日中の眠気の抑制のためにメチルフェニデート、モダフィニルやペモリンが用いられ、カタプレキシーをコントロールするために三環性抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）が用いられる。これらの治療法はナルコレプシーの対症療法ではあるが、根本治療法ではない。

[0004] 近年、ナルコレプシーとオレキシン系機能障害の関連性が注目されている。オレキシンは視床下部外側野に存在する神経ペプチドであり、オレキシン-Aとオレキシン-B（ヒポレクチン1、ヒポレクチン2（非特許文献1））の2種のペプチドがある。これらはGタンパク質共役型受容体であるオレキシン1受容体（以下、OX1Rともいう。）およびオレキシン2受容体（以下、OX2Rともいう。）に結合する（非特許文献2）。マウスおよびイヌのモデル実験から、オレキシン受容体（OX1RとOX2Rの両方が発現

）の欠損、あるいはOX2Rの欠損がナルコレプシーを引き起こすことが示唆された（非特許文献3）。さらに、マウスモデル実験により、OX2Rの機能が覚醒を維持するために重要であることが示唆された（非特許文献4、非特許文献5）。

[0005] 一方、多くのナルコレプシー患者では、オレキシンニューロンの消失、およびオレキシン濃度の低下が確認された（非特許文献6）。このように、ナルコレプシーはオレキシンの欠損によって引き起こされる可能性が高いことが強く示唆される。

[0006] オレキシン受容体は脳内に広範に存在する。オレキシンはペプチドであり、血液脳関門の透過性が極めて低いため、医薬用途として有用ではない。そのため、オレキシン受容体作動薬の低分子化が望まれている。近年、低分子のOX2R作動薬として、環状グアニジン骨格を有する化合物が開示された（特許文献1）。

[0007] また、オレキシン系は上記のような睡眠・覚醒を調節するだけでなく、情動やエネルギーバランスに応じ、摂食行動もまた適切に制御すると考えられている。絶食下のマウスは、覚醒時間を増加し、睡眠時間を減少させることにより、えさを探索する行動量を増加する。一方、オレキシン受容体欠損マウスでは、覚醒時間・行動量が増加しないことが明らかになった（非特許文献7）。さらに、OX2Rはレプチン感受性を向上させることにより、体重の恒常性に関与することが示された（非特許文献8）。これらのことから、オレキシン受容体（特にOX2R）作動薬はナルコレプシーだけでなく、糖尿病、肥満およびメタボリックシンドローム治療薬になる可能性もある。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：米国特許8, 258, 163号明細書

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 322-327 (1998)

非特許文献2: Cell, 92, 573-585 (1998)

非特許文献3: Cell, 98, 365-376 (1999)

非特許文献4: Cell, 98, 437-451 (1999)

非特許文献5: Neuron, 38, 715-730 (2003)

非特許文献6: Arch. Neurol., 59, 1553-1562 (2002)

非特許文献7: Neuron, 38, 701-713 (2003)

非特許文献8: Cell Metab., 9, 64-76 (2009)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、優れたナルコレプシーの治療または予防剤として有用であると期待される、オレキシン作動活性を示す新規低分子化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

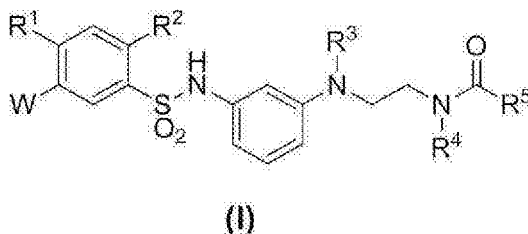
[0011] 本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、優れたOX2R作動活性を持つ後記一般式(I)で表される化合物を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

[1]

一般式(I)

[0012] [化1]



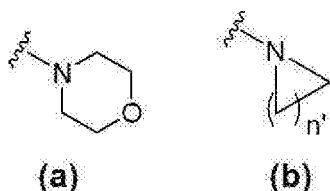
[0013] [式中、

R¹は水素原子、炭素数1から4のアルキルまたはハロゲンを表し、

R²は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ （ここで、 R^{2a} は水素原子、炭素数1から6のアルキルまたは炭素数3から8のシクロアルキルを表し、 R^{2b} は水素原子、炭素数1から6のアルキルまたは炭素数3から8のシクロアルキルを表す。）、一般式（a）または（b）を表し、

[0014] [化2]



[0015] （ここで、 n' は1から4の整数を表す。）

R^3 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、

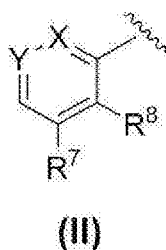
R^4 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、

R^5 はアリールまたはヘテロアリールを表し（ここで、アリールまたはヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^6 で置換されてもよい。）、

R^6 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ を表し、 R^{6b} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ を表す。）を表し、

Wは一般式（I I）：

[0016] [化3]



[0017] （ここで、

R^7 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシま

たはハロゲンを表し、

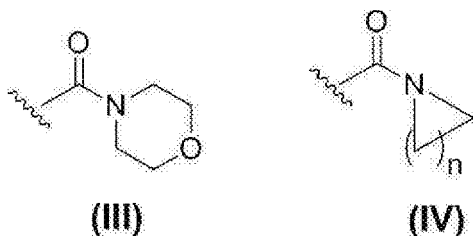
R^8 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

Xは $-N=$ または $-CR^9=$ を表し、

Yは $-N=$ または $-CR^9=$ を表し、

R^9 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、一般式(I I)または(I V)を表し、

[0018] [化4]



[0019] (ここで、 n は1から4の整数を表す。)

XおよびYが $-CR^9=$ を表すとき、 R^9 は同一でも異なっていてもよく、

R^{10} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表し、

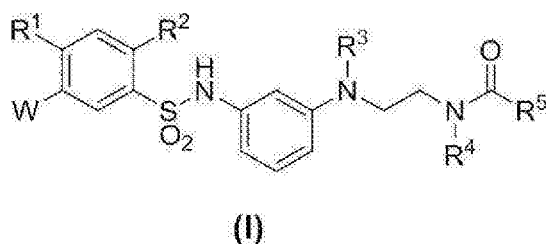
R^{11} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表す。)を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[1']

一般式(I)

[0020] [化5]



[0021] [式中、

R^1 は水素原子、炭素数1から4のアルキルまたはハロゲンを表し、

R^2 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

R^3 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、

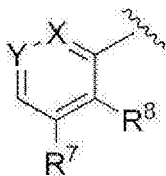
R^4 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、

R^5 はアリールまたはヘテロアリールを表し（ここで、アリールまたはヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^6 で置換されてもよい。）

R^6 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ または $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CH_2OMe$ または $-CH_2CH_2OEt$ を表し、 R^b は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CH_2OMe$ または $-CH_2CH_2OEt$ を表す。）を表し、

W は一般式（I）：

[0022] [化6]



(II)

[0023] (ここで、

R^7 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

R^8 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

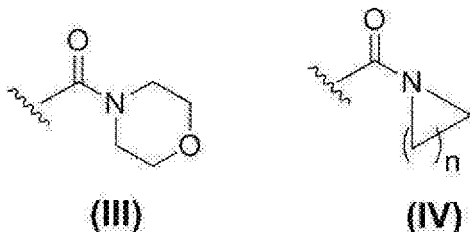
X は $-N=$ または $-CR^9=$ を表し、

Y は $-N=$ または $-CR^9=$ を表し、

R^9 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、一般式 (I I) または (I V) を表し、

[0024] [化7]



[0025] (ここで、 n は 1 から 4 の整数を表す。)

X および Y が $-\text{CR}^9=$ を表すとき、 R^9 は同一でも異なってもよく、 R^{10} は水素原子、炭素数 1 から 4 のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ を表し、 R^{11} は水素原子、炭素数 1 から 4 のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ を表す。) を表す。]

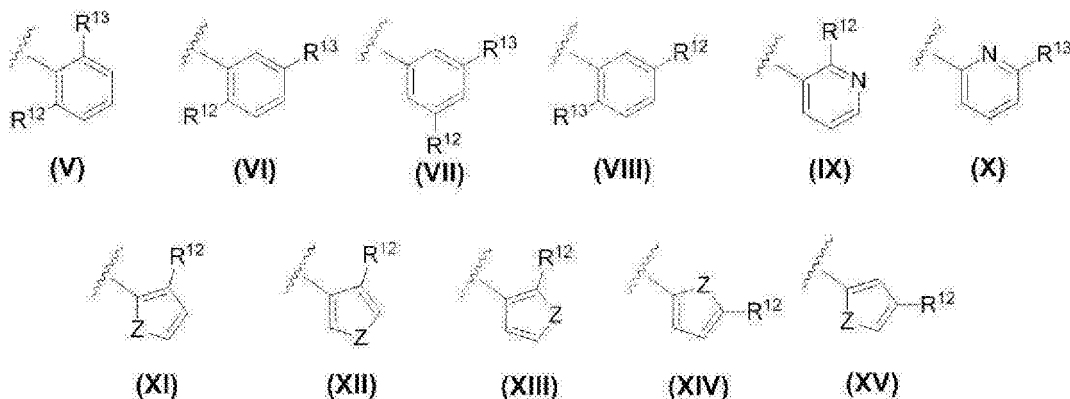
で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[2]

R^1 が水素原子、メチル、エチル、フッ素原子または塩素原子であり、 R^2 が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Me})$ または $-\text{N}(\text{Me})_2$ であり、 R^3 が水素原子またはメチルであり、 R^4 が水素原子またはメチルであり、 R^5 が一般式 (V) ないし (XV) から選択されるいずれかの基であり

[0026]

[化8]



[0027] (ここで、

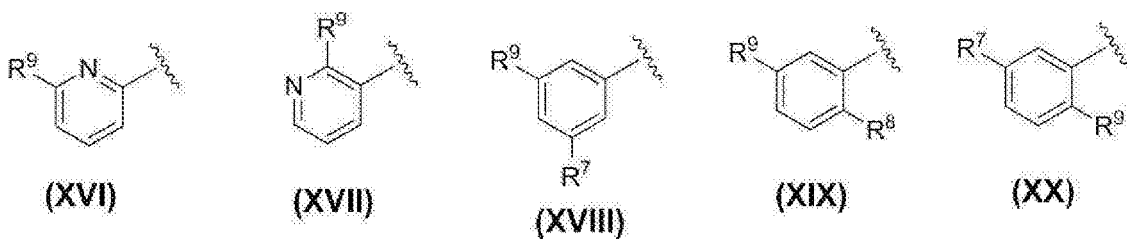
R^{12} はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{CN}$ を表し、

R^{13} は水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子を表し、

Z は酸素原子または硫黄原子を表す。)、

W が一般式 (XVI) ないし (XX) から選択されるいずれかの基である

[0028] [化9]



[0029] (ここで、

R^7 は水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子を表し、

R^8 は水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子を表し、

R^9 は水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-\text{O}$

H、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH_2OR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、一般式 (I I I) または (I V) を表し、

R^{10} は水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは $-CH_2CH_2OMe$ を表し、

R^{11} は水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは $-CH_2CH_2OMe$ を表し、

*n*は2から4の整数を表す。)、

上記 [1] または [1'] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[2']

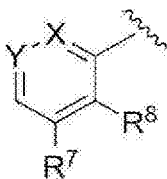
R^1 が、水素原子または炭素数1から4のアルキルであり、

R^2 が水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンであり、

R^6 が、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^{6a} は、炭素数1から4のアルキルを表し、 R^{6b} は、炭素数1から4のアルキルを表す。) であり、

Wが、一般式 (I I) :

[0030] [化10]



(III)

[0031] (ここで、

R^7 は、水素原子、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

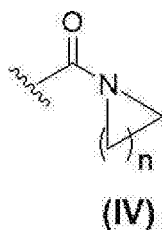
R^8 は、水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

Xは、 $-CR^9=$ または $-N=$ を表し、

Yは、 $-CR^9=$ または $-N=$ を表し、

R^9 は、水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ または一般式(IV)：

[0032] [化11]



[0033] (ここで、nは1から4の整数である。)を表し、

R^{10} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表し、

R^{11} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表す。)である、

上記[1]または[1']記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[3]

R^1 が水素原子またはメチルであり、

R^2 がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R^3 が水素原子であり、

R^4 が水素原子であり、

Wが一般式(XVI)であり

(ここで、

R^9 が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子である。)、

R^{12} がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^{13} が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記[2]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[4]

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式 (V)、(V | | |)、(IX) または (X) である

(ここで、

R¹³が水素原子またはフッ素原子である。)、

上記 [3] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[5]

R¹が水素原子であり、

R²がメトキシまたはエトキシであり、

R³が水素原子であり、

R⁴が水素原子であり、

Wが一般式 (XVI) であり

(ここで、

R⁹が -C(O)NR¹⁰R¹¹ または一般式 (IV) であり、

R¹⁰が水素原子、メチルまたはエチルであり、

R¹¹が水素原子、メチルまたはエチルであり、

nが2から3の整数である。)、

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記 [2] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[6]

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式 (V)、(V | | |)、(IX) または (X) であり

(ここで、

R¹³が水素原子である。)、

上記 [5] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[7]

R¹が水素原子またはメチルであり、

R^2 がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R^3 が水素原子であり、

R^4 が水素原子であり、

Wが一般式 (XV I I) であり、

(ここで、

R^9 が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である。)

R^{12} がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^{13} が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記 [2] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[8]

R^1 が水素原子であり、

R^2 がメトキシであり、

R^5 が一般式 (V)、(V I I I)、(I X)、(X) または (X I) であり

、

(ここで、

R^{12} がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^{13} が水素原子またはフッ素原子であり。)

R^9 が水素原子またはフッ素原子である、

上記 [7] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[9]

R^1 が水素原子またはメチルであり、

R^2 がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R^3 が水素原子であり、

R^4 が水素原子であり、

Wが一般式 (XV I I I) であり、

(ここで、

R^7 が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R⁹が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-CF_3$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、

R¹⁰が水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルまたはイソブチルであり、

R¹¹が水素原子またはメチルである。)

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、
上記 [2] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[10]

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式 (V)、 $(V \parallel \parallel)$ 、 (IX) または (X) であり、
(ここで、

R¹²がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子またはフッ素原子である。)

R⁹がメトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記 [9] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[11]

R¹が水素原子またはメチルであり、

R²がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R³が水素原子であり、

R⁴が水素原子であり、

Wが一般式 $(XV \parallel \parallel)$ であり、

(ここで、

R⁷が水素原子またはフッ素原子であり、

R⁹が $-C(O)NR^{10}R^{11}$ または一般式 (IV) であり、

R¹⁰が水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルであり、

R¹¹が水素原子、メチルまたはエチルであり、

nが2から4の整数である。)

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子、塩素原子、-CF₃または-CNであり、

R¹³が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記[2]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[12]

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式(V)、(V||||)、(IX)、(X)または(XI)であり、

(ここで、

R¹²がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子またはフッ素原子であり、

Zが硫黄原子である。)

R⁷が水素原子である、

上記[11]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[13]

R¹が水素原子またはメチルであり、

R²がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R³が水素原子であり、

R⁴が水素原子であり、

Wが一般式(XIX)であり、

(ここで、

R⁸がメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R⁹がメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子または-NR¹⁰R¹¹であり、

R¹⁰が水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはイソ

ブチルであり、

R¹¹が水素原子またはメチルである。)

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記 [2] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[1 4]

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式 (V) 、 (V | | |) 、 (| X) または (X) である

(ここで、

R¹²がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、フッ素原子または塩素原子である。)

上記 [1 3] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

[1 5]

R¹が水素原子またはメチルであり、

R²がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R³が水素原子であり、

R⁴が水素原子であり、

Wが一般式 (X | X) であり、

(ここで、

R⁸がフッ素原子であり、

R⁹が - C (O) N R¹⁰ R¹¹ または一般式 (| V) であり、

R¹⁰が水素原子、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピルまたは t e
r t - ブチルであり、

R¹¹が水素原子、メチルまたはエチルであり、

n が 2 から 4 の整数である。)

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または
塩素原子である、

上記〔２〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔１６〕

R^１が水素原子であり、

R^２がメトキシであり、

R^５が一般式（Ｖ）、（Ｖ | | |）、（ | X）または（X）である、

（ここで、

R^{１３}が水素原子またはフッ素原子である。）

上記〔１５〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔１７〕

R^１が水素原子またはメチルであり、

R^２がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R^３が水素原子であり、

R^４が水素原子であり、

Wが一般式（X X）であり、

（ここで、

R^７が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^９が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子または-CF_３である。）

R^{１２}がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^{１３}が水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記〔２〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔１８〕

R^２がメトキシであり、

R^５が一般式（Ｖ）、（Ｖ | | |）、（ | X）または（X）であり、

（ここで、

R^{１２}がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R^{１３}が水素原子またはフッ素原子である。）

R⁷が水素原子である、

上記〔17〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔19〕

R¹が水素原子またはメチルであり、

R²がメチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子であり、

R³が水素原子であり、

R⁴が水素原子であり、

Wが一般式（XX）であり、

（ここで、

R⁷が水素原子またはフッ素原子であり、

R⁹が—C（O）NR¹⁰R¹¹であり、

R¹⁰が水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチルであり、

R¹¹が水素原子、メチルまたはエチルである。）

R¹²がメチル、エチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子である、

上記〔2〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔20〕

R²がメトキシであり、

R⁵が一般式（V）、（V||||）、（IX）、または（X）であり

（ここで、

R¹²がメチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子であり、

R¹³が水素原子またはフッ素原子である。）

R¹⁰がメチルまたはエチルである、

上記〔19〕記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、

〔21〕上記〔1〕から〔20〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する医薬、

[22] 上記[1]から[20]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有するオレキシン受容体作動薬、

[23] 上記[1]から[20]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有する抗ナルコレプシー剤、

[24] 上記[1]から[20]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を含有するナルコレプシーの治療または予防剤、

[25] 上記[1]から[20]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩の有効量を投与することを含むナルコレプシーの治療または予防方法、および

[26] ナルコレプシーを治療または予防するための、上記[1]から[20]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を提供する。

発明の効果

[0034] 本発明の一般式(1)で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩は、優れたOX₂R作動活性を有する。

発明を実施するための形態

[0035] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りのない限り、下記の定義の通りである。

本明細書中の「アルキル」は、炭素原子および水素原子からなる、一価の直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味する。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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

本明細書中の「アルコキシ」は、上記「アルキル」が結合したオキシ基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「シクロアルキル」は、炭素数3から8個の単環の脂肪族炭

素環式基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

本明細書中の「アリール」は、炭素数6から10個の単環または縮合の芳香族炭素環式基を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「ヘテロアリール」は環構成原子として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5から10員の単環または二環の芳香族ヘテロ環式基を意味する。例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フラザニル、ピラジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリル、フタラジニル、1H-インダゾリル等が挙げられる。

本明細書中の「抗ナルコレプシー剤」は、ナルコレプシーの治療または予防剤を意味する。

[0036] 以下に、一般式(1)中の各記号の定義について詳述する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a および R^b で示される「炭素数1から4のアルキル」としては、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどが挙げられ、これらは限定的なものではない。

R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 で示される「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ、これらは限定的なものではない。

R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 で示される「炭素数1から4のアルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられ、これらは限定的なものではない。

のではない。

[0037] 以下に、一般式 (I) の各記号の好ましい態様について説明する。

R¹としては、水素原子、メチル、エチル、フッ素原子または塩素原子が好ましく、水素原子またはメチルが特に好ましい。

R²としては、水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子が好ましく、メチル、メトキシ、エトキシまたはフッ素原子がさらに好ましく、メトキシが特に好ましい。

R^{2a}およびR^{2b}としては、それぞれ独立して水素原子、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、*sec*-ブチルまたは*tert*-ブチルが好ましく、水素原子またはメチルが特に好ましい。

R³としては、水素原子、メチルまたはエチルが好ましく、水素原子またはメチルがさらに好ましく、水素原子が特に好ましい。

R⁴としては、水素原子、メチルまたはエチルが好ましく、水素原子またはメチルがさらに好ましく、水素原子が特に好ましい。

R⁵としては、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フリルまたはピラゾリルが好ましく、フェニル、ピリジルまたはチエニルがさらに好ましく、フェニルまたはピリジルが特に好ましい。

R⁶としては、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子が好ましく、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子がさらに好ましく、メトキシまたは塩素原子が特に好ましい。

R^{6a}およびR^{6b}としては、それぞれ独立して水素原子、メチルまたはエチルが好ましく、水素原子またはメチルが特に好ましい。

Wの上記一般式 (I) に示される構造のうち、R⁷としては、水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子が好ましく、水素原子またはフッ素原子がさらに好ましく、水素原子が特に好ましい。

R⁸としては、水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子が好ましく、水素原子またはフッ素原子が特に好ましい。

R^9 としては、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ または一般式 (I V) が好ましく、メトキシ、フッ素原子、塩素原子、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ または一般式 (I V) がさらに好ましく、メトキシまたは $-C(O)NR^{10}R^{11}$ が特に好ましい。

R^{10} としては、水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチルまたは*tert*-ブチルが好ましく、メチル、エチルまたはイソプロピルが特に好ましい。

R^{11} としては、水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチルまたは*tert*-ブチルが好ましく、水素原子、メチルまたはエチルがさらに好ましく、水素原子またはメチルが特に好ましい。

R^{12} としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチルまたはシアノが好ましく、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロまたはクロロがさらに好ましく、メチル、メトキシ、フルオロまたはクロロが特に好ましい。

R^{13} としては、水素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フッ素原子または塩素原子が好ましく、水素原子、メチル、メトキシ、フッ素原子または塩素原子がさらに好ましく、水素原子またはフッ素原子が特に好ましい。

R^9 の上記一般式 (I V) に示される構造のうち、*n*としては、2、3または4が好ましく、2または3が特に好ましい。

[0038] 本発明の上記一般式 (I) で示される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

R^1 が、水素原子または炭素数1から4のアルキル（例、メチル）であり、 R^2 が、水素原子、炭素数1から4のアルキル（例、メチル）、炭素数1から4のアルコキシ（例、メトキシまたはエトキシ）またはハロゲン（例、フッ

素原子)であり、

R^3 が、水素原子または炭素数1から4のアルキル(例、メチル)であり、

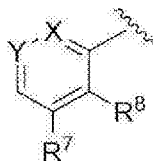
R^4 が、水素原子または炭素数1から4のアルキル(例、メチル)であり、

R^5 が、アリール(例、フェニル)またはヘテロアリール(例、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、イミダゾリル、フリル)であり(ここで、アリールまたはヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^6 で置換されてもよい。)、

R^6 が、炭素数1から4のアルキル(例、メチル)、炭素数1から4のアルコキシ(例、メトキシ)、ハロゲン(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^{6a} が、炭素数1から4のアルキル(例、メチル)であり、 R^{6b} が、炭素数1から4のアルキル(例、メチル)である。)であり、

Wが、一般式(III)：

[0039] [化12]



(III)

[0040] (ここで、

R^7 が、水素原子、炭素数1から4のアルコキシ(例、メトキシ)またはハロゲン(例、フッ素原子、塩素原子)であり、

R^8 が、水素原子、炭素数1から4のアルキル(例、メチル)、炭素数1から4のアルコキシ(例、メトキシ)またはハロゲン(例、フッ素原子、塩素原子)であり、

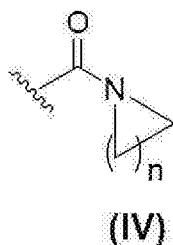
Xが、 $-CR^9=$ または $-N=$ であり、

Yが、 $-CR^9=$ または $-N=$ であり、

R^9 が、水素原子、炭素数1から4のアルキル(例、メチル)、炭素数1から4のアルコキシ(例、メトキシ)、ハロゲン(例、フッ素原子、塩素原子)

、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ または一般式 (IV) :

[0041] [化13]



[0042] (ここで、 n は1から4の整数である。) (例、アゼチジン-1-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル) であり、 R^{10} が、水素原子、炭素数1から4のアルキル (例、メチル、イソブチル、*tert*-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ であり、 R^{11} が、水素原子、炭素数1から4のアルキル (例、メチル、イソブチル、*tert*-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ である。) である、
化合物 (I) またはその薬学的に許容される酸付加塩。

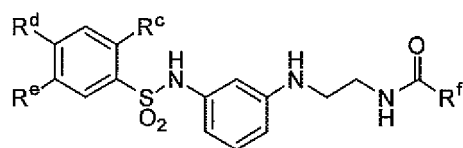
[0043] 本発明の一般式 (I) の化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられ、これらは限定的なものではない。中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩が好ましく、塩酸塩、酒石酸塩またはメタンスルホン酸塩がさらに好ましく用いられるが、これらもまた限定的なものではない。

[0044] 本発明の一般式 (I) の化合物のうち、好ましい具体例を表1から表8に

示すが、これらは本発明を限定するものではない。

[0045]

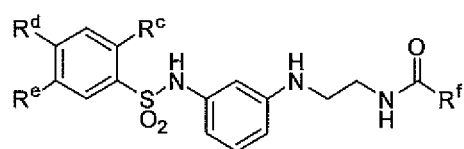
[表1]



(Ia)

R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0046] [表2]

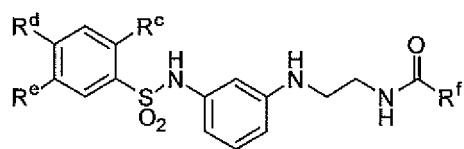


(Ia)

R ^e	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0047]

[表3]

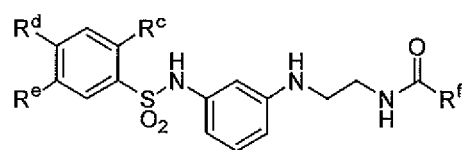


(1a)

R ^e	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0048]

[表4]

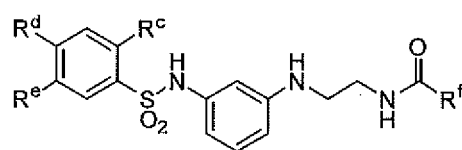


(Ia)

R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0049]

[表5]

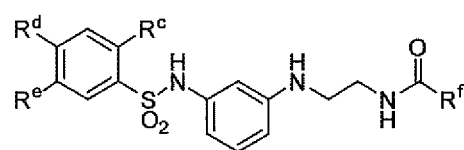


(1a)

R ^c	R ^d	R ^a	R ^f
OMe	Me		
OMe	H		
OMe	Me		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	Me		
OMe	Me		

[0050]

[表6]

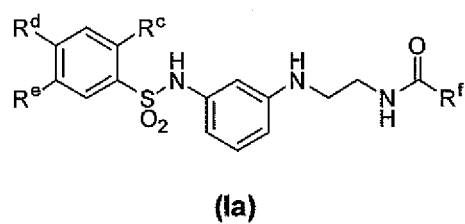


(Ia)

R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	Me		
H	H		
Me	H		
F	H		
OEt	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0051]

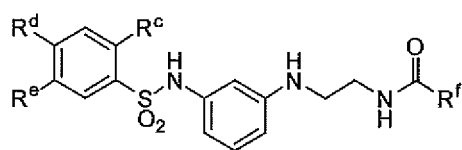
[表7]



R ^a	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0052]

[表8]



(Ia)

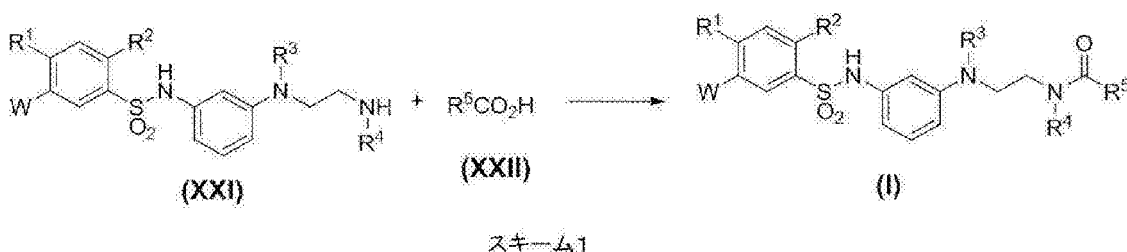
R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		
OMe	H		

[0053] 上記一般式 (I) で示される本発明の化合物は、その基本骨格や置換基に

由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これらの化合物の製造に使用する出発物質と試薬は一般に入手することができるか、またはOrganic Reactions (Wiley & Sons)、Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis (Wiley & Sons)などの参考文献に記載の手順に従った、当業者に既知の方法によって合成できる。

上記一般式(1)で示される本発明の化合物の具体的な製造方法として、例えばスキーム1から4に示す方法を挙げることができる。

[0054] [化14]



[0055] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびWは前記定義に同じである。]。

具体的には、一般式(1)の化合物は、例えば、一般式(XXI)で表されるアミン誘導体を、一般式(XXII)で表されるカルボン酸でアミド化することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 2-ジメトキシエタン (DME)、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)などの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはTHFが好ましく用いられる。カルボン酸(XXII)は、アミン誘導体(XXI)に対し0.5~20当量、好ましくは0.5~10当量用いられる。

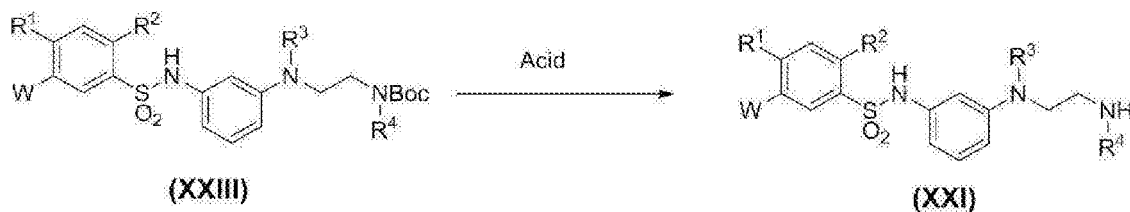
縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド (EDC

1)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)試薬等を用いることができ、特にBOP試薬が好ましく用いられる。縮合剤は、アミン誘導体(XXI)に対し1.0~100当量、好ましくは1.0~10当量用いられる。

塩基を用いる場合は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等を用いることができ、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好ましく用いられる。塩基は、アミン誘導体(XXI)に対し3.0~100当量、好ましくは3.0~10当量用いられる。

反応温度は、通常-40~150℃、好ましくは0~60℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分~48時間程度である。また、反応系中の基質(XXI)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L~1mol/Lが好ましい。

[0056] [化15]



スキーム2

[0057] [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびWは前記定義に同じである。]

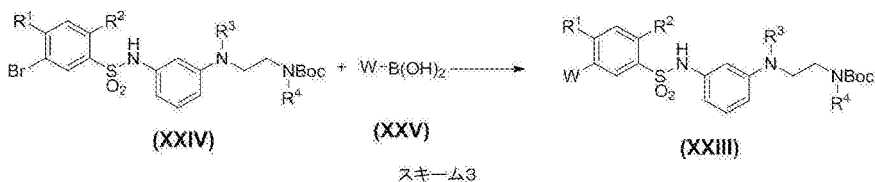
一般式(XXI)のアミン誘導体は、例えば、一般式(XXIII)で表される誘導体のtert-ブトキシカルボニル(Boc)基を、酸性条件下で脱保護することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはジオキサンが好ましく用いられる。

酸としては、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの有機酸、または塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸を用いることができる。通常は、トリフルオロ酢酸または塩酸が好ましく用いられる。また別法として、塩化水素を有機溶媒に溶解させた塩化水素-メタノール溶液、塩化水素-THF溶液、塩化水素-酢酸エチル溶液、塩化水素-ジオキサン溶液をそれぞれ単独で用いることもできる。その場合、特に塩化水素-メタノール溶液または塩化水素-THF溶液を用いると好ましい結果が得られる。酸は一般式(XXIII)に対し1.0~100当量、好ましくは3.0~10当量が用いられる。

反応温度は、通常-40~150℃、好ましくは0~80℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分~48時間程度である。また、反応系中の基質(XXIII)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L~1mol/Lが好ましい。

[0058] [化16]



[0059] [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびWは前記定義に同じである。]

一般式(XXIII)で表される誘導体は、例えば、一般式(XXIV)で表される誘導体を、一般式(XXV)で表されるボロン酸誘導体で鈴木カップリングすることにより得ることができる。

鈴木カップリング反応は、パラジウム触媒および塩基の存在下、ホスフィンリガンドの存在下または非存在下に、適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香

族系溶媒、水あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジオキサン、DME、ジオキサンおよび水の混合溶媒またはDMEおよび水の混合溶媒が好ましく用いられる。

ボロン酸誘導体 (XXV) としては、ボロン酸だけではなく、ボロン酸ピナコールエステル、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) エステルなどのボロン酸エステル、またはトリフルオロボレートカリウム塩も用いることができる。特に、ボロン酸またはボロン酸ピナコールエステルが好ましく用いられる。ボロン酸誘導体 (XXV) は、式 (XXIV) の誘導体に対し1.0~20当量、好ましくは1.0~10当量用いられる。

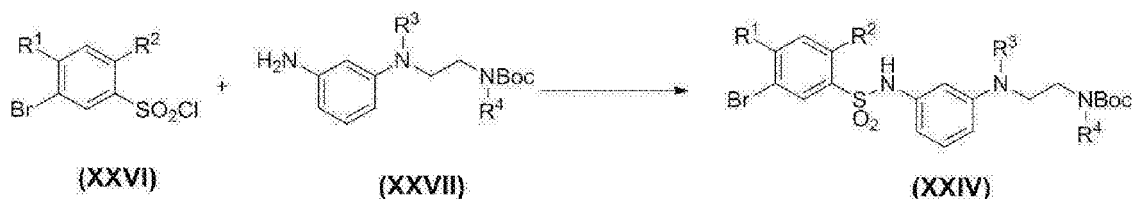
パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、パラジウムアセテート、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリドなどが挙げられ、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムまたはビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリドが好ましく用いられる。パラジウム触媒は、式 (XXIV) の誘導体に対し0.001~1当量、好ましくは0.005~0.5当量用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムが好ましく用いられる。

反応温度は、通常-40~150℃、好ましくは20~110℃である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、20分~48時間程度である。また、反応系中の基質 (XXIV) の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、0.001mmol/L~1mol/Lが好ましい。

[0060]

[化17]



スキーム4

[0061] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義に同じ。]

一般式 (XXIV) で表される誘導体は、例えば、一般式 (XXVI) のスルホン酸クロリド誘導体を、一般式 (XXVII) のアミン誘導体でアミド化することにより得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、DMF、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒を用いることができる。通常は、ジクロロメタンまたはTHFが好ましく用いられる。スルホン酸クロリド誘導体 (XXVI) はアミン誘導体 (XXVII) に対し0.5～20当量、好ましくは1.0～10当量用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、トリエチルアミンまたはピリジンが好ましく用いられる。

反応温度は、通常 $-40\sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 80^\circ\text{C}$ である。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、10分～48時間程度である。また、反応系中の基質 (XXVII) の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、 $0.001\text{ mmol/L}\sim 1\text{ mol/L}$ が好ましい。

[0062] 本発明の化合物を含有するオレキシン作動薬は、ヒトに対して有効であるだけでなく、ヒト以外の哺乳類、例えばマウス、ラット、ハムスター、ウ

サギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サルなどに対しても有効である。

また本発明の化合物は、上記の通りナルコレプシーの治療または予防剤として用いられるだけではなく、ナルコレプシーのための治療または予防方法、あるいはナルコレプシーを治療または予防するための医薬の製造に使用することができる。

さらに本発明の化合物は、睡眠病、睡眠障害、覚醒障害、時差ぼけ、肥満、メタボリックシンドロームなどのオレキシン受容体と関連する様々な神経学的障害の治療または予防剤としても使用することができる。

本発明の化合物をナルコレプシーの治療または予防剤として臨床で使用する際には、薬剤は本発明化合物のフリー体またはその酸付加塩自体でもよく、また、賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されてもよい。投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、注射剤、坐剤、液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。

本発明のナルコレプシーの治療または予防剤は、上記有効成分を0.001～90重量%、好ましくは0.01～70重量%含有することが望ましい。その使用量は、症状、年齢、体重、投与方法に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.1 μ g～1g、経口剤の場合1 μ g～1g、貼付剤の場合1 μ g～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

また、本発明のナルコレプシーの治療または予防剤は、日中の強い眠気と居眠りの治療または予防剤、熟眠障害の治療または予防剤、カタプレキシーの治療または予防剤と組み合わせて用いることもできる。

日中の強い眠気と居眠りの治療または予防剤としては、メチルフェニデート、ペモリン、モダフィニルなどの中枢神経賦活薬などを挙げることができる。

熟眠障害の治療または予防剤としては、トリアゾラム、ベゲタミンBなど

の三環性抗うつ薬、および抗不安薬などを挙げることができる。

カタプレキシーの治療または予防剤としては、塩酸クロミプラミン、ブロチゾラム、イミプラミン塩酸塩などの三環性抗うつ薬、フルボキサミン マレイン酸塩、パロキセチン、塩酸塩などの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、塩酸ミルナシプラン、デュロキセチン塩酸塩などのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）などを挙げることができる。

実施例

[0063] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。なお、以下の実施例においては下記の略号を使用する。

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Bn : ベンジル

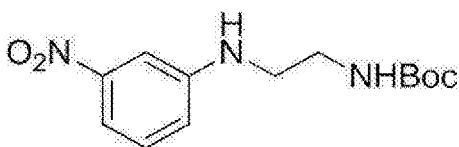
MIDA : N-メチルイミノ二酢酸

PMB : p-メトキシベンジル

[0064] 参考例 1

tert-ブチル (2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0065] [化18]



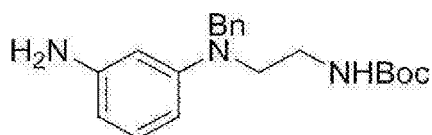
[0066] アルゴン雰囲気下、3-フルオロニトロベンゼン（3.21 mL）にエチレンジアミン（25.0 mL）を加え、100℃で24時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン（50 mL）溶液にトリエチルアミン（4.60 mL）、二炭酸ジ-tert-ブチル（6.55 g）を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム

ムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4→1／3）で精製し、*tert*-ブチル（2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（5.31g）を得た。

[0067] 参考例2

tert-ブチル（2-（（3-アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0068] [化19]



[0069] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（4.46g）のジクロロメタン（30mL）溶液に50wt%水酸化ナトリウム水溶液（10mL）、ベンジルブロミド（2.84mL）およびテトラブチルアンモニウムヨード（587mg）を加え、20～30℃で48時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／6→1／4）で精製し、*tert*-ブチル（2-（ベンジル（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（4.62g）を得た。

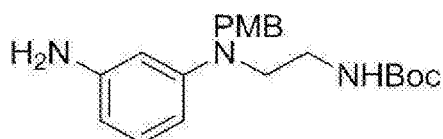
(2) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（2-（ベンジル（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイトのエタノール（50mL）および水（20mL）混合懸濁液に塩化アンモニウム（6.69g）および鉄粉（4.86g）を加え、2時間加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：

クロロホルム／酢酸エチル＝2／1)で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル)(ベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.58 g)を得た。

[0070] 参考例3

tert-ブチル (2-((3-アミノフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0071] [化20]



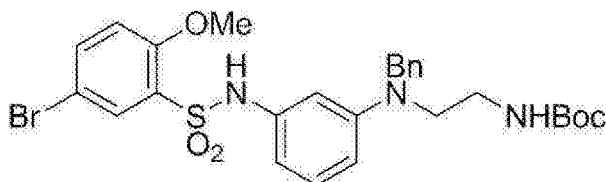
[0072] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.46 g) のDMF (30 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.21 g)、ヨウ化ナトリウム (1.01 g) および4-メトキシベンジルクロリド (1.00 mL) を加え、60℃で終夜撹拌した。この反応液に、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／3→1／2→1／1) で精製し、*tert*-ブチル (2-(4-メトキシベンジル(3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (2.78 g) を得た。

(2) *tert*-ブチル (2-(4-メトキシベンジル(3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (1.13 g) のメタノール (20 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (339 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (848 mg) を得た。

[0073] 参考例4

tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)スルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト

[0074] [化21]

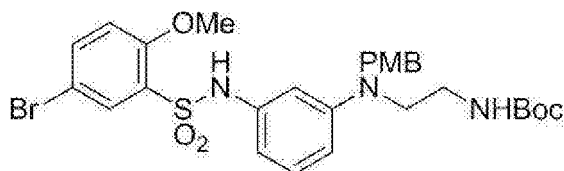


[0075] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (ベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (1.59 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液にピリジン (0.413 mL) および5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (1.33 g) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)スルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (2.53 g) を得た。

[0076] 参考例5

tert-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)スルホンアミド) フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト

[0077] [化22]



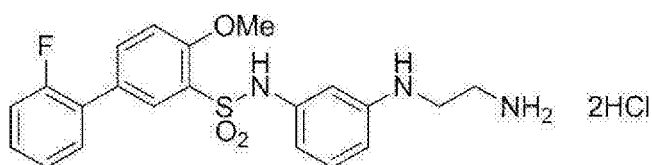
[0078] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (848 mg) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にピリジン (0.202 mL) および5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (651 mg) を加え、

室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／3→1／1）で精製し、*tert*-ブチル（2-（（3-（5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（1.15 g）を得た。

[0079] 参考例 6

N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩

[0080] [化23]



[0081] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（2-（（ベンジル）（3-（5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（2.26 g）のDME（30 mL）溶液に2-フルオロフェニルボロン酸（748 mg）、炭酸ナトリウム（811 mg）、水（3.83 mL）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（221 mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2→1／1）で精製し、*tert*-ブチル（2-（（ベンジル）（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（2.15 g）を得た。

(2) *tert*-ブチル（2-（（ベンジル）（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（2.15 g）のメタノール（40 mL）

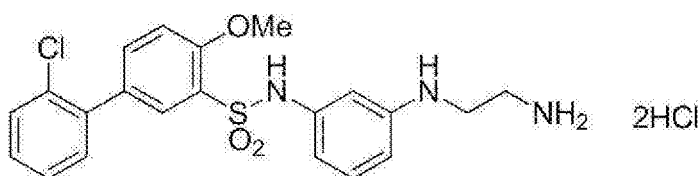
溶液に10%パラジウム／炭素（645mg）を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製し、tert-ブチル（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（1.61g）を得た。

(3) tert-ブチル（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（1.61g）に10%塩化水素-メタノール溶液（20mL）を加え、50℃で3時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド二塩酸塩（1.55g）を得た。

[0082] 参考例7

N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-クロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩

[0083] [化24]



[0084] (1) tert-ブチル（2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（1.07g）のメタノール（15mL）懸濁液に10%パラジウム／炭素（321mg）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）で精製し、さらにメタノール（1.5mL）および10%塩化水素-メタノール溶液（1.5mL）を加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、tert-ブチル（2-（（3-アミノフェニル

) アミノ) エチル) カーバメイト 二塩酸塩 (845 mg) を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) アミノ) エチル) カーバメイト 二塩酸塩 (143 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 懸濁液にピリジン (0.133 mL) および5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホンクロリド (143 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (133 mg) を得た。

(3) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (79.4 mg) のDME (2.0 mL) 溶液に2-クロロフェニルボロン酸 (34.2 mg)、炭酸ナトリウム (33.9 mg)、水 (0.160 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (9.2 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=40/1) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(2'-クロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (53.6 mg) を得た。

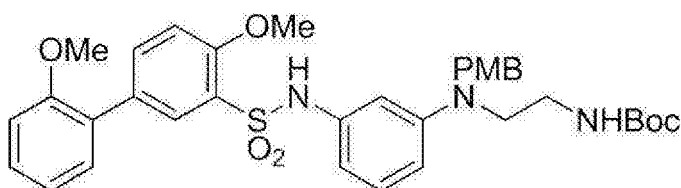
(4) *tert*-ブチル (2-((3-(2'-クロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (53.6 mg) に10%塩化水素-メタノール溶液 (1.0 mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2'-クロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド

二塩酸塩（49.9 mg）を得た。

[0085] 参考例 8

tert-ブチル（2-（（3-（2', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0086] [化25]



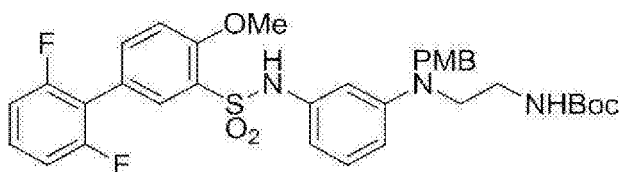
[0087] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（2-（（3-（5-ブromo-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（124 mg）の*n*-プロパノール（2.0 mL）溶液に2-メトキシフェニルトリフルオロボレートカリウム塩（51.4 mg）、トリエチルアミン（0.084 mL）およびビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体（4.9 mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製し、*tert*-ブチル（2-（（3-（2', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（116 mg）を得た。

[0088] 参考例 9

tert-ブチル（2-（（3-（2', 6'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0089]

[化26]

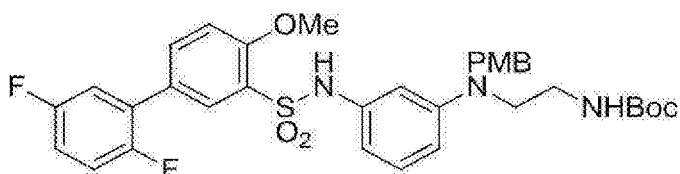


[0090] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (100 mg) のDME (2.0 mL) 溶液に2,6-ジフルオロフェニルトリフルオロボレートカリウム塩 (41.8 mg)、トリエチルアミン (0.067 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (3.9 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層カラムクロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(2',6'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (69.6 mg) を得た。

[0091] 参考例10

tert-ブチル (2-((3-(2',5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0092] [化27]



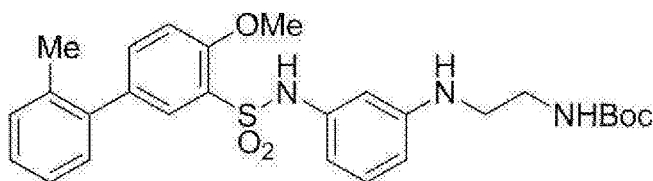
[0093] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (124 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に2,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (344 mg)、炭酸ナトリウム (

42.4 mg)、水(0.200 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(11.6 mg)を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=40/1)で精製し、tert-ブチル (2-((3-(2',5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト(70.1 mg)を得た。

[0094] 参考例 11

tert-ブチル (2-((3-(4-メトキシ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0095] [化28]



[0096] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル)(3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト(94.5 mg)のDME(4.0 mL)溶液に2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(41.8 mg)、炭酸ナトリウム(33.9 mg)、水(0.160 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(9.2 mg)を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、tert-ブチル (2-((ベンジル)(3-(4-メトキシ-2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト(91.0 mg)を得た。

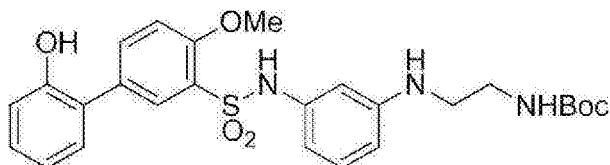
(2) tert-ブチル (2-((ベンジル)(3-(4-メトキシ-2'

’－（トリフルオロメチル）－[1, 1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（91.0mg）のメタノール（3.0mL）溶液に10%パラジウム／炭素（27.3mg）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム）で精製し、tert－ブチル（2－（（3－（4－メトキシ－2’－メチル－[1, 1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（11.7mg）を得た。

[0097] 参考例12

tert－ブチル（2－（（3－（2’－ヒドロキシ－4－メトキシ－[1, 1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0098] [化29]



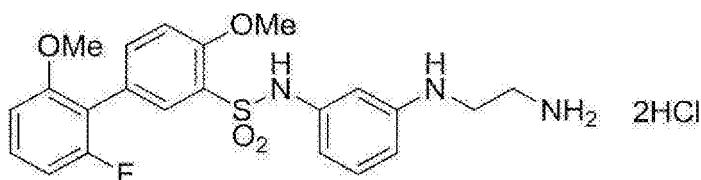
[0099] (1) アルゴン雰囲気下、tert－ブチル（2－（（ベンジル）（3－（5－ブロモ－2－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（94.5mg）のDME（4.0mL）溶液に2－ベンジロキシフェニルボロン酸（51.1mg）、炭酸ナトリウム（33.9mg）、水（0.160mL）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（9.2mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製し、tert－ブチル（2－（（ベンジル）（3－（2’－（ベンジロキシ）－4－メトキシ－[1, 1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（96.0mg）を得た。

(2) *tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2'-ベンジロキシ)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (96.0 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (67.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液：クロロホルム／メタノール=40／1) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(2'-ヒドロキシ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (7.2 mg) を得た。

[0100] 参考例 13

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロー-4, 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド
二塩酸塩

[0101] [化30]



[0102] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (118 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に2-フルオロー-6-メトキシフェニルボロン酸 (47.6 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン=1／1) で精製した。得られた精製物のメタノール (3.0 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (38.4 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜時間撹拌した。こ

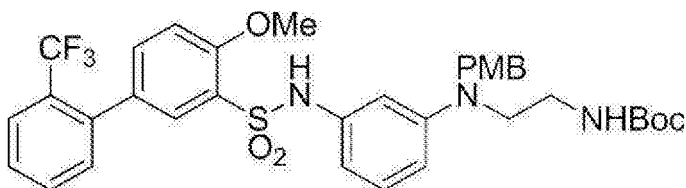
の反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／酢酸エチル＝6／1）で精製し、*tert*-ブチル（2-（（3-（2'-フルオロ-4,6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（34.6mg）を得た。

（2）*tert*-ブチル（2-（（3-（2'-フルオロ-4,6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（34.6mg）に10%塩化水素-メタノール（1.0mL）を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ-4,6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド 二塩酸塩（36.6mg）を得た。

[0103] 参考例14

tert-ブチル（2-（（3-（4-メトキシ-2'-（トリフルオロメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0104] [化31]



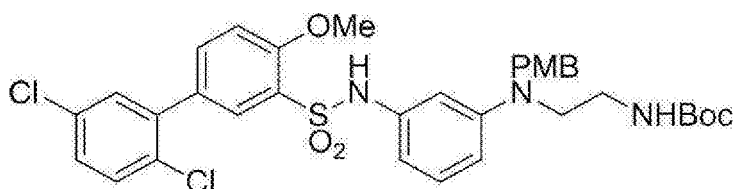
[0105] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（2-（（3-（5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（160mg）のDME（4.0mL）溶液に2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸（68.4mg）、炭酸ナトリウム（55.1mg）、水（0.260mL）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（15.0mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム）で精製し、*tert*-

tert-ブチル (2-((3-(4-メトキシ-2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (76.1 mg) を得た。

[0106] 参考例 15

tert-ブチル (2-((3-(2',5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0107] [化32]



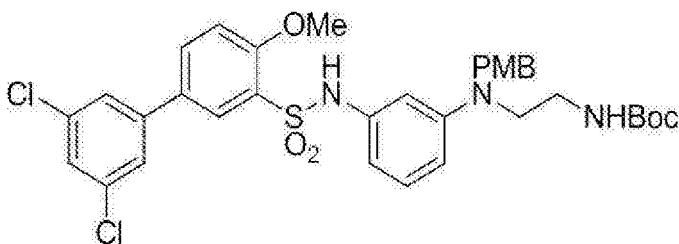
[0108] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (165 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に2,5-ジクロロフェニルボロン酸 (70.6 mg)、炭酸ナトリウム (56.2 mg)、水 (0.270 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15.0 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(2',5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (177 mg) を得た。

[0109] 参考例 16

tert-ブチル (2-((3-(3',5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0110]

[化33]

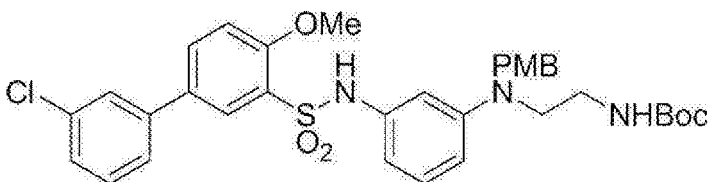


[0111] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (165 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に3, 5-ジクロロフェニルボロン酸 (70.6 mg)、炭酸ナトリウム (56.2 mg)、水 (0.270 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15.0 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (137 mg) を得た。

[0112] 参考例17

tert-ブチル (2-((3-(3'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0113] [化34]



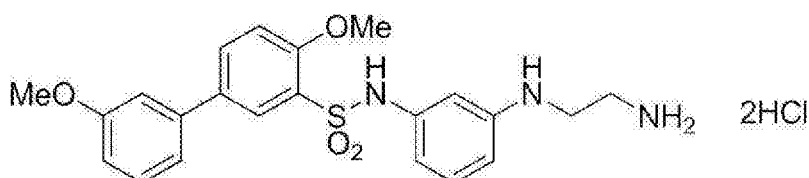
[0114] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (124 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に3-クロロフェニルボロン酸 (43.8 mg)、炭酸ナトリウム (42.

4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(3'-クロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (104 mg) を得た。

[0115] 参考例 18

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3',4-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩

[0116] [化35]



[0117] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル)(3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (118 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に3-メトキシフェニルボロン酸 (42.5 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製した。得られた残渣のメタノール (2.0 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素 (28.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(3',4-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (43.0 mg) を

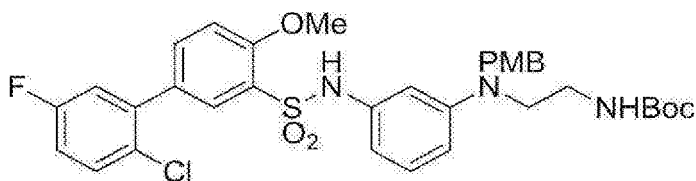
得た。

(2) *tert*-ブチル (2-((3-(3', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (43.0 mg) に10%塩化水素-メタノール (2.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (33.8 mg) を得た。

[0118] 参考例19

tert-ブチル (2-((3-(2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0119] [化36]

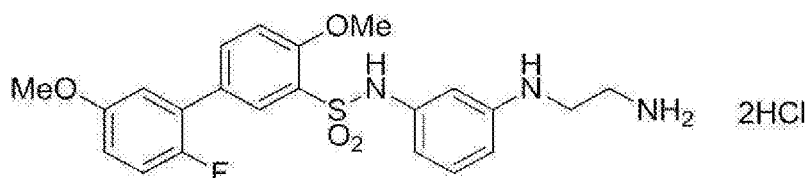


[0120] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (124 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に2-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸 (48.8 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (127 mg) を得た。

[0121] 参考例 20

N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-スルホンアミド二塩酸塩

[0122] [化37]



[0123] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2- ((ベンジル) (3- (5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (118 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸 (47.6 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、tert-ブチル (2- ((ベンジル) (3- (2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (115 mg) を得た。

(2) tert-ブチル (2- ((ベンジル) (3- (2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (115 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素 (57.5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2- ((3- (2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (95.4 mg)

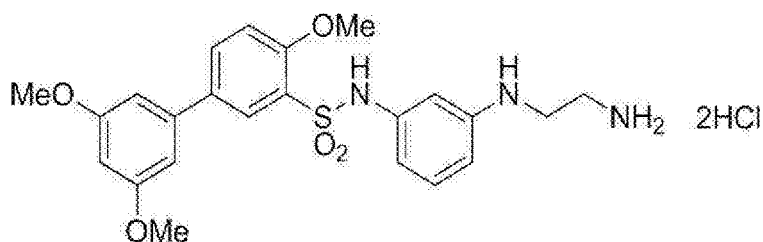
を得た。

(3) *tert*-ブチル (2-((3-(2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (95.4 mg) に10%塩化水素-メタノール (2.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (80.5 mg) を得た。

[0124] 参考例 21

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3', 4, 5'-トリメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩

[0125] [化38]



[0126] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (118 mg) のDME (4.0 mL) 溶液に3, 5-ジメトキシフェニルボロン酸 (43.7 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3', 4, 5'-トリメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (72.6 mg) を得た。

(2) *tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3', 4, 5'-

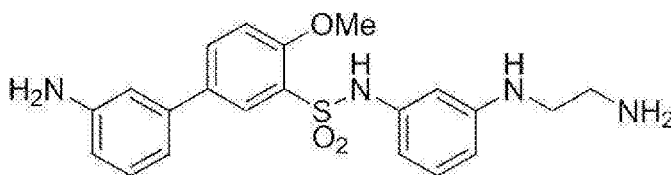
トリメトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (72.6 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (21.8 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(3', 4, 5'-トリメトキシ-[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (59.4 mg) を得た。

(3) tert-ブチル (2-((3-(3', 4, 5'-トリメトキシ-[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (59.4 mg) に10%塩化水素－メタノール (2.0 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)－3', 4, 5'-トリメトキシ-[1, 1'－ビフェニル]－3－スルホンアミド 二塩酸塩 (53.6 mg) を得た。

[0127] 参考例 22

3'-アミノ-N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)－4-メトキシ-[1, 1'－ビフェニル]－3－スルホンアミド

[0128] [化39]



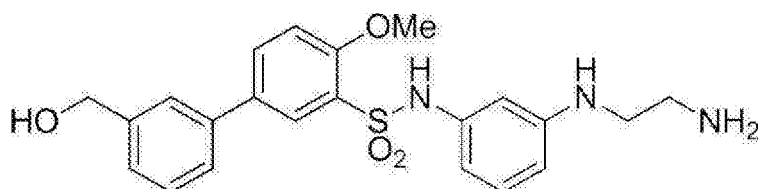
[0129] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (162 mg) のジオキサン (3.0 mL) 溶液に3-(N-Boc-アミノ) フェニルボロン酸ピナコールエステル (122 mg)、炭酸ナトリウム (58.3 mg)、水 (0.275 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯

体（11.4 mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製した。得られた固体（171 mg）の10％塩化水素－メタノール（2.0 mL）溶液に10％パラジウム／炭素（51.3 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、3′－アミノ－N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－スルホンアミド（81.5 mg）を得た。

[0130] 参考例 23

N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－3′－（ヒドロキシメチル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－スルホンアミド

[0131] [化40]



[0132] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル（2－（（ベンジル）（3－（5－ブromo－2－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（118 mg）のジオキサン（4.0 mL）溶液に2－（3－ヒドロキシメチルフェニル）ボロン酸ピナコールエステル（65.5 mg）、炭酸ナトリウム（42.2 mg）、水（0.200 mL）およびビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体（8.2 mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2→2／1）で精製し、tert-ブチル（2－（（ベンジル）（3－（3′－（ヒドロキシメチル）

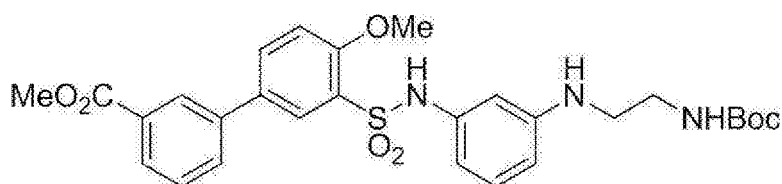
－４－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（７２．６ｍｇ）を得た。

（２）*tert*-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（３’－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（７２．６ｍｇ）の１０％塩化水素－メタノール（２．０ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（３６．３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、*N*－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）－３’－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－スルホンアミド（５１．０ｍｇ）を得た。

[0133] 参考例２４

メチル ３’－（*N*－（３－（（２－（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－カルボキシレート

[0134] [化41]



[0135] （１）アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（５－ブロモ－２－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（２．３６ｇ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）溶液に３－メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル（１．２６ｇ）、炭酸ナトリウム（８２８ｍｇ）、水（４．０ｍＬ）およびビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体（１６３ｍｇ）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

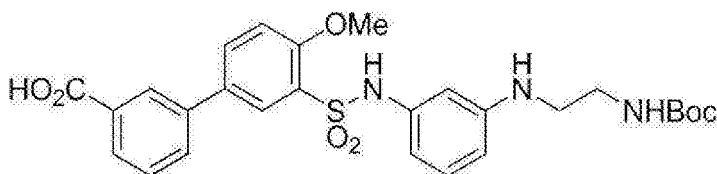
液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製し、メチル ３′－（Ｎ－（３－（（ベンジル）（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキシレート（２．２５ｇ）を得た。

（２）メチル ３′－（Ｎ－（３－（（ベンジル）（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキシレート（２．２５ｇ）のメタノール（２０ｍＬ）懸濁液に１０％パラジウム／炭素（６７５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で５時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、メチル ３′－（Ｎ－（３－（（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキシレート（１．９４ｇ）を得た。

[0136] 参考例 25

３′－（Ｎ－（３－（（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボン酸

[0137] [化42]



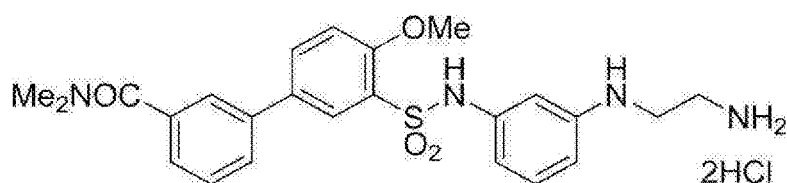
[0138] メチル ３′－（Ｎ－（３－（（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキシレート（１．９４ｇ）のメタノール（３０ｍＬ）懸濁液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０．５ｍＬ）を加え、６０℃で３時間攪拌した。この反応液に、１Ｎ塩酸を加え、クロロ

ホルムおよびメタノール（２／１）の混合溶媒で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、３′－（Ｎ－（３－（（２－（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボン酸（１．７７ｇ）を得た。

[0139] 参考例 26

３′－（Ｎ－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－*N,N*-ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド 二塩酸塩

[0140] [化43]



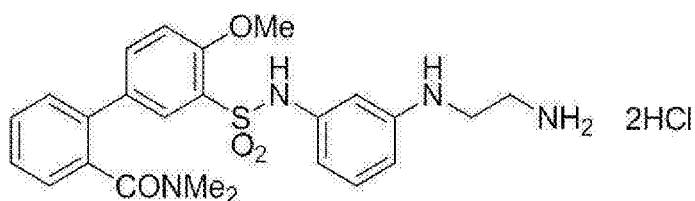
[0141] アルゴン雰囲気下、３′－（Ｎ－（３－（（２－（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボン酸（１．７７ｇ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）懸濁液にジメチルアミン塩酸塩（５３３ｍｇ）、トリエチルアミン（１．５９ｍＬ）およびＢＯＰ試薬（１．５９ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／クロロホルム＝４／１）で精製した。得られた精製物に１０％塩化水素－メタノール溶液（１０ｍＬ）を加え、５０℃で２時間撹拌した。この反応液を濃縮し、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝１／０→１００／１）で精製した。得られた精製物に１０％塩化水素－メタノール溶液（５．０ｍＬ）を加え、この反応液を濃縮し、３′－（Ｎ－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メ

トキシ-*N,N*-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (1.31 g) を得た。

[0142] 参考例 27

3'-(*N*-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-*N,N*-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0143] [化44]



[0144] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (118 mg) のジオキサン (4.0 mL) 溶液に 2-エトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (66.3 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (8.2 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2→1/1) で精製し、エチル 3'-(*N*-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート (125 mg) を得た。

(2) エチル 3'-(*N*-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート (125 mg) のメタノール (4.0 mL) 懸濁液に 10%パラジウム/炭素 (37.5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。この反応液

をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、エチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボキシレート (95.4 mg) を得た。

(3) エチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボキシレート (95.4 mg) のメタノール (3.0 mL) 懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.510 mL) を加え、60℃で2時間攪拌した。この反応液に、1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボン酸 (100 mg) を得た。

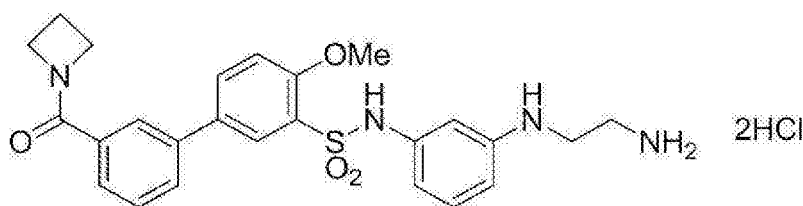
(4) アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボン酸 (100 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (30.2 mg)、トリエチルアミン (0.085 mL) および BOP 試薬 (88.5 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製し、tert - ブチル (2 - ((3 - (2' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (65.0 mg) を得た。

(5) *tert*-ブチル (2-((3-(2'-ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (65.0 mg) に 10%塩化水素-メタノール溶液 (2.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、3'-((N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)二塩酸塩 (61.9 mg) を得た。

[0145] 参考例 28

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3'-((アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド)二塩酸塩

[0146] [化45]



[0147] (1) アルゴン雰囲気下、3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (130 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 懸濁液にアゼチジン塩酸塩 (24.3 mg)、トリエチルアミン (0.074 mL) およびBOP試薬 (115 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(3'-((アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (109 mg) を得た。

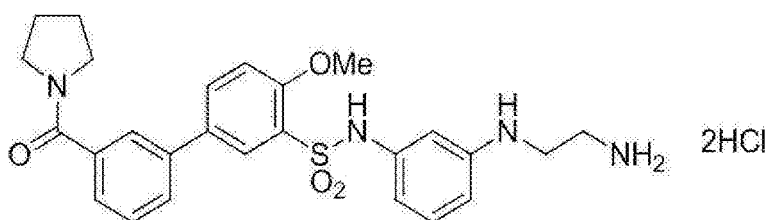
(2) *tert*-ブチル (2-((3-(3'-((アゼチジン-1-カル

ボニル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (109 mg) に 10% 塩化水素 - メタノール溶液 (2.0 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液を濃縮し、N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) - 3' - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩 (96.1 mg) を得た。

[0148] 参考例 29

N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシ - 3' - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩

[0149] [化46]



[0150] (1) アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (130 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 懸濁液にピロリジン (0.020 mL)、トリエチルアミン (0.036 mL) および BOP 試薬 (115 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert - ブチル (2 - ((3 - (4 - メトキシ - 3' - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (154 mg) を得た。

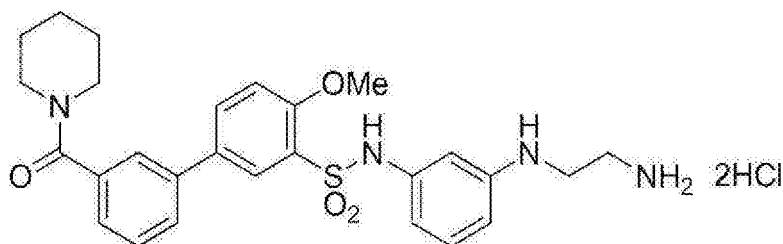
(2) tert - ブチル (2 - ((3 - (4 - メトキシ - 3' - (ピロリ

ジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (154 mg) に10%塩化水素-メタノール溶液 (3.0 mL) を加え、50℃で終夜撹拌した。この反応液を濃縮し、N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピロリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (125 mg) を得た。

[0151] 参考例30

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩

[0152] [化47]



[0153] (1) アルゴン雰囲気下、3'-(N-(3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (130 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 懸濁液にピペリジン (0.024 mL)、トリエチルアミン (0.036 mL) およびBOP試薬 (115 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (129 mg) を得た。

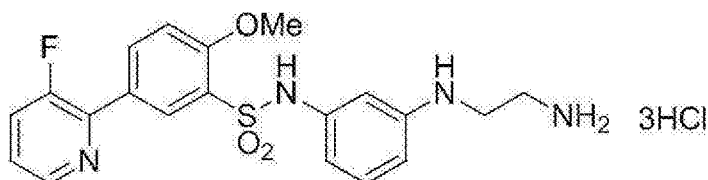
(2) tert-ブチル (2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピロリ

ジーン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (129 mg) に10%塩化水素-メタノール溶液 (3.0 mL) を加え、50℃で終夜撹拌した。この反応液を濃縮し、N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (112 mg) を得た。

[0154] 参考例 3 1

N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-5-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩

[0155] [化48]



[0156] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (590 mg) のDMSO (2.0 mL) 溶液にビス(ピナコラート)ジボロン (305 mg)、酢酸カリウム (294 mg) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (40.8 mg) を加え、80℃で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製した。アルゴン雰囲気下、得られた精製物 (250 mg) のジオキサン (4.0 mL) 溶液に2-ブロモ-3-フルオロピリジン (0.056 mL)、炭酸ナトリウム (82.7 mg)、水 (0.390 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (16.3 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。

。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製し、*tert*-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（５－（３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（５１．２ｍｇ）を得た。

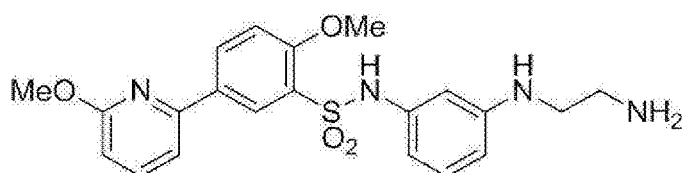
（２）*tert*-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（５－（３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（５１．２ｍｇ）のメタノール（２．０ｍＬ）懸濁液に１０％パラジウム／炭素（１５．４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製し、*tert*-ブチル（２－（（３－（５－（３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（１８．８ｍｇ）を得た。

（３）*tert*-ブチル（２－（（３－（５－（３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（１８．８ｍｇ）に１０％塩化水素－メタノール溶液（１．０ｍＬ）を加え、５０℃で２時間撹拌した。この反応液を濃縮し、*N*－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）－５－（３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩（１６．８ｍｇ）を得た。

[0157] 参考例３２

N－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）－２－メトキシ－５－（６－メトキシピリジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

[0158] [化49]



[0159] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (118 mg) のジオキサン (2.5 mL) 溶液に6-メトキシ-2-ピリジンボロン酸MIDAエステル (52.8 mg)、リン酸カリウム (318 mg)、水 (0.500 mL)、酢酸パラジウム (2.2 mg) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル (Sphos) (8.2 mg) を加え、60℃で終夜撹拌した。この反応液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (72.7 mg) を得た。

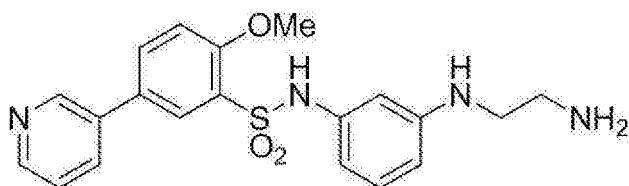
(2) tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (72.7 mg) の10%塩化水素-メタノール (4.0 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (54.9 mg) を得た。

[0160] 参考例33

N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド

[0161]

[化50]



[0162] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (118 mg) のジオキサン (4.0 mL) 溶液に 3-ピリジルボロン酸 (29.5 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (11.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／2) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (46.0 mg) を得た。

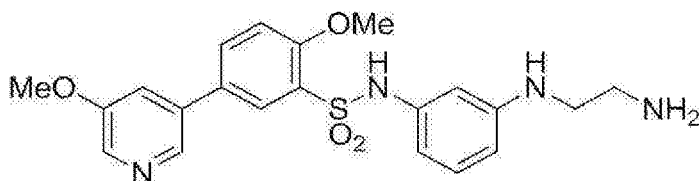
(2) *tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (46.0 mg) の10%塩化水素-メタノール (2.0 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (23.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：クロロホルム／メタノール＝10／1) で精製し、N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド (128 mg) を得た。

[0163] 参考例34

N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド

[0164]

[化51]



[0165] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (118 mg) のジオキサン (4.0 mL) 溶液に5-メトキシ-3-ピリジンボロン酸ピナコールエステル (65.8 mg)、炭酸ナトリウム (42.4 mg)、水 (0.200 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (8.2 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2→2/1) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (108 mg) を得た。

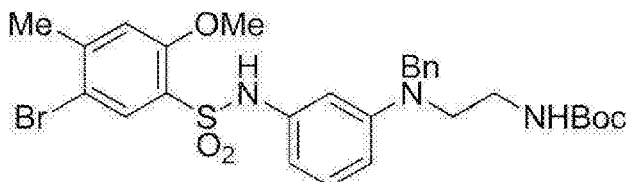
(2) *tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (108 mg) の10%塩化水素-メタノール (2.0 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素 (53.9 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、*N*-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド (52.1 mg) を得た。

[0166] 参考例35

tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシ

シー４－メチルフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0167] [化52]

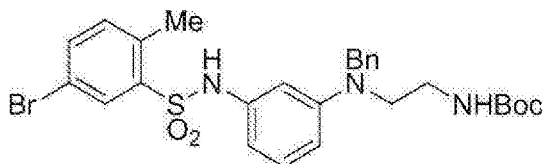


[0168] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２－（（３－アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（６８８ｍｇ）のジクロロメタン（１０．０ｍＬ）溶液にピリジン（０．１６４ｍＬ）および５－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（５８１ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２→２／３）で精製し、*tert*-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（５－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（８４９ｍｇ）を得た。

[0169] 参考例３６

tert-ブチル（２－（（ベンジル）（３－（５－ブロモ－２－メチルフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0170] [化53]



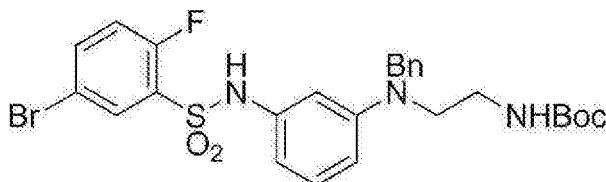
[0171] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２－（（３－アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（２７５ｍｇ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液にピリジン（０．０６６ｍＬ）および５－ブロモ－２－メチルベンゼンスルホニルクロリド（２００ｍｇ）を加え、室温で終夜撹

拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３）で精製し、*tert*-ブチル（２-（（ベンジル）（３-（５-ブロモ-２-メチルフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（３８６ｍｇ）を得た。

[0172] 参考例３７

tert-ブチル（２-（（ベンジル）（３-（５-ブロモ-２-フルオロフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0173] [化54]



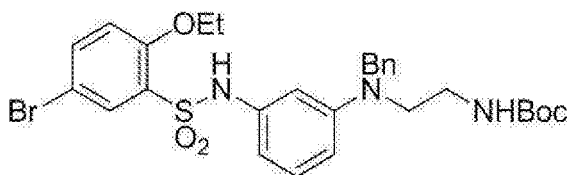
[0174] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル（２-（（３-アミノフェニル）（ベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（２７１ｍｇ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）溶液にピリジン（０．０６４ｍＬ）および５-ブロモ-２-フルオロベンゼンスルホニルクロリド（２００ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３）で精製し、*tert*-ブチル（２-（（ベンジル）（３-（５-ブロモ-２-フルオロフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（４０５ｍｇ）を得た。

[0175] 参考例３８

tert-ブチル（２-（（ベンジル）（３-（５-ブロモ-２-エトキシフェニルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト

[0176]

[化55]

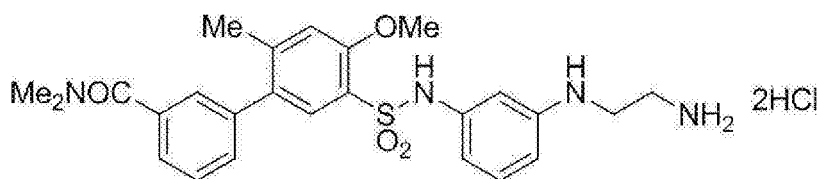


[0177] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (ベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (249 mg) のジクロロメタン (6.0 mL) 溶液にピリジン (0.060 mL) および5-ブロモ-2-エトキシベンゼンスルホニルクロリド (200 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-エトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (312 mg) を得た。

[0178] 参考例39

5'-(N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N,2'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩

[0179] [化56]



[0180] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチルフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (424 mg) のジオキサン (7.0 mL) 溶液に3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (220 mg)、炭酸ナトリウム (148 mg)、水 (0.700 mL) およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロ

ロメタン錯体（28.6 mg）を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／3）で精製し、メチル 5'－（N－（3－（（ベンジル）（2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－メトキシ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（461 mg）を得た。

（2）メチル 5'－（N－（3－（（ベンジル）（2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－メトキシ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（461 mg）のメタノール（7.0 mL）懸濁液に10%パラジウム／炭素（138 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、メチル 5'－（N－（3－（（2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－メトキシ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（394 mg）を得た。

（3）メチル 5'－（N－（3－（（2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－メトキシ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（394 mg）のメタノール（7.0 mL）懸濁液に1 N水酸化ナトリウム水溶液（2.07 mL）を加え、60℃で3時間撹拌した。この反応液に、1 N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、5'－（N－（3－（（2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－メトキシ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸（383 mg）を得た。

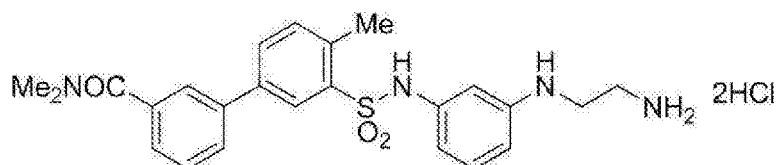
(4) アルゴン雰囲気下、5' - (N - (3 - ((2 - (tert - ブチルカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (383 mg) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (113 mg)、トリエチルアミン (0.337 mL) およびBOP試薬 (336 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 3/1 → 1/0) で精製し、tert - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 6 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (299 mg) を得た。

(5) tert - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 6 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (299 mg) に10%塩化水素-メタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間撹拌した。この反応液を濃縮し、5' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (290 mg) を得た。

[0181] 参考例40

3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 4' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

[0182] [化57]



[0183] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチルフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (386 mg) のジオキサン (7.0 mL) 溶液に3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (210 mg)、炭酸ナトリウム (142 mg)、水 (0.670 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (27.8 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=2/5) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (419 mg) を得た。

(2) メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (419 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に10%パラジウム/炭素 (126 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (353 mg) を得た。

(3) メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (353 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.96 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。この反応液に、1 N塩酸を加え、ク

クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (341 mg) を得た。

(4) アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (341 mg) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (106 mg)、トリエチルアミン (0.318 mL) およびBOP試薬 (318 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 3/1 → 1/0) で精製し、tert - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (255 mg) を得た。

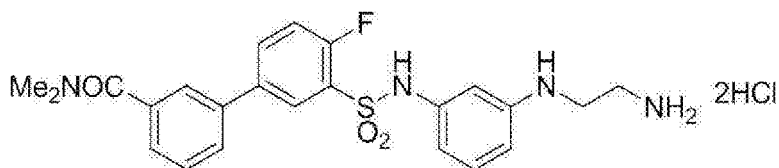
(5) tert - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (255 mg) に10%塩化水素 - メタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間撹拌した。この反応液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 4' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (243 mg) を得た。

[0184] 参考例 4 1

3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - フルオロ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

[0185]

[化58]



[0186] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-フルオロフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (405 mg) のジオキサン (7.0 mL) 溶液に 3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (220 mg)、炭酸ナトリウム (148 mg)、水 (0.700 mL) およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (28.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキシレート (458 mg) を得た。

(2) メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキシレート (458 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に 10%パラジウム/炭素 (137 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキシレート (387 mg) を得た。

(3) メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボ

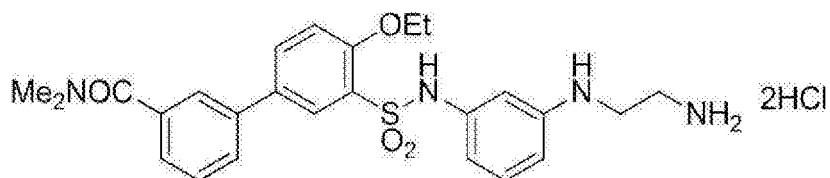
ニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロー [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキシレート (387 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.13 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。この反応液に、1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロー [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボン酸 (346 mg) を得た。

(4) アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロー [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボン酸 (346 mg) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (116 mg)、トリエチルアミン (0.347 mL) および BOP 試薬 (345 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) -4-フルオロー [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (291 mg) を得た。

(5) tert-ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) -4-フルオロー [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (291 mg) に 10% 塩化水素-メタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-フルオロー-N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド 二塩酸塩 (283 mg) を得た。

3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - エトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

[0188] [化59]



[0189] (1) アルゴン雰囲気下、tert - ブチル (2 - ((ベンジル) (3 - (5 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル) スルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (312 mg) のジオキサン (5.0 mL) 溶液に 3 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (163 mg)、炭酸ナトリウム (109 mg)、水 (0.520 mL) およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (21.2 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/2 → 1/1) で精製し、メチル 3' - (N - (3 - ((ベンジル) (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - エトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (270 mg) を得た。

(2) メチル 3' - (N - (3 - ((ベンジル) (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - エトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (270 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に 10% パラジウム/炭素 (81.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、メチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - エト

キシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（222 mg）を得た。

（3）メチル 3'－（N－（3－（（2－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキシレート（222 mg）のメタノール（7.0 mL）懸濁液に1 N水酸化ナトリウム水溶液（1.17 mL）を加え、60℃で2時間攪拌した。この反応液に、1 N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3'－（N－（3－（（2－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸（215 mg）を得た。

（4）アルゴン雰囲気下、3'－（N－（3－（（2－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸（215 mg）のジクロロメタン（8.0 mL）懸濁液にジメチルアミン塩酸塩（63.6 mg）、トリエチルアミン（0.190 mL）およびBOP試薬（190 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製し、*tert*－ブチル（2－（（3－（3'－（ジメチルカルバモイル）－4－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（191 mg）を得た。

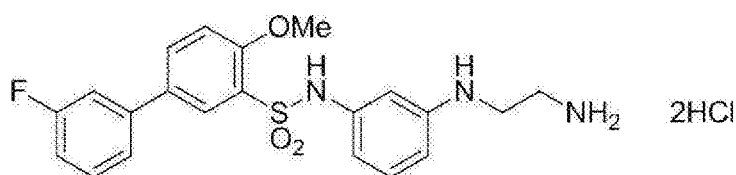
（5）*tert*－ブチル（2－（（3－（3'－（ジメチルカルバモイル）－4－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）カーバメイト（191 mg）に10%塩化水素－メタノール溶液（4.0 mL）を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、3'－（N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4'－エトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸（215 mg）を得た。

ル) スルファモイル) - 4' - エトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (176 mg) を得た。

[0190] 参考例 43

N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) - 3' - フルオロー 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩

[0191] [化60]



[0192] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2 - ((3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (118 mg) の n-プロパノール (4.0 mL) 溶液に 3 - フルオロフェニルトリフルオロボレートカリウム塩 (48.5 mg)、トリエチルアミン (0.084 mL) およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (4.9 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、tert-ブチル (2 - ((3 - (3' - フルオロー 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (67.5 mg) を得た。

(2) tert-ブチル (2 - ((3 - (3' - フルオロー 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (67.5 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (20.3 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、tert-ブ

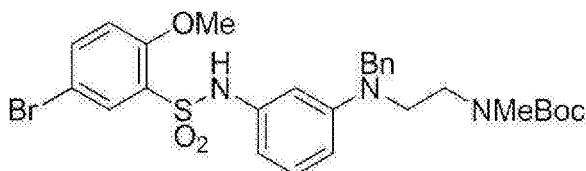
チル (2-((3-(3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (28.5 mg) を得た。

(3) *tert*-ブチル (2-((3-(3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (28.5 mg) に 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮することにより、N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (26.7 mg) を得た。

[0193] 参考例 4 4

tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)スルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル) (メチル) カーバメイト

[0194] [化61]



[0195] (1) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.46 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に 50 wt % 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)、ベンジルブロミド (2.84 mL) およびテトラブチルアンモニウムヨード (587 mg) を加え、20~30℃で48時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/6→1/4) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-ニトロフェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (4.62 g) を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-ニトロフェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (297 mg) のDMF (3.0 mL) 溶液に*tert*-ブトキシカリウム (117 mg) およびヨウ化メチル (0.065 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-ニトロフェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (218 mg) を得た。

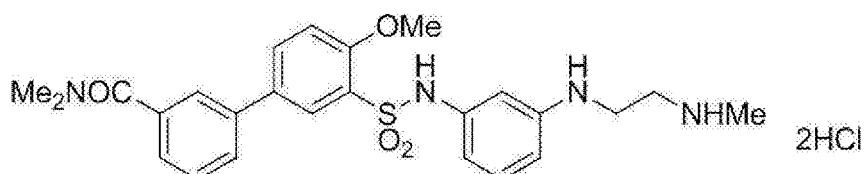
(3) アルゴン雰囲気下、(2-((ベンジル) (3-ニトロフェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (218 mg) のエタノール (2.5 mL) および水 (1.0 mL) 混合懸濁液に塩化アンモニウム (305 mg) および鉄粉 (221 mg) を加え、2時間加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した後、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (ベンジル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (200 mg) を得た。

(4) アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (ベンジル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (200 mg) のジクロロメタン (6.0 mL) 溶液にピリジン (0.050 mL) および5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホンクロリド (160 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル) スルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (260 mg) を得た。

[0196] 参考例 4 5

4' -メトキシ-N, N-ジメチル-3' - (N- (3- ((2-メチルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-カルボキサミド 二塩酸塩

[0197] [化62]



[0198] (1) アルゴン雰囲気下、tert-ブチル (2- ((ベンジル) (3- (5-ブロモ-2-エトキシフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (260 mg) のジオキサン (4.0 mL) 溶液に3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (136 mg)、炭酸ナトリウム (91.2 mg)、水 (0.430 mL) およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (17.6 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2→3/5) で精製し、メチル 3' - (N- (3- ((ベンジル) (2- ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 3-カルボキシレート (246 mg) を得た。

(2) メチル 3' - (N- (3- ((ベンジル) (2- ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' -エトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 3-カルボキシレート (246 mg) のメタノール (5.0 mL) 懸濁液に10%パラジウム/炭素 (73.8 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=10

／1)で精製し、メチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (217 mg) を得た。

(3) メチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (217 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.14 mL) を加え、60℃で2時間攪拌した。この反応液に、1 N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3' - (N - (3 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (208 mg) を得た。

(4) アルゴン雰囲気下、3' - (N - (3 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (208 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (61.1 mg)、トリエチルアミン (0.183 mL) およびBOP試薬 (181 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、t e r t - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (160 mg) を得た。

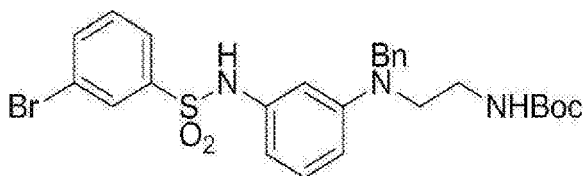
(5) t e r t - ブチル (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド)

フェニル) アミノ) エチル) (メチル) カーバメイト (160 mg) に 10 % 塩化水素-メタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間撹拌した。この反応液を濃縮し、4'-メトキシ-N, N-ジメチル-3'-(N-(3-((2-メチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (150 mg) を得た。

[0199] 参考例 46

tert-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3-ブロモフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト

[0200] [化63]



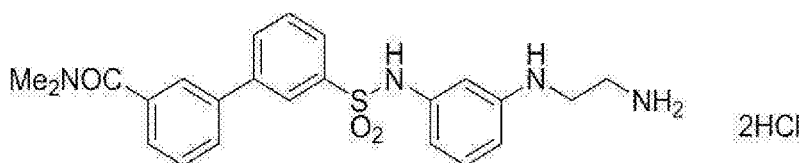
[0201] アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチル (2-((3-アミノフェニル) (ベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (300 mg) のジクロロメタン (8.0 mL) 溶液にピリジン (0.078 mL) および3-ブロモベンゼンスルホンクロリド (0.116 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン=1／3) で精製し、*tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3-ブロモフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (423 mg) を得た。

[0202] 参考例 47

3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N, N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩

[0203]

[化64]



[0204] (1) *tert*-ブチル (2-((ベンジル) (3-(3-ブロモフェニルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) カーバメイト (423 mg) のジオキサン (7.0 mL) 溶液に 3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (239 mg)、炭酸ナトリウム (160 mg)、水 (0.754 mL) およびビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン錯体 (30.8 mg) を加え、終夜加熱還流した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3→1/2) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-カルボキシレート (297 mg) を得た。

(2) メチル 3'-((N-(3-((ベンジル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-カルボキシレート (297 mg) のメタノール (7.0 mL) 懸濁液に 10%パラジウム/炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-カルボキシレート (238 mg) を得た。

(3) メチル 3'-((N-(3-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1'

ービフェニル]ー3ーカルボキシレート (238 mg) のメタノール (5.0 mL) 懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.36 mL) を加え、60℃で2時間攪拌した。この反応液に、1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、3'ー(Nー(3ー((2ー(t e r tーブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー3ーカルボン酸 (222 mg) を得た。

(4) アルゴン雰囲気下、3'ー(Nー(3ー((2ー(t e r tーブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー3ーカルボン酸 (222 mg) のジクロロメタン (6.0 mL) 懸濁液にジメチルアミン塩酸塩 (70.1 mg)、トリエチルアミン (0.210 mL) および BOP 試薬 (208 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=4/1) で精製し、t e r tーブチル (2ー((3ー(3'ー(ジメチルカルバモイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー3ーイルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (185 mg) を得た。

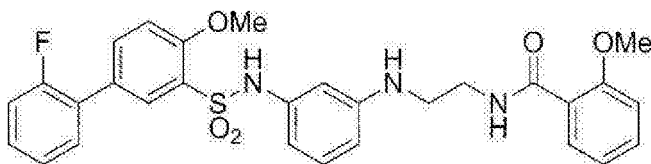
(5) t e r tーブチル (2ー((3ー(3'ー(ジメチルカルバモイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー3ーイルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (185 mg) に 10% 塩化水素ーメタノール溶液 (4.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、3'ー(Nー(3ー((2ーアミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)ーN, Nージメチルー[1, 1'ービフェニル]ー3ーカルボキサミド 二塩酸塩 (142 mg) を得た。

[0205] 実施例 1

Nー(2ー((3ー(2'ーフルオロー4ーメトキシー[1, 1'ービフェ

ニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシベンズアミド

[0206] [化65]

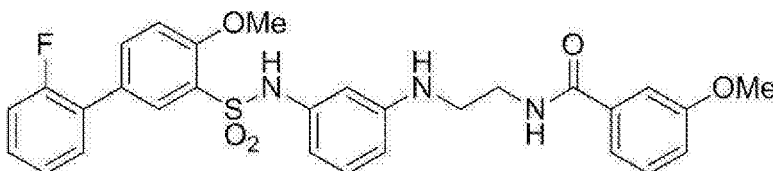


[0207] アルゴン雰囲気下、N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) - 2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 懸濁液に *o* - アニス酸 (6.1 mg) 、トリエチルアミン (0.018 mL) および BOP 試薬 (19.5 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル / ヘキサン = 3 / 2 → 3 / 1) で精製し、N - (2 - ((3 - (2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシベンズアミド (22.0 mg) を得た。

[0208] 実施例 2

N - (2 - ((3 - (2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メトキシベンズアミド

[0209] [化66]



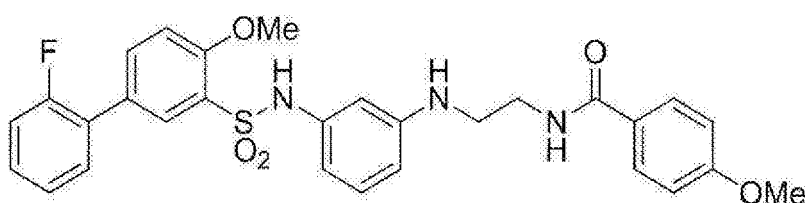
[0210] N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) - 2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例 1 と同様にして *m* - アニス酸 (6.1 mg) で

アミド化し、N－（2－（（3－（2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－3－メトキシベンズアミド（21.9 mg）を得た。

[0211] 実施例3

N－（2－（（3－（2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－4－メトキシベンズアミド

[0212] [化67]

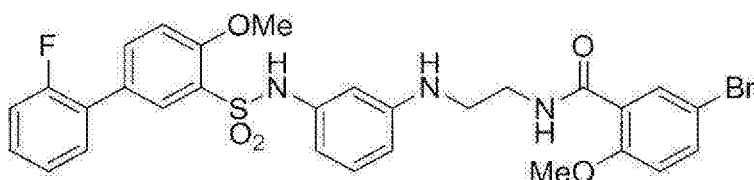


[0213] N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－スルホンアミド 二塩酸塩（19.5 mg）を実施例1と同様にしてp－アニス酸（6.1 mg）でアミド化し、N－（2－（（3－（2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－4－メトキシベンズアミド（16.8 mg）を得た。

[0214] 実施例4

5－ブロモ－N－（2－（（3－（2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－2－メトキシベンズアミド

[0215] [化68]



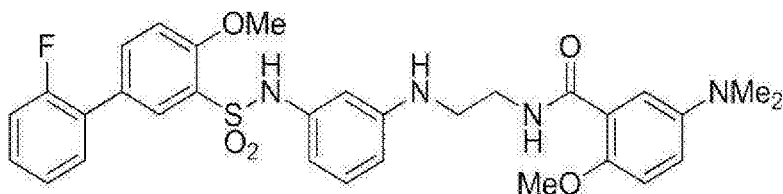
[0216] N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－2′－フルオロ－4－メトキシ－[1，1′－ビフェニル]－3－スルホンアミド 二塩酸

塩（19.5 mg）を実施例1と同様にして5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸（9.2 mg）でアミド化し、5-ブロモ-N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド（24.8 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／酢酸エチル＝1／0→3／1）を用いた。

[0217] 実施例5

5-（ジメチルアミノ）-N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド

[0218] [化69]



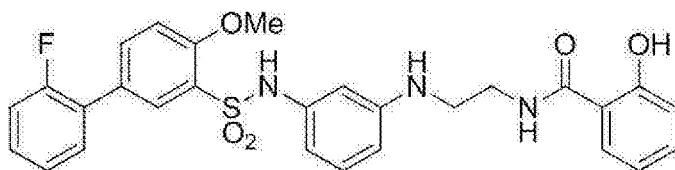
[0219] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ-4-メトキシ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-スルホンアミド 二塩酸塩（19.5 mg）を実施例1と同様にして5-ジメチルアミノ-2-メトキシ安息香酸（7.8 mg）でアミド化し、5-（ジメチルアミノ）-N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド（21.3 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0220] 実施例6

N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-ヒドロキシベンズアミド

[0221]

[化70]

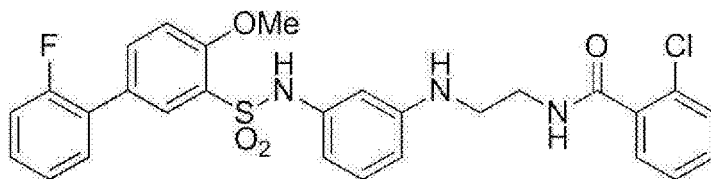


[0222] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例1と同様にしてサリチル酸 (5.5 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-ヒドロキシベンズアミド (18.8 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) を用いた。

[0223] 実施例7

2-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0224] [化71]

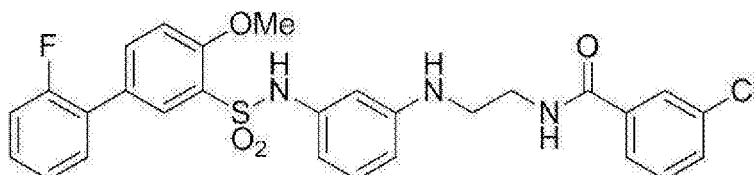


[0225] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例1と同様にして2-クロロ安息香酸 (6.3 mg) でアミド化し、2-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (20.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=2/1) を用いた。

[0226] 実施例 8

3-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0227] [化72]

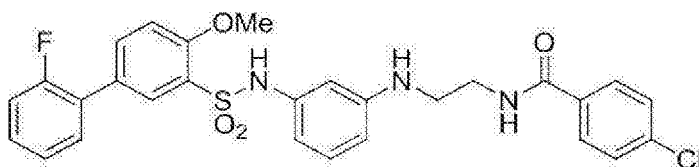


[0228] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例 1 と同様にして 3-クロロ安息香酸 (6.3 mg) でアミド化し、3-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (15.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0229] 実施例 9

4-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0230] [化73]



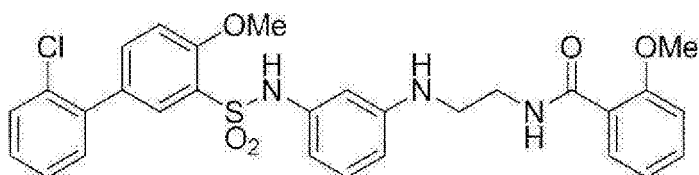
[0231] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例 1 と同様にして 4-クロロ安息香酸 (6.3 mg) でアミド化し、4-クロロ-N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-

ーメトキシー [1, 1' -ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ベンズアミド (21.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0232] 実施例 10

N - (2 - ((3 - (2' -クロロ-4-メトキシ [1, 1' -ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0233] [化74]

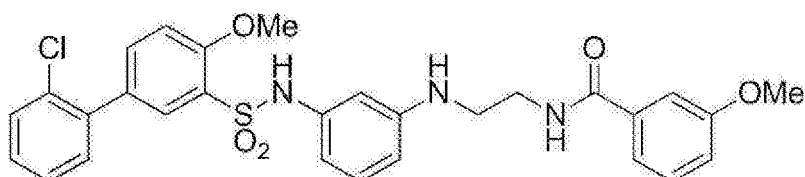


[0234] N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -2' -クロロ-4-メトキシ [1, 1' -ビフェニル] -3-イルスルホンアミド 二塩酸塩 (23.0 mg) を実施例 1 と同様にして *o*-アニス酸 (7.0 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (2' -クロロ-4-メトキシ [1, 1' -ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (20.2 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=40/1) を用いた。

[0235] 実施例 11

N - (2 - ((3 - (2' -クロロ-4-メトキシ [1, 1' -ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド

[0236] [化75]

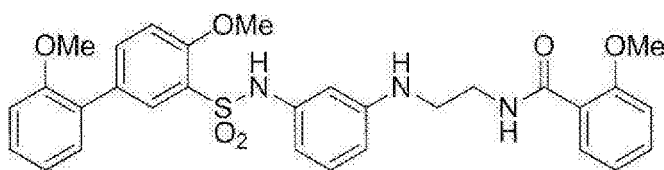


[0237] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩（26.9 mg）を実施例1と同様にしてm-アニス酸（8.1 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（2'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-3-メトキシベンズアミド（21.5 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0238] 実施例12

N-（2-（（3-（2', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド

[0239] [化76]



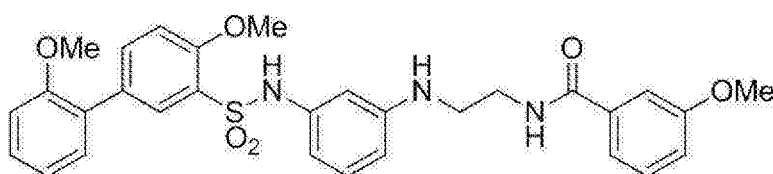
[0240] tert-ブチル（2-（（3-（2', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（136 mg）のジクロロメタン（3.0 mL）溶液にトリフルオロ酢酸（TFA）（0.500 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた残渣のジクロロメタン（2.0 mL）溶液にo-アニス酸（18.3 mg）、トリエチルアミン（0.020 mL）およびBOP試薬（61.9 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1→1／0）で精製し、N-（2-（（3-（2', 4-

ージメトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)－2－メトキシベンズアミド (20.3 mg) を得た。

[0241] 実施例 13

N－(2－((3－(2', 4－ジメトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)－3－メトキシベンズアミド

[0242] [化77]

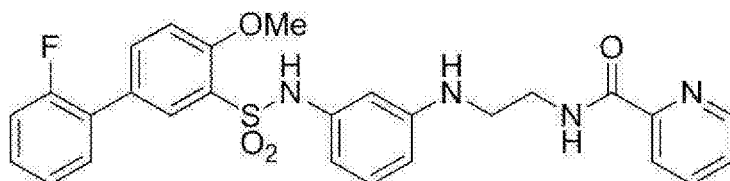


[0243] tert-ブチル (2－((3－(2', 4－ジメトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) (4－メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (136 mg) を実施例 12 と同様に、TFA で脱保護した後、m-アニス酸 (18.3 mg) でアミド化し、N－(2－((3－(2', 4－ジメトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)－3－メトキシベンズアミド (22.3 mg) を得た。

[0244] 実施例 14

N－(2－((3－(2'－フルオロ－4－メトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ピコリンアミド

[0245] [化78]



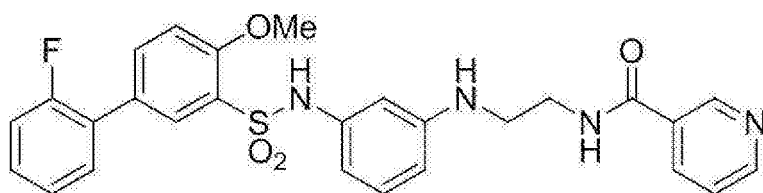
[0246] N－(3－((2－アミノエチル) アミノ) フェニル)－2'－フルオロ－4－メトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド 二塩酸

塩（19.5 mg）を実施例1と同様にしてピコリン酸（4.9 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ピコリンアミド（19.2 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1→1／0）を用いた。

[0247] 実施例15

N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ニコチンアミド

[0248] [化79]



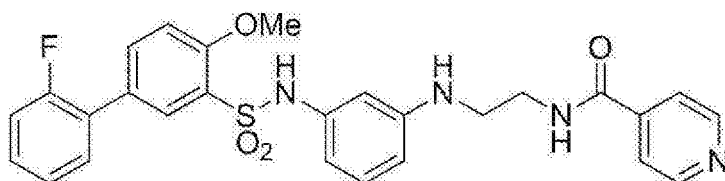
[0249] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩（19.5 mg）を実施例1と同様にしてニコチン酸（4.9 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ニコチンアミド（20.2 mg）を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝40／1）を用いた。

[0250] 実施例16

N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）イソニコチンアミド

[0251]

[化80]

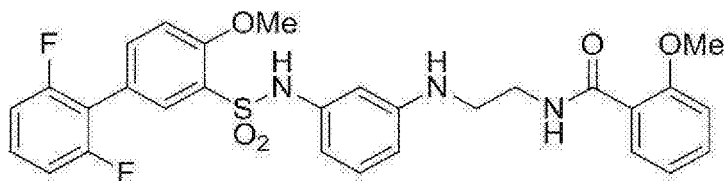


[0252] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例1と同様にしてイソニコチン酸 (4.9 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)イソニコチンアミド (21.6 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=40/1) を用いた。

[0253] 実施例17

N-(2-((3-(2',6'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

[0254] [化81]

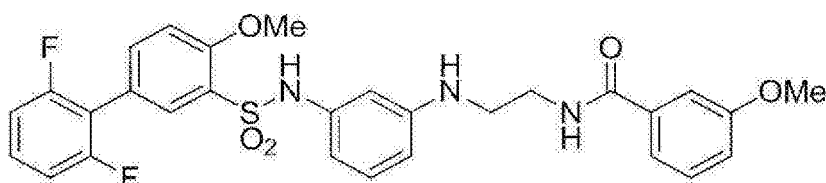


[0255] tert-ブチル (2-((3-(2',6'-ジフルオロ-4-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (69.6 mg) を実施例12と同様にして、TFAで脱保護した後、o-アニス酸 (11.4 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2',6'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド (15.2 mg) を得た。

[0256] 実施例 18

N- (2- ((3- (2', 6'-ジフルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド

[0257] [化82]

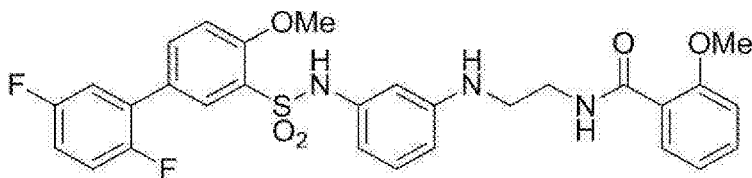


[0258] tert-ブチル (2- ((3- (2', 6'-ジフルオロ-4-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (69.6 mg) を実施例 12 と同様に、TFA で脱保護した後、m-アニス酸 (11.4 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (2', 6'-ジフルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド (13.0 mg) を得た。

[0259] 実施例 19

N- (2- ((3- (2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0260] [化83]



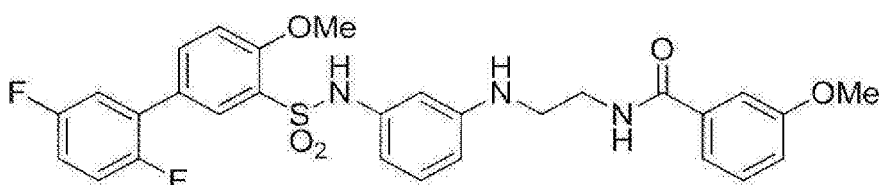
[0261] tert-ブチル (2- ((3- (2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (70.1 mg) を実施例 12 と同様に、TFA で脱保護した後、o-アニス酸 (11.4

mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド (9.8 mg) を得た。

[0262] 実施例 20

N-(2-((3-(2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド

[0263] [化84]

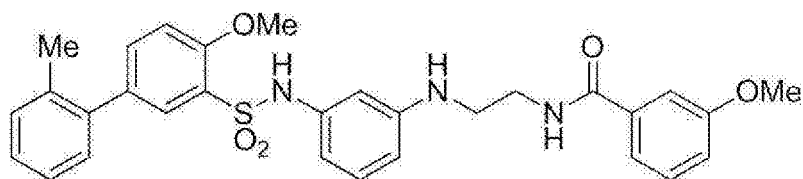


[0264] tert-ブチル (2-((3-(2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (70.1 mg) を実施例 12 と同様にして、TFA で脱保護した後、m-アニス酸 (11.4 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2', 5'-ジフルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド (11.9 mg) を得た。

[0265] 実施例 21

3-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0266] [化85]



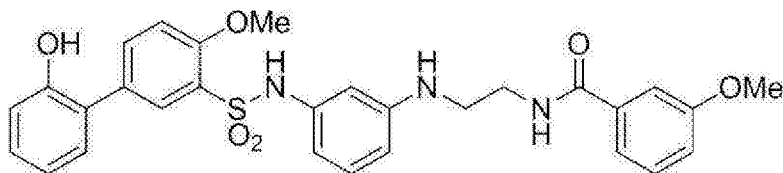
[0267] tert-ブチル (2-((3-(4-メトキシ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)

ル) カーバメイト (11.7 mg) に 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2.0 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、得られた残渣のジクロロメタン (1.0 mL) 懸濁液に *m*-アニス酸 (3.5 mg)、トリエチルアミン (0.011 mL) および BOP 試薬 (11.1 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2) で精製し、3-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (5.0 mg) を得た。

[0268] 実施例 22

N-(2-((3-(2'-ヒドロキシ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド

[0269] [化86]

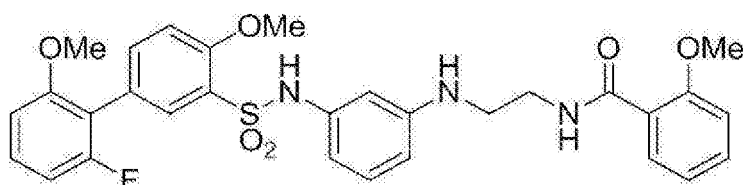


[0270] tert-ブチル (2-((3-(2'-ヒドロキシ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)カーバメイト (7.2 mg) を実施例 21 と同様にして、10% 塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、*m*-アニス酸 (2.1 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2'-ヒドロキシ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド (8.2 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/クロロホルム=1/0→1/1) を用いた。

[0271] 実施例 2 3

N- (2- ((3- (2'-フルオロ-4, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0272] [化87]

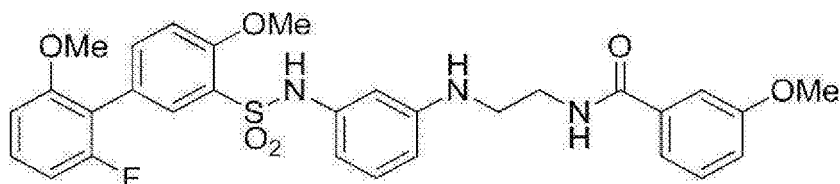


[0273] N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -2'-フルオロ-4, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-スルホンアミド二塩酸塩 (19.5 mg) を実施例 1 と同様にして、o-アニス酸 (5.8 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (2'-フルオロ-4, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (15.8 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2→1/1) を用いた。

[0274] 実施例 2 4

N- (2- ((3- (2'-フルオロ-4, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド

[0275] [化88]



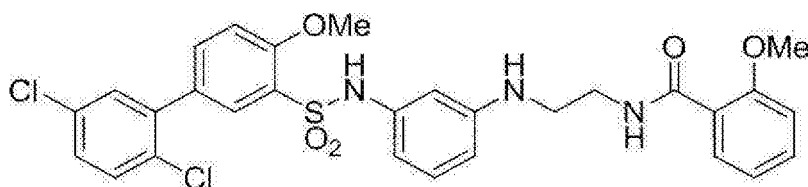
[0276] N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -2'-フルオロ-4, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -3-スルホンアミド二塩酸塩 (17.1 mg) を実施例 1 と同様にして、m-アニス酸 (5.0 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (2'-フルオロ-4, 6'-

ジメトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－３－メトキシベンズアミド（１４．６ｍｇ）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２→１／１）を用いた。

[0277] 実施例 25

N－（２－（（３－（２′，５′－ジクロロ－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－２－メトキシベンズアミド

[0278] [化89]



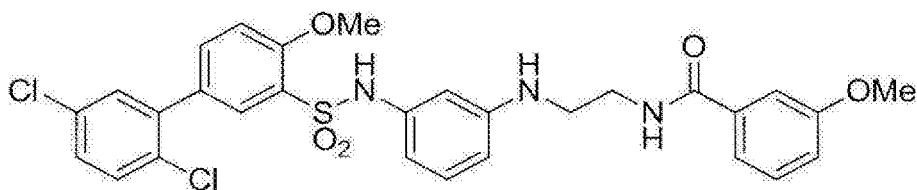
[0279] tert-ブチル（２－（（３－（２′，５′－ジクロロ－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）（４－メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（１７７ｍｇ）を実施例 21 と同様にして、１０％塩化水素－メタノール溶液で脱保護した後、ｏ－アニス酸（１９．８ｍｇ）でアミド化し、N－（２－（（３－（２′，５′－ジクロロ－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－２－メトキシベンズアミド（３５．８ｍｇ）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝３／２→２／１）を用いた。

[0280] 実施例 26

N－（２－（（３－（２′，５′－ジクロロ－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－３－メトキシベンズアミド

[0281]

[化90]

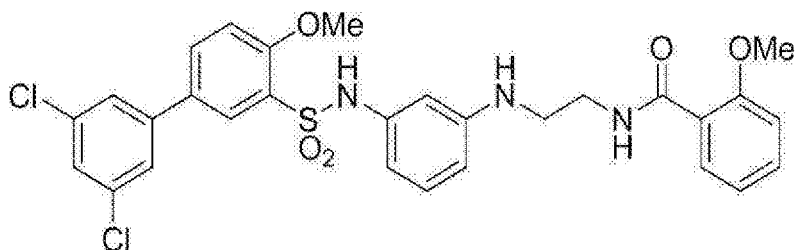


[0282] tert-ブチル (2-((3-(2', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (177 mg) を実施例 21 と同様に、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、m-アニス酸 (19.8 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(2', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド (13.8 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2→2/1) を用いた。

[0283] 実施例 27

N-(2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

[0284] [化91]



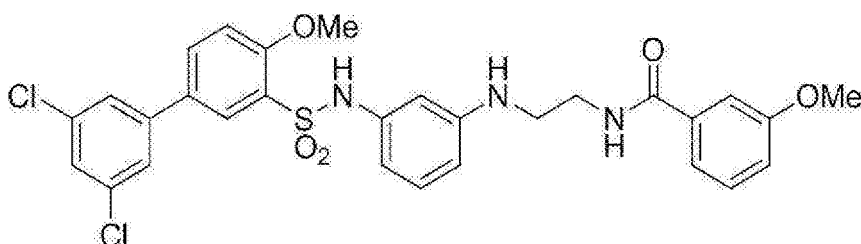
[0285] tert-ブチル (2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (137 mg) を実施例 21 と同様に、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、o-アニス酸 (15.2 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホ

ンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2-メトキシベンズアミド (42.5 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2→2/1) を用いた。

[0286] 実施例 28

N-(2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-3-メトキシベンズアミド

[0287] [化92]



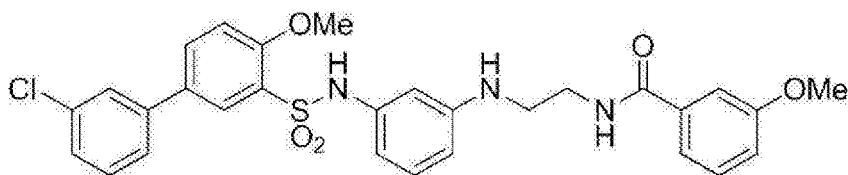
[0288] tert-ブチル (2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (137 mg) を実施例 21 と同様にして、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、m-アニス酸 (15.2 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3', 5'-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-3-メトキシベンズアミド (20.5 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2→2/1) を用いた。

[0289] 実施例 29

N-(2-((3-(3'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-3-メトキシベンズアミド

[0290]

[化93]

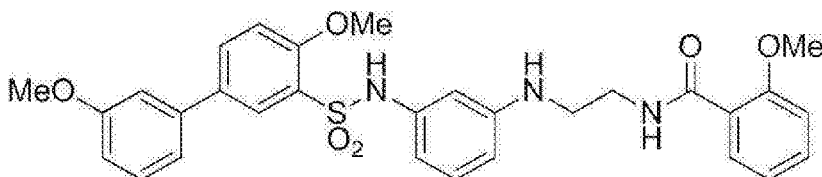


[0291] tert-ブチル (2-((3-(3'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)カーバメイト (104 mg) を実施例21と同様にして、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、m-アニス酸 (8.5 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3'-クロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド (13.5 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/1) を用いた。

[0292] 実施例30

N-(2-((3-(3', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

[0293] [化94]

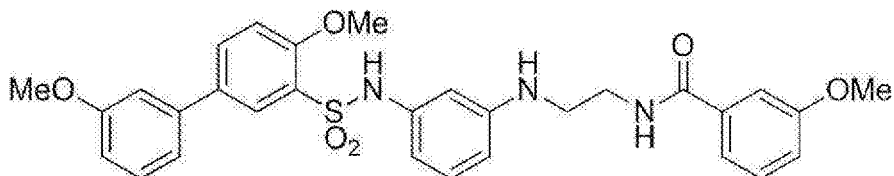


[0294] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-3', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (16.4 mg) を実施例1と同様にして、o-アニス酸 (5.0 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3', 4-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド (4.1 mg) を得た。

[0295] 実施例31

N- (2- ((3- (3', 4-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド

[0296] [化95]

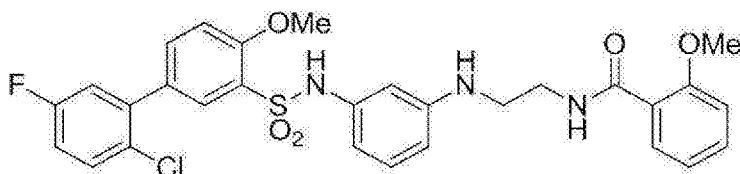


[0297] N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -3', 4-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-スルホンアミド 二塩酸塩 (16.4 mg) を実施例1と同様にして、m-アニス酸 (5.0 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (3', 4-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -3-メトキシベンズアミド (6.9 mg) を得た。

[0298] 実施例32

N- (2- ((3- (2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0299] [化96]



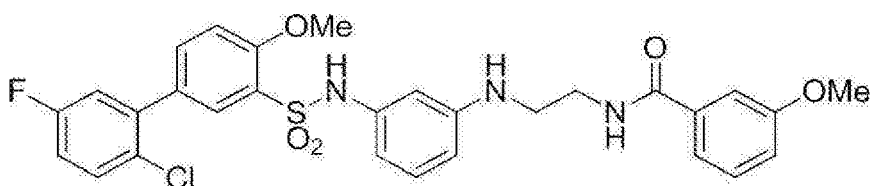
[0300] tert-ブチル (2- ((3- (2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) (4-メトキシベンジル) アミノ) エチル) カーバメイト (127 mg) を実施例21と同様にして、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、o-アニス酸 (16.7 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベ

ンズアミド（15.6 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／2）を用いた。

[0301] 実施例 33

N-（2-（（3-（2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-3-メトキシベンズアミド

[0302] [化97]

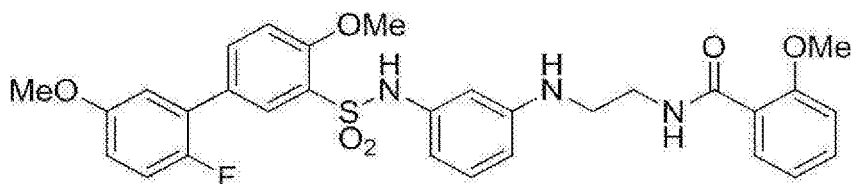


[0303] tert-ブチル（2-（（3-（2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）エチル）カーバメイト（127 mg）を実施例 21 と同様にして、10%塩化水素-メタノール溶液で脱保護した後、m-アニス酸（16.7 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（2'-クロロ-5'-フルオロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-3-メトキシベンズアミド（10.4 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／2）を用いた。

[0304] 実施例 34

N-（2-（（3-（2'-フルオロ-4, 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド

[0305] [化98]



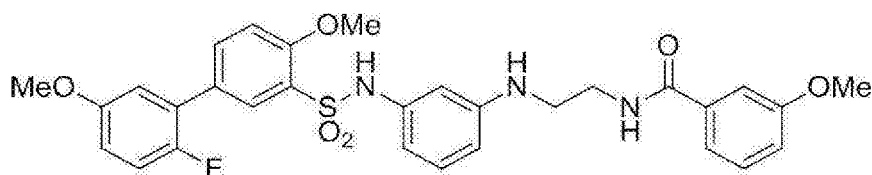
[0306] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-2'-フルオロ

－4，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－スルホンアミド
 二塩酸塩（18.1mg）を実施例1と同様にして、*o*－アニス酸（5.3mg）でアミド化し、N－（2－（（3－（2’－フルオロ－4，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－2－メトキシベンズアミド（8.2mg）を得た。
 ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／1）を用いた。

[0307] 実施例35

N－（2－（（3－（2’－フルオロ－4，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－3－メトキシベンズアミド

[0308] [化99]



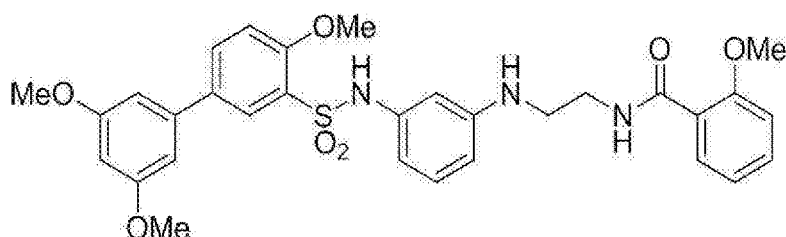
[0309] N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－2’－フルオロ－4，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－スルホンアミド
 二塩酸塩（18.1mg）を実施例1と同様にして、*m*－アニス酸（5.3mg）でアミド化し、N－（2－（（3－（2’－フルオロ－4，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－3－メトキシベンズアミド（12.9mg）を得た。
 ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／1）を用いた。

[0310] 実施例36

2－メトキシ－N－（2－（（3－（3’，4，5’－トリメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド

[0311]

[化100]

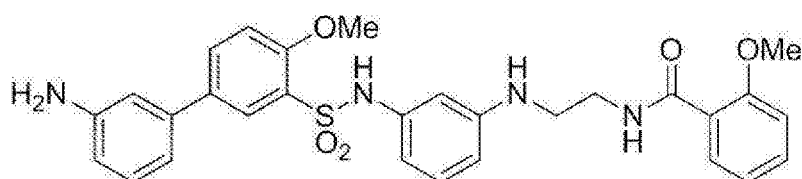


[0312] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-3',4,5'-トリメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド 二塩酸塩（16.2 mg）を実施例1と同様にして、o-アニス酸（4.7 mg）でアミド化し、2-メトキシ-N-（2-（（3-（3',4,5'-トリメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド（12.4 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1→1／0）を用いた。

[0313] 実施例37

N-（2-（（3-（3'-アミノ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド

[0314] [化101]

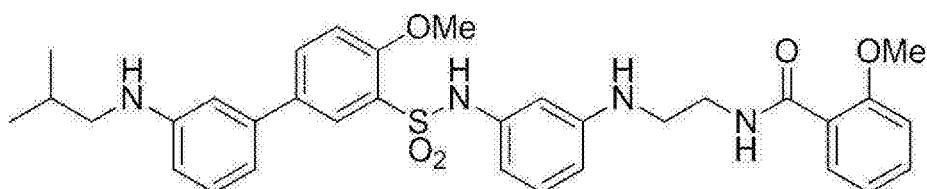


[0315] 3'-アミノ-N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド（44.9 mg）を実施例1と同様にして、o-アニス酸（16.7 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（3'-アミノ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド（53.1 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0316] 実施例 38

N- (2- ((3- (3'- (イソブチルアミノ) -4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0317] [化102]

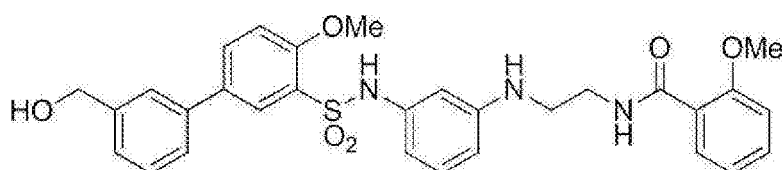


[0318] N- (2- ((3- (3'- アミノ-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (53.6 mg) の1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 溶液にイソブチルアルデヒド (0.01 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (31.8 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=40/1) で精製し、N- (2- ((3- (3'- (イソブチルアミノ) -4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (32.3 mg) を得た。

[0319] 実施例 39

N- (2- ((3- (3'- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド

[0320] [化103]

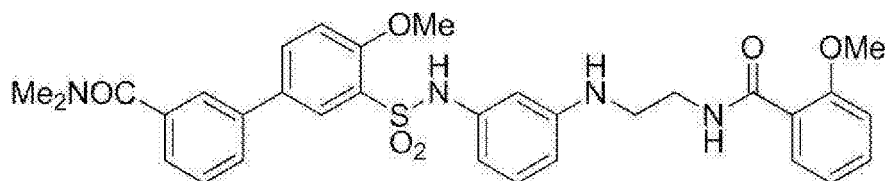


[0321] N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -3'-ヒドロキシメチル-4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-スルホンアミド (25.3 mg) を実施例1と同様にして、o-アニス酸 (9.0 mg) でアミド化し、N- (2- ((3- (3'- (ヒドロキシメチル) -4-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (20.6 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0322] 実施例40

4'-メトキシ-3'- (N- (3- ((2- (2-メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド

[0323] [化104]

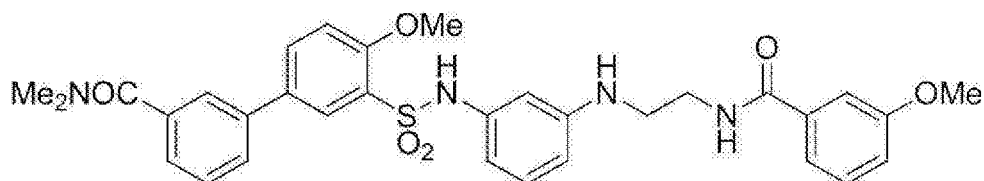


[0324] 3'- (N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メトキシ-N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド 二塩酸塩 (86.6 mg) を実施例1と同様にして、o-アニス酸 (24.3 mg) でアミド化し、4'-メトキシ-3'- (N- (3- ((2- (2-メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド (85.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0325] 実施例41

4'-メトキシ-3'- (N- (3- ((2- (3-メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド

[0326] [化105]

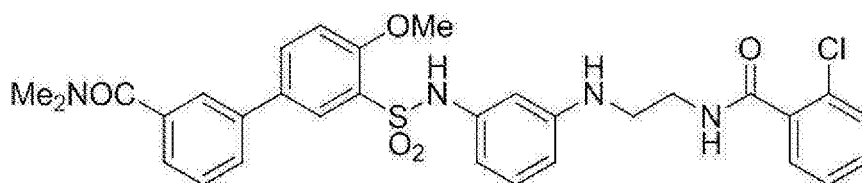


[0327] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、m - アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (3 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (17.9 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0328] 実施例 4 2

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - クロロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0329] [化106]

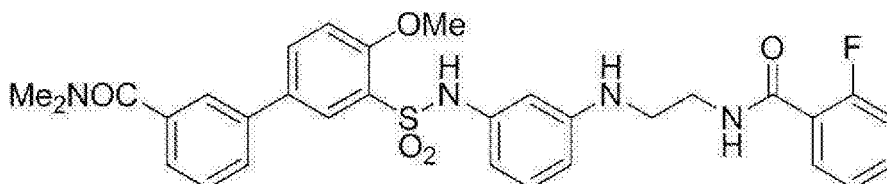


[0330] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - クロロ安息香酸 (5.5 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - クロロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (17.2 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0331] 実施例 4 3

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - フルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0332] [化107]

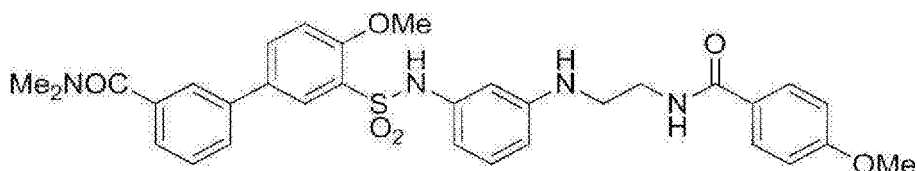


[0333] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - フルオロ安息香酸 (4.9 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - フルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (19.9 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0334] 実施例 4 4

4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (4 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0335] [化108]



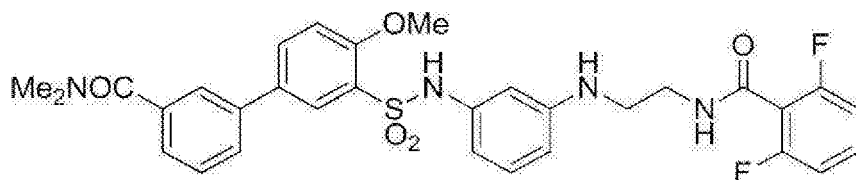
[0336] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、p - アニス酸 (5.5 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - 3' - (N

－（３－（（２－（４－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－N，N－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－カルボキサミド（２０．６ｍｇ）を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝４０／１）を用いた。

[0337] 実施例４５

３’－（N－（３－（（２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４’－メトキシ－N，N－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－カルボキサミド

[0338] [化109]



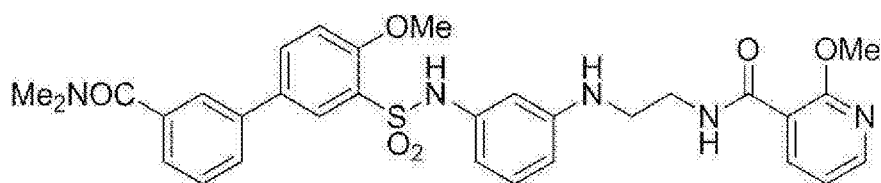
[0339] ３’－（N－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４’－メトキシ－N，N－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－カルボキサミド 二塩酸塩（２２．３ｍｇ）を実施例１と同様にして、２，６－ジフルオロ安息香酸（６．５ｍｇ）でアミド化し、３’－（N－（３－（（２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４’－メトキシ－N，N－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－カルボキサミド（２２．１ｍｇ）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0340] 実施例４６

N－（２－（（３－（３’－（ジメチルカルバモイル）－４－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－２－メトキシニコチンアミド

[0341]

[化110]

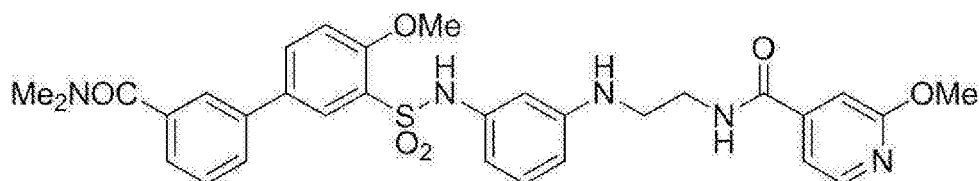


[0342] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - メトキシピリジン - 3 - カルボン酸 (5.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシニコチンアミド (20.6 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム / メタノール = 40 / 1) を用いた。

[0343] 実施例 47

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシニコチンアミド

[0344] [化111]



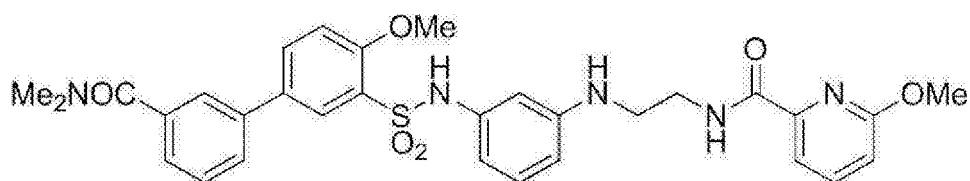
[0345] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - メトキシピリジン - 4 - カルボン酸 (5.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシニコチンアミド (20.1 mg) を得た。ただし、精製

には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝４０／１）を用いた。

[0346] 実施例４８

N－（２－（（３－（３′－（ジメチルカルバモイル）－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－６－メトキシピコリンアミド

[0347] [化112]

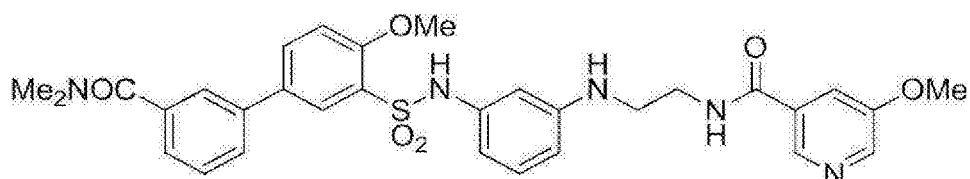


[0348] ３′－（N－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－N，N－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド 二塩酸塩（１９．０ｍｇ）を実施例１と同様にして、６－メトキシピリジン－２－カルボン酸（５．４ｍｇ）でアミド化し、N－（２－（（３－（３′－（ジメチルカルバモイル）－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－２－メトキシニコチンアミド（１８．３ｍｇ）を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝４０／１）を用いた。

[0349] 実施例４９

N－（２－（（３－（３′－（ジメチルカルバモイル）－４－メトキシ－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－５－メトキシニコチンアミド

[0350] [化113]



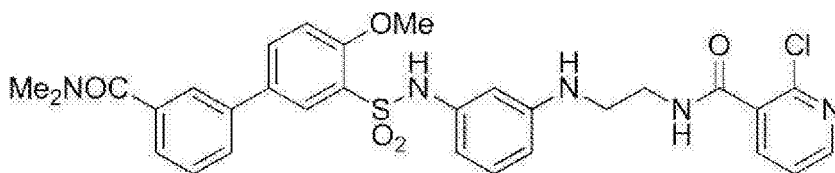
[0351] ３′－（N－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファ

モイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、5 - メトキシピリジン - 3 - カルボン酸 (5.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メトキシニコチンアミド (18.3 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム / メタノール = 40 / 1) を用いた。

[0352] 実施例 50

2 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド

[0353] [化114]



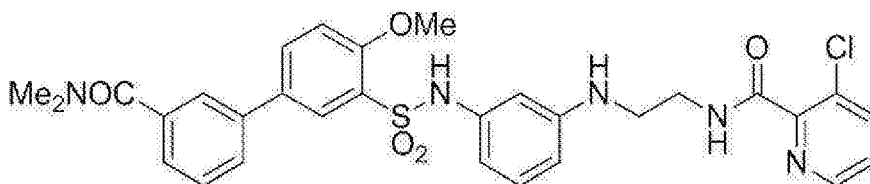
[0354] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - クロロニコチン酸 (5.5 mg) でアミド化し、2 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (20.1 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム / メタノール = 1 / 0 → 50 / 1) を用いた。

[0355] 実施例 51

3 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル

) アミノ) エチル) ピコリンアミド

[0356] [化115]

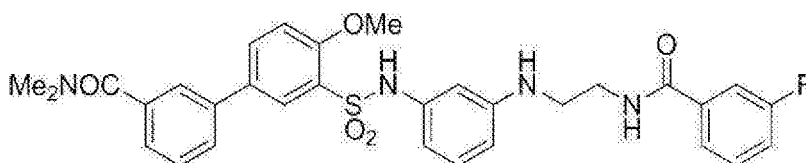


[0357] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (5.5 mg) でアミド化し、3 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ピコリンアミド (18.2 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 1/0 → 100/1) を用いた。

[0358] 実施例 5 2

3' - (N - (3 - ((2 - (3 - フルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0359] [化116]



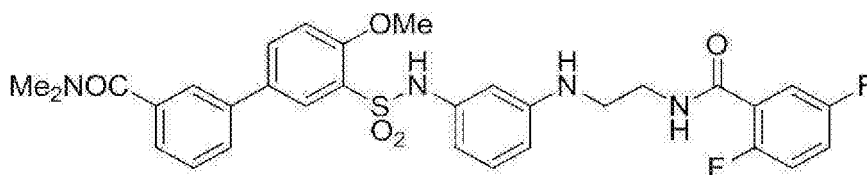
[0360] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - フルオロ安息香酸 (4.9 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (3 - フルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル]

〕－３－カルボキサミド（１３．５ｍｇ）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0361] 実施例５３

３′－（Ｎ－（３－（（２－（２，５－ジフルオロベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド

[0362] [化117]

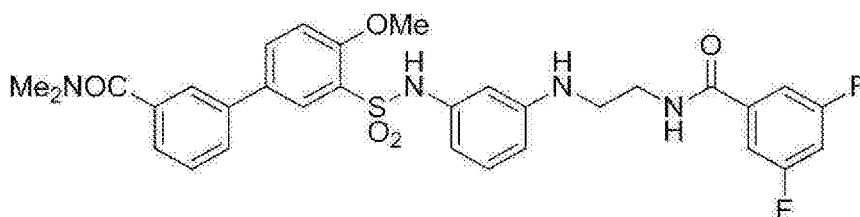


[0363] ３′－（Ｎ－（３－（（２－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド 二塩酸塩（１９．０ｍｇ）を実施例１と同様にして、２，５－ジフルオロ安息香酸（５．５ｍｇ）でアミド化し、３′－（Ｎ－（３－（（２－（２，５－ジフルオロベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド（１５．３ｍｇ）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0364] 実施例５４

３′－（Ｎ－（３－（（２－（３，５－ジフルオロベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－４′－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－カルボキサミド

[0365] [化118]

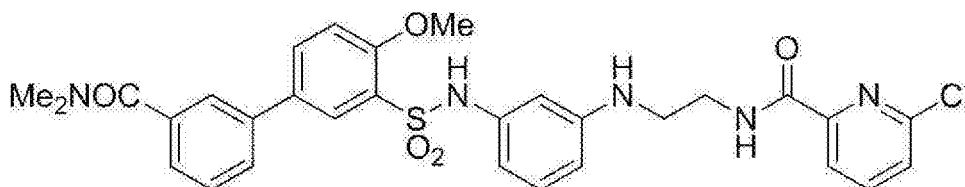


[0366] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3, 5 - ジフルオロ安息香酸 (5.5 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (18.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0367] 実施例 5 5

6 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ピコリンアミド

[0368] [化119]



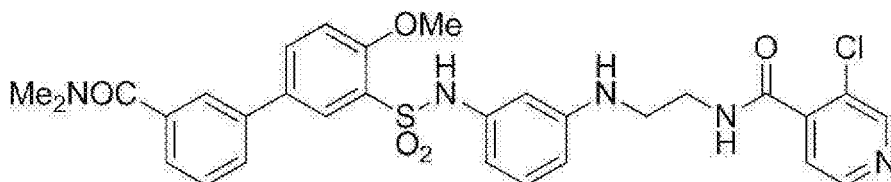
[0369] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、6 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (5.5 mg) でアミド化し、6 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ピコリンアミド (20.3 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 1/0 → 100/1) を用いた。

[0370] 実施例 5 6

3 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 -

メトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル)
) アミノ) エチル) イソニコチンアミド

[0371] [化120]

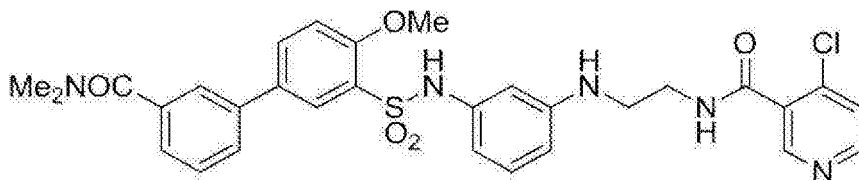


[0372] 3'－(N－(3－((2－アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル)－4'－メトキシ－N, N－ジメチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例1と同様にして、3－クロロピリジン－4－カルボン酸 (5.5 mg) でアミド化し、3－クロロ－N－(2－((3－(3'－(ジメチルカルバモイル)－4－メトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) イソニコチンアミド (18.5 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=1/0→100/1) を用いた。

[0373] 実施例57

4－クロロ－N－(2－((3－(3'－(ジメチルカルバモイル)－4－メトキシ－[1, 1'－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド

[0374] [化121]



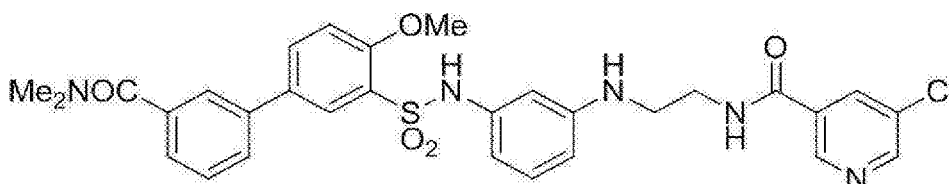
[0375] 3'－(N－(3－((2－アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル)－4'－メトキシ－N, N－ジメチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例1と同様にして、4－クロロピリジン－3－カルボン酸 (5.5 mg) でアミド化し、3－クロロ－N－(2－((3－(3'－(ジメチルカルバモイル)－4－メト

キシ- [1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (12.9 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=1/0→100/1) を用いた。

[0376] 実施例 58

5-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド

[0377] [化122]



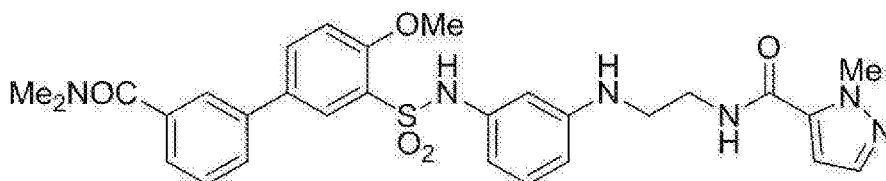
[0378] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、5-クロロピリジン-3-カルボン酸 (5.5 mg) でアミド化し、3-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (18.0 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=1/0→100/1) を用いた。

[0379] 実施例 59

N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

[0380]

[化123]

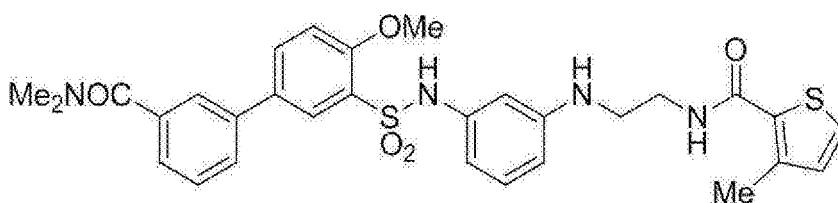


[0381] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (4.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (15.7 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 1/0 → 100/1) を用いた。

[0382] 実施例 60

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボキサミド

[0383] [化124]



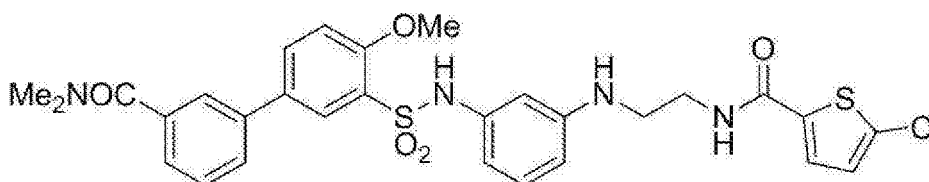
[0384] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - メチルチオフエン - 2 - カルボン酸 (5.0 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1

, 1'-ビフェニル] - 3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド (16.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0385] 実施例 6 1

5-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) チオフエン-2-カルボキサミド

[0386] [化125]



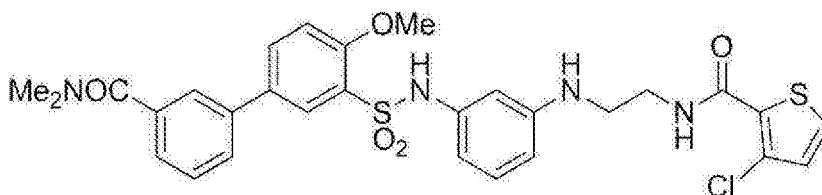
[0387] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、5-クロロチオフエン-2-カルボン酸 (5.7 mg) でアミド化し、5-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) チオフエン-2-カルボキサミド (15.8 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0388] 実施例 6 2

3-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) チオフエン-2-カルボキサミド

[0389]

[化126]

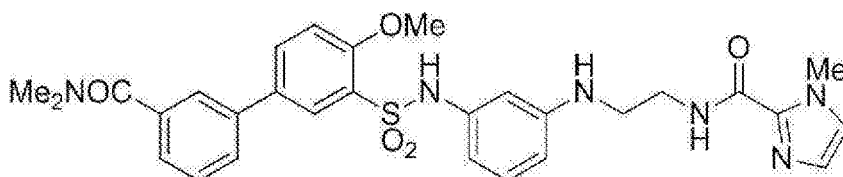


[0390] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 (5.7 mg) でアミド化し、3 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (19.7 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0391] 実施例 63

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

[0392] [化127]



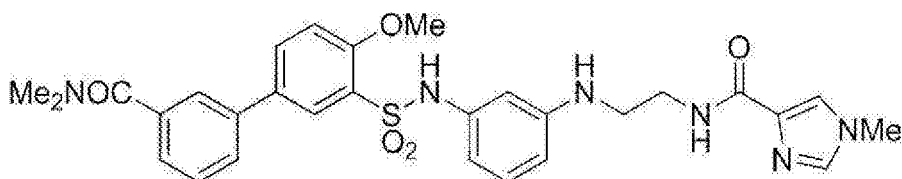
[0393] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4.9 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (

20.3 mg)を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝40／1）を用いた。

[0394] 実施例64

N－（2－（（3－（3′－（ジメチルカルバモイル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド

[0395] [化128]

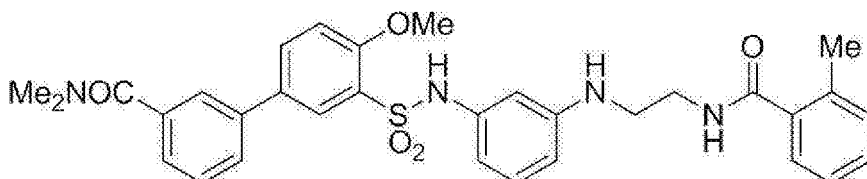


[0396] 3′－（N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－4′－メトキシ－N，N－ジメチル－[1, 1′－ビフェニル]－3－カルボキサミド 二塩酸塩（19.0 mg）を実施例1と同様にして、1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸（4.4 mg）でアミド化し、N－（2－（（3－（3′－（ジメチルカルバモイル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド（19.7 mg）を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝40／1）を用いた。

[0397] 実施例65

4′－メトキシ－N，N－ジメチル－3′－（N－（3－（（2－（2－メチルベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－[1, 1′－ビフェニル]－3－カルボキサミド

[0398] [化129]



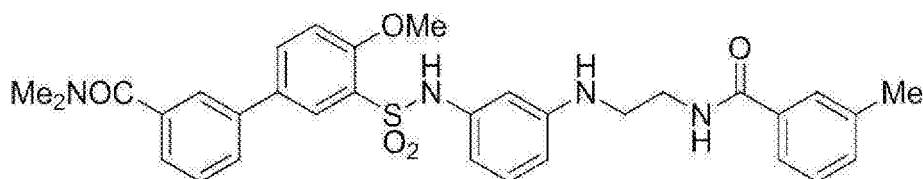
[0399] 3′－（N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）スルファ

モイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - トルイル酸 (4.8 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (20.1 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0400] 実施例 66

4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - (3 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0401] [化130]



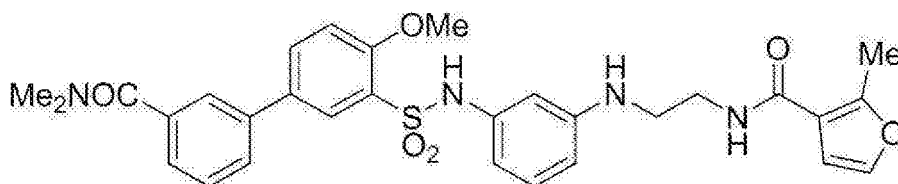
[0402] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - トルイル酸 (4.8 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - (3 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (15.8 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0403] 実施例 67

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2 - メチルフラン - 3 - カルボキサミド

[0404]

[化131]

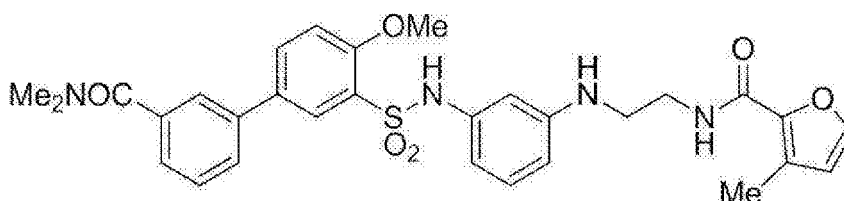


[0405] 3' - (N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2-メチルフラン-3-カルボン酸 (4.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 2-メチルフラン-3-カルボキサミド (18.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0406] 実施例 68

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) - 3-メチルフラン-2-カルボキサミド

[0407] [化132]



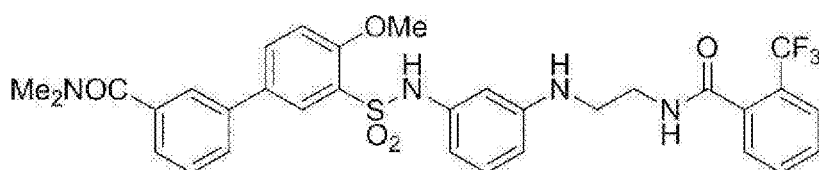
[0408] 3' - (N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3-メチルフラン-2-カルボン酸 (4.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)

ー3-メチルフラン-2-カルボキサミド (20.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0409] 実施例 69

4'-メトキシ-N, N-ジメチル-3'-(N-(3-((2-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0410] [化133]

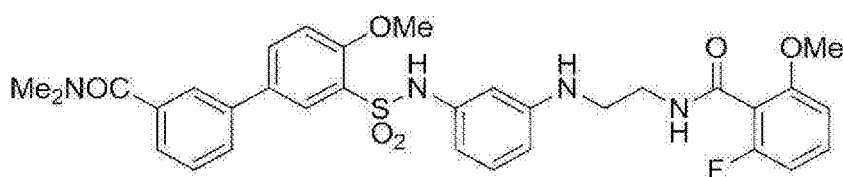


[0411] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N, N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2-トリフルオロメチル安息香酸 (6.7 mg) でアミド化し、4'-メトキシ-N, N-ジメチル-3'-(N-(3-((2-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (21.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0412] 実施例 70

3'-(N-(3-((2-(2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N, N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0413] [化134]

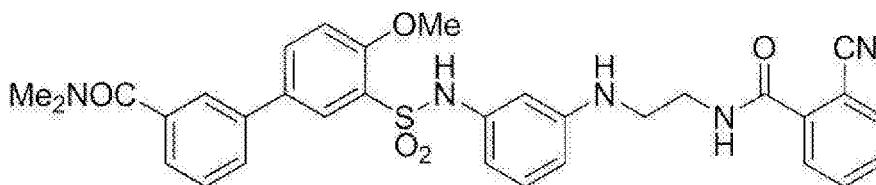


[0414] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - フルオロ - 6 - メトキシ安息香酸 (6.0 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (23.6 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム/メタノール = 80/1) を用いた。

[0415] 実施例 7 1

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - シアノベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0416] [化135]



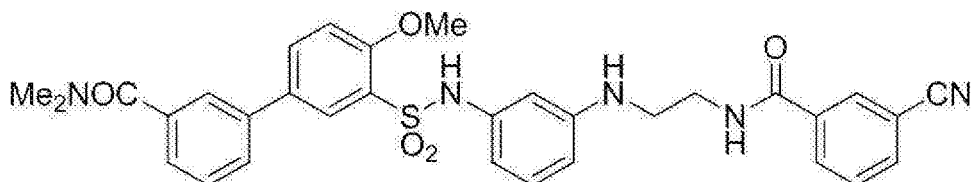
[0417] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、2 - シアノ安息香酸 (5.1 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - シアノベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (19.2 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 1/0 → 100/1) を用いた。

[0418] 実施例 7 2

3' - (N - (3 - ((2 - (3 - シアノベンズアミド) エチル) アミノ)

フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0419] [化136]

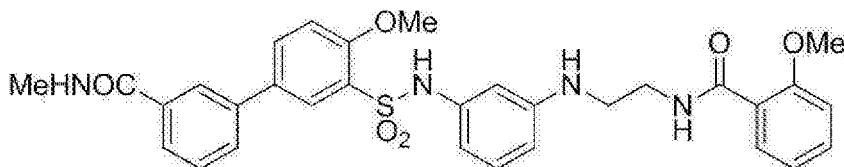


[0420] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.0 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - シアノ安息香酸 (5.1 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (3 - シアノベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (21.3 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム / メタノール = 100 / 1) を用いた。

[0421] 実施例 73

4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0422] [化137]



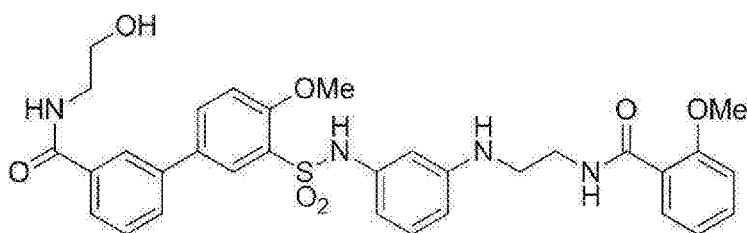
[0423] 4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (19.0 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 懸濁液にメチルアミン塩酸塩 (7.4 mg)、トリエチルアミン (0.021 mL) および BOP 試薬 (17.2 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。こ

の反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクラマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製し、4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (21.8 mg) を得た。

[0424] 実施例 7 4

N-(2-ヒドロキシエチル)-4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0425] [化138]

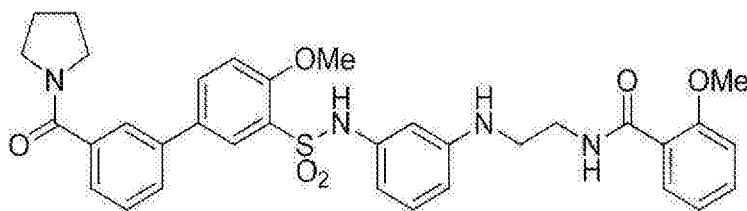


[0426] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (20.1 mg) を実施例 7 3 と同様にして、2-アミノエタノール (0.006 mL) でアミド化し、N-(2-ヒドロキシエチル)-4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (18.2 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝20／1）を用いた。

[0427] 実施例 7 5

2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0428] [化139]

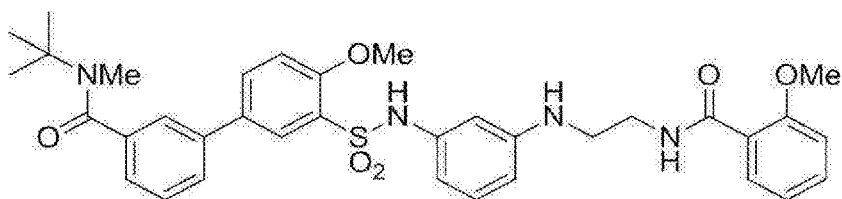


[0429] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(20.1mg)を実施例73と同様にして、ピロリジン(0.009mL)でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド(18.4mg)を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー(溶出液:アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=40/1)を用いた。

[0430] 実施例76

N-(tert-ブチル)-4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0431] [化140]



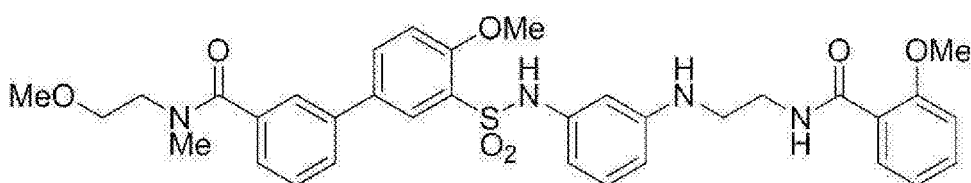
[0432] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(20.1mg)を実施例73と同様にして、tert-ブチルメチルアミン(0.008mL)でアミド化し、N-(tert-ブチル)-4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N-メチル

－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド（21.6mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0433] 実施例 77

4'－メトキシ－3'－（N－（3－（（2－（2－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－N－（2－メトキシエチル）－N－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

[0434] [化141]

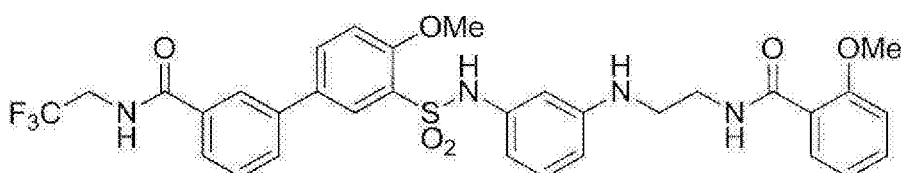


[0435] 4'－メトキシ－3'－（N－（3－（（2－（2－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸（20.1mg）を実施例 73と同様にして、N－（2－メトキシエチル）－N－メチルアミン（0.004mL）でアミド化し、4'－メトキシ－3'－（N－（3－（（2－（2－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－N－（2－メトキシエチル）－N－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド（21.3mg）を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0436] 実施例 78

4'－メトキシ－3'－（N－（3－（（2－（2－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－N－（2, 2, 2－トリフルオロエチル）－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

[0437] [化142]

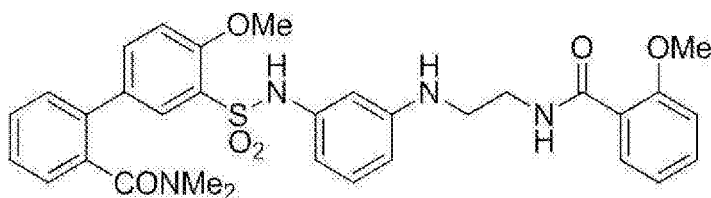


[0438] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(22.4mg)を実施例73と同様にして、2,2,2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩(5.3mg)でアミド化し、4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(20.1mg)を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0)を用いた。

[0439] 実施例79

4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド

[0440] [化143]



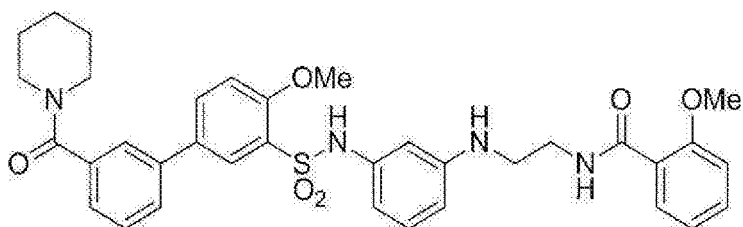
[0441] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド 二塩酸塩(19.0mg)を実施例1と同様にして、o-アニス酸(5.3mg)でアミド化し、4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド(19.7mg)を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0)を用いた。

[0442] 実施例80

2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-

1-カルボニル)-1-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0443] [化144]

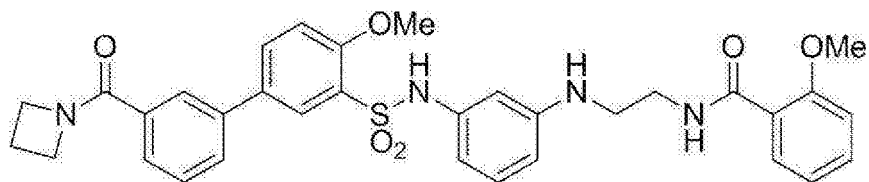


[0444] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (20.7 mg) を実施例 73 と同様にして、ピペリジン (0.004 mL) でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-1-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (14.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0445] 実施例 81

N-(2-((3-(3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド

[0446] [化145]



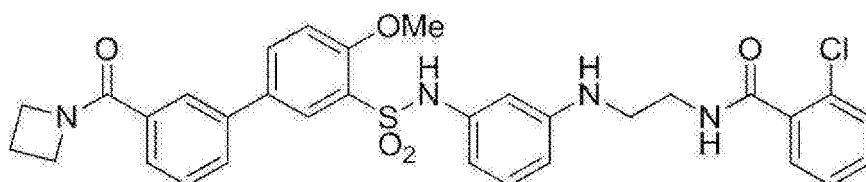
[0447] 4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (20.7 mg) を実施例 73 と同様にして、アゼチジン塩酸塩 (3.4 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-

3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシベンズアミド (12.0 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム/メタノール=40/1) を用いた。

[0448] 実施例 82

N-(2-((3-(3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-2-クロロベンズアミド

[0449] [化146]



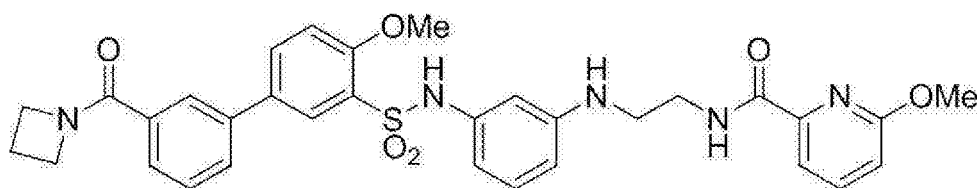
[0450] N-(3-((2-アミノエチル) アミノ) フェニル)-3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例 1 と同様にして、2-クロロ安息香酸 (5.5 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-2-クロロベンズアミド (13.2 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1→4/1) を用いた。

[0451] 実施例 83

N-(2-((3-(3'-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-6-メトキシピコリンアミド

[0452]

[化147]

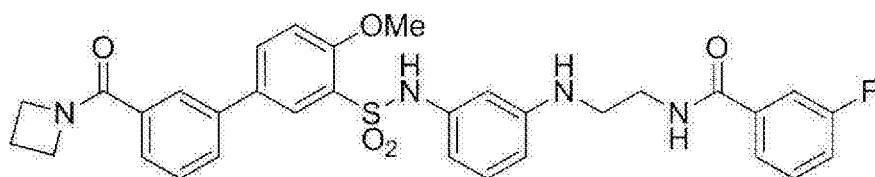


[0453] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-3'-（アゼチジン-1-カルボニル）-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩（19.4 mg）を実施例1と同様にして、6-メトキシピリジン-2-カルボン酸（5.4 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（3'-（アゼチジン-1-カルボニル）-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-6-メトキシピコリンアミド（16.1 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン=4／1）を用いた。

[0454] 実施例84

N-（2-（（3-（3'-（アゼチジン-1-カルボニル）-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-3-フルオロベンズアミド

[0455] [化148]



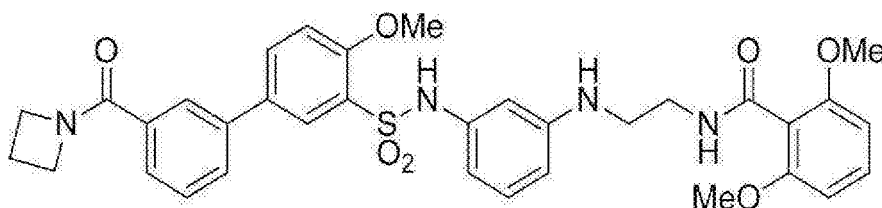
[0456] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-3'-（アゼチジン-1-カルボニル）-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩（19.4 mg）を実施例1と同様にして、3-フルオロ安息香酸（4.9 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（3'-（アゼチジン-1-カルボニル）-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-3-フルオロベンズアミド（15.0 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝3／1→1／0）を用いた。

[0457] 実施例 8 5

N－（2－（（3－（3′－（アゼチジン－1－カルボニル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－2, 6－ジメトキシベンズアミド

[0458] [化149]

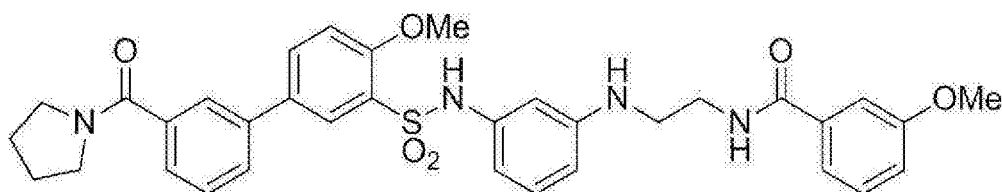


[0459] N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－3′－（アゼチジン－1－カルボニル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－スルホンアミド 二塩酸塩（19.4 mg）を実施例 1 と同様にして、2, 6－ジメトキシ安息香酸（6.4 mg）でアミド化し、N－（2－（（3－（3′－（アゼチジン－1－カルボニル）－4－メトキシ－[1, 1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）－2, 6－ジメトキシベンズアミド（15.2 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0460] 実施例 8 6

3－メトキシ－N－（2－（（3－（4－メトキシ－3′－（ピロリジン－1－カルボニル）－[1, 1′－ビフェニル]－3－イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド

[0461] [化150]



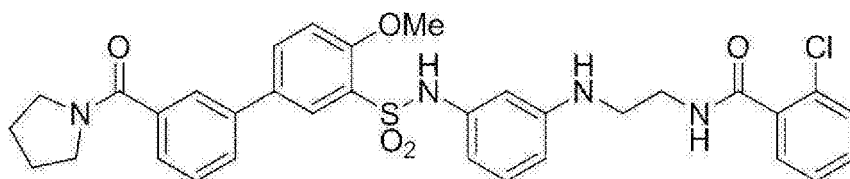
[0462] N－（3－（（2－アミノエチル）アミノ）フェニル）－4－メトキシ－

3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩 (19.9 mg) を実施例1と同様にして、m-アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、3-メトキシ-N- (2- ((3- (4-メトキシ-3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ベンズアミド (16.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0) を用いた。

[0463] 実施例87

2-クロロ-N- (2- ((3- (4-メトキシ-3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ベンズアミド

[0464] [化151]

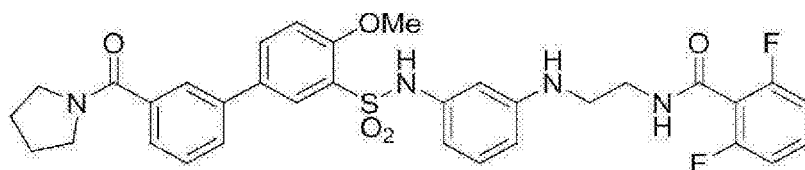


[0465] N- (3- ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) -4-メトキシ-3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド 二塩酸塩 (19.9 mg) を実施例1と同様にして、2-クロロ安息香酸 (5.5 mg) でアミド化し、2-クロロ-N- (2- ((3- (4-メトキシ-3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ベンズアミド (16.7 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0466] 実施例88

2, 6-ジフルオロ-N- (2- ((3- (4-メトキシ-3' - (ピロリジン-1-カルボニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) ベンズアミド

[0467] [化152]

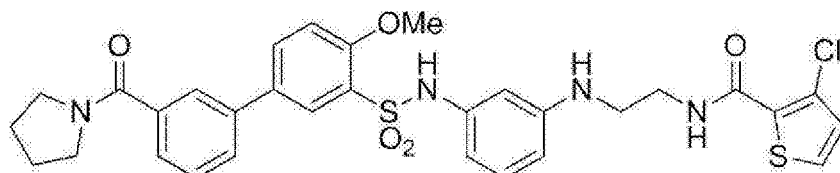


[0468] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-4-メトキシ-3'-（ピロリジン-1-カルボニル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド 二塩酸塩（19.9 mg）を実施例1と同様にして、2, 6-ジフルオロ安息香酸（5.5 mg）でアミド化し、2, 6-ジフルオロ-N-（2-（（3-（4-メトキシ-3'-（ピロリジン-1-カルボニル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）ベンズアミド（16.8 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0469] 実施例89

3-クロロ-N-（2-（（3-（4-メトキシ-3'-（ピロリジン-1-カルボニル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）チオフェン-2-カルボキサミド

[0470] [化153]



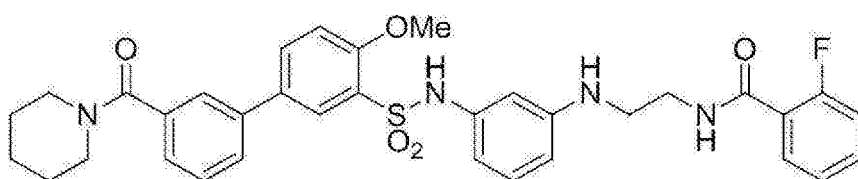
[0471] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-4-メトキシ-3'-（ピロリジン-1-カルボニル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド 二塩酸塩（19.9 mg）を実施例1と同様にして、3-クロロチオフェン-2-カルボン酸（5.7 mg）でアミド化し、3-クロロ-N-（2-（（3-（4-メトキシ-3'-（ピロリジン-1-カルボニル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）チオフェン-2-カルボキサミド（15.9 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸

エチル)を用いた。

[0472] 実施例 90

2-フルオロ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0473] [化154]

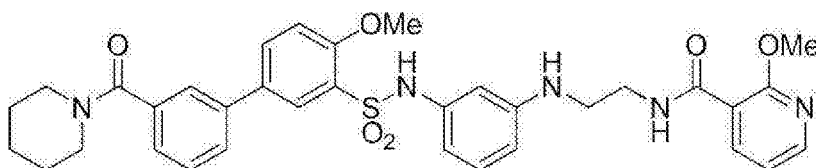


[0474] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (20.4 mg) を実施例 1 と同様にして、2-フルオロ安息香酸 (4.9 mg) でアミド化し、2-フルオロ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (14.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0) を用いた。

[0475] 実施例 91

2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ニコチンアミド

[0476] [化155]



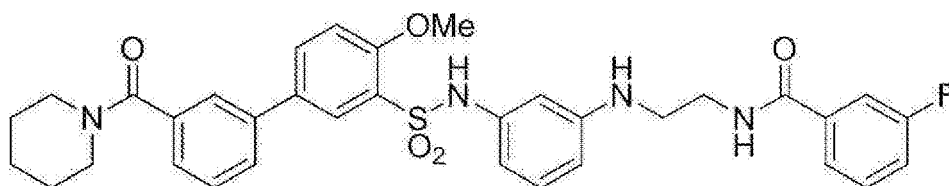
[0477] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-

スルホンアミド 二塩酸塩 (20.4 mg) を実施例 1 と同様にして、2-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (5.4 mg) でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ニコチンアミド (16.7 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0478] 実施例 9 2

3-フルオロ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0479] [化156]

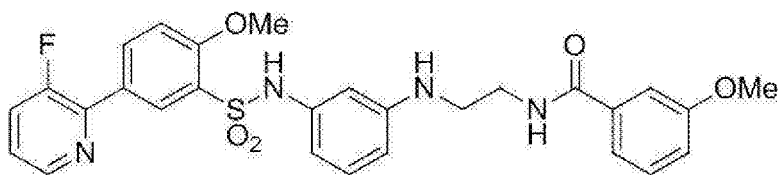


[0480] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩 (20.4 mg) を実施例 1 と同様にして、3-フルオロ安息香酸 (4.9 mg) でアミド化し、3-フルオロ-N-(2-((3-(4-メトキシ-3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (17.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0) を用いた。

[0481] 実施例 9 3

N-(2-((3-(5-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド

[0482] [化157]

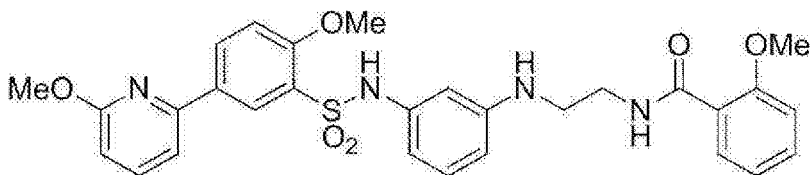


[0483] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-5-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩 (16.7 mg) を実施例1と同様にして、m-アニス酸 (5.5 mg) でアミド化し、N-(2-((3-(5-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシフェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド (12.2 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1→1/0) を用いた。

[0484] 実施例94

2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0485] [化158]

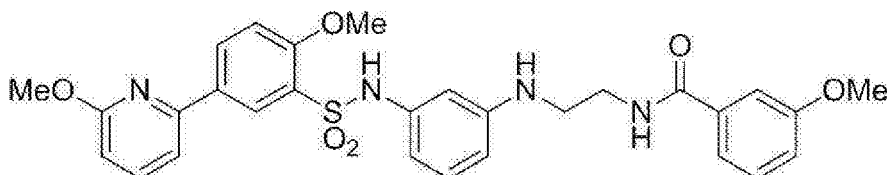


[0486] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (27.0 mg) を実施例1と同様にして、o-アニス酸 (9.6 mg) でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (28.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1) を用いた。

[0487] 実施例 9 5

3-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0488] [化159]

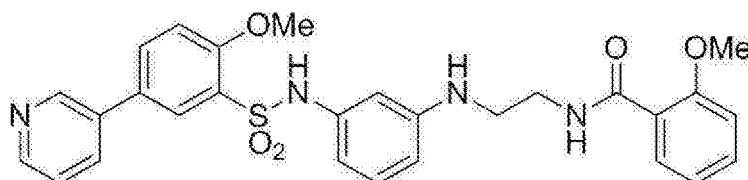


[0489] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (27.0 mg) を実施例 1 と同様にして、m-アニス酸 (9.6 mg) でアミド化し、3-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (32.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1) を用いた。

[0490] 実施例 9 6

2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0491] [化160]



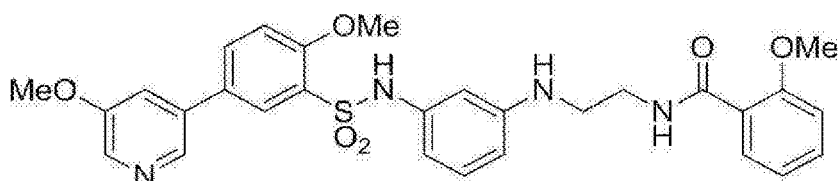
[0492] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (14.0 mg) を実施例 1 と同様にして、o-アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (13.

5 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／クロロホルム＝9／1）を用いた。

[0493] 実施例 9 7

2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0494] [化161]

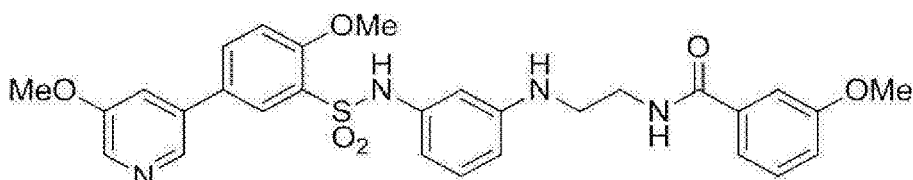


[0495] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (17.0 mg) を実施例 1 と同様にして、o-アニス酸 (6.1 mg) でアミド化し、2-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド (19.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0496] 実施例 9 8

3-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド

[0497] [化162]



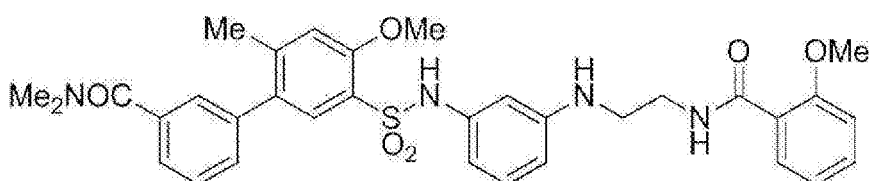
[0498] N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (17.0 mg) を実施例 1 と同様にして、m-アニス酸 (6.1 mg) でアミド化

し、3-メトキシ-N-(2-((3-(2-メトキシ-5-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)ベンズアミド(18.3mg)を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)を用いた。

[0499] 実施例 99

4'-メトキシ-5'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N,2'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0500] [化163]

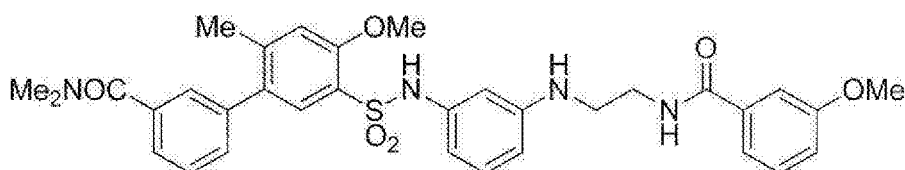


[0501] 5'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N,2'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩(19.4mg)を実施例1と同様にして、o-アニス酸(5.3mg)でアミド化し、4'-メトキシ-5'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N,2'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(9.3mg)を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)を用いた。

[0502] 実施例 100

4'-メトキシ-5'-(N-(3-((2-(3-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N,2'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0503] [化164]

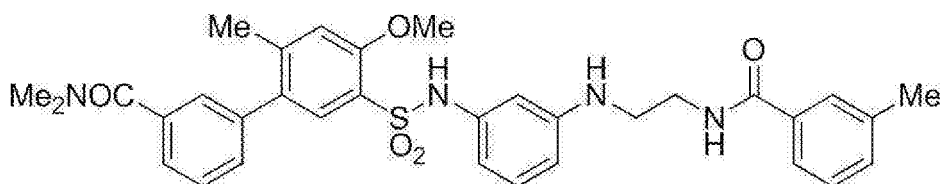


[0504] 5' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (27.0 mg) を実施例 1 と同様に、m-アニス酸 (7.5 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - 5' - (N - (3 - ((2 - (3 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 2' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (19.5 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0505] 実施例 101

4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - 5' - (N - (3 - ((2 - (3 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0506] [化165]



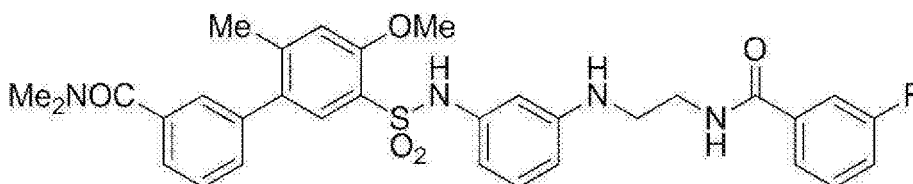
[0507] 5' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例 1 と同様に、3-トルイル酸 (4.8 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - 5' - (N - (3 - ((2 - (3 - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (16.6 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0508] 実施例 102

5' - (N - (3 - ((2 - (3 - フルオロベンズアミド) エチル) アミノ

) フェニル) スルファモイル) -4'-メトキシ-N, N, 2'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド

[0509] [化166]

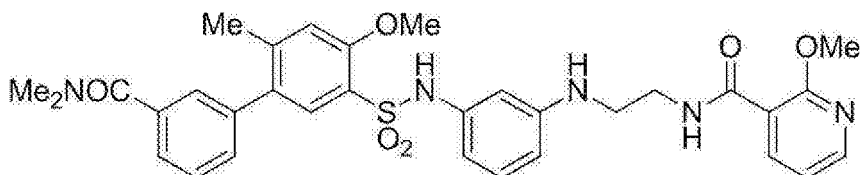


[0510] 5' - (N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メトキシ-N, N, 2'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例1と同様にして、3-フルオロ安息香酸 (4.9 mg) でアミド化し、5' - (N - (3 - ((2 - (3-フルオロベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メトキシ-N, N, 2'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド (22.0 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0511] 実施例103

N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) -4-メトキシ-6-メチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) -2-メトキシニコチンアミド

[0512] [化167]



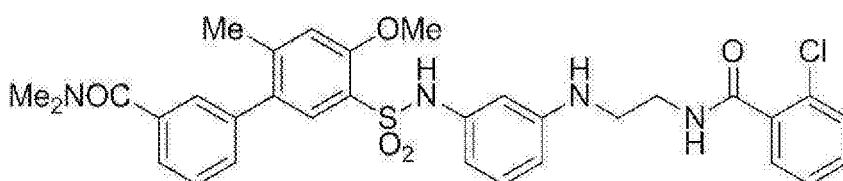
[0513] 5' - (N - (3 - ((2-アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) -4'-メトキシ-N, N, 2'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例1と同様にして、2-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (5.4 mg) でアミド化し、N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) -4-メトキシ-

シー 6-メチル- [1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル)-2-メトキシニコチンアミド (21.1 mg) を得た。ただし、精製には、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/酢酸エチル=1/1) を用いた。

[0514] 実施例 104

5'-(N-(3-((2-(2-クロロベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N,2'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0515] [化168]



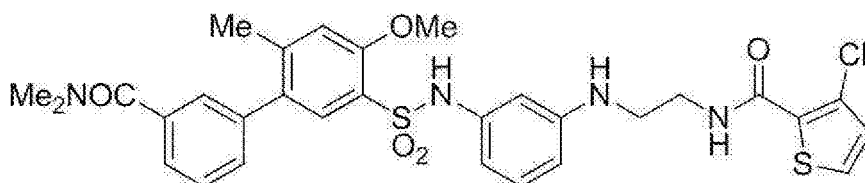
[0516] 5'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N,2'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例 1 と同様にして、2-クロロ安息香酸 (5.5 mg) でアミド化し、5'-(N-(3-((2-(2-クロロベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N,2'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (17.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0517] 実施例 105

3-クロロ-N-(2-((3-(3'-(ジメチルカルバモイル)-4-メトキシ-6-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド)フェニル)アミノ)エチル)チオフェン-2-カルボキサミド

[0518]

[化169]

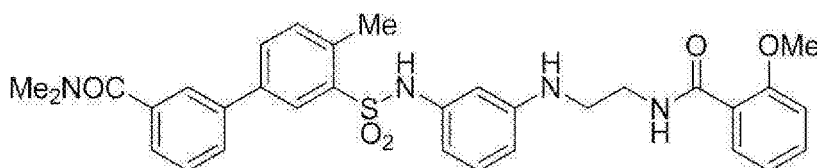


[0519] 5' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N, 2' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例 1 と同様にして、3 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 (5.7 mg) でアミド化し、3 - クロロ - N - (2 - ((3 - (3' - (ジメチルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 6 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イルスルホンアミド) フェニル) アミノ) エチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (20.4 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0520] 実施例 106

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 4' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0521] [化170]



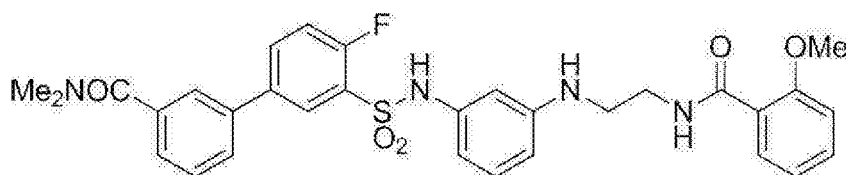
[0522] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 4' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (18.4 mg) を実施例 1 と同様にして、o - アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N, 4' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (20.3 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0523] 実施例 107

4'-フルオロ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0524] [化171]

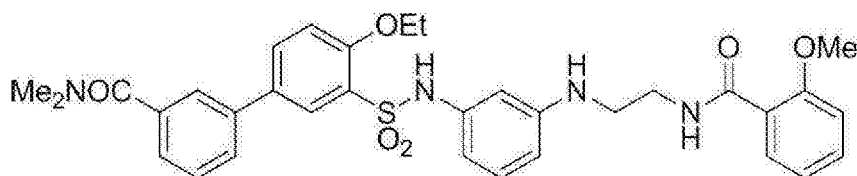


[0525] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-フルオロ-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (18.5 mg) を実施例 1 と同様にして、o-アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、4'-フルオロ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (20.1 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0526] 実施例 108

4'-エトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0527] [化172]



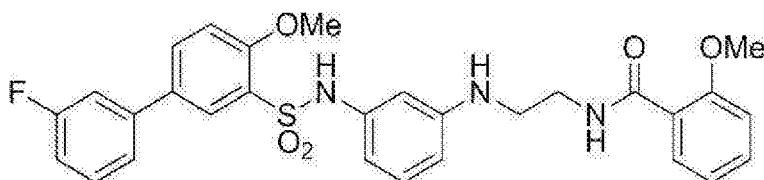
[0528] 3'-(N-(3-((2-アミノエチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-エトキシ-N,N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例 1 と同様にして

、*o*-アニス酸（5.3 mg）でアミド化し、4'-エトキシ-3'-（N-（3-（（2-（2-メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（15.5 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）を用いた。

[0529] 実施例 109

N-（2-（（3-（3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド

[0530] [化173]



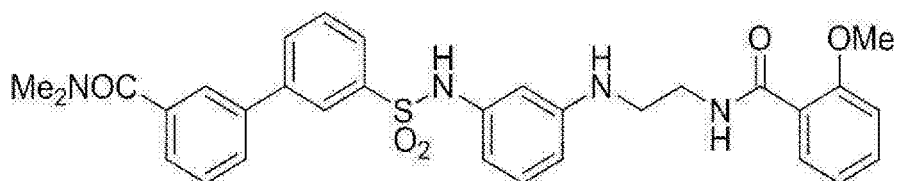
[0531] N-（3-（（2-アミノエチル）アミノ）フェニル）-3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 二塩酸塩（26.9 mg）を実施例 1 と同様にして、*o*-アニス酸（8.4 mg）でアミド化し、N-（2-（（3-（3'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルスルホンアミド）フェニル）アミノ）エチル）-2-メトキシベンズアミド（13.0 mg）を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム）を用いた。

[0532] 実施例 110

3'-（N-（3-（（2-（2-メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

[0533]

[化174]

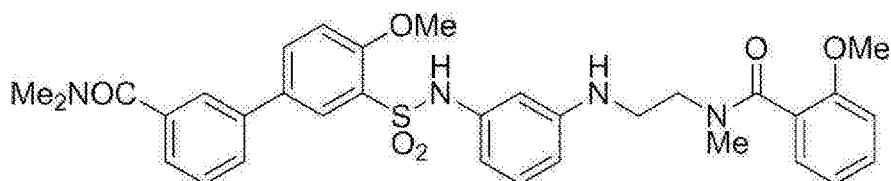


[0534] 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (17.9 mg) を実施例1と同様にして、*o*-アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (16.9 mg) を得た。ただし、精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) を用いた。

[0535] 実施例111

4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシ - N - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

[0536] [化175]



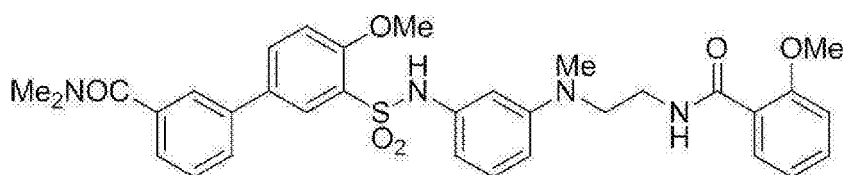
[0537] 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - 3' - (N - (3 - ((2 - メチルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩 (19.4 mg) を実施例1と同様にして、*o*-アニス酸 (5.3 mg) でアミド化し、4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシ - N - メチルベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド (19.3 mg) を得た。ただし、精製には、分取薄層クロマトグラフィー (溶出液: アンモニア飽和クロロホルム)

ム／メタノール＝５０／１）を用いた。

[0538] 実施例 112

４’－メトキシ－３’－（Ｎ－（３－（（２－（２－メトキシベンズアミド）エチル）（メチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルー［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

[0539] [化176]



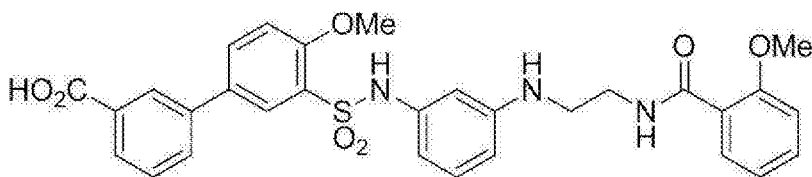
[0540] ４’－メトキシ－３’－（Ｎ－（３－（（２－（２－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルー［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド（１７．２ｍｇ）のアセトニトリル（１．０ｍＬ）溶液に３７％ホルマリン水溶液（０．０３５ｍＬ）、酢酸（０．００７ｍＬ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（８．２ｍｇ）を加え、室温で２日間攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶出液：アンモニア飽和クロロホルム／メタノール＝８０／１）で精製し、４’－メトキシ－３’－（Ｎ－（３－（（２－（２－メトキシベンズアミド）エチル）（メチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルー［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド（１２．８ｍｇ）を得た。

[0541] 実施例 113

４’－メトキシ－３’－（Ｎ－（３－（（２－（２－メトキシベンズアミド）エチル）アミノ）フェニル）スルファモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボン酸

[0542]

[化177]



[0543] (1) メチル 3' - (N - (3 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレートに10%塩化水素 - メタノール (6.0 mL) 溶液を加え、50℃で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、メチル 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート 二塩酸塩 (356 mg) を得た。

(2) メチル 3' - (N - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート 二塩酸塩 (178 mg) のジクロロメタン (4.0 mL) 懸濁液にo-アニス酸 (51.7 mg)、トリエチルアミン (0.155 mL) およびBOP試薬 (164 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン = 2/1 → 1/0) で精製し、メチル 4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (176 mg) を得た。

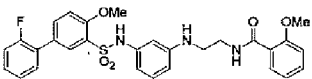
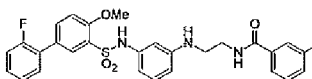
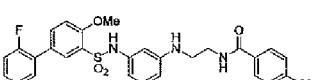
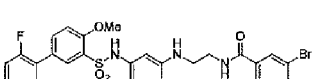
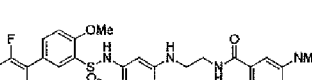
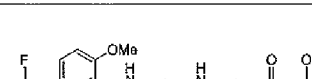
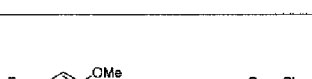
(3) メチル 4' - メトキシ - 3' - (N - (3 - ((2 - (2 - メトキシベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (176 mg) のメタノール (3.0 mL) 懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.900 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。この反応液に、1N塩酸を加え、クロロホルム

で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、4'-メトキシ-3'-(N-(3-((2-(2-メトキシベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(161mg)を得た。

[0544] 表9から表24に実施例化合物の構造式および物性データを示す。

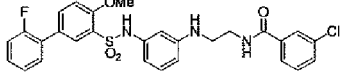
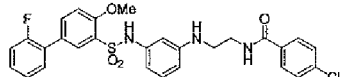
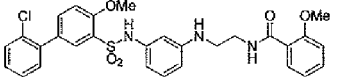
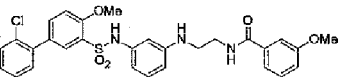
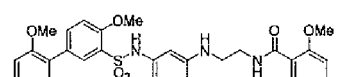
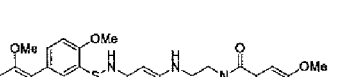
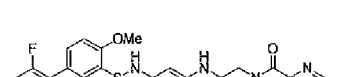
[0545]

[表9]

実施例番号	構造	ESI-MS (M+H) ⁺	¹ H-NMR ケミカルシフト (400MHz, CDCl ₃)
1		550	δ 3.31 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62-3.65 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.48 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.86 (1H, brs), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.18 (4H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.44 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.68 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.08-8.16 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
2		550	δ 3.31 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.62-3.65 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.31-6.36 (4H, m), 6.50 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.88 (1H, brs), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.68 (1H, td, J = 9.2, 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.8 Hz)
3		550	δ 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.59-3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (1H, brs), 6.32-6.48 (3H, m), 6.49 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.88-6.90 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J = 4.8, 0.8 Hz)
4		628	δ 3.29-3.32 (2H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.18 (1H, brs), 6.30-6.35 (2H, m), 6.50 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, brs), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04-7.18 (3H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.69 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.02-8.03 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 4.2 Hz)
5		593	δ 1.73 (1H, brs), 2.97 (6H, s), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.32-6.36 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.00-7.18 (4H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.68 (1H, td, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.73-7.75 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.22-8.25 (1H, m)
6		536	δ 3.34 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.59-3.64 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.06 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.58 (1H, brs), 6.77 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, brs), 6.96-7.19 (4H, m), 7.27-7.40 (4H, m), 7.68 (1H, td, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 12.21 (1H, brs)
7		554	δ 3.33 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.09 (1H, brs), 6.32-6.36 (3H, m), 6.49 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.89 (1H, brs), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.39 (5H, m), 7.59 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.68 (1H, td, J = 10.8, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz)

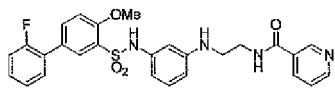
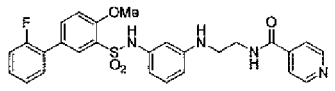
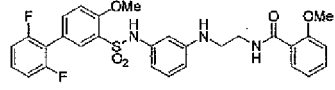
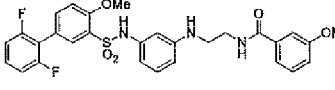
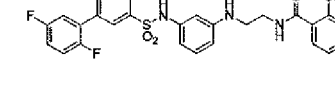
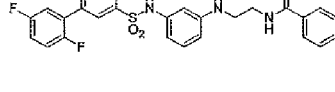
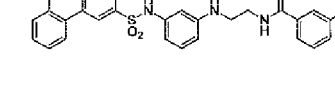
[0546]

[表10]

8		554	δ 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.64 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.09 (1H, brs), 6.30-6.36 (3H, m), 6.52 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, brs), 6.97 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 0.8$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J = 5.6, 1.2$ Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz)
9		554	δ 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.64 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.09 (1H, brs), 6.30-6.36 (3H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.89 (1H, brs), 6.97 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz)
10		566	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.47 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, brs), 6.92-7.10 (4H, m), 7.21-7.26 (3H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.44 (1H, td, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.08-8.12 (1H, m), 8.20 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)
11		566	δ 3.33 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.64-3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.24 (1H, brs), 6.32 (1H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 6.41-6.44 (3H, m), 6.54 (1H, brs), 7.00-7.06 (2H, m), 7.24-7.35 (7H, m), 7.63 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.2$ Hz), 7.67 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 0.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
12		562	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61-3.65 (2H, m), 3.81 (6H, s), 4.08 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.47-6.48 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.90-7.10 (6H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.44 (1H, td, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 8.06-8.13 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)
13		562	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61-3.65 (2H, m), 3.83 (6H, s), 4.08 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.33-6.36 (3H, m), 6.47-6.49 (1H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 6.92-7.08 (5H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz)
14		521	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 4.06 (3H, s), 6.33-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, td, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.2$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.85 (1H, td, $J = 9.6, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.20-8.28 (1H, m), 8.52 (1H, ddd, $J = 4.0, 1.6, 0.8$ Hz)

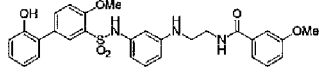
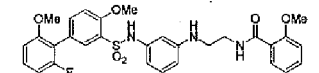
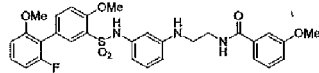
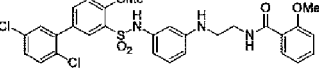
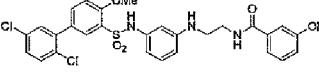
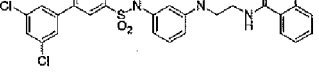
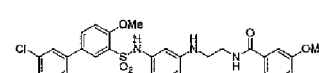
[0547]

[表11]

15		521	δ 3.34 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.30-6.36 (2H, m), 6.41-6.50 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.68 (1H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.02-8.05 (2H, m), 8.71 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)
16		521	δ 3.34 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.66 (2H, m), 4.02 (1H, brs), 4.06 (3H, s), 6.29 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.46-6.53 (1H, m), 6.56 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.52-7.53 (2H, m), 7.68 (1H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, t, $J = 0.8$ Hz), 8.68-8.70 (2H, m)
17		568	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.30-6.36 (2H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84 (1H, brs), 6.89-7.00 (3H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.58 (1H, dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.06-8.14 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)
18		568	δ 3.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.65 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.15 (1H, brs), 6.30-6.35 (2H, m), 6.37-6.43 (1H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.70-7.07 (6H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz)
19		568	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.31-6.37 (2H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.93-6.99 (3H, m), 7.02-7.10 (4H, m), 7.44 (1H, td, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 7.65 (1H, dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)
20		568	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61-3.65 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.37-6.44 (1H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.91 (1H, brs), 6.95-7.07 (5H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.65 (1H, dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz)
21		546	δ 2.91 (3H, s), 3.50-3.53 (2H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.15 (1H, brs), 6.29-6.32 (2H, m), 6.42-6.49 (1H, m), 6.59 (1H, brs), 6.89 (1H, brs), 6.94-7.13 (4H, m), 7.13-7.14 (1H, m), 7.26-7.28 (5H, m), 7.45 (1H, td, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)

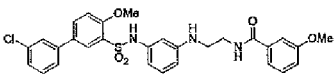
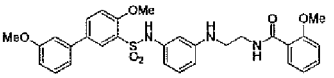
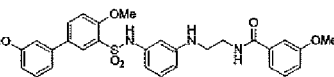
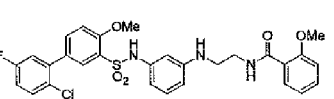
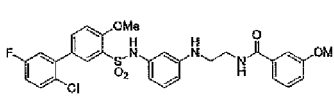
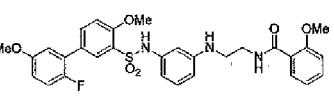
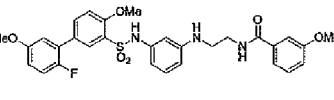
[0548]

[表12]

22		548	δ 3.28 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.66-3.70 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 6.17 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.23 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.52-6.59 (1H, m), 6.66 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.85 (1H, brs), 6.91-7.09 (5H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
23		580	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.65 (2H, m), 3.82 (6H, s), 4.09 (3H, s), 4.11-4.15 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.47-6.48 (1H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 6.91-7.11 (4H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.44 (1H, td, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz), 8.08-8.15 (1H, m), 8.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz)
24		580	δ 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 3.81 (6H, s), 4.08 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.33-6.36 (3H, m), 6.47-6.49 (1H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 6.90-7.05 (4H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz)
25		600	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.23 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.50 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.93-7.11 (4H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz)
26		600	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 6.29-6.36 (2H, m), 6.37-6.44 (1H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.02-7.05 (2H, m), 7.21-7.33 (6H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
27		600	δ 3.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.28 (1H, brs), 6.31-6.37 (2H, m), 6.45-6.47 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 6.93-7.10 (4H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.06-8.12 (1H, m), 8.17-8.21 (1H, m)
28		600	δ 3.32-3.35 (2H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.18 (1H, brs), 6.31-6.37 (3H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, brs), 6.95-7.08 (3H, m), 7.20-7.35 (6H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

[0549]

[表13]

29		566	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61-3.67 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.18 (1H, brs), 6.32-6.36 (3H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, brs), 6.94-7.07 (3H, m), 7.19-7.37 (6H, m), 7.46 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
30		562	δ 3.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (1H, brs), 6.32-6.36 (2H, m), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84-7.10 (7H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.06-8.12 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)
31		562	δ 3.30 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.59-3.64 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.16 (1H, brs), 6.31-6.35 (2H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.48-6.50 (1H, m), 6.85-7.08 (7H, m), 7.18-7.34 (4H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
32		584	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.33-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.94-6.98 (3H, m), 7.03-7.11 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.20 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)
33		584	δ 3.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.15 (1H, brs), 6.30-6.36 (2H, m), 6.36-6.44 (1H, m), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.85-6.86 (1H, m), 6.94-7.04 (5H, m), 7.06-7.35 (4H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
34		580	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.62-3.66 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.24 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.45-6.49 (1H, m), 6.77-6.85 (3H, m), 6.91-7.11 (5H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.66 (1H, dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.01-8.03 (1H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.10-8.20 (1H, m)
35		580	δ 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.65 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.33-6.35 (2H, m), 6.39-6.46 (1H, brs), 6.50 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 6.91-7.05 (5H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.67 (1H, dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz)

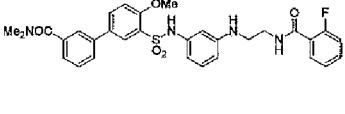
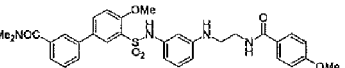
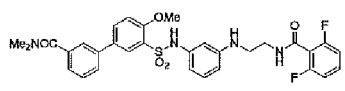
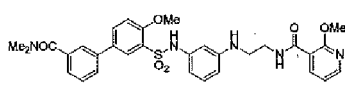
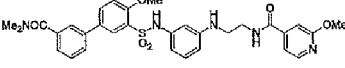
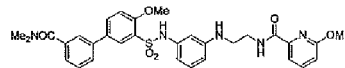
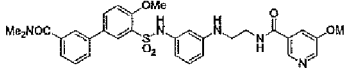
[0550]

[表14]

36		8 2.97 (3H, s), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62-3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.22 (1H, bs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.46-6.48 (1H, m), 6.60-6.62 (1H, m), 6.86 (1H, bs), 6.89-7.09 (5H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, m)
37		8 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.76 (2H, bs), 3.80 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21 (1H, bs), 6.29-6.35 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.63 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 6.80-7.10 (7H, m), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 8.8, 5.2, 1.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
38		8 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.94 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.18 (1H, bs), 6.31-6.35 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.56 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.88-6.96 (4H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06-8.12 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
39		8 2.37 (2H, bs), 2.39 (1H, bs), 3.30-3.32 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.23 (1H, bs), 6.32-6.35 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.03-7.14 (2H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, ddd, J = 9.2, 7.2, 1.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06-8.11 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
40		8 2.98 (3H, bs), 3.12 (3H, bs), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.63-3.67 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.31 (1H, bs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.88 (1H, bs), 6.92-6.97 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.33-7.46 (3H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
41		8 3.02 (3H, bs), 3.13 (3H, bs), 3.21 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.48 (1H, bs), 6.21 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.47 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.87 (1H, bs), 6.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.54-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz)
42		8 2.99 (3H, bs), 3.08 (3H, bs), 3.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.65 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.28 (1H, bs), 6.27 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.47 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.85-6.87 (2H, m), 6.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.43 (5H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz)
592		
547		
603		
603		
603		
607		

[0551]

[表15]

43		591	δ 2.99 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.29 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.64-3.67 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.24 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.02-8.08 (2H, m)
44		603	δ 3.02 (3H, brs), 3.14 (3H, brs), 3.20 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.57-3.62 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.86 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.50 (1H, brs), 6.22 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84-6.95 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.54-7.57 (2H, m), 7.67-7.79 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
45		609	δ 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 3.24-3.26 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.17 (1H, brs), 6.28 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.85-6.97 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.41 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.53-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
46		604	δ 2.99 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.73 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.18-8.25 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)
47		604	δ 3.04 (3H, brs), 3.15 (3H, brs), 3.15-3.17 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.44 (1H, brs), 6.17 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.29 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (3H, m), 7.32 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.55-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.74-7.81 (1H, m), 8.12-8.16 (2H, m)
48		604	δ 2.99 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.31 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.64-3.69 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.33 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.68-7.79 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.07-8.13 (1H, m)
49		604	δ 3.04 (3H, brs), 3.14 (3H, brs), 3.14-3.18 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.56 (1H, brs), 6.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.29 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.54-7.57 (1H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.91-7.97 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

[0552]

[表16]

50		608	δ 2.99 (3H, brs), 3.06 (3H, brs), 3.23-3.27 (2H, m), 3.59-3.64 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.23-4.29 (1H, m), 6.22 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.2 Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, brs), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6$, 3.2 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 7.6$, 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz)
51		608	δ 2.99 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.29-3.31 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.18 (1H, brs), 6.33-6.36 (2H, m), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.90 (1H, brs), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz), 8.00-8.06 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.2 Hz)
52		591	δ 3.04 (3H, brs), 3.15 (3H, brs), 3.15-3.18 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.54 (1H, brs), 6.17 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.4 Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.82 (1H, brs), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12-7.13 (1H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.41-7.61 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
53		609	δ 3.00 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.29 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.63-3.66 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.22 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.16 (4H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
54		609	δ 3.06 (3H, brs), 3.11 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.16 (3H, brs), 3.53-3.57 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.52 (1H, brs), 6.15 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31-7.34 (3H, m), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
55		608	δ 3.00 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.28-3.32 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.17-4.23 (1H, m), 6.33-6.36 (2H, m), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1H, dt, $J = 7.2$, 1.2 Hz), 7.41-7.55 (4H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 7.82 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.07-8.10 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J = 1.2$ Hz)
56		608	δ 2.99 (3H, brs), 3.05 (3H, brs), 3.22-3.24 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.22-4.29 (1H, m), 6.19 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz), 6.50 (1H, brs), 6.85 (1H, brs), 6.93 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (1H, dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.51 (1H, s)

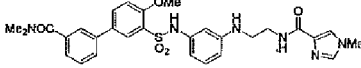
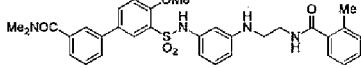
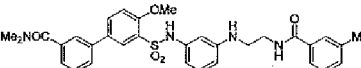
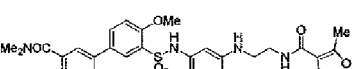
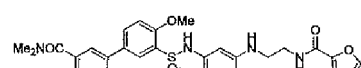
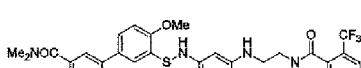
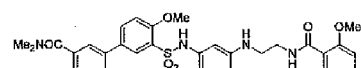
[0553]

[表17]

57		608	δ 2.98 (3H, brs), 3.06 (3H, brs), 3.28 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.69-3.74 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.36-4.41 (1H, m), 6.18 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.28-6.32 (2H, m), 6.45 (1H, brs), 6.87 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.09-8.13 (2H, m), 8.47 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 9.06 (1H, s)
58		608	δ 3.07 (3H, brs), 3.07-3.10 (2H, m), 3.17 (3H, brs), 3.53-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.55-4.61 (1H, m), 6.12 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.29 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.43 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.29-7.31 (1H, m), 7.42 (1H, td, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.57-7.59 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.11 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36-8.42 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)
59		577	δ 3.05 (3H, brs), 3.07-3.17 (5H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.22-4.29 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.48-6.51 (2H, m), 6.86 (1H, brs), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.33 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
60		593	δ 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.24 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.57-3.61 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.31-4.38 (1H, m), 6.28 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.44-6.46 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
61		613	δ 3.06 (3H, brs), 3.12-3.16 (2H, m), 3.16 (3H, brs), 3.50-3.54 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.49 (1H, brs), 6.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.82 (1H, brs), 6.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
62		613	δ 3.00 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.29-3.32 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.32-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, brs), 6.93-6.98 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (1H, brs), 7.33-7.35 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
63		577	δ 2.99 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.23-3.26 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.29 (1H, brs), 6.31-6.40 (3H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

[0554]

[表18]

64		577	δ 2.99 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.23-3.27 (2H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.43 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.94-6.98 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
65		587	δ 2.35 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 3.21-3.24 (2H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.39 (1H, brs), 6.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.45-6.47 (1H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
66		587	δ 2.34 (3H, s), 3.02 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.19-3.22 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.47 (1H, brs), 6.22 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, brs), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.58 (4H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
67		577	δ 2.55 (3H, s), 3.03 (3H, brs), 3.14 (3H, brs), 3.14-3.19 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.53 (1H, brs), 6.19 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 6.45-6.46 (2H, m), 6.81-6.83 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.55-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)
68		577	δ 2.38 (3H, s), 3.00 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.24-3.28 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.24 (1H, brs), 6.30-6.35 (2H, m), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.64-6.71 (1H, m), 6.88 (1H, brs), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
69		641	δ 2.98 (3H, brs), 3.06 (3H, brs), 3.20-3.25 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.26 (1H, brs), 6.27 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.74-6.79 (1H, m), 6.87 (1H, brs), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
70		621	δ 2.98 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 3.27-3.29 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.47 (1H, brs), 6.49-6.55 (1H, m), 6.66-6.72 (2H, m), 6.86 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

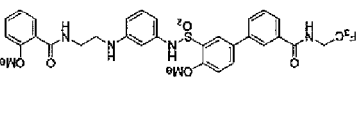
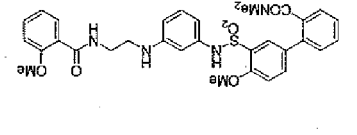
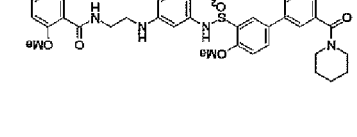
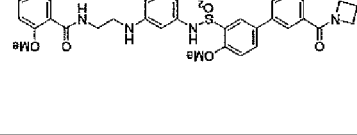
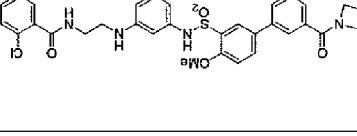
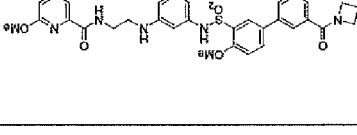
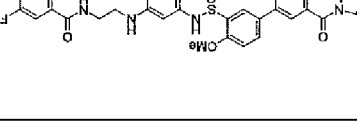
[0555]

[表19]

71		598	δ 2.99 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 3.34-3.38 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.07-4.11 (2H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 6.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.39 (1H, brs), 6.81 (1H, brs), 6.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, brs)
72		598	δ 3.07 (3H, brs), 3.07-3.11 (2H, m), 3.18 (3H, brs), 3.54-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.63 (1H, brs), 6.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.44 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.81 (1H, brs), 6.91 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.10 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.19-8.20 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m)
73		589	δ 3.01 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.24-3.28 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.22-4.33 (1H, m), 6.30-6.35 (2H, m), 6.46-6.48 (2H, m), 6.87 (1H, brs), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.09-8.12 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
74		619	δ 3.22-3.25 (2H, m), 3.47-3.51 (2H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92-3.95 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 6.26 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 6.46-6.48 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 7.85-7.87 (2H, m), 7.98 (1H, brs), 8.06-8.12 (3H, m)
75		629	δ 1.85-1.89 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.40-3.44 (2H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.38 (1H, brs), 6.32-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09-8.15 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
76		645	δ 1.52 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.36 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, brs), 6.91-6.95 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.32-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz)
77		647	δ 3.03-3.13 (3H, m), 3.30-3.49 (7H, m), 3.64-3.73 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, brs), 6.32-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.35-7.52 (5H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09-8.16 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz)

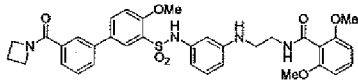
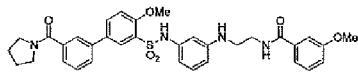
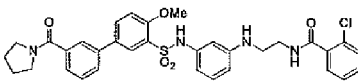
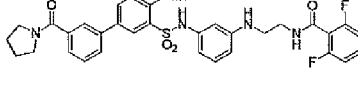
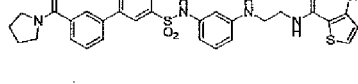
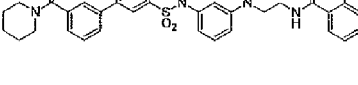
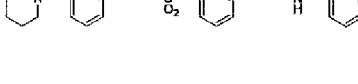
[0556]

[表20]

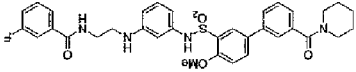
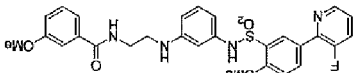
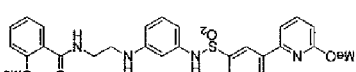
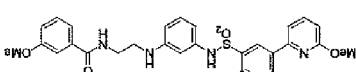
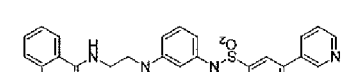
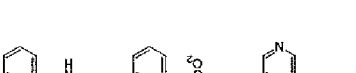
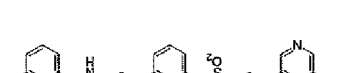
78		δ 3.24 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.53-3.64 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 4.25-4.31 (1H, m), 6.29-6.34 (2H, m), 6.44-6.48 (1H, m), 6.85 (1H, bs), 6.91-7.07 (5H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.74 (1H, m), 8.06-8.13 (3H, m) Hz
79		δ 1.55 (6H, s), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.38 (1H, bs), 6.30-6.36 (2H, m), 6.46 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, bs), 6.91-7.02 (4H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
80		δ 1.52-1.68 (6H, bs), 3.10 (1H, bs), 3.28-3.35 (4H, m), 3.63-3.72 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.29 (1H, bs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.46-6.49 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
81		δ 2.32-3.36 (2H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.21-4.31 (5H, m), 6.31 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.47 (1H, t, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08-8.13 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)
82		δ 2.05-2.11 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.54-3.64 (6H, m), 4.07 (3H, s), 4.17-4.24 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.50-6.53 (1H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.74-6.78 (1H, m), 6.88 (1H, bs), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz)
83		δ 2.11-2.18 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.59-3.67 (6H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 6.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.48 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.66-6.72 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 7.90 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.01-8.07 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m)
84		δ 2.09-2.13 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.59-3.65 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.35 (1H, bs), 6.22 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.68-6.76 (1H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.13-7.31 (2H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz)

[0557]

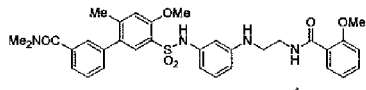
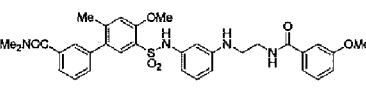
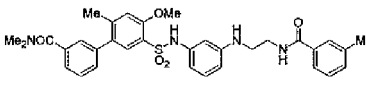
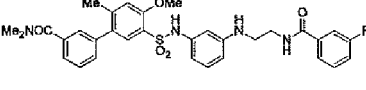
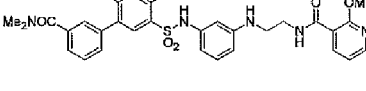
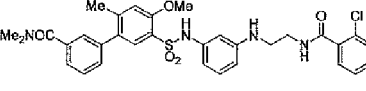
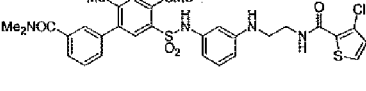
[表21]

85		645	δ 2.04-2.11 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.51-3.62 (6H, m), 3.63 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.28 (1H, brs), 6.14-6.18 (1H, m), 6.28 (2H, m), 6.43-6.51 (3H, m), 6.83-6.90 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
86		629	δ 1.90-2.01 (4H, m), 3.22 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.45-3.48 (2H, m), 3.61-3.67 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.40-4.49 (1H, m), 6.19 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.82 (1H, brs), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.41-7.43 (3H, m), 7.54-7.55 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 8.12-8.13 (1H, m)
87		633	δ 1.86-1.97 (4H, m), 3.28 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.40-3.44 (2H, m), 3.62-3.66 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.30 (1H, brs), 6.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, brs), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.32 (3H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
88		635	δ 1.87-1.98 (4H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.41-3.44 (2H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.27 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.85-7.00 (5H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.42 (3H, m), 7.54 (1H, dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
89		639	δ 1.87-1.98 (4H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.41-3.45 (2H, m), 3.63-3.67 (4H, m), 4.07 (3H, s), 4.23 (1H, brs), 6.32-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.90-6.98 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
90		631	δ 1.53-1.68 (6H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.64-3.71 (4H, m), 4.07 (3H, s), 4.25 (1H, brs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.84 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 8.02-8.08 (2H, m)
91		644	δ 1.52-1.68 (6H, m), 3.29-3.51 (4H, m), 3.64-3.72 (4H, m), 3.98 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.50 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.89 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.41 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)

[0558]

92	 δ 1.56-1.71 (6H, m), 3.10-3.19 (6H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.51 (1H, brs), 6.17 (1H, dd, J = 8.0, 12 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.44 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.82 (1H, brs), 6.92 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.15-8.16 (1H, m)	631
93	 δ 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.53-3.61 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.28-6.33 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.02 (1H, ddd, J = 8.4, 6.4, 1.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.31 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 8.15 (1H, ddd, J = 8.8, 6.4, 1.2 Hz), 8.41 (1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 2.0, 1.2 Hz)	551
94	 δ 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.25-4.32 (1H, m), 6.33 (2H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.49 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 4.0 Hz), 8.05-8.11 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz)	563
95	 δ 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.59-3.63 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.26-4.32 (1H, m), 6.32-6.34 (2H, m), 6.46-6.47 (1H, dd, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.01 (1H, ddd, J = 8.0, 2.8, 0.8 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 3.6 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz)	563
96	 δ 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.63-3.67 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.29-4.37 (1H, m), 6.33-6.36 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.93-6.98 (3H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05-8.14 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.74 (1H, s)	533
97	 δ 3.28-3.31 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.29-4.37 (1H, m), 6.32-6.37 (2H, m), 6.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06-8.12 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz)	563
98	 δ 3.29-3.32 (2H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.18-4.25 (1H, m), 6.31-6.36 (2H, m), 6.50 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.56-6.64 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.8 Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz)	563

[表23]

99		617	δ 2.27 (3H, s), 2.98 (3H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.29-3.33 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.31 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.47 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.81 (1H, brs), 6.86 (1H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.47 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.08-8.14 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)
100		617	δ 2.26 (3H, s), 3.04 (3H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.20-3.23 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.52 (1H, brs), 6.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.81 (1H, brs), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.4, 0.8$ Hz), 7.25-7.41 (8H, m), 7.76 (1H, s)
101		601	δ 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.03 (3H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.20-3.23 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.46 (1H, brs), 6.22 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.80 (1H, brs), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.30-7.41 (6H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s)
102		605	δ 2.26 (3H, s), 3.06 (3H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.15-3.18 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.52 (1H, brs), 6.16 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.80 (1H, brs), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.29-7.44 (5H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.79 (1H, s)
103		618	δ 2.27 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.29-3.33 (2H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.27 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.49 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.82 (1H, brs), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.14-8.22 (1H, m), 8.27 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)
104		621	δ 2.27 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.01 (3H, brs), 3.21-3.31 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.29 (1H, brs), 6.25 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.48 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, brs), 6.86 (1H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.25-7.42 (7H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.72 (1H, s)
105		627	δ 2.27 (3H, s), 3.00 (3H, brs), 3.11 (3H, brs), 3.29-3.33 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.20 (1H, brs), 6.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.47 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, brs), 6.87 (1H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.25-7.27 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.70 (1H, s)

[0560]

[表24]

106		δ 2.68 (3H, s), 2.99 (3H, bs), 3.13 (3H, bs), 3.23-3.27 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.38 (1H, bs), 6.31-6.35 (2H, m), 6.36 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.61 (1H, bs), 6.93-6.99 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 8.08-8.16 (1H, m)
107		δ 2.99 (3H, bs), 3.13 (3H, bs), 3.28-3.32 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.39 (1H, bs), 6.37-6.41 (2H, m), 6.46 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.78 (1H, bs), 6.93-7.01 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.21-7.24 (1H, m), 7.38 (1H, dt, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J=7.6, 4.4, 2.4$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=6.8, 2.4$ Hz), 8.08-8.16 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz)
108		δ 1.60 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.98 (3H, bs), 3.12 (3H, bs), 3.28-3.32 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=8.0, 1.6$ Hz), 6.32 (1H, bs), 6.32 (1H, bs), 6.49 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.80 (1H, bs), 6.92-6.98 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.33 (1H, dt, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.39-7.46 (2H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 8.05 (1H, dt, $J=2.4$ Hz), 8.08-8.16 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz)
109		δ 3.28-3.32 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.25 (1H, bs), 6.31-6.36 (2H, m), 6.45-6.47 (1H, m), 6.83-7.10 (6H, m), 7.17 (1H, dt, $J=10.9, 2.4$ Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, dt, $J=2.4$ Hz), 8.06-8.17 (1H, m), 8.18-8.22 (1H, m)
573		δ 2.98 (3H, bs), 3.14 (3H, bs), 3.26-3.31 (2H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.41 (2H, dt, $J=7.6$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.50-6.57 (1H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.36-7.51 (6H, m), 7.69 (1H, dt, $J=7.6$ Hz), 7.77 (1H, dt, $J=8.0$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.10-8.17 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz)
617		δ 2.78 (3H, s), 2.99 (3H, bs), 3.06-3.11 (5H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.31-6.37 (3H, m), 6.47 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.85-6.99 (4H, m), 7.07 (1H, dt, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m)
617		δ 2.92 (3H, s), 2.97 (3H, bs), 3.11 (3H, bs), 3.48-3.51 (2H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.36 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 6.58 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.88 (1H, bs), 6.89 (1H, dt, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.99-8.04 (1H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz)

O X 2 R に対する作動活性評価

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株であるCHO細胞にNAFTール

シフェラーゼ遺伝子およびOX2R遺伝子をそれぞれ恒常的に発現させた細

胞株 (CHOX2R) を樹立した。それらの細胞をそれぞれ96ウェルプレートに10000個/ウェルで撒き、5%FBS添加DMEM培地で48時間培養した。それらの細胞をFura2AM (最終濃度40 μ M)、HEPESバッファー (HEPES Buffer containing 20 mM HEPES、115 mM NaCl、5.4 mM KCl、0.8 mM MgCl₂、1.8 mM CaCl₂、13.8 mM D-グルコース、2.5 mM プロベネシド酸および0.1%BSA) で溶解し、37℃で60分蛍光標識した。洗浄後、HEPESバッファー (75 μ L) を加え、被験化合物溶液 (25 μ L) を添加し、FDSS3000 (浜松ホトニクス) で蛍光強度変化を測定した。なお、被験化合物はDMSOに溶解し (DMSOの最終濃度は1%)、最終濃度0.1 μ M、1.0 μ M、10 μ MとなるようにHEPESバッファーで希釈した。表25から表29に各化合物の作動活性値を示した。

[0562]

[表25]

実施例番号	Response(10 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(0.1 μ M (%))
1	57	21	<5
2	67	27	<5
3	50	11	<5
4	17	<5	<5
5	23	<5	<5
6	7	<5	<5
7	145	62	10
8	46	9	<5
9	<5	<5	<5
10	41	<5	<5
11	23	17	<5
12	73	44	<5
13	99	64	<5
14	8	<5	<5
15	6	<5	<5
16	<5	<5	<5
17	182	18	<5
18	151	13	<5
19	143	8	<5
20	180	13	<5
21	11	<5	<5
22	21	15	<5
23	<5	<5	<5
24	<5	<5	<5
25	38	7	<5
26	29	5	<5
27	<5	<5	<5
28	<5	<5	<5
29	73	16	<5
31	103	67	6
32	75	26	<5
33	93	31	<5

[0563]

[表26]

実施例番号	Response(10 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(0.1 μ M (%))
34	123	64	13
35	127	68	13
36	68	11	<5
37	163	102	16
38	113	37	8
39	102	27	<5
40	74	74	35
41	115	107	70
42	114	103	65
43	94	55	<5
44	94	28	<5
45	98	80	<5
46	91	89	18
47	82	89	14
48	84	91	44
49	88	84	9
50	76	71	<5
51	87	9	<5
52	64	79	40
53	66	89	46
54	126	168	33
55	122	144	23
56	122	22	<5
57	87	9	<5
58	119	130	<5
59	64	<5	<5
60	75	43	<5
61	69	18	<5
62	94	92	71
63	82	81	<5
64	72	68	<5
65	74	96	74

[0564]

[表27]

実施例番号	Response(10 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(0.1 μ M (%))
66	67	88	97
67	76	96	55
68	74	86	42
69	111	123	67
70	85	105	34
71	80	39	<5
72	88	16	<5
73	98	90	45
74	92	51	<5
75	76	87	49
76	98	95	24
77	82	91	42
78	49	33	<5
79	34	18	<5
80	91	91	37
81	98	98	75
82	74	51	<5
83	71	10	<5
84	70	58	7
85	90	90	19
86	81	89	10
87	80	90	42
88	86	100	76
89	97	96	93
90	88	68	51
91	80	90	42
92	94	92	27
93	73	33	<5
94	22	<5	<5
95	30	<5	<5
96	88	61	<5
97	37	12	<5

[0565]

[表28]

実施例番号	Response(10 μ M (%))	Response(1.0 μ M (%))	Response(0.1 μ M (%))
98	91	22	<5
102	85	83	61
103	80	93	77
104	86	88	67
105	79	84	78
106	39	27	<5
107	82	79	65
108	82	81	44
109	47	46	13
110	28	<5	<5
112	139	131	<5

[0566] (ここで、表25から表28のResponseとは、オレキシナーAをフルアゴニスト(作動活性の最大値:100%)として、それぞれ10 μ M、1.0 μ M、0.1 μ Mで被験化合物を評価した際の作動活性値をオレキシナーAの作動活性値で割った値を示す。)

[0567]

[表29]

実施例番号	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)
29	0.8	54
40	0.05	74
41	0.033	57
42	0.031	90
43	0.3	94
44	1.047	94
45	0.115	100
46	0.1	94
48	0.36	87
51	3.277	87
52	0.783	84
53	1.149	87
54	0.63	94
62	0.102	99
65	0.8	85
66	0.023	98
73	0.182	98
75	0.077	87
81	0.365	85
96	0.268	88
オレキシナーA	0.001	100

[0568] (ここで、表29のE_{max}とは、オレキシナーAをフルアゴニスト(作動活性の最大値:100%)として、換算した値を示す。)

表25から表29の結果から明らかな通り、本発明の化合物は、OX2Rへの作動活性を有することが示された。

産業上の利用可能性

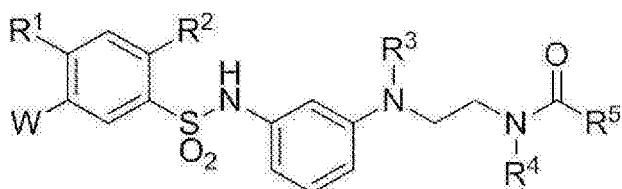
[0569] 本発明化合物は、オレキシナー作動活性を示し、ナルコレプシーの治療または予防剤として有用である。

本出願は、日本国で2013年12月12日に出願された特願2013-257523を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]

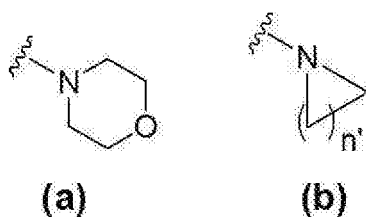


(I)

[式中、

R^1 は水素原子、炭素数1から4のアルキルまたはハロゲンを表し、
 R^2 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ （ここで、 R^{2a} は水素原子、炭素数1から6のアルキルまたは炭素数3から8のシクロアルキルを表し、 R^{2b} は水素原子、炭素数1から6のアルキルまたは炭素数3から8のシクロアルキルを表す。）、一般式 (a) または (b) を表し、

[化2]

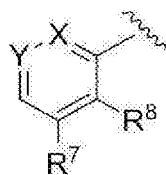
(ここで、 n' は1から4の整数を表す。)

R^3 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、
 R^4 は水素原子または炭素数1から4のアルキルを表し、
 R^5 はアリールまたはヘテロアリールを表し（ここで、アリールまたはヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^6 で置換されてもよい。）、
 R^6 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-O$

CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ を表し、 R^{6b} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ を表す。）を表し、

Wは一般式（I I）：

[化3]



(II)

（ここで、

R^7 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

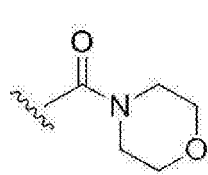
R^8 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

Xは $-\text{N}=\text{}$ または $-\text{CR}^9=\text{}$ を表し、

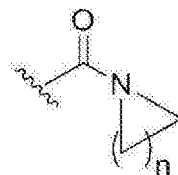
Yは $-\text{N}=\text{}$ または $-\text{CR}^9=\text{}$ を表し、

R^9 は水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、一般式（I I I）または（I V）：

[化4]



(III)



(IV)

（ここで、 n は1から4の整数を表す。）を表し、

XおよびYが $-CR^9=$ を表すとき、 R^9 は同一でも異なってもよく、

R^{10} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表し、

R^{11} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OMe$ を表す。)を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[請求項2]

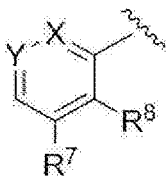
R^1 が、水素原子または炭素数1から4のアルキルであり、

R^2 が水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンであり、

R^6 が、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は、炭素数1から4のアルキルを表し、 R^{6b} は、炭素数1から4のアルキルを表す。）であり、

Wが、一般式 (I I) :

[化5]



(II)

(ここで、

R^7 は、水素原子、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

R^8 は、水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のアルコキシまたはハロゲンを表し、

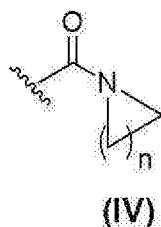
Xは、 $-CR^9=$ または $-N=$ を表し、

Yは、 $-CR^9=$ または $-N=$ を表し、

R^9 は、水素原子、炭素数1から4のアルキル、炭素数1から4のア

ルコキシ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ または一般式(IV)：

[化6]



(ここで、 n は1から4の整数である。)を表し、

R^{10} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ を表し、

R^{11} は水素原子、炭素数1から4のアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ を表す。)である、

請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。